

**PROTOCOLO CLÍNICO PARA O TRATAMENTO DO PACIENTE COM  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA/DOENÇA DO NEURÔNIO  
MOTOR: GUIA TERAPÊUTICO**

**ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA  
(ABrELA)**

**ORGANIZADORAS**

**CRISTINA SALVIONI / ADRIANA LEICO ODA**

Copyright © 2021 by Pulso Editorial Ltda. ME  
Avenida Anchieta, 885 (Jardim Nova América)  
São José dos Campos – SP.  
CEP 12242-280 - Telefone/Fax: (12) 3942-1302  
e-mail: atendimento@pulsoeditorial.com.br  
home-page: <http://www.pulsoeditorial.com.br>

Impresso no Brasil/*Printed in Brazil*, com depósito legal na Biblioteca Nacional  
conforme Decreto no. 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

Todos os direitos reservados – É proibida a reprodução total ou parcial de qualquer parte desta edição. A violação dos direitos de autor (Lei no 5.988/73) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

**Editor responsável:** Vicente José Assencio Ferreira

**Diagramação:** Alexandre Marinho Vicente

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Protocolo clínico para o tratamento do paciente  
com esclerose lateral amiotrófica/doença do  
neurônio motor : guia terapêutico / organização  
Cristina Salvioni , Adriana Leico Oda. --  
São José dos Campos, SP : Associação Brasileira  
de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrEla) :  
Pulso Editorial, 2021.

Vários colaboradores.  
ISBN 978-65-88606-04-9

1. Esclerose lateral amiotrófica 2. Protocolos  
médicos I. Salvioni, Cristina. II. Oda, Adriana Leico.

21-78380

CDD-616.83  
NLM-WL-360

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Esclerose lateral amiotrófica : Medicina 616.83  
Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA)  
Rua Botucatu, 395/397 – V. Clementino  
São Paulo – SP – 04023-061  
Fone/fax: (11) 5579-2668 Fone: (11) 5579-4902  
E-mail: [abrela@abrela.org.br](mailto:abrela@abrela.org.br)  
Site: [www.abrela.org.br](http://www.abrela.org.br)



# ORGANIZADORES

## **CRISTINA C. S. SALVIONI**

Nutricionista. Doutora e Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Pesquisadora e Responsável pela Nutrição no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Vice-Presidente da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA).

Sócia Proprietária da NeuroVitali – Atendimento Especializado em Neurologia.

## **ADRIANA LEICO ODA**

Fonoaudióloga. Doutora e Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Pesquisadora e Responsável pela Fonoaudiologia no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Presidente da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA).

Sócia Proprietária da NeuroQualis – Clínica, Ensino e Pesquisa e NeuroVitali – Atendimento Especializado em Neurologia.



# COLABORADORES

## **ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA**

Neurologista. Pós Doutor pela Columbia University e Doutor em Neurologia pela Unifesp-EPM.

Responsável pelo Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

## **ADRIANA LEICO ODA**

Fonoaudióloga. Doutora e Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Pesquisadora e Responsável pela Fonoaudiologia no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Presidente da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA).

Sócia Proprietária da NeuroQualis – Clínica, Ensino e Pesquisa e NeuroVitali – Atendimento Especializado em Neurologia.

## **ANA LÚCIA YAEKO DA SILVA SANTOS**

Fisioterapeuta. Doutoranda em Neurociências e Cognição pela Universidade Federal do ABC e Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Fisioterapeuta no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

## **ANTONIO GERALDO DE ABREU FILHO**

Psicólogo. Psicanalista, Mestre pelo Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Doutor pelo setor de neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Membro efetivo do Departamento Formação em Psicanálise do Instituto Sedes Sapientiae, docente dos cursos: Fundamentos da Psicaná-



lise e sua Prática Clínica (Sedes Sapientiae); Formação em Psicanálise do Centro de Estudos Psicanalíticos (CEP) e de Teorias e Técnicas para Cuidados Integrativos da UNIFESP.

Psicólogo voluntário da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA).

### **BRUNA LOURENÇO DA SILVA**

Fisioterapeuta. Especialista em Acupuntura/Medicina Tradicional Chinesa – Brasil. Aprimoramento em Acupuntura pela Academy of Chinese Medical Sciences – China.

### **CRISTINA C. S. SALVIONI**

Nutricionista. Doutora e Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Pesquisadora e Responsável pela Nutrição no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Vice-Presidente da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA).

Sócia Proprietária da NeuroVitali – Atendimento Especializado em Neurologia.

### **DANIEL ANTUNES ALVENO**

Fisioterapeuta. Doutorando em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Mestre em Ciências da Reabilitação pela Universidade de São Paulo (USP).

Fisioterapeuta responsável pelo setor de cuidados paliativos do Hospital São Paulo- HU UNIFESP. Tutor da Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência – UNIFESP.

### **KÁTIA REGINA WERNECK DE AVELLAR**

Odontóloga. Especialização em Odontopediatria pela UNISA-SP. Especialização Saúde Coletiva e da Família pela FUNDECTO / USP e Especializando em (OPNE) Odontologia para Paciente com necessidades especiais – FUNDECTO / USP.

Responsável Técnica UBS/Jardim Cliper - Prefeitura de SP/ASF e Cirurgiã Dentista de Paciente com Necessidades Especiais (CEO - Centro de Especialidades Odontológicas) - Prefeitura de SP/ASF

Odontóloga voluntária no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

### **IGOR BRAGA FARIAS**

Neurologista. Especialista em Doenças Neuromusculares, colaborador do Amb Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

### **MARCO ANTONIO ORSINI NEVES**

Neurologista. Pós Doutorado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Coordenador do Programa de Mestrado em Neurologia da Universidade de Vassouras.

Professor da Escola de Medicina - Universidade Iguçu.

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

### **MARCO ANTONIO TROCCOLI CHIEIA**

Neurologista. Mestrado em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Médico responsável pelo ambulatório de ELA/DNM da UNIFESP.

Membro do Conselho da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica – ABrELA.

### **PAULO ROGÉRIO DE OLIVEIRA**

Terapeuta Ocupacional. Pós-Graduado em Terapia da Mão e Reabilitação Neurológica do Membro Superior- UFSCar. Pós-Graduado em Tecnologia Assistiva - FCMMG.

Terapeuta Ocupacional responsável pela terapia ocupacional no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo.

Proprietário da clínica TOTER- Terapia Ocupacional, Tecnologia e reabilitação

Conselheiro da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA).

**PAULO VICTOR SGOBBI DE SOUZA**

Neurologista. Especialista em Doenças Neuromusculares, Preceptor do Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

**SILVANA AMANDA DO CARMO FERREIRA**

Fisioterapeuta. Especialista em doenças Neuromusculares pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Fisioterapeuta no Centro de Estudos sobre Genoma Humano e Células Tronco na Universidade de São Paulo (USP).

Fisioterapeuta na empresa NeuroQualis – Clínica, Ensino e Pesquisa em Saúde e Educação Ltda.

Fisioterapeuta na empresa de Home Care NeuroVitali – Atendimento Especializado em Neurologia.

**WLADIMIR BOCCA VIEIRA DE REZENDE PINTO**

Neurologista. Doutorando em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Mestre em Neurologia pela mesma instituição.

Médico colaborador no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da UNIFESP.

Vice-Presidente do Conselho da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA).







# APRESENTAÇÃO

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são, originariamente, documentos oficiais do Ministério da Saúde, voltados ao SUS (Sistema Único de Saúde) e são redigidos, com o objetivo de formalizar os critérios para o diagnóstico e tratamento farmacológico e não farmacológico de uma determinada doença; bem como mecanismos de controle clínico e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS, de acordo com os recursos disponíveis.

Em relação à Esclerose Lateral Amiotrófica/Doença do Neurônio Motor (ELA/DNM), foram formalizados alguns PCDTs, a saber:

- Portaria nº 496/SAS/MS, de 23 de dezembro de 2009.
- Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009.
- Portaria SAS/MS nº 1151, de 11 de novembro de 2015.
- Portaria nº 13, de 13 de agosto de 2020.

Em sua proposta original, os PCDTs devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se trata, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha.

Com base no último PCDT divulgado pelo Ministério da Saúde, no qual a Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA) participou da construção do documento; apresentamos uma versão ainda mais completa, com a formulação das recomendações sobre diagnóstico, diagnóstico diferencial e intervenções farmacológicas e não farmacológicas voltadas ao paciente com diagnóstico de ELA/DNM.

A ideia de documentar tal conteúdo visa orientar o profissional a direcionar seu raciocínio clínico, servindo como material de apoio e de consulta a todos os profissionais da área de saúde, de maneira que o estabelecimento das condutas seja ainda mais apropriado e assertivo, dentro do contexto de cada fase e considerando sempre as particularidades de cada paciente.

O presente documento foi elaborado, com o embasamento científico necessário aliado à expertise dos profissionais que compõem o Corpo Diretivo e Consultivo da Associação e às mais de duas décadas de experiência da ABrELA.

Com tantos anos de experiência, foi possível aprender que mesmo em se tratando de uma doença incurável como a ELA/DNM, muitas vezes, a diferença no prognóstico não se faz com medicamentos. Estudos atuais apontam que o trabalho integrado da equipe aumenta não somente a sobrevivência, mas principalmente dá qualidade à vida dos pacientes. Assim, buscamos neste livro mostrar a importância da integração entre todas as áreas, mantendo o paciente no centro da tomada de decisões, atuante em todas as fases de evolução da doença.

A prática diária com os pacientes, seus familiares e cuidadores nos fez entender a valiosa importância do momento presente: pequenos gestos, toques e olhares leva a uma vida feliz a despeito de qualquer limitação.

Que este material sirva como diretriz para todos os profissionais de saúde que tocarem a vida dos pacientes com ELA/DNM. A eles devemos um agradecimento especial por nos fazer acreditar que é possível, mesmo quando há indicações do contrário e pela possibilidade de registrar e transmitir o nosso aprendizado.

**Cristina Salvioni e Adriana Leico Oda**



# SUMÁRIO


1. Esclerose Lateral Amiotrófica/Doença do Neurônio Motor .....	16
1.1. Definição e Classificação Internacional de Doenças (CID) .....	16
1.2. Neurônio Motor Superior e Neurônio Motor Inferior .....	16
1.3. Epidemiologia .....	19
1.4. Etiopatogenia .....	19
1.5. Quadro clínico - Diferentes Fenótipos da DNM (Variantes) .....	21
1.6. Formas Clínicas .....	26
1.6.1. ELA esporádica (SALS) .....	26
1.6.2. ELA – Familiar (FALS) .....	26
1.6.3. ELA associada ao gene VAPB (ELA tipo 8) .....	28
1.6.4. ELA/DFT-ELA associada ao gene C9orf72 .....	29
1.6.5. ELA associada ao gene FUS (ELA tipo 6) .....	29
1.6.6. ELA associada ao gene SOD1 (ELA tipo 1) .....	29
1.6.7. ELA juvenil e formas de início precoce .....	30
2. Diagnóstico da ELA Esporádica e Familiar .....	32
2.1 Diagnóstico Clínico .....	32
2.2. Exames complementares .....	34
2.3 Diagnóstico Diferencial .....	36
3. Escalas de Funcionalidade/ Progressão da doença .....	42
3.1. Escala de funcionalidade do paciente com ELA: <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating - Revised</i> (ALSFRS-R) .....	42
3.2. Escala de estadiamento do King's College .....	44
4. Tratamento .....	46
4.1 Tratamento medicamentoso .....	46
4.1.1. Específico – modificadores da doença .....	47

4.1.1.1. Riluzol .....	47
4.1.1.2. Edaravone .....	48
4.1.1.3. Associação de Fenilbutirato com Ácido Tauroursodeóxicólico (AMX0035) .....	48
4.1.2. Específico – Não modificadores da doença .....	49
4.1.2.1. Metilcobalamina .....	49
4.1.2.2. TUDCA em monoterapia ou associado ao Riluzol ...	49
4.1.2.3. Terapias imunossupressoras .....	50
4.1.2.4. Terapias celulares .....	50
4.1.2.5. Terapêuticas baseadas em modalidades genéticas ..	50
4.1.2.6. Agentes anabólicos esteroidais .....	51
4.1.3. Tratamento sintomático .....	51
4.1.4. Anestésicos .....	56
4.2 Fármacos contra-indicados ao paciente com ELA/DNM .....	56
5. Tratamento não medicamentoso .....	59
5.1. Acometimento respiratório .....	59
5.1.1. Avaliação respiratória .....	60
5.1.2. Manejo das secreções .....	60
5.1.3. Técnicas de vibrocompressão .....	62
5.1.4. Aspiração .....	62
5.1.5. Auxílio mecânico à tosse .....	62
5.1.6. Gerenciamento interdisciplinar da secreção .....	64
5.2. Manobras de expansão pulmonar .....	64
5.2.1. Técnica de empilhamento de ar e insuflação passiva com reanimador manual (Ambu) .....	65
5.3. Ventilação mecânica .....	66
5.3.1. Não invasiva .....	66
5.3.2. Extubação .....	69
5.4. Traqueostomia .....	69
5.4.1. Ventilação mecânica invasiva .....	70
5.5. Disfagia .....	71



5.5.1. Avaliação clínica e exames complementares .....	72
5.5.2. Terapia fonoaudiológica .....	73
5.5.2.1. Exercícios .....	74
5.5.2.2. Adaptação de consistências .....	75
5.5.2.3. Manobras .....	76
5.6. Suporte nutricional .....	77
5.6.1. Recomendação energética .....	79
5.6.2. Recomendação de macro e micronutriente .....	80
5.6.3. Recomendação hídrica .....	81
5.6.4. Nutracêuticos/suplementos dietéticos .....	82
5.6.4.1. Coenzima Q10 .....	82
5.6.4.2. Curcumina .....	82
5.6.4.3. Creatina .....	83
5.6.4.4. L-Serina .....	84
5.6.4.5. Aminoácidos de cadeia ramificada .....	84
5.7. Via alternativa de alimentação .....	85
5.7.1. Gastrostomia Endoscópica Percutânea (GEP) .....	85
5.7.2. Critérios de indicação da Gastrostomia Endoscópica Percutânea .....	87
5.7.3. Contra indicação e complicações da GEP .....	88
5.7.4. Terapia nutricional enteral .....	89
5.8. Suporte de mobilidade e acessibilidade .....	90
5.8.1. Exercícios fisioterapêuticos .....	91
5.8.2. Autonomia, independência e adaptações .....	96
5.8.3. Criação de adaptações para potencialização de funções ..	97
5.8.4. Órteses de posicionamento e funcionais .....	98
5.8.5. Prescrição de cadeiras de rodas e sistema de adequação postural (SAP) .....	100
5.8.5.1. Cadeira de rodas reclinável .....	100
5.8.5.2. Cadeira de rodas com sistema Tilt .....	101
5.8.5.3. Cadeira de rodas motorizada .....	102
5.8.5.4. Análise ergonômica e uso de ergonomia para melhoria de funções .....	103

5.9. Medicina Tradicional Chinesa .....	103
5.10. Suporte de comunicação .....	104
5.10.1. Exercícios voltados para disartria, disфонia e respiração ...	105
5.10.2. Sistema de comunicação alternativa/ Tecnologia Assistiva	106
5.11. Cognição .....	109
5.12. Cuidados de enfermagem .....	114
5.13. Odontologia .....	115
5.14. Psicologia: cuidados com o paciente, seus familiares e cuidadores .....	118
5.15. Diretivas antecipadas .....	120
5.16. Suporte interdisciplinar especializado .....	122
6. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA) .....	130
Quadro 6.1. Missão, visão e Valores da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA) .....	131
Quem a ABrELA atende? .....	131
Contatos da ABrELA: .....	134
Referências .....	135



**SEÇÃO 1:**

**APRESENTAÇÃO DA ESCLEROSE  
LATERAL AMIOTRÓFICA/DOENÇA DO  
NEURÔNIO MOTOR**

WLADIMIR BOCCA VIEIRA DE REZENDE PINTO

PAULO VICTOR SGOBBI DE SOUZA

IGOR BRAGA FARIAS

MARCO ANTONIO ORSINI NEVES

MARCO ANTONIO TROCCOLI CHIEIA

ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA

## 1. Esclerose Lateral Amiotrófica/Doença do Neurônio Motor

### 1.1. Definição e Classificação Internacional de Doenças (CID)

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) representa a forma mais comum de Doença do Neurônio Motor (DNM) de início na faixa etária do adulto, representando a terceira forma mais comum de doença neurodegenerativa no adulto e no idoso <sup>1</sup>. A ELA origina quadro clínico progressivo e irreversível de fraqueza muscular apendicular, axial e das musculaturas bulbar e ventilatória, causando tetraparesia, disfonia, disfagia e perda da capacidade ventilatória <sup>2,3</sup>.

Há expectativa de vida em média de dois a cinco anos após o início dos sintomas. Contudo, cerca de 10-20% dos casos, possui sobrevida com os sintomas motores acima de cinco anos. Ao redor de 5-10% dos afetados apresentam evolução lenta, com mais de dez anos de sintomas motores da doença, em grande parte das vezes em contextos de formas genéticas específicas da ELA familiar, ELA juvenil e da ELA de início precoce <sup>2,4-6</sup>.

Apesar de ter sido considerada historicamente uma condição neurológica puramente motora, atualmente é bem estabelecido que o comprometimento neurodegenerativo não se restringe à esfera motora, podendo se associar a disfunção executiva isolada ou a síndromes demenciais (em especial à demência frontotemporal), a sinais de parkinsonismo e a outras complicações neurológicas e multissistêmicas <sup>7,8</sup>.

A ELA, pertencendo ao Grupo de DNM, acompanha o seguinte código, pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10):

- G12.2 Doença do neurônio motor

### 1.2. Neurônio Motor Superior e Neurônio Motor Inferior

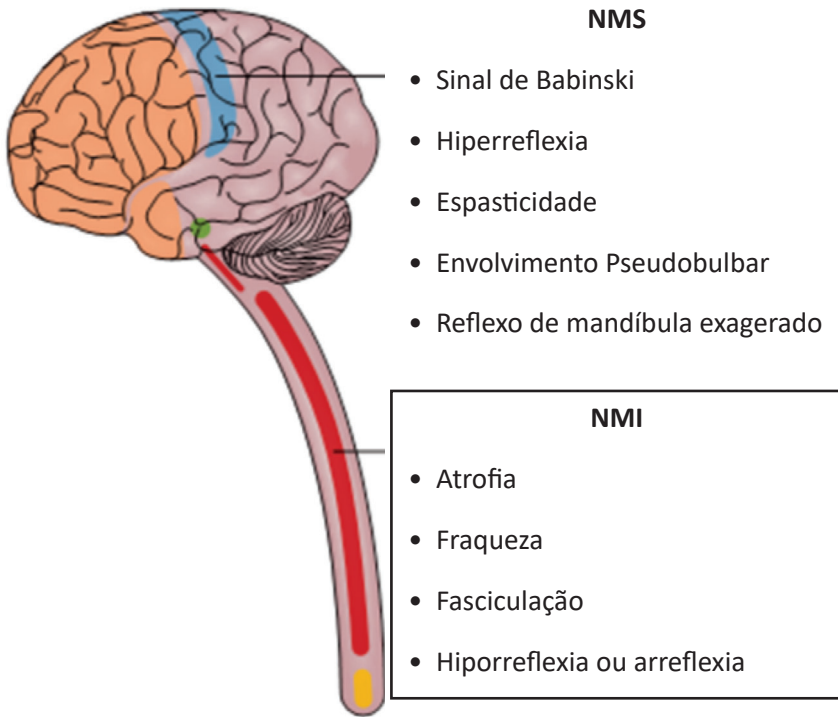
Dois tipos de neurônios motores sofrem comprometimento degenerativo na ELA: os neurônios motores superiores (NMS) ou primeiro neurônio motor (células piramidais gigantes de Betz), os quais estão localizados na área 4 motora no giro pré-central no lobo frontal; e os neurônios motores inferiores (NMI) ou segundo neurônio motor (alfa-motoneurônio), que estão



localizados nos núcleos motores dos nervos cranianos, tronco encefálico e no corno anterior da medula espinal <sup>1,6</sup>.

Os NMS regulam a atividade dos NMI, através do envio de mensagens químicas (neurotransmissores). A ativação dos NMI permite a contração dos músculos voluntários do corpo em cada um dos segmentos inervados: (i) no tronco encefálico ocorre ativação dos músculos da face e da musculatura bulbar; (ii) na medula espinal. Os NMI na medula espinal ativam todos os outros músculos voluntários do corpo, tais como aqueles dos membros (superiores e inferiores), tronco, pescoço, bem como do diafragma<sup>1</sup>.

O diagnóstico clínico é baseado na presença de sinais e sintomas indicativos dos sítios topográficos iniciais (neurônios motores superiores, neurônios motores inferiores no tronco cerebral e espinais). O comprometimento é caracterizado pela presença de sinais e sintomas característicos, sendo que na ELA a ocorrência combinada simultânea ou em momentos distintos da evolução clínica de sinais de disfunção do NMS e do NMI é necessária e característica desta condição. A disfunção do NMS é evidenciada por ocorrência de fraqueza muscular (monoparesia, paraparesia ou tetraparesia), reflexos osteotendíneos vivos ou exaltados (hiperreflexia patológica), hipertonia espástica e a presença de sinais patológicos de liberação piramidal (incluindo o sinal de Babinski e sucedâneos) e o clônus aquileu ou patelar. A disfunção do NMI é evidenciada nos segmentos espinais por fraqueza muscular, amiotrofia, tendência à redução do tônus muscular, miofasciculações e no caso dos segmentos do tronco encefálico por disfagia, disartrofonía, fraqueza facial e fasciculações e atrofia da língua <sup>1,9</sup>.



**Figura 1.1.** Sítios topográficos de envolvimento na ELA.

**Azul** - neurônios motores superiores no córtex motor primário e **Vermelho** – neurônios motores inferiores no bulbo espinal são os preferencialmente afetados. **Laranja** - neurônios no córtex fronto-temporal, no entanto, também são frequentemente envolvidos; o fenótipo resultante será a demência frontotemporal. **Verde** - neurônios motores oculares. **Amarelo** - neurônios motores vesicoretais, raros e acontece principalmente em estágios avançados.

**Fonte:** Swinner B, Robberrecht W <sup>10</sup>. *The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis*, 2014. Modificado por Cristina Salvioni.

### 1.3. Epidemiologia

Embora a ELA/DNM seja considerada uma doença de incidência rara, com estimativa de dois casos para 100.000 pessoas/ano, ela origina grave impacto sobre os serviços em Saúde e ao paciente, sua família e cuidadores <sup>1,11</sup>. A distribuição da ELA é global, acometendo tanto homens quanto

mulheres, contudo há agregados familiares e regiões com maior prevalência de tal condição clínica e de alguns dos seus subtipos, como no contexto do complexo Demência Frontotemporal-ELA-Parkinsonismo na ilha de Guam e na península do Kii, no Japão. Há em tais contextos fatores de susceptibilidade genética individual e familiares que interagem com aspectos ambientais e ocupacionais que atuam como fatores desencadeantes ou gatilhos do processo neurodegenerativo <sup>1,7</sup>.

Verifica-se globalmente discreta desproporção masculina em relação ao sexo feminino em uma relação de 3:2 e a população caucasiana sendo mais frequentemente acometida que a latino-americana e negra. Sua incidência na população é muito variável, dependendo do contexto étnico e faixa etária avaliados, sendo observada entre 0.73 a 1.9 casos novos para cada 100.000 habitantes. A maior parte dos casos apresenta seu início sintomático motor ou cognitivo-comportamental entre os 45 e os 65 anos de idade, apesar de cerca de 10-15% dos casos ocorrerem em indivíduos com menos de 40 anos. A forma esporádica (sem contexto familiar ou hereditário estabelecido) representa cerca de 90-95% de todos os casos da doença, enquanto casos familiares (com base genética hereditária monogênica ou poligênica) representam entre 5-10% de todos os casos na prática clínica <sup>6,7,12</sup>.

#### 1.4. Etiopatogenia

A base etiopatogênica associada à ELA ainda não é completamente compreendida em todos seus aspectos, assim como sua base fisiopatológica. Trabalhos epidemiológicos, modelos animais e correlações a partir de relatos de casos têm permitido concluir que a doença se desenvolve em indivíduos predispostos (com a presença de algum fator genético individual ou familiar) e a sua expressão clínica estaria relacionada com a exposição destes indivíduos a fatores de gatilho (*triggers*) para o desencadeamento do processo de degeneração do motoneurônio, incluindo exposição a agentes tóxicos endógenos ou ambientais/exógenos (como metais pesados, radiação, pesticidas, organofosforados e neurotoxinas excitotóxicas, como a BMAA/beta-metil-amino-L-alanina relacionada à conhecida forma neurodegenerativa de Guam), ocupacional (trabalhadores rurais), e atividade física extenuante e de alto desempenho (maratona, ultra-maratona) ou de alto risco (esportes de alto desempenho, atividades relacionadas a traumas crânio-encefálicos de repetição) <sup>7,8,13-17</sup>.

É possível estabelecer boa correlação entre os períodos da história natural da ELA e aspectos fisiopatológicos e da progressão do processo neurodegenerativo, estabelecendo-se fundamentalmente três períodos distintos em relação à função motora: (i) período pré-clínico, sem alterações funcionais e motoras, apenas com potenciais modificações detectáveis em biomarcadores genéticos de predisposição; (ii) período pré-clínico, com alterações em biomarcadores de neuroimagem e bioquímico-moleculares, com perda de função motora lenta, discreta e ainda assintomática em decorrência do processo de longa evolução de reinervação crônica; e (iii) período clínico sintomático, a partir do qual o processo de reinervação é suplantado pela taxa de denervação aguda e crônica com perda progressiva de unidades motoras e origem dos sintomas e sinais característicos da doença<sup>13,18</sup>.

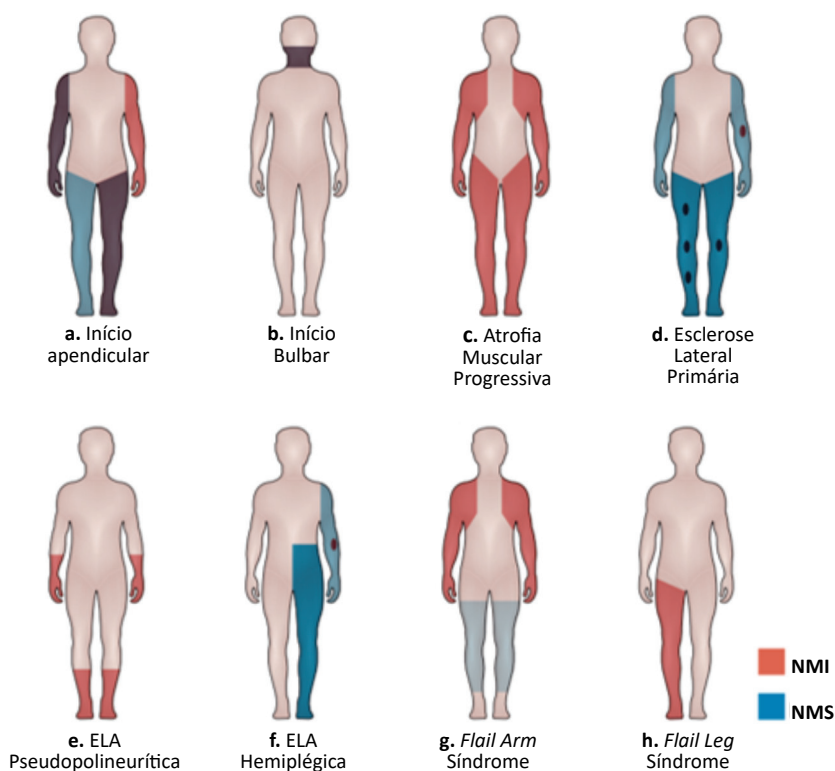
Acredita-se que a maioria dos casos de ELA sejam familiares ou esporádicos e decorram da interação entre fatores de predisposição genética (individuais ou familiares) em interação com diferentes fatores de risco ou de gatilhos (*triggers*) ambientais. Contudo, espera-se que nos casos com base monogênica familiar previamente estabelecida exista relativo encurtamento ao processo de múltiplas etapas para o desenvolvimento da ELA<sup>16,19–23</sup>.

Os principais mecanismos fisiopatológicos estabelecidos para a degeneração do neurônio motor (superior e inferior) na ELA esporádica e familiar incluem: (i) disfunção mitocondrial primária ou secundária; (ii) indução de apoptose neuronal (incluindo o papel potencial de fatores neurotróficos neuronais e gliais); (iii) estresse oxidativo e desequilíbrio entre mecanismos pró-oxidativos e anti-oxidativos com formação de espécies reativas de oxigênio; (iv) hiperativação microglial e de mecanismos pró-inflamatórios celulares e humorais; (v) processamento aberrante de RNA e disfunções secundárias relacionadas; (vi) disfunção dos transportes axonais anterógrado e retrógrado; (vii) formação de agregados protéicos anormais com potencial citotóxico; (viii) disfunção dos mecanismos de angiogênese; (ix) disfunção do sistema de ubiquitina-proteossomo; (x) excitotoxicidade glutamatérgica astrocitária; (xi) distúrbios de autofagia neuronal; (xii) disfunção direta de transportadores neuronais, canais iônicos e de receptores transmembrana; (xiii) perda da estrutura e da conformação do citoesqueleto, de filamentos intermediários e do neurofilamento; (xiv) lesão direta ao material genético neuronal e glial; e (xv) tráfego anormal endossomal e de vesículas<sup>7,17,24–28</sup>.



## 1.5. Quadro clínico - Diferentes Fenótipos da DNM (Variantes)

A classificação das DNM depende de vários critérios, incluindo síndrome clínica, com predominância de envolvimento dos tipos de neurônios motores, alterações morfológicas, padrão de herança, achados eletrofisiológicos, e anormalidades bioquímicas e de neuroimagem. Reconhecer os diferentes fenótipos de ELA/DNM é fundamental diante de cuidados potencialmente necessários em maior demanda para algumas das formas em relação a outras, assim como diferenças prognósticas e nos riscos de recorrência familiar do quadro e da ocorrência de outras neurodegenerações associadas <sup>29</sup>.



**Figura 1.2.** Padrão de envolvimento motor em diferentes fenótipos de ELA.

A cor **vermelha** indica o envolvimento de NMI; **azul** envolvimento de NMS; o sombreado mais escuro indica um envolvimento mais grave.

**Fonte:** Swinner B, Robberrecht W <sup>10</sup>. *The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis*, 2014. Modificado por Cristina Salvioni.

### a. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) – forma típica

Por representar a forma mais comum das DNM, a designação ELA é frequentemente utilizada de forma indistinta para o conjunto de outras formas de DNM. O envolvimento predominante na ELA típica espinal é da musculatura dos membros ou apendicular (forma espinal), seguindo-se de comprometimento bulbar, e geralmente de caráter e progressão assimétrica. Muitas vezes, precedendo ou seguindo-se a instalação dos sintomas, os pacientes queixam-se de câibras, especialmente nos primeiros meses da doença. Fraqueza muscular, amiotrofia e fasciculações nos membros são os sinais clínicos mais proeminentes e geralmente restritos inicialmente a um dos membros (monomérico), progredindo posteriormente com envolvimento de outros segmentos do mesmo membro ou outros membros. Mais tarde na evolução, são afetadas as funções bulbares e respiratórias. Os nervos encefálicos, que controlam a visão e os movimentos oculares, e os seguimentos sacros inferiores da medula espinal, que controlam os esfíncteres (núcleo de Onufrowicz), são raramente afetados, sendo mais frequentes em estádios tardios e avançados da doença. Formas com início respiratório ou axial, incluindo apresentações com fraqueza cervical e *dropped head syndrome*, podem ser observadas em pacientes com apresentação típica posteriormente em menos de 3-5% dos casos<sup>2,3,29</sup>.

Apesar de classicamente ter sido considerada uma doença puramente motora, a ELA pode originar frequentemente comprometimento cognitivo, comportamental e síndrome demencial com grave declínio funcional. Cerca de 20-30% de todos os casos podem se associar à Demência frontotemporal (ou DFT) (nas variantes comportamental e de afasia primária progressiva não-fluente e semântica), enquanto cerca de 60-70% dos casos apresentam disfunção executiva significativa. O reconhecimento das disfunções cognitivas cresceu especialmente nos últimos dez anos e tem possibilitado a melhor compreensão da fisiopatologia, etiopatogenia e história natural tanto da ELA esporádica e familiar quanto da própria DFT<sup>2,6,7,9</sup>.

Em torno de 50-60% dos pacientes com sobrevida a partir do diagnóstico inferior a 30 meses, e 20-30% com sobrevida sintomática entre 5 e 10 anos. A maior parte dos pacientes apresenta progressão contínua no decorrer dos diferentes estágios clínicos (em média 3-7 meses por estágio

clínico) sem reversão dos mesmos e sem progressão direta entre estágios não-contíguos: 59.3% em estágio 1 (com envolvimento em um segmento regional) progredindo para 2 (com envolvimento de dois segmentos regionais); 54% em estágio 2 progredindo para 3 (com envolvimento de três segmentos); 42.3% em estágio 3 progredindo para 4 (com necessidade de gastrostomia e/ou de suporte ventilatório não-invasivo); 47% em estágio 4 (a e b) progredindo para óbito (Balendra et al., 2015; Chiò et al., 2009). Acredita-se que alguns fatores possam representar possíveis marcadores de pior prognóstico na ELA, como casos com idade de início acima dos 60-65 anos, formas familiares específicas associadas à DFT e/ou a parkinsonismo atípico, contexto de desnutrição energético-protéica, forma com predomínio acentuado de envolvimento do NMI, avaliação laboratorial com cloreto sérico baixo, formas de início bulbar, axial com *dropped head syndrome* ou com insuficiência respiratória precoce <sup>30</sup>.

### **b. Paralisia Bulbar Progressiva (PBP)**

A PBP representa variante da ELA/DNM relacionada ao envolvimento inicial focal e predominante dos neurônios dos núcleos motores dos nervos cranianos bulbares e pontinos, cursando com envolvimento predominante da musculatura de inervação bulbar (com disfagia e disfonia), podendo ocorrer ou não a associação a sinais e sintomas de comprometimento do NMS. Envolvimento moderado da musculatura cervical (especialmente de extensores) pode ser encontrado na evolução com risco de *dropped head syndrome*, além de sinais e sintomas de afeto pseudobulbar. É condição fundamentalmente esporádica, raramente em contexto familiar, e que acomete predominantemente o sexo feminino entre a quinta e sétima décadas de vida. Casos com idade de início precoce e relacionados ou não a surdez neurossensorial, de múltiplos nervos cranianos e a envolvimento proximal dos membros superiores podem ocorrer no contexto da síndrome de Brown-Vialetto-van Laere e na doença de Fazio-Londe, importante doença metabólica hereditária potencialmente tratável e relacionada a disfunções dos transportadores de riboflavina. Casos com envolvimento flácido isolado e predominante do componente facial em relação ao bulbar devem suscitar o diagnóstico diferencial com a doença de Meretoja (amiloidose hereditária associada à gelsolina) <sup>1-3,29</sup>.

### **c. Atrofia Muscular Progressiva (AMP)**

A AMP ou amiotrofia de Duchenne-Duran representa forma rara da ELA associada a comprometimento isolado do NMI, sendo observada em 5% a 10% dos casos de DNM. Manifesta-se clinicamente com fraqueza muscular e amiotrofia assimétrica, miofasciculações, mais frequentemente de início nos membros superiores e distalmente, envolvendo progressivamente de forma consecutiva os membros inferiores e a região bulbar apenas tardiamente. Habitualmente, observa-se a presença de arreflexia, que torna frequente a rota diagnóstica de tais casos como neuropatias axonais ou desmielinizantes. Os principais diagnósticos diferenciais devem incluir neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q tipo 4 e não-5q do adulto, condições com tratamento e prognóstico bastante distintos desta variante da ELA e habitualmente simétricas em relação à AMP <sup>1-3,29</sup>.

### **d. Esclerose Lateral Primária (ELP)**

A ELP resulta de comprometimento neurodegenerativo isolado do NMS e se caracteriza por quadro insidioso, de lenta evolução e progressão, com envolvimento isolado dos axônios dos tratos cortico-bulbar e cortico-espinal. Não há evidência clínica ou neurofisiológica nos estágios iniciais de comprometimento do NMI. Manifestando-se com tetraparesia espástica (frequentemente assimétrica nas fases iniciais e mais simétrica na evolução), com reflexos osteotendíneos exaltados globalmente, sinal de Babinski bilateral, disartrofonía espástica e afeto pseudobulbar habitualmente proeminente. Em sua rara apresentação juvenil, a ELP relacionada ao gene *ALS2* pode originar distonia segmentar ou focal e apresentações de longa evolução, mimetizando as Paraparesias Espásticas Hereditárias (SPG) puras e Doenças Neurometabólicas Hereditárias em esfingolipidoses e leucodistrofias <sup>1,3,6,29</sup>.

### **e. ELA Pseudopolineurítica**

A forma pseudopolineurítica caracteriza-se por fraqueza distal do membro inferior de maneira assimétrica e ausência de reflexo do tendão de Aquiles, no início da doença <sup>31</sup>. As miofasciculações estão presentes e os sinais piramidais aparecem na fase mais tardia assim como o acometimento dos membros superiores e da síndrome bulbar. A evolução clínica nesta forma é mais lenta, podendo variar de 1 – 17,5% dos casos <sup>31,32</sup>.

## f. Síndrome de Mills (variante hemiplégica)

A síndrome de Mills representa variante clínica idiopática rara da ELA/DNM associada a comprometimento clínico lentamente progressivo com hemiparesia espástica progressiva de início entre a quarta e sexta década de vida, geralmente com predomínio dos sintomas motores paréticos inicialmente no membro inferior. Estudos de neuroimagem com frequência evidenciam assimetria de hipersinal do trato córtico-espinal entre os hemisférios centrais com maior intensidade de sinal evidenciada do lado contralateral ao par ético. Há ainda grande controvérsia em se incluir a síndrome de Mills como variante da ELA ou da ELP, já que a maioria dos estudos neurofisiológicos realizados não demonstra a presença de denervação aguda ou crônica segmentar <sup>29,33</sup>.

## g. Síndrome de *flail-arm* (Síndrome de Vulpian-Bernhardt)

A apresentação clínica típica se dá ao longo dos anos com fenótipo do tipo “*man-in-the-barrel syndrome*” com paraparesia braquial flácida progressiva com predomínio proximal, amiotrofia e fasciculações, que tende a se tornar simétrica na evolução e a apresentar fraqueza cervical e perda das capacidades ventilatórias de forma mais lenta que nas formas típicas da ELA. Não é infrequente o início dos sintomas motores assimétrico e com predomínio proximal ocasionar dificuldade diagnóstica especialmente com condições clínicas ortopédicas e neurocirúrgicas, como radiculopatias cervicais e mielopatias. A ausência de comprometimento autonômico deve suscitar o diagnóstico diferencial para DNM-ELA. Os clássicos critérios diagnósticos aplicados para ELA habitualmente não são preenchidos para formas definitivas em pacientes com formas focais espinais, exceto em fases muito tardias da evolução clínica. Há marcada melhora em sobrevida sintomática em pacientes com formas atípicas focais como nas síndromes de *flail-leg* e *flail-arm* <sup>29,34</sup>.

## h. Síndrome de *flail-leg*

A Síndrome de *flail-leg*, também denominada forma pseudopoli-neurítica ou de Patrikios, representa variante com envolvimento crural de início assimétrico, habitualmente de predomínio distal (comumente com clínica de *foot drop*) e frequente progressão proximal no mesmo membro e ao longo da evolução para o membro contralateral, mantendo componente

flácido crural, sem envolvimento sensitivo ou esfínteriano. Faz importante diagnóstico diferencial com mielopatias, polineuropatias, radiculopatias e com AME 5q tipo 4 e outras formas de AME não-5q de início proximal <sup>1,3,29,34</sup>.

## 1.6. Formas Clínicas

### 1.6.1. ELA esporádica (SALS)

A ELA esporádica representa entre 90-95% de todos os casos de ELA nas diferentes populações, sendo incluídos em tal denominação os casos isolados ou esporádicos, sem que exista contexto familiar ou hereditário da doença. Há, contudo, em tais formas a participação frequente de fatores genéticos na etiopatogenia dos mesmos, sem serem preenchidos os critérios diagnósticos de Byrne para formas familiares. Assim, considera-se atualmente que a base genética individual adquirida de predisposição à doença na forma esporádica sofre importante interação com fatores ambientais neurotóxicos levando ao processo neurodegenerativo dos neurônios motores ao longo de décadas até a perda neuronal tardia, aos processos de denervação crônica e reinervação, surgindo posteriormente na evolução os sinais e sintomas típicos da doença após a perda progressiva das unidades motoras <sup>1,2</sup>.

Diferentes estudos em nossa população apontam base monogênica estabelecida em 5,3% dos casos esporádicos, sendo que 43,6% decorrem da variante patogênica p.Pro56Ser no gene *VAPB* (em decorrência de feito fundador populacional), 2,64% se relacionam a expansões de repetições de hexanucleotídeos no gene *C9orf72* e 2.64% no gene *TARDBP* <sup>36,37</sup>.

### 1.6.2. ELA – Familiar (FALS)

Ao redor de 5% a 10% de todos os casos de ELA pertencem a este tipo, embora este represente certamente base subestimada diante da esfera de conhecimentos ainda não estabelecidos sobre a base monogênica. Apesar de se assemelhar clinicamente em diferentes aspectos à ELA esporádica, esta forma possui causa genética familiar estabelecida na maior parte dos casos, sendo a maioria destes relacionada a uma base monogênica. A média de idade de início dos sintomas motores e/ou cognitivos se dá entre 10 e 15 anos mais cedo do que para a ELA esporádica, além da possibilidade de formas ainda mais precoces no contexto das formas juvenis, iniciadas antes dos 25



anos (mas que também podem ser esporádicas) <sup>7,20,38</sup>. Os critérios de Byrne foram desenvolvidos com o objetivo de simplificar e categorizar o diagnóstico da ELA familiar <sup>35</sup> (**Tabela 1.1**).

CATEGORIA DE ELA FAMILIAR	CRITÉRIOS DE BYRNE (Byrne et al., 2011)
DEFINIDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 3 indivíduos afetados com a ELA na família <u>OU</u></li> <li>• 2 indivíduos afetados com uma variante genética patogênica estabelecida</li> </ul>
PROVÁVEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 familiar de primeiro ou de segundo grau com diagnóstico de ELA</li> </ul>
POSSÍVEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Um familiar além de segundo grau acometido <u>OU</u></li> <li>• Paciente com ELA esporádica, apresentando variante patogênica estabelecida em gene relacionado à ELA familiar <u>OU</u></li> <li>• Familiar de primeiro grau que apresente a DFT, mas não ELA</li> </ul>

**Tabela 1.1.** Critérios diagnósticos de Byrne para avaliação da ELA familiar.

Já foram relacionados à ELA familiar padrões de herança autossômicos dominante e recessivo e formas ligadas ao X. Habitualmente, as diferentes formas de ELA familiar se relacionam à tendência de idade de início mais precoce, maior frequência de sintomas bulbares graves e mais precoces, e a maior ocorrência de disfunção cognitiva, parkinsonismos ou síndromes demenciais <sup>7,39</sup>. É muito frequente também a associação da base monogênica de formas familiares da ELA com proteinopatias multissistêmicas e outros processos degenerativos, destacando-se a sobreposição clínico-genética com as Paraparesias Espásticas Hereditárias, as formas de AME não-5q (não-*S-MN1*) e a Doença de Charcot-Marie-Tooth axonal e as manifestações de DFT, miopatia com corpos de inclusão, parkinsonismos típico e atípico e a doença de Paget óssea <sup>7,19</sup>.

Há atualmente mais de 26 formas geneticamente determinadas de ELA monogênica, sendo reconhecidas 27 formas de ELA familiar pela classificação da *GeneMuscle Table* da *World Muscle Society*. Previamente, até 2011, a forma associada ao gene *SOD1* era considerada a forma esporádica e

familiar mais comum de ELA, sendo suplantada posteriormente por defeitos relacionados ao gene *C9orf72*, sendo esta a base mais frequente dos casos monogênicos esporádicos e familiares. Apesar dos amplos conhecimentos disponíveis atualmente a respeito da existência de contexto geneticamente determinado como fator de susceptibilidade nas formas esporádicas e familiares tanto monogênicas quanto poligênicas, cerca de 33% dos casos familiares e 89% dos casos familiares não possuem definição estabelecida da base genética relacionada<sup>12,39,41</sup>.

A base multiétnica, a base clínica heterogênea e a alta taxa de miscigenação na população brasileira, além do número ainda reduzido de estudos avaliando geneticamente a base monogênica da ELA esporádica e familiar, torna ainda muito complexa a investigação. Diferentes estudos em nossa população apontam base monogênica estabelecida em até 61.3-70% dos casos familiares, sendo que 30-43.6% decorrem da variante patogênica p.Pro56Ser no gene *VAPB* (em decorrência de feito fundador populacional), 12.8-22% se relacionam a expansões de repetições de hexanucleotídeos no gene *C9orf72*, 7.7% no gene *SOD1* (decorrendo das variantes patogênicas L145S e p.Val120Leu) e mais raramente no gene *TARDBP* e pela variante patogênica p.Asp40Tyr no gene *ANXA11*<sup>36,37</sup>. Dentre as formas familiares monogênicas, destacam-se alguns subtipos clínico-genéticos<sup>12</sup>:

### 1.6.3. ELA associada ao gene *VAPB* (ELA tipo 8)

Variantes patogênicas no gene *VAPB* já foram descritas em associação aos fenótipos de ELA familiar tipo 8 e de Amiotrofia espinhal tipo Finkel. Representa a forma de ELA mais tipicamente observada na população brasileira e com alta prevalência relacionada a efeito fundador de origem portuguesa pela variante patogênica p.Pro56Ser. A maioria dos casos se caracteriza por início dos sintomas entre a terceira e quinta década de vida, apresentando-se geralmente com progressão clínica lenta e franco predomínio de sinais de comprometimento do NMI, apesar de formas com rápida progressão e envolvimento concomitante significativo do NMS também tenham sido descritas. É frequente a ocorrência de componente de tremor distal postural em membros superiores. Não é infrequente neste cenário também a ocorrência de elementos disautonômicos na evolução, especialmente periféricos<sup>7,19</sup>.

#### 1.6.4. ELA/DFT-ELA associada ao gene C9orf72

Desde o reconhecimento inicial em 2011, a expansão de repetições do hexanucleotídeo CCCC GG no íntron 1 do gene *C9orf72* vem assumindo grande importância devido a demonstração de associação frequente em tais formas com ELA e DFT, representando atualmente a forma mais comum e com distribuição global de ELA familiar (até 40% dos casos definidos, dependendo da série) e esporádica (em até 15-20% dos casos, dependendo da série). Maioria dos pacientes apresenta evolução clínica típica ou de DFT-ELA, podendo a apresentar cognitiva preceder ou ocorrer na evolução do quadro clínico, sendo que as apresentações iniciais cognitivas apresentam habitualmente curso clínico menos agressivo do que as motoras. Representa atualmente forma com perspectiva terapêutica específica em desenvolvimento com oligonucleotídeo *antisense* em fase 2 <sup>7,19</sup>.

#### 1.6.5. ELA associada ao gene FUS (ELA tipo 6)

A ELA tipo 6 representa a principal forma clínico-genética monogênica de ELA juvenil em diferentes populações, apresentando padrão de herança autossômico dominante, curso clínico habitualmente rápido com envolvimento bulbar, ventilatório, predomínio de NMI e eventualmente oftalmoparesia. Contudo, variantes patogênicas no gene *FUS* já foram observadas também em pacientes com ELA típica do adulto, em formas de início precoce e em contexto de DFT-ELA. Recentemente o desenvolvimento terapêutico do oligonucleotídeo *antisense* Jacifusen, específico para formas de ELA tipo 6 (atualmente em fase 3), trouxe a possibilidade de proporcionar a primeira possibilidade de tratamento medicamentoso específico para pacientes com ELA juvenil <sup>7,19</sup>.

#### 1.6.6. ELA associada ao gene SOD1 (ELA tipo 1)

A ELA tipo 1 representa a primeira forma clínico-genética monogênica estabelecida de ELA familiar na prática clínica. Diferentes fenótipos clínicos de ELA/DNM foram relacionados a variantes patogênicas no gene *SOD1*, incluindo formas rapidamente progressivas (resultantes de variantes com alta frequência na população norte-americana), formas de ELA de muito lenta progressão (*long-standing ALS*) com predomínio de NMI e apresentações com elementos clínicos atípicos, como disautonomia precoce, parkinsonismo atípico e oftalmoparesia. Contudo, não é observado comprometimento cogni-

tivo-comportamental grave ou DFT como em outras formas monogênicas. Trata-se de forma atualmente em amplo estudo clínico diante do sucesso observado em ensaios clínicos randomizados com oligonucleotídeo *antisense* para *SOD1* (Tofersen) (em fase 3 para sintomáticos e em pré-sintomáticos no estudo ATLAS em andamento) e no desenvolvimento de modelos experimentais animais por transgênia para estudo da história natural e da fisiopatologia <sup>7,19,29</sup>.

### 1.6.7. ELA juvenil e formas de início precoce

Considera-se como ELA de início precoce o contexto de início dos sintomas motores ou cognitivos antes dos 45 anos de idade, correspondendo a cerca de 10% de todos os casos de ELA, sendo a maioria destas formas esporádicas e sem uma base monogênica estabelecida e raramente com início sintomático bulbar. Por sua vez, a ELA juvenil é definida pelo início de sintomas antes dos 25 anos e já foi descrita em associação a padrões de herança autossômica dominante, recessivo ou ligado ao X. Há tendência na ELA juvenil à ocorrência de maior número de casos esporádicos (inclusive em contexto de consanguinidade familiar), eventualmente de muito lenta progressão motora (apesar de variantes rapidamente progressivas já terem sido identificadas) e de base monogênica distinta da presente na maioria dos casos típicos de ELA, como no caso das ELAs tipo 2 (*ALS2*), tipo 4 (*SETX*), tipo 5 (*SPG11*), tipo 15 (*UBQLN2*), tipo 16 (*SIGMAR1*) e tipo 6 (*FUS*) <sup>4,19,29,42</sup>.





**SEÇÃO 2:**  
**DIAGNÓSTICO DA ELA**  
**ESPORÁDICA E FAMILIAR**

WLADIMIR BOCCA VIEIRA DE REZENDE PINTO

PAULO VICTOR SGOBBI DE SOUZA

IGOR BRAGA FARIAS

MARCO ANTONIO ORSINI NEVES

MARCO ANTONIO TROCCOLI CHIEIA

ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA

## 2. Diagnóstico da ELA Esporádica e Familiar

### 2.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da ELA é evidente nos pacientes com longa evolução da doença e sinais e sintomas generalizados. O diagnóstico precoce da doença, quando o paciente tem apenas sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membro superior, tronco ou membro inferior), pode ser difícil e dependerá da presença de sinais em outras regiões afetadas e de várias investigações seriadas e fundamentalmente do acompanhamento clínico. O tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica para formas típicas é de aproximadamente 10 a 13 meses. O diagnóstico da ELA é feito com base na presença de sinais de acometimento do NMI e NMS concomitantes em diferentes segmentos espinais e/ou bulbares. Há diferentes critérios diagnósticos desenvolvidos ao longo do tempo para a categorização da ELA, com base em critérios clínicos e neurofisiológicos.

O diagnóstico da ELA requer a demonstração da presença de sinais de envolvimento do NMS (fraqueza, hiperreflexia, hipertonia espástica e sinais patológicos de liberação piramidal) associados a sinais de comprometimento do NMI (amiotrofia, fasciculações, fraqueza muscular) (**Figura 2.1**).



**Figura 2.1.** Sinais de envolvimento do NMS e NMI.

O diagnóstico é baseado em aspectos clínicos, tendo a avaliação neurofisiológica como exame fundamental para a caracterização do diagnóstico. Como passos essenciais para a definição diagnóstica da ELA e de suas variantes, consideram-se:

1. Aspectos relativos ao histórico clínico pessoal e familiar e à avaliação semiológica (exame clínico neurológico), evidenciando sinais e sintomas característicos de comprometimento dos neurônios motores superior e inferior.
2. Exame eletroneuromiográfico dos segmentos espinais (cervical, torácico e lombossacral) e bulbar, confirmando a presença de comprometimento neurofisiológico do NMI em regiões clinicamente comprometidas e afastar a presença de outras condições neuromusculares que possam eventualmente mimetizar a DNM/ELA e achados neurofisiológicos ou padrões incompatíveis para acometimento primário do NMI, além de permitir a verificação de denervação crônica e/ou ativa em segmentos assintomáticos.
3. Neuroimagem (encefálica e medular, especialmente cervical): com o objetivo central de excluir a presença de outras doenças que possam mimetizar DNM/ELA (em especial por comprometimento da transição crânio-cervical) e avaliar sinais neurorradiológicos indiretos sugestivos de disfunção do NMS.
4. Exames laboratoriais clínicos: voltados a avaliar a existência de etiologias secundárias de DNM (neurometabólicas, infecciosas, endócrinas, dentre outros).

Os primeiros critérios com aplicação clínica prática foram os critérios de Brooks ou de El Escorial <sup>43</sup>, formulados após reunião de especialistas da World Federation of Neurology na temática no Mosteiro de San Lorenzo de El Escorial, na Espanha, em substituição aos antigos critérios de Lambert. Em tal critério, não se aplicava o papel de estudos neurofisiológicos no diagnóstico da ELA, sendo os achados semiológicos fundamentais ao diagnóstico e a classificação em categorias (definitiva, provável, possível e suspeita), sendo considerada forma definitiva apenas com envolvimento de NMS e NMI em três segmentos distintos <sup>43</sup>. Houve posteriormente revisão dos critérios,



com elaboração após encontro de especialistas em Airlie House, em Warrenton, na Virgínia, dos critérios de Airlie House (ou de El Escorial revisado), passando a incluir aspectos relativos a componentes eletrodiagnósticos e patológicos para categorização da ELA (cl clinicamente definitiva, provável, possível ou provável com suporte laboratorial) <sup>44,45</sup>. Contudo, a prática no emprego de tais critérios ainda evidenciou a ocorrência frequente de diagnósticos falso-positivos em cerca de 16% dos casos, especialmente em casos de início precoce, com início simétrico e com períodos de agudizações e exacerbações clínicas <sup>46</sup>. Houve com o advento dos critérios de Awaji-shima o aumento da taxa diagnóstica precoce, com maior sensibilidade diagnóstica sem modificação de especificidade (especialmente em formas bulbares), maior possibilidade de inclusão precoce de pacientes em ensaios clínicos, com evidência da presença de potenciais de fasciculação como marcador de denervação aguda <sup>47,48</sup>.

Em 2019, houve atualização dos critérios diagnósticos da ELA em Gold Coast, em Queensland, na Austrália, possibilitando critérios mais simples, diretos e com possibilidade diagnóstica precoce, obedecendo a três parâmetros obrigatórios: (i) comprometimento motor progressivo pelo histórico ou exame clínico; e (ii) presença de comprometimento dos NMS e NMI em pelo menos um segmento corporal ou do NMI em dois segmentos; e (iii) exclusão de outras condições clínicas de diagnóstico diferencial potencial <sup>49,50</sup>. Não houve até o momento a inclusão de critérios específicos voltados ao envolvimento cognitivo ou neurodegenerativo mais amplo. A ampliação do emprego de métodos neurofisiológicos com a possibilidade de contagem de unidades motoras pelo uso da técnica de MUNE/MUNIX (*Motor Unit Number Estimation*) (especialmente útil para acompanhamento do envolvimento do NMI em ensaios clínicos terapêuticos) e de biomarcadores diagnósticos como o *Split-hand index (SI)*, evidencia a importância dos métodos neurofisiológicos aliados ao exame clínico detalhado <sup>51</sup>.

## 2.2. Exames complementares

Até o presente momento, não há nenhum exame laboratorial sérico, líquórico ou neurorradiológico que seja um biomarcador definitivo e precoce para o diagnóstico da ELA e de suas variantes <sup>52</sup>. O objetivo central de exames complementares no cenário da ELA, como já discutido,

é auxiliar o processo de diagnóstico diferencial, buscando excluir a possibilidade de outras condições clínicas com sinais e sintomas que mimetizam a ELA, além de possibilitar a observação de sinais diretos ou indiretos de comprometimento dos NMI e do NMS, na ausência de biomarcadores diagnósticos completamente específicos. Recomenda-se a realização de rotina de exames complementares (subsidiários) que enfoquem tais aspectos para topografias dos NMS e NMI, incluindo a eletroneuromiografia de 4 membros e segmento bulbar com pesquisa de bloqueio de condução motora, a Ressonância magnética do crânio (incluindo as sequências T1-MTC e DTI/ imagem por tensor de difusão) e da medula cervical ou outros segmentos pertinentes. Não há indicação para a realização de rotina na prática clínica de estimulação magnética transcraniana. Na dependência da apresentação clínica, a complementação da investigação com anticorpos anti-gangliosídeos séricos ou líquóricos, sorologias (ELISA e Western blot para neuroborreliose de Lyme), dosagem de metais pesados (séricos e urinários), e testagem genética (painéis genéticos NGS na suspeita de ELA familiar ou para diferenciais como doenças lisossomais/esfingolipidoses e Paraparesias Espásticas Hereditárias) <sup>29,53</sup>.

Mesmo com o potencial destes exames, há um tempo importante decorrido entre o início dos primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo da ELA, não sendo infrequentes casos inclusive sem a definição diagnóstica definitiva, mesmo em estágios avançados da doença. O intervalo médio decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico para as diferentes formas se situa entre 12-20 meses. Apesar do grande número de estudos relacionados à categorização e história natural da ELA, cada indivíduo possui forma de comprometimento distinta. A doença progride mais rapidamente em alguns pacientes do que em outros; alguns pacientes apresentam comprometimento generalizado, enquanto outros apresentam envolvimento mais localizado (início focal grave), vindo a falecer antes de desenvolverem todos os sinais e sintomas da doença <sup>29</sup>. Os antigos critérios diagnósticos desenvolvidos com base nos critérios de El Escorial (critérios revisados de Airlie House), considerando-se ELA possível, provável ou definitiva, foram importantes historicamente para a realização de ensaios clínicos e a inclusão potencialmente precoce de pacientes em estudos clínicos. Mesmo com o uso destes critérios, o diagnóstico inapropriado por situações que mimetizam a ELA não é infrequente,

ocorrendo em cerca de 5-15% dos pacientes que recebem diagnósticos iniciais de ELA ou apresentando etiologias secundárias para sua DNM <sup>54</sup>. Como não há um biomarcador diagnóstico específico, é muito complexa a diferenciação da ELA em relação a outras situações clínicas, especialmente em estágios iniciais da evolução clínica.

### 2.3 Diagnóstico Diferencial

Há um número amplo de condições neurológicas e sistêmicas que podem mimetizar a apresentação clínica da ELA e que necessitam serem reconhecidas através de investigação clínica apropriada <sup>1,53,55</sup>. A existência de um número amplo de condições clínicas que fazem diagnóstico diferencial com a ELA não deve, entretanto, indicar a necessidade obrigatória da realização de extensa investigação etiológica complementar, muitas vezes dispendiosa, em pacientes sem sinais ou sintomas de alarme. As condições clínicas mais comumente relacionadas a diagnósticos falso-positivos para ELA incluem a Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo IV e as formas não-5q (incluindo a doença de Kennedy), a neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução motora, a Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC), as Paraparesias Espásticas Hereditárias (destacadamente das formas tipo 11 e 15), e doenças neurometabólicas hereditárias como as gangliosidoses GM2 tardias <sup>46</sup>. Os principais sinais de alarme para a investigação de diagnósticos diferenciais no contexto da ELA e de etiologias secundárias incluem<sup>1</sup>:

- Presença de achado de bloqueio de condução motora no estudo neurofisiológico (eletroneuromiografia);
- Comprometimento neuro-oftalmológico (principalmente oftalmoparesia ou degeneração retiniana), especialmente se presente em fases precoces;
- Comprometimento de perda auditiva neurossensorial simétrica ou assimétrica, em qualquer estágio do curso clínico;
- Envolvimento sensitivo superficial e/ou profundo proeminente, destacadamente se existir padrão de distribuição assimétrico, doloroso associado, ou nível sensitivo;
- Disautonomia (gastrointestinal, bexiga neurogênica ou hipotensão ortostática) presente de forma precoce e não restrita a componente periférico;

- Exames de neuroimagem mostrando leucoencefalopatia (inespecífica ou padrão específico sugestivo), depósito de ferro cerebral em núcleos da base, anormalidades estruturais na junção crânio-cervical e/ou hidrossiringomielia extensa;
- Presença de sinais de alarme sistêmicos proeminentes (febre, linfadenomegalia, artrite, diarreia, exantemas, anemia, pancitopenia);
- Contexto de ELA juvenil ou de início precoce em que os sinais relativos a comprometimento de neurônios motores superior e inferior são menos proeminentes que o restante do contexto neurológico (parkinsonismo, ataxia, coreoatetose, mioclonia, distonia generalizada, epilepsia), especialmente em contexto familiar de consanguinidade;
- Análise do líquido cerebrospinal evidenciando pleocitose significativa, hiperproteinorraquia moderada a acentuada e/ou dissociação albumino-citológica.

A seguir, outros diagnósticos diferenciais a serem considerados, com os respectivos procedimentos e exames que devem ser solicitados:

### 1. Com sinais de NMS:

Deficiência de Vitamina B12	B12
Esclerose Múltipla	RM encéfalo/medula
Mielopatia associada com HLTV1 (paraparesia espástica tropical)	RS: HTLV1
Mielopatia Espondilótica	RM coluna
Mielopatia Endócrina:	
a. Hipertireoidismo	TSH, T4 L
b. Hiperparatireoidismo	Ca, P, PTH
Paraparesia Espástica Hereditária (PEH/SPG)	Testagem genética
Paraparesia Espástica Tóxica	
a. Latirismo	
b. Konzo	
Síndromes Vasculares (AVC com espasticidade)	RM encéfalo

## 2. Com sinais de NMI:

Condições clínicas com fasciculações:	ENMG
a. Doenças da raiz motora, plexo, nervo	
b. Síndrome de miofasciculações benignas	
Outras Neuropatias Motoras:	ENMG
a. Atrofia Muscular Espinhal do Adulto	
b. Atrofia Muscular Espinhal Segmentar	
c. Atrofia Monomérica	
d. Síndrome do Homem Barril	
e. Síndrome Pós-Poliomielite	
Radiculopatia Compressiva Cervical/ Lombossacral	RM coluna
Plexopatia:	
a. Amiotrofia Diabética	Glicemia
b. Neuropatia do Plexo Braquial	RM
c. Síndrome do Desfiladeiro Torácico	RM
Mononeuropatia:	
a. Compressiva	ENMG
b. Múltipla	Glicemia, VHS, FAN
Neuropatia Motora Multifocal com bloqueio de condução	ENMG/ Anti GM1
Polineuropatia	
a. Charcot Marie Tooth Tipo 2	ENMG / Exame de DNA
b. Neuropatia Motora Paraproteinêmica	Imunoeletoforese
c. Neuropatia Motora por metais pesados	Chumbo, arsênico, alumínio, tálio
d. Polirradiculoneuropatia deslielinizante inflamatória crônica	LCR
e. Polirradiculopatia Infecçiosa: HIV, Lyme	Reação sorológica

Miopatia:	
a. Distrofia Miotônica tipo 1	Exame DNA (expansão CGC)
b. Miopatia com corpo de Inclusão (IBM)	CK, Biópsia
c. Miopatia Distal	CK, Biópsia
d. Miopatias inflamatórias idiopáticas	CK, Biópsia
Doença Gastrointestinal:	
a. Doença Celíaca	Anti GAD, Biópsia intestino
Doença Tumoral:	
a. Linfoma	Mielograma

### 3. Com combinação de NMS e NMI:

Adrenomieloneuropatia	Mielograma / AGL
Doença de acúmulo de corpos de poliglucosan do adulto	Biopsia de nervo / genética
Mielopatia espondilótica cervical	RM
Infecção:	Reação Sorológica
a. HIV	
b. Lyme	
c. Sífilis	
d. Neuropatia tóxica por organosfosforado ou tolueno	
Neurofibromatose	RM coluna
Hidrossiringomielia	RM coluna

#### 4. Com sinais bulbares:

Doenças da junção neuromuscular:	ENMG
a. Botulismo	
b. Miastenia Gravis	
Esclerose Múltipla	RM encéfalo/medula
Lesão Estrutural:	RM encéfalo
a. AVC	
b. Malformação de transição crânio-vertebral	
c. Tumor	
Neuronopatia Bulbo Espinal:	
a. Sd. Brown-Vialetto-Van-Laere	DNA (SLC52A3)
b. Doença de Fazio Londe	DNA (SLC52A3)
c. Doença de Kennedy	DNA (expansão CAG gene AR)
Siringobulbia	RM encéfalo





**SEÇÃO 3:**  
**ESCALAS DE FUNCIONALIDADE**

ADRIANA LEICO ODA  
CRISTINA SALVIONI

### 3. Escalas de Funcionalidade/ Progressão da doença

Reconhecer o estadiamento clínico da doença é de fundamental importância para a equipe que acompanha o paciente com ELA, tendo em vista a importância que este aspecto assume diante das situações clínicas, que demandam relevantes tomadas de decisões, durante o tratamento.

As duas escalas que são mais frequentemente citadas na literatura são: a Escala de funcionalidade do paciente com ELA: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating - Revised* (ALSFRS-R) e a Escala de estadiamento do King's College <sup>56,57</sup>. Ambas apresentaram correlações clínicas, mostrando-se instrumentos de grande importância e utilidade na compreensão do estadiamento da doença e funcionalidade do paciente.

#### 3.1. Escala de funcionalidade do paciente com ELA: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating - Revised* (ALSFRS-R)

A escala de avaliação funcional (ALSFRS-R), adaptada e validada para a Língua Portuguesa <sup>58</sup>, é constituída de quatro domínios: função bulbar, atividades motoras finas, atividades motoras grosseiras e função respiratória. Estes são subdivididos em doze subitens: fala, salivação e deglutição no item função bulbar; caligrafia, habilidades com o manuseio de alimentos, manuseio de utensílios e capacidade para vestir-se e realizar higiene no item atividades motoras finas; virar-se na cama, andar e subir escada no item atividades motoras grosseiras, e ortopneia e insuficiência respiratória no item função respiratória. Cada item é pontuado de 0 a 4 e a pontuação total varia entre 0 a 48, sendo 0 incapacidade e 48 normalidade, conforme observa-se na Figura 3.1. Os baixos escores denotam um estado mais grave da doença.

ALSFRS-R	<b>A FALA</b>	<b>B SALIVAÇÃO</b>
	4 Normal	4 Normal
	3 Disartria leve: distúrbio de fala perceptível	3 Leve excesso de saliva na boca, pode haver sialorréia à noite ou no decúbito
	2 Disartria moderada, fala inteligível com repetição	2 Excesso moderado. Pode haver uma sialorréia mínima
	1 Disartria grave, necessita de comunicação não verbal	1 Excesso grave, sialorréia evidente
	0 Anartria	0 Sialorréia intensa, necessita aspiração constante ou limpeza constante (tecido)
	<b>C DEGLUTIÇÃO</b>	<b>D ESCRITA</b>
	4 Normal	4 Normal
	3 Disfagia leve, ocasionalmente engasga	3 Lentificada, todas as palavras são legíveis
	2 Disfagia moderada, necessita de mudança na quantidade ou consistência	2 Algumas palavras ilegíveis
	1 Disfagia grave, necessita de sonda	1 Capaz de manipular caneta mas incapaz de escrever
	0 Dieta parenteral ou por gastrostomia. Ausência de via oral.	0 Incapaz de manipular a caneta
	<b>E MANIPULAÇÃO DE ALIMENTOS E UTENSÍLIOS (PACIENTES SEM GASTROSTOMIA)</b>	<b>E1 MANIPULAÇÃO DE ALIMENTOS E UTENSÍLIOS (PACIENTES COM GASTROSTOMIA)</b>
	4 Normal	4 Normal
	3 Lento mas não necessita de ajuda	3 Lento mas capaz de todas as manipulações sem auxílio
	2 Lento e necessita de ajuda	2 Necessita algum auxílio
1 Necessita de terceiros para os utensílios, mas pode alimentar-se sozinho	1 Necessita de auxílio em, praticamente, toda a manipulação da dieta	
0 Necessita ser alimentado	0 Incapaz. Necessita de auxílio total	
<b>F VESTUÁRIO E HIGIENE</b>	<b>G ATITUDE NO LEITO E MANIPULAÇÃO DE ROUPA DE CAMA</b>	
4 Normal	4 Normal	
3 Independente para todas atividades, mas com dificuldade e eficiência diminuída	3 Lento mas não necessita de ajuda	
2 Necessita de assistência intermitente ou para tarefas específicas	2 Pode mexer-se e ajustar roupa sem auxílio, mas com grande dificuldade	
1 Necessita de assistência total	1 Pode iniciar tais atividades, mas necessita auxílio para terminá-las	
0 Totalmente dependente	0 Depende de auxílio total	
<b>H MARCHA</b>	<b>I SUBIR ESCADAS</b>	
4 Normal	4 Normal	
3 Alterações precoces de deambulação	3 Lento	
2 Necessita de auxílio para andar	2 Perda de equilíbrio (instabilidade) ou fadiga	
1 Restrito à cadeira rodas ou leito	1 Necessita de assistência	
0 Paraplégico. Sem movimento intencional de membro inferior	0 Incapaz	
<b>J DISPNEIA</b>	<b>L ORTOPNEIA</b>	
4 Nenhuma	4 Nenhuma	
3 Ocorre quando caminha	3 Leve dificuldade durante o sono, por incursões curtas. Não utiliza rotineiramente + que 2 travesseiros	
2 Ocorre em uma ou mais das sequências: quando come, toma banho e se veste	2 Necessita de travesseiros extras para dormir (mais que 2)	
1 Ocorre no repouso. Dispneia tanto sentado como deitado	1 Pode dormir somente sentado	
0 Dificuldade significante, em uso de suporte ventilatório mecânico	0 Não consegue dormir	
<b>M INSUFICIÊNCIA RESPIRATORIA</b>	Paciente:	
4 Nenhuma	Data:	
3 Uso intermitente de VNI	Obs.:	
2 Uso contínuo de VNI durante a noite		
1 Uso contínuo de VNI durante o dia e a noite		
0 Ventilação mecânica invasiva por intubação ou traqueostomia		

Figura 3.1. Escala de funcionalidade do paciente com ELA: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating - Revised* (ALSFRS-R)



### 3.2. Escala de estadiamento do King's College

A Escala de estadiamento do King's College <sup>57</sup> consegue mapear em que momento o paciente se encontra na linha do tempo referente à progressão da doença. O início dos sintomas acontece de maneira focal, em uma determinada região; com a progressão da doença, é possível registrar se há duas ou três regiões envolvidas, conforme consta no Quadro 3.1.

Um estudo mostrou a correlação que existe entre a progressão da doença e a pontuação na escala, podendo ser calculado o tempo do início dos sintomas até o início de cada estágio. Por exemplo, o uso de sonda para alimentação ocorreu após 27,3 meses e a ventilação não invasiva após 30,3 meses do início dos sintomas <sup>59</sup>.

**Quadro 3.1.** Escala de Estadiamento do *King's College*

Estágio	Definição
Estágio 1	Uma região funcionalmente envolvida (sintoma inicial)
Estágio 2	Duas regiões funcionalmente envolvidas
Estágio 3	Três regiões funcionalmente envolvidas
Estágio 4	Qualquer estágio acima + <ul style="list-style-type: none"> <li>● Necessidade de gastrostomia (4A)</li> <li>● Necessidade de ventilação não invasiva (4B)</li> </ul>
Estágio 5	Morte



# SEÇÃO 4:

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

WLADIMIR BOCCA VIEIRA DE REZENDE PINTO

PAULO VICTOR SGOBBI DE SOUZA

IGOR BRAGA FARIAS

MARCO ANTONIO ORSINI NEVES

MARCO ANTONIO TROCCOLI CHIEIA

ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA

## 4. Tratamento

Embora não existam terapêuticas que interrompam a progressão clínica das disfunções neurológicas na ELA, há estudos em andamento com terapêuticas específicas com potencial benefício de impacto na evolução clínica do quadro em pacientes com melhor funcionalidade e em fases precoces da história da doença. Contudo, o manejo clínico adequado da ELA depende fundamentalmente da realização de tratamento medicamentoso sintomático apropriado, suporte ventilatório não-invasivo oportuno, suporte nutricional adequado e da disponibilização de acompanhamento multidisciplinar especializado, além da proposição correta de medidas de suporte e cuidado paliativo desde o momento inicial do diagnóstico<sup>3,9,60-62</sup>.

### 4.1 Tratamento medicamentoso

Os ensaios clínicos randomizados historicamente vêm buscando avaliar a capacidade dos diferentes princípios ativos em modificar o curso da história natural da doença, em alterar a taxa de progressão da perda das funções motora e ventilatória (em parâmetros de capacidade ventilatória), em estabilizar ou diminuir a taxa de modificação em escalas de qualidade de vida e de funcionalidade, destacadamente pelo escore da ALSFRS (ALS Functional Rating Scale), e em proporcionar melhora da expectativa de vida (sobrevida) sintomática desde o início dos sintomas. Mais de 150 princípios ativos distintos já foram estudados desde etapas pré-clínicas (experimentais) e analisadas em seus impactos físico-químicos, laboratoriais (bioquímicos), neuropatológicos, farmacocinética, mecanismo de ação e eficácia em modelos experimentais animais e culturas de célula. Ao longo das últimas três décadas, mais de 50 princípios ativos foram analisados em diferentes fases clínicas em ensaios clínicos randomizados (controlados ou não por placebo) e em estudos de casos isolados ou séries de casos. A partir de tais estudos, enfocados destacadamente em formas esporádicas da ELA típica, mas mais recentemente também em formas familiares, conseguiram-se estabelecer as primeiras terapêuticas específicas para tratamento da ELA. Há, contudo, a possibilidade de que uma série de princípios ativos ou procedimentos clínico-cirúrgicos possibilitem a melhora da qualidade de vida e do controle de sintomas dos pacientes,



sendo fundamental desta forma a realização também de ensaios em terapêuticas medicamentosas sintomáticas. O modelo terapêutico medicamentoso atual demonstra a tendência mais provável de tratamento das formas esporádicas com mecanismos neuroprotetores e visando a terapia multimodal para controle de diferentes etapas fisiopatológicas da degeneração do neurônio motor<sup>63</sup>. Há aprovação terapêutica no Brasil pela ANVISA apenas para uso do Riluzol no tratamento da ELA, enquanto o uso do Edaravone já possui aprovação por outras agências regulatórias (FDA nos EUA e na agência japonesa). Há terapêuticas genéticas específicas submetidas a análise para aprovação regulatória recentemente nos EUA, assim como em fases 2 e 3, além de estudos em andamento para a Rasagilina, a L-serina, o Masitinib, o Reldesemtiv, o Triumeq (associação entre abacavir, dolutegravir e lamivudina), o Pegcetacoplan (estudo MERIDIAN), RNS60, AT-1501, dentre outros.

#### **4.1.1. Específico – modificadores da doença**

##### **4.1.1.1. Riluzol**

O Riluzol foi desenvolvido voltado a controlar e inibir o mecanismo de excitotoxicidade glutamatérgica, um dos principais meios de disfunção do neurônio motor observado na DNM-ELA. Diferentes estudos clínicos realizados ao longo das últimas três décadas demonstraram efeito modesto na redução da taxa de mortalidade habitual da ELA e na taxa de progressão da deterioração motora pela doença (com perfil de benefício em sobrevida de até 6 a 19 meses), sendo a maior taxa de custo-benefício observada na dosagem de 100 mg/dia (50 mg, via oral, 2 vezes por dia) com redução de mortalidade de até 35%, especialmente em pacientes em estágio 1 (impacto não significativo nos estágios 2 e 3). O Riluzol continua sendo a única droga aprovada pela ANVISA para o tratamento da ELA no Brasil, sendo disponibilizada por acesso gratuito para tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre os eventos adversos secundários, destacam-se comprometimento hepático e renal, que habitualmente são reversíveis após a interrupção do uso, pancreatite aguda edematosa, dispepsia, hepatotoxicidade, fadiga muscular, sintomas vestibulares e leucopenia<sup>64-66</sup>.

#### 4.1.1.2. Edaravone

Considerado um potente inibidor de radicais livres (*free radical scavenger*) desde início de seu programa clínico em 2001, o Edaravone (5-metil-2-fenil-4-H-pirazol-3-ona) foi aprovado no Japão em 2015 e posteriormente pelo FDA nos EUA como medicamento para tratamento da ELA. Utilizado, sob forma de infusão (endovenosa), 14 dias consecutivos por mês (mantendo-se nos demais ciclos por 10 dias de infusão), com pausa por outros 14 dias, por 24 semanas consecutivas, verificou-se em estudo clínico randomizado duplo-cego tendência à estabilização motora e ventilatória nas escalas funcionais nos pacientes tratados que apresentavam doença em estágio inicial (estádio 1 de Milano/escala Japonesa) e capacidade ventilatória inicial preservada (CVF ou VEF1 >80%) e sem comprometimento bulbar significativo. Ainda é questionável o real impacto de tal droga em longo prazo, não somente pela exposição dos pacientes às clínicas e/ou Centros Hospitalares, mas aos eventos adversos associados, bem como às dificuldades relacionadas à terapia de infusão endovenosa com necessidade de cateteres de longa permanência e as potenciais complicações relacionadas aos mesmos. A heterogeneidade individual no perfil de resposta clínica no acompanhamento de desempenho motor e ventilatório e em escores no ALSFRS-R também evidencia que seja necessário o estudo mais detalhado dos perfis de pacientes que possam se beneficiar. Encontra-se em andamento estudo clínico de fase 3 da apresentação oral do Edaravone (TW001) para pacientes acima de 18 anos, com capacidades ventilatórias preservadas (CVF >70%) e com até 3 anos do início dos sintomas motores. Ainda não é conhecido o potencial benefício em pacientes com formas de longa evolução (*long-standing ALS*) ou com rápida evolução<sup>49,67-69</sup>.

#### 4.1.1.3. Associação de Fenilbutirato com Ácido Tauroursodeóxicólico (AMX0035)

A combinação de dois princípios ativos potenciais por via oral o fenilbutirato de sódio e o taurursodiol (AMX0035) foi avaliada pelo estudo clínico CENTAUR, em fases 2 e 3, após evidência prévia de benefícios potenciais da monoterapia para o fenilbutirato em 2009 e o ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA) em 2016. Houve diferença significativa na diferença da taxa de queda no escore do ALSFRS-R ao longo de 24 semanas, evidenciando menor taxa de declínio funcional, aumento de sobrevida média de 6,5 meses e eventos adversos fundamentalmente relacionados a sintomas gastrointestinais<sup>70,71</sup>.

## 4.1.2. Específico – Não modificadores da doença

### 4.1.2.1. Metilcobalamina

A metilcobalamina representa a forma ativa da vitamina B12, atuando como coenzima e fator na via de remetilação da homocisteína. Atua na inibição da degeneração neuronal pela redução dos níveis de homocisteína, potencial agente correlacionado com indução de apoptose neuronal na ELA/DNM. Estudos pré-clínicos revelaram que o uso da metilcobalamina em altas doses confere neuroproteção à excitotoxicidade pelo glutamato, além de promover a regeneração nervosa. Com base em um estudo multicêntrico realizado no Japão de 2006 a 2014, composto por 73 participantes, seguidos por 182 semanas em regime ambulatorial, divididos em três grupos. Placebo, Grupo I de 25 mg 2x por semana, e Grupo II, 50 mg duas vezes por semana. A conclusão do trabalho mostra que a altas doses de metilcobalamina não mudam a sobrevida da doença, mas o prognóstico e morbidade podem ser discretamente modificados, se a droga for iniciada antes de 12 meses do início dos sintomas. O uso da metilcobalamina não demonstra uma eficácia significativa conhecida em longo prazo, apesar de promover prolongamento de sobrevida e retardo de progressão sintomática, sem a ocorrência de eventos adversos significativos. Não existe evidência atual de benefício clínico no uso da medicação por via enteral (oral e gastrostomia). É importante lembrar que o princípio ativo é distinto da cianocobalamina, frequentemente utilizada no tratamento da deficiência de vitamina B12 em idosos <sup>72,73</sup>.

### 4.1.2.2. TUDCA em monoterapia ou associado ao Riluzol

Um estudo piloto multicêntrico, duplo-cego, randomizado droga versus placebo para avaliação da eficácia e tolerabilidade do TUDCA em monoterapia administrado por via oral, como tratamento complementar às medidas de suporte e cuidado convencionais para a ELA foi realizado para análise do impacto das propriedades antioxidantes, antiapoptóticas e neuroprotetoras do TUDCA após evidências obtidas em estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*. O TUDCA participa diretamente na modulação negativa de mecanismos relacionados à apoptose neuronal mediada por mitocôndria por vias de caspases e da translocação de Bax. O estudo pivotal, duplo-cego controlado por placebo, composto por 34 pacientes com ELA em tratamento com Riluzol

randomizados para placebo ou TUDCA (1 g, duas vezes ao dia, por 54 semanas), avaliou a proporção de indivíduos com melhora mínima estimada de 15% no escore ALSFRS-R durante o período de tratamento. A proporção entre pacientes com tal melhora do ALSFRS-R foi significativamente maior com TUDCA. Houve progressão mais lenta no grupo TUDCA do que em relação ao placebo. Esse estudo pivotal aponta o perfil de segurança e eficácia iniciais na ELA, contudo a ampliação do número de participantes e em distintos estágios clínicos de evolução é essencial <sup>74</sup>.

#### **4.1.2.3. Terapias imunossupressoras**

O uso de terapias imunossupressoras incluindo a utilização de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, metotrexato, ciclosporina, mifephenolato, ciclofosfamida) e imunoglobulina endovenosa, não possui evidências científicas atuais para uso regular em pacientes com diagnóstico de ELA definida, sendo reservado aos contextos de diagnóstico diferencial complexo com neuropatias motoras subagudas auto-imunes e às suspeitas de neuropatias motoras imunomediadas, como a neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, como forma de prova terapêutica.

#### **4.1.2.4. Terapias celulares**

Terapias celulares (popularmente conhecidas como terapêuticas com “células-tronco”) vêm sendo investigadas em estudos pré-clínicos e clínicos para tratamento e compreensão fisiopatológica da ELA há mais de uma década. Embora represente importante ferramenta terapêutica promissora, há resultados ainda bastante limitados obtidos a partir da maioria dos estudos. Diferentes abordagens incluindo o uso de células-tronco mesenquimais autólogas aplicadas por via intratecal de forma repetida <sup>75</sup>, a aplicação de células-tronco mesenquimais induzidas em culturas de células a secretar fatores de crescimento neurotróficos (NTFs) <sup>76</sup> e outras abordagens individualizadas e com protocolos ainda experimentais <sup>77</sup>.

#### **4.1.2.5. Terapêuticas baseadas em modalidades genéticas**

Há na atualidade desenvolvimento de uma nova era nas doenças neuromusculares hereditárias com o advento das terapêuticas específicas baseadas na base monogênica de diferentes condições clínicas, inicialmente

com a Atrofia Muscular Espinhal e com a Distrofia Muscular de Duchenne, mas mais recentemente com novas abordagens com oligonucleotídeos *antisense* para os genes *SOD1* (Tofersen) e *FUS* (Jacifusen) (Fase 3)<sup>78,79</sup> e *C9orf72* e *ATXN2* (Fase 2) e terapias gênicas à base de agente adenovírus-associado para *SOD1*<sup>80</sup>. O perfil observado com tais drogas vem se mostrando bastante seguro, sem eventos adversos graves relacionados na maior parte dos participantes dos estudos clínicos, e importante potencial de modificação da história natural de tais formas familiares, especialmente da forma ligada ao gene *SOD1*, que atualmente já se iniciou a nova fase de tratamento em fases pré-sintomáticas no estudo ATLAS<sup>21,22,81</sup>.

#### 4.1.2.6. Agentes anabólicos esteroidais

A utilização de agentes anabólicos esteroidais vem sendo feita há muitas décadas no manejo clínico de pacientes com diferentes condições clínicas neuromusculares, destacando-se o papel clínico desempenhado pela oxandrolona via oral e a baixa taxa de complicações clínicas relativas ao uso, desde que sob adequada orientação e monitorização clínica e laboratorial. Há, contudo, também fortes evidências epidemiológicas de maior risco para desenvolvimento da ELA em populações com uso crônico e recorrente de agentes anabólicos esteroidais e andrógenos. Há para alguns pacientes, em estudo de 12 meses, a possibilidade de estabilidade da fraqueza muscular em grupamentos que já apresentavam maior fraqueza antes do uso da oxandrolona, apesar de não existir a tendência global de reduzir a chance de progressão com maior fraqueza e atrofia no curso clínico da doença.

#### 4.1.3. Tratamento sintomático

Na ausência de um tratamento curativo ou de novas drogas modificadoras de doença, a terapêutica sintomática e os cuidados de suporte são de fundamental importância no manejo dos sinais e sintomas e prevenção de episódios relacionados, por exemplo, com broncoaspiração, dor crônica, depressão, insônia, dentre outros fatores relacionados à piora de qualidade de vida. Preservar a autonomia é a palavra que melhor define essa proposta de tratamento. Nos estágios iniciais da ELA, a meta está voltada na maximização da “função”, gerenciamento da independência funcional e atenuação dos sintomas que se apresentam durante o curso da doença. O envolvimento de equipe interdisciplinar e a

adoção de cuidados paliativos o mais precocemente possível são cruciais para se alcançar metas a curto, médio e longo prazos<sup>60-62</sup>. Embora haja poucas drogas que substancialmente mudem o curso da ELA, muitos tratamentos podem ser prescritos para alívio sintomático da doença como, por exemplo:

**Ansiedade:** Buspirona (5 a 20 mg/dia); Escitalopram (10 a 20 mg/dia); Paroxetina (10 a 60 mg/dia); Sertralina (50 a 200 mg/dia); Venlafaxina (37.5 a 225 mg/dia). Sintomas de pânico: Alprazolam (0,25 a 2.0 mg/dia); Clonazepam (0.25 a 2.0 mg/dia).

**Cãibra:** Baclofeno (10 a 30 mg 3x ao dia); Diazepam (2 a 5 mg 3x ao dia); Fenitoína (100 mg 3x ao dia); Quinidina (300 mg à noite).

**Depressão:** Citalopram (20 a 60 mg/dia); Escitalopram (10 a 20 mg/dia); Fluoxetina (20 a 60 mg/dia); Paroxetina (20 a 60 mg/dia); Sertralina (50 a 200 mg/dia); Venlafaxina (75 a 300 mg/dia); Desvenlafaxina (50 a 200 mg/dia); Bupropiona (150 a 450 mg/dia); Amitriptilina (25 a 75 mg/dia); Nortriptilina (50 a 150 mg/dia); Trazodona (50 a 150 mg/dia).

**Espasticidade:** Baclofeno (20 a 60 mg/dia); Diazepam (10 a 30 mg/dia); Dantrolene (25 a 400 mg); Tizanidina (2 a 10 mg/dia).

**Fasciculações:** Carbamazepina (200 a 800 mg/dia); Gabapentina (300 a 1200 mg/dia).

**Insônia:** Amitriptilina (12,5 a 50 mg/dia); Nortriptilina (12,5 a 50 mg/dia); Zolpidem (5 a 10 mg/dia); Trazodona (50 a 100 mg/dia).

**Riso e Choro imotivados:** Amitriptilina (12,5 a 50 mg/dia); Dextrometorfan (indisponível na forma de terapia isolada no Brasil);

**Salivação:** Amitriptilina (12,5 a 50 mg/dia); Colírio de atropina 1% (uso conforme demanda sintomática); Hioscina (0,3 mg, 3 vezes/dia – inalação com soro fisiológico ou gotas); Escopolamina adesivo (1 vez/semana); Propantelina (gel ou xarope). Aplicação de toxina botulínica nas glândulas parótidas ou irradiação das mesmas também podem ser ponderados.

**Para todos estes medicamentos, o médico prescritor deverá avaliar individualmente a necessidade e os riscos de cada medicamento.**

Na próxima pagina a tabela com um resumo de medicamentos prescritos de acordo com a sintomatologia, apresentada no PCDT do Ministério da Saúde, publicada em 2020<sup>82</sup>.

	Medicamentos de 1ª linha	Medicamentos 2ª linha	Outros tratamentos	Comentários
<b>Fasciculações</b>	Carbamazepina 100-200 mg 2x dia, VO.	Clonazepam 0,5 a 2 mg/dia, VO.	-	Ocorre na fase inicial da doença e raramente incomoda. Não há necessidade de tratamento, na maioria das vezes.
<b>Espasticidade (vide PCDT de espasticidade<sup>102</sup>)</b>		Diazepam (5- 10 mg/dia).	Fisioterapia e hidroterapia em piscina aquecida (32 a 34 °C)	Efeitos adversos dos medicamentos: fadiga e náuseas.
<b>Sialorréia</b>	Amitriptilina 25 a 75 mg/dia, VO; ou Nortriptilina 10 a 100 mg/dia, VO;	Butilbrometo de escopolamina 10 mg 6/6h, VO	Aspirações.	EA associados aos anticolinérgicos: sedação, obstipação, fadiga, impotência, retenção urinária, visão turva, taquicardia, hipotensão ortostática e tontura. Contraindicações: glaucoma, hipertrofia benigna da próstata ou distúrbios cardíacos de condução
<b>Laringoespasm</b>	Ranitidina 150 mg 2x/dia, VO Metoclopramida solução oral 4 mg/mL, 50 gotas, VO	-	Mudança rápida da parte superior do corpo (sentado), respiração através do nariz, engolir repetidamente e respirando lentamente, com expiração pela boca.	Ocorre por fechamento súbito das cordas vocais resultando em apneia, é curta duração e é seguido de pânico. Precipitantes: contato de líquido (saliva) na laringe, fumo, álcool, refluxo gástrico, alimentos picantes
<b>Saliva espessa/ secreção brônquica</b>		Cloridrato de propranolol 10mg 2xdia/VO. Nebulizar com solução salina e ipratrópio 0,25 mg/mL, 40 gotas 3 a 4x dia	Umidificar o ar. Aumentar a ingestão de líquidos (incluindo, sucos de mamão ou abacaxi) e reduzir cafeína, leite ou álcool). Técnicas de empilhamento de ar.	A saliva espessa pode ser indicador de desidratação.
<b>Dor</b>	Dipirona, paracetamol e ibuprofeno	Paracetamol + codeína. Morfina.	Massagem; calor local; movimentos passivos; mudança de decúbito. TENS. Cama hospitalar	Múltiplas causas (rigidez articular; pressão cutânea em única área; neuropática; câlbras).

**Figura 4.1A:** Tabela de medicamentos prescritos, de acordo com a sintomatologia apresentada.

Fonte: Ministério da Saúde (2020)<sup>82</sup>.



<b>Saúde bucal</b>	Digliconato de clorexidina - 0,12% solução bucal 12/12h, nos pacientes em ventilação invasiva (traqueostomizados).	-	Escovação dos dentes e língua com escova macia. Utilizar raspador de língua, especialmente na língua saburrosa. Substituir a escova a cada 3-4 meses. Numa fase da doença pode ser necessária utilizar adaptadores na escova (exemplo, os engrossadores de cabo). Uso de fio dental. Massagear as gengivas com gaze umedecida em pacientes que não mastigam. Umidificar a boca durante o uso de VNI.	Motivos para manter a saúde bucal: evitar ou reduzir mau hálito, doenças na gengiva e pneumonia; maximizar o prazer associado a mastigar alimentos e beber líquidos; ajudar a gerenciar a saliva. Visitas regulares com o dentista.
<b>Edema nos pés</b>	-	-	Elevação das pernas (cadeira de rodas reclinável com elevação das pernas acima do nível do coração e cama hospitalar). Movimentação passiva várias vezes ao dia	Evitar diuréticos. No edema assimétrico, pensar em TVP
<b>Prevenção de TVP</b>	Fisioterapia, elevação das pernas e meias compressivas.	-	-	Não há trabalhos que demonstrem benefícios com uso de anticoagulação para prevenção de TVP
<b>Tratamento da fase final de vida em ELA</b>	Morfina (2,5 a 5,0 mg a cada 4h) e clorpromazina para dispneia. Midazolam para ansiedade Analgésicos para dor Oxigênio para hipoxemia	-	Considerar, com a família, internamento hospitalar ou não.	
VO: por via oral. ISRS: inibidores seletivos da recaptção da serotonina. EA: efeitos adversos. AINE: anti-inflamatórios não esteroides. TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea. VNI: ventilação noturna não invasiva. TVP: trombose venosa profunda.				

**Figura 4.1B:** Tabela de medicamentos prescritos, de acordo com a sintomatologia apresentada.

Fonte: Ministério da Saúde (2020) <sup>82</sup>.

<b>Labilidade emocional</b>	Antidepressivos tricíclicos: Amitriptilina 25-75 mg/dia, VO; OU Nortriptilina 10-100 mg/dia, VO. ISRS: Fluoxetina 10-30 mg/dia, VO	-		EA dos ISRS: disfunção sexual, acatisia, distúrbio do sono e ansiedade.
<b>Constipação</b>	Lactulose 15 a 30ml/dia, VO	Supositório retal de glicerol 72mg Enema de glicerol 120 mg/mL solução retal	Hidratação. Dieta rica em fibras, frutas, vegetais. (por exemplo, mamão, tamarindo, laranja, ameixa, manga, folhas em geral). Remoção manual caso impactação fecal (fecaloma).	Causas: mobilidade reduzida, redução da ingestão de líquidos / alimentos, efeitos colaterais de medicamentos. EA lactulona: distensão abdominal, diarreia, flatulência e náusea
<b>Depressão</b>	Amitriptilina 25-75 mg/dia, VO OU Nortriptilina 10-100 mg/dia, VO OU Fluoxetina 10-30 mg/dia, VO		Suporte psicológico para pacientes e familiares. Práticas integrativas como a meditação, massoterapia, por exemplo;	A escolha do antidepressivo será segundo os sintomas associados
<b>Insônia</b>	Amitriptilina 12,5 a 75 mg/dia, VO.		Cama hospitalar. Colchão pneumático. VNI	Comum. Causas: depressão, ansiedade, hipoventilação noturna, dificuldade de se mover na cama, dor.
<b>Ansiedade</b>	Diazepam 2,5 a 10 mg 12/12 h, VO.	Clonazepam 0,5-2mg, à noite, VO	Psicoterapia. Práticas integrativas como a meditação, massoterapia, por exemplo;	Os benzodiazepínicos apresentam risco de agravar a insuficiência respiratória, provocar tolerância e sintomas de abstinência.
<b>Fadiga<sup>103</sup></b>	-	-	Fisioterapia motora	Descartar causas secundárias: insuficiência respiratória, desnutrição, anemia, efeitos adversos de medicamentos e outras comorbidades.
<b>Frequência/urgência urinária.</b>	Amitriptilina 12,5-75 mg/dia, VO	-	Evitar cafeína e álcool.	Não ocorre na fase inicial da doença. Alguns pacientes precisam urinar a cada 1-2 horas. Para pacientes com muita fraqueza, transferi-lo ao banheiro frequentemente pode ser difícil e demorado. Observar EA da oxibutinina e amitriptilina.

**Figura 4.1C:** Tabela de medicamentos prescritos, de acordo com a sintomatologia apresentada.

Fonte: Ministério da Saúde (2020) <sup>82</sup>.

#### 4.1.4. Anestésicos

Toda indicação quanto ao uso de agentes e vias anestésicas deve seguir recomendação médica, levando-se em consideração a indicação da equipe assistente (clínico, neurologista, anestesista), considerando não apenas o diagnóstico da ELA, mas também outras doenças que o paciente possa apresentar. Há a necessidade de cuidadosa avaliação das condições ventilatórias apresentadas para a melhor indicação da via anestésica, como ocorre nos casos de indicação de via alternativa suplementar de nutrição enteral. Em linhas gerais, recomenda-se evitar o uso de succinilcolina e de outros bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes devido ao risco de hipercalemia, rabdomiólise (lesão muscular com aumento dos níveis séricos de creatinoquinase) e bloqueio neuromuscular prolongado em pacientes com doenças neuromusculares. Não há evidência científica atual que demonstre maior risco na população com ELA para eventos de hipertermia maligna ou semelhantes à mesma <sup>83</sup>.

A parada cardíaca ocorre por excesso de K e a lesão renal, pelo excesso de CK e mioglobina. O tratamento deverá ser direcionado com alcalinização, solução polarizante e *dantrolene*. Os anestésicos intravenosos são mais seguros, mas pode haver alterações cardíacas pelo efeito depressor dos barbitúricos e do Propofol. Hipinomidate e Midazolam são as drogas mais seguras, entretanto ainda assim podem ocasionar alterações elétricas. Anestésias regionais e locais podem ser usadas com parcimônia, mas sempre alentecer ou evitar adrenalina local se houver taquicardia.

#### 4.2 Fármacos contra-indicados ao paciente com ELA/DNM

Não há formalmente contraindicação absoluta ao uso de medicamentos sintomáticos por conta do diagnóstico da ELA/DNM <sup>63</sup>. O que se recomenda é o uso criterioso e cauteloso de drogas com potencial efeito sedativo ou de supressão do centro de controle respiratório no tronco encefálico e a eventual perda de controle do processo ventilatório, como no caso dos benzodiazepínicos (ex: clonazepam, midazolam, alprazolam, diazepam, bromazepam, flunitrazepam) e de analgésicos opiáceos fracos e fortes (ex: tramadol, codeína, oxicodona, morfina e outros derivados). Esses cuidados devem ser observados especialmente em pacientes com comprometimento bulbar já estabelecido e com reduções já significativas das

capacidades ventilatórias (CVF <50%) ou com necessidade já estabelecida do uso de ventilação não-invasiva.

É preciso ainda ter cautela com: opiáceos, relaxantes musculares, benzodiazepínicos, estatinas, drogas ou associações que aumentem o intervalo QT. Drogas psicoativas aumentam o risco de Síndrome Neuroléptica Maligna.

Em relação ao contexto vacinal, não há por conta do diagnóstico da ELA ou de suas variantes a contraindicação à realização de vacinações, devendo ser observada a existência ou não de outros fatores de imunossupressão ou imunodepressão e histórico vacinal para a indicação vacinal específica.





# SEÇÃO 5:

## TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

<sup>1</sup> SILVANA AMANDA DO CARMO FERREIRA

<sup>2</sup> ADRIANA LEICO ODA

<sup>3</sup> CRISTINA SALVIONI

<sup>4</sup> ANA LÚCIA YAEKO DA SILVA SANTOS

<sup>5</sup> PAULO ROGÉRIO DE OLIVEIRA

<sup>6</sup> BRUNA LOURENÇO DA SILVA

<sup>7</sup> KÁTIA REGINA WERNECK DE AVELLAR

<sup>8</sup> ANTONIO GERALDO DE ABREU FILHO

<sup>9</sup> DANIEL ANTUNES ALVENO

## 5. Tratamento não medicamentoso

O tratamento de pacientes com ELA requer o cuidado de uma equipe interdisciplinar, com reavaliações contínuas e condutas adotadas com base na troca de informações entre as diferentes áreas. A equipe de reabilitação compreende enfermeiro, fisioterapeuta motor e respiratório, fonoaudiólogo, médico, nutricionista, psicólogo e terapeuta ocupacional. Além disso, compõem também a equipe de apoio ao paciente e familiar: advogado, arquiteto, assistente social, dentista, educador físico e farmacêutico.

Um bom planejamento de ação interdisciplinar valoriza a comunicação tanto entre os membros da equipe, como entre profissionais, paciente, família e cuidador.

A combinação de todas as intervenções terapêuticas à farmacoterapia pode aumentar a sobrevida, aumentar a força muscular e melhorar a habilidade para realizar as atividades de vida diária, garantindo maior autonomia e funcionalidade ao paciente.

As medidas de força muscular, espasticidade, amplitude de movimento articular, deformidades da coluna vertebral, coordenação, habilidade funcional de membros superiores, marcha, função pulmonar, fadiga, índice de massa corpórea, avaliação da composição corporal, estado nutricional, capacidade de deglutição, comunicação e estado emocional devem ser examinados a cada retorno do paciente. Avaliações adicionais e modificações na conduta se fazem necessárias dependendo da análise da avaliação da equipe interdisciplinar.

### 5.1. Acometimento respiratório <sup>1</sup>

A perda progressiva de neurônios motores superiores e inferiores envolvendo os músculos respiratórios na ELA leva à insuficiência respiratória e é um dos principais determinantes do prognóstico, sendo a causa de morte mais comum em pacientes com ELA <sup>84</sup>. Dessa forma, o cuidado respiratório torna-se fundamental para a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes <sup>85</sup>. O acometimento respiratório ocorre em decorrência da fraqueza dos músculos inspiratórios e expiratórios, do diafragma e dos músculos bulbares <sup>86</sup>.

### 5.1.1. Avaliação respiratória

A fisioterapia respiratória é responsável por acompanhar a evolução do comprometimento respiratório por meio de técnicas de avaliação, visando identificar a fraqueza muscular e possíveis alterações nos volumes pulmonares; e definir condutas terapêuticas com o objetivo de prevenir e tratar as complicações respiratórias, promovendo a resolução dos sinais e sintomas de hipoventilação noturna, a melhora das trocas gasosas, o aumento do fluxo de ar, a melhora da complacência pulmonar, a redução dos quadros de infecção respiratória, o aumento da sobrevida e a melhora da qualidade de vida.

É indicado que o paciente realize avaliação respiratória periodicamente, com intervalo aproximado de 2 a 4 meses, para acompanhamento da evolução do quadro e intervenções <sup>87</sup>.

A capacidade vital forçada – CVF (sentado e supino), o Pico de fluxo de tosse – PFT, a medida de Pressão Inspiratória Máxima – PImáx, a Pressão Expiratória Máxima – PEmáx e a Oximetria de pulso são os testes mais utilizados para avaliar a função respiratória e devem ser realizados regularmente, juntamente com a avaliação de sintomas sugestivos de insuficiência respiratória, além disso, quando possível, inclui-se a Capnografia <sup>87,88</sup>.

A oximetria noturna e a polissonografia são ferramentas recomendadas na investigação da hipoventilação noturna e podem ser utilizadas para iniciar e titular o uso do suporte ventilatório <sup>87</sup>.

### 5.1.2. Manejo das secreções

A tosse pode ocorrer espontaneamente ou em resposta à irritação das vias aéreas e pode ser de natureza reflexiva ou não reflexiva (comportamental). É o mecanismo de proteção mais imediato contra aspiração e pneumonia aspirativa <sup>89</sup>.

Fisiologicamente, a tosse consiste em três fases: inspiração, compressão e expiração. A fase inspiratória inclui inalar uma quantidade adequada de ar que serve para alongar os músculos expiratórios e otimizar a relação comprimento-tensão. A fase compressiva consiste em um fechamento muito breve (200 ms) da glote para manter o volume pulmonar conforme aumenta a pressão intratorácica (até 300 mmHg em adultos) devido à contração isométrica dos músculos expiratórios contra uma glote fechada. A fase expiratória começa com a abertura da glote, liberando um breve (30-50 ms) fluxo



expiratório supramáximo (até 12 litros/segundo (l/s) em adultos, também denominado ‘pico de tosse’) seguido por menor (3-4 l/s) fluxos expiratórios com duração de 200–500 ms adicionais. A compressão dinâmica das vias aéreas ocorre durante a fase expiratória e a expulsão em alta velocidade de ar promove a expectoração. A tosse efetiva é definida como a geração de altas velocidades lineares e a interação entre o fluxo de ar e o muco nas vias aéreas <sup>90</sup>.

Nas doenças neuromusculares, além dos baixos volumes de ar nos pulmões pela fraqueza diafragmática e da musculatura inspiratória, a fraqueza dos músculos expiratórios reduz ainda mais as capacidades de geração de pressão expiratória necessárias para uma tosse eficaz, o que também pode prejudicar a proteção das vias aéreas <sup>91</sup>.

Pacientes com insuficiência ventilatória ou bulbar comumente relatam dificuldades em realizar a higiene das vias aéreas. Devido ao comprometimento da musculatura orofaríngea, o acúmulo de secreções nessa região é comum, favorecendo broncoaspirações e, conseqüentemente, maior risco de pneumonias recorrentes <sup>92</sup>.

Não raramente, o acúmulo de secreções em vias aéreas torna-se responsável por quadros emergenciais, muitas vezes seguido de intubação orotraqueal (IOT) e, posteriormente, traqueostomia, processos que podem ser evitados ou postergados, se as secreções forem manejadas adequadamente <sup>93</sup>.

Os pacientes com ELA necessitam de auxílio à tosse para eliminação de secreções de vias aéreas garantindo assim uma ventilação adequada e manutenção de troca gasosa, evitando as possíveis complicações.

Dois estudos investigaram os efeitos de um resfriado comum em pacientes saudáveis e em pacientes com DNM. O estudo em pacientes com DNMs relatou uma redução média de 20% e 40% na força muscular inspiratória e expiratória durante resfriados, respectivamente. Durante uma doença intercorrência ou infecção, os pacientes com DNM geralmente apresentam um agravamento da fraqueza dos músculos respiratórios, falta de ar, um aumento na dependência ventilatória e conseqüente piora na eficácia da tosse <sup>94</sup>.

Bach e Saporito, 1996 <sup>95</sup>, avaliaram os fatores que poderiam prever a remoção bem-sucedida de tubos endotraqueais ou de traqueostomia em 49 indivíduos adultos com insuficiência ventilatória principalmente neuromuscular. De todos os fatores considerados, apenas a capacidade dos indivíduos de gerar um pico de fluxo de tosse > 160 L/min com tosse assistida ou não assistida previu extubação ou decanulação bem-sucedida.

Tzeng e Bach, 2000 <sup>96</sup>, relataram que, em sua experiência, quando os indivíduos não conseguiam gerar um pico de fluxo de tosse >270 L/min quando estavam bem, eles eram propensos a produzir fluxos de pico de tosse <160 L/min durante doenças respiratórias agudas <sup>96</sup>.

**Quadro 5.1.** Valores de classificação do Pico de Fluxo de Tosse, segundo a força de tosse e os riscos de broncoaspiração

Medidas (em l/min)	Força da tosse	Risco de broncoaspiração
> 360 l/min	Tosse eficaz	Ausência de risco
270 a 360 l/min	Tosse fraca	Baixo risco
160 a 270 l/min	Tosse fraca	Médio risco
< 160 l/min	Tosse ineficaz	Alto risco

Fonte: Boitano LJ. Management of airway clearance in neuromuscular disease. 2006 97.

### 5.1.3. Técnicas de vibrocompressão

A fisioterapia respiratória padrão consiste em drenagem postural e técnicas manuais (percussão e vibrações). A percussão torácica é realizada com a mão, dedos e é geralmente bem tolerada e amplamente utilizada em bebês, crianças pequenas e em pacientes incapazes de cooperar com a terapia. No entanto, não há dados disponíveis sobre a percussão torácica eficaz em pacientes com fraqueza muscular decorrente de DNMs <sup>94</sup>.

### 5.1.4. Aspiração

Um dispositivo de sucção doméstico portátil e um nebulizador podem ser muito úteis, otimizando a remoção das secreções pulmonares e também de vias aéreas superiores quando necessário <sup>61</sup>. A estratégia de, primeiramente, fluidificar a secreção, antes de realizar o procedimento de aspiração, facilita a sua remoção.

### 5.1.5. Auxílio mecânico à tosse

Pessoas que vivem com DNM, suas famílias e seus cuidadores gerenciam claramente a necessidade de assistência para tosse diariamente. Essas necessidades não são fixas e mudam com o envelhecimento, durante as exacerbações respiratórias e com a progressão da doença <sup>94</sup>.

Durante a avaliação respiratória é realizado o teste com o aparelho Peak Flow para mensurar os valores de pico de fluxo de tosse. Através dessa avaliação é possível identificar a eficácia da tosse. Valores inferiores a 160 l/min evidenciam uma tosse ineficaz; já valores no nível de 270 l/min estão associados a dificuldade moderada na eficiência da tosse, porém com piora significativa da qualidade da tosse durante situações de infecções do trato respiratório, em ambas situações o paciente necessitará de auxílio à tosse de forma mecanicamente ou manualmente assistida <sup>88,99,100</sup>.

Dispositivos mecânicos de auxílio à tosse como o Cough Assist® (insuflador-exsuflador) por meio de uma máscara facial ou pela cânula da traqueostomia têm sido eficazes na remoção das secreções em pacientes com ELA <sup>98</sup>. O uso do Cough Assist® pode ser útil, principalmente no contexto de uma infecção respiratória aguda <sup>87</sup>.

O aparelho Cough Assist® usa pressões inspiratórias positivas e expiratórias negativas para aumentar o pico de fluxo expiratório, simulando uma tosse. O seu uso mostrou facilitar a eliminação da secreção e manter a troca gasosa em pacientes com fraqueza neuromuscular. A combinação de ventilação não invasiva e do Cough Assist® pode ser usada para evitar traqueostomia permanente e ventilação invasiva <sup>93</sup>.

Pressões inferiores a 40cmH2O não são capazes de remover as secreções pulmonares. Em geral, são usadas pressões entre 40cmH2O a 60cmH2O.

Considerando que não há evidências científicas claras que determinem as pressões ideais, a abordagem individualizada e centrada no paciente foi apoiada pela reunião Internacional ENMC Respiratory Therapy <sup>94</sup>, realizada na Holanda, e alguns cuidados foram listados:

- O uso de máscaras faciais, em vez de peças bucais durante o uso do Cough Assist®.
- Atenção para uma boa vedação pelas laterais da máscara, não apenas “mais pressão no rosto”.
- Otimização da pressão e do fluxo inspiratório e expiratório, principalmente se a aplicação do Cough Assist® estiver associada a novo ou piora do controle bulbar (adução laríngea) e eficácia da tosse.
- Se o fluxo individual e o perfil de pressão induzirem uma deglutição após o movimento retrógrado da língua, considere uma única tosse e faça uma pausa, em vez de uma série.

- Inicie o Cough Assist® com baixas pressões e aumente gradualmente de acordo com a tolerância do paciente e avalie a eficácia da tosse resultante, medindo o pico de fluxo da tosse e ouvindo a qualidade da tosse resultante.

### 5.1.6. Gerenciamento interdisciplinar da secreção

O trabalho em equipe pode auxiliar o paciente na remoção das secreções, uma vez que esta dificuldade pode ser proveniente e/ou agravada tanto pela diminuição de volumes e capacidades pulmonares, como pela fraqueza da musculatura orofaringolaríngea<sup>91</sup>. Assim, o gerenciamento das secreções pode envolver: recursos de fluidificação da secreção, reduzindo a densidade e viscosidade da mesma, como inalação ou vaporização ou mesmo o uso de medicamentos específicos para este fim; manobras de higiene brônquica, como as que foram citadas anteriormente (uso do aspirador, do Cough Assist®)<sup>87,98</sup>; manobras de expansão pulmonar, que podem auxiliar no aumento/manutenção de volume pulmonar, favorecendo aumento da pressão expiratória para melhora da tosse; exercícios de voz, visando manter o controle glótico, tanto para aumento da pressão subglótica como para melhor controle de saída do ar (com ou sem fonação), com consequente aumento da eficácia da tosse<sup>101</sup> e, por fim, exercícios de musculatura orofacial, para melhor gerenciamento da saliva em cavidade oral e para melhor controle da deglutição e/ou expectoração desta saliva/secreção<sup>102</sup>. Vale ainda ressaltar que medidas xerostômicas podem reduzir o volume da salivação/secreção, entretanto aumentam a sua viscosidade; o que pode aumentar o desconforto e o trabalho muscular para a sua remoção. Além disso, a desidratação pode também interferir na característica da secreção.

Esta visão interdisciplinar voltada ao manejo da secreção deve estar presente no raciocínio clínico da equipe envolvida no tratamento do paciente com ELA.

## 5.2. Manobras de expansão pulmonar<sup>1</sup>

Técnicas de insuflação pulmonar são necessárias para fazer o recrutamento do volume pulmonar, prevenindo microatelectasias e/ou atelectasias, retrações musculares da caixa torácica, infecções respiratórias e até deformidades torácicas<sup>103</sup>.

### 5.2.1. Técnica de empilhamento de ar e insuflação passiva com reanimador manual (Ambu)

O empilhamento de ar está indicado para pacientes que apresentam distúrbio ventilatório restritivo, ou seja, capacidade vital forçada (CVF) menor do que 80% do predito. O exercício tem como objetivo aumentar a capacidade de insuflação máxima dos pulmões, melhorar a força da tosse, prevenir e corrigir atelectasias e microatelectasias de áreas pulmonares <sup>104</sup>.

A técnica é aplicada com o auxílio de um reanimador manual (AMBU) conectado a uma máscara que permite realizar sucessivas insuflações de ar, mantendo o ar retido nos pulmões a cada insuflação, até que os pulmões atinjam sua capacidade máxima de insuflação <sup>99,104</sup>.

O exercício deve ser realizado diariamente, pelo menos, três vezes ao dia, realizando 10 a 15 repetições, ou sempre que se fizer necessário, por exemplo, na presença de secreção pulmonar, sendo assim, é muito importante que os cuidadores estejam bem orientados para a realização correta da técnica.

A incapacidade de empilhar o ar devido o comprometimento bulbar não significa que os pacientes não possam expandir seus pulmões, nessa situação está indicada a insuflação passiva, que pode ser realizada com ambu, com ventilador volumétrico ou até mesmo com o aparelho de auxílio mecânico a tosse <sup>105</sup>.

O paciente e o cuidador devem ser ensinados a técnica de auxiliar os movimentos expiratórios por meio de uma tosse assistida tanto manualmente como mecanicamente (também deve ser realizada por um fisioterapeuta) <sup>87</sup>.

As técnicas de assistência expiratória mais comuns, relatadas na literatura e utilizadas na prática clínica, são a tosse assistida manualmente com auxílio do ambu e o componente de exsuflação dos dispositivos mecânicos de insuflação-exsuflação (MI-E). Pode-se incluir uma técnica de compressão torácica, impulso abdominal ou combinação dos dois <sup>94</sup>.

Esta técnica de empilhamento de ar, com o ambu, pode também ser realizada como um recurso terapêutico dentro do trabalho fonoaudiológico desenvolvido com o paciente. Seguindo o procedimento da técnica, é possível que, após a insuflação máxima, o paciente seja orientado a expelir o ar durante uma ativação laríngea, seja em atividades fonatórias (vogais ou fonemas sonoros, do tipo fricativos ou sibilantes) ou fonoarticulatórias, em

palavras isoladas (como sequências automáticas) ou em fala encadeada (frases). Utilizar esta estratégia de forma combinada pode favorecer o paciente, neste trabalho que envolve a integração pulmão-laringe, visando maior controle laríngeo e melhor coordenação pneumofonoarticulatória.

Além disso, pode-se ainda solicitar ao paciente que, após a insuflação máxima, ele faça uma tosse ou pigarro, auxiliando-o na remoção das secreções, conforme explicitado anteriormente.

### 5.3. Ventilação mecânica <sup>1</sup>

A ventilação mecânica (VM) ou, como seria mais adequado chamarmos, o suporte ventilatório, consiste em um método de suporte para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. A VM se faz através da utilização de aparelhos que, intermitentemente, insuflam as vias respiratórias com volumes de ar (volume corrente - VT) <sup>106</sup>

#### 5.3.1. Não invasiva

Intervenções assistivas, incluindo ventilação não invasiva como pressão positiva (BiPAP), são comumente prescritas para pacientes com ELA <sup>107</sup>.

A fraqueza dos músculos envolvidos na respiração provoca uma redução na ventilação pulmonar (hipoventilação), que causa aumento dos níveis de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) no sangue, caracterizando a hipercapnia. Esta fraqueza leva a uma respiração cada vez mais superficial e rápida com sintomas crônicos de hipoventilação alveolar. Os sinais de hipoventilação ocorrem inicialmente durante o sono REM (rápido movimento dos olhos), e em uma fase mais avançada da doença manifestam-se no período diurno <sup>108</sup>.

O momento adequado para a indicação de Ventilação Não Invasiva (VNI) geralmente depende de uma combinação de sintomas clínicos (ortopneia, dispneia, sintomas de hipercapnia noturna) e avaliação objetiva da função pulmonar (CVF sentado e supino), oximetria de pulso noturna, P<sub>lmáx</sub> <sup>85,109</sup>.

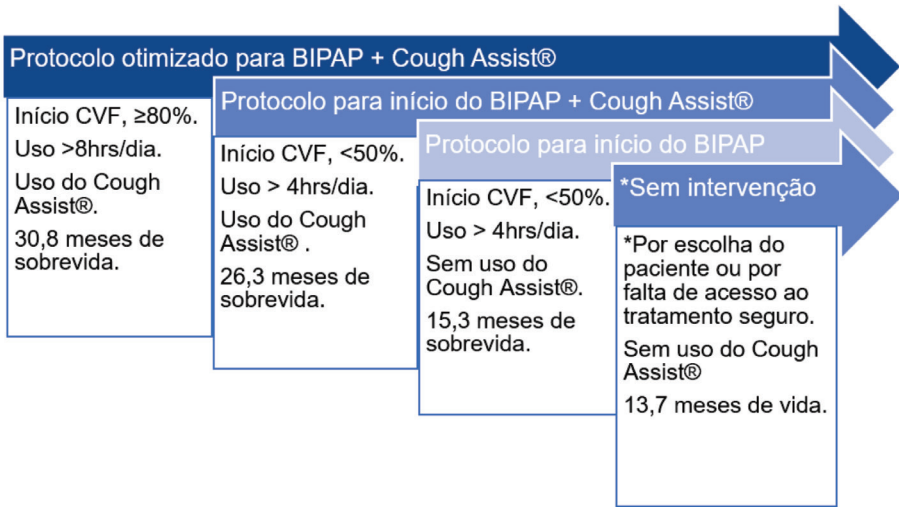
Recomendações internacionais sugerem que dentre os critérios para a indicação do suporte ventilatório estão: pacientes com sinais e sintomas de hipoventilação alveolar somado a hipercapnia com PaCO<sub>2</sub> (pressão parcial de dióxido de carbono arterial)  $\geq 45$  mmHg, oximetria noturna demonstrando saturação de oxigênio  $\leq 88\%$  por 5 minutos consecutivos, P<sub>lmáx</sub>  $< -60$  cmH<sub>2</sub>O ou CVF  $< 50\%$  do previsto <sup>110</sup>.

Estudos, porém, ressaltam que há um percentual de pacientes que quando questionados permanecem clinicamente assintomáticos, mesmo com alterações nos exames clínicos. Por isso, qualquer anormalidade respiratória deve, portanto, alertar o profissional sobre a possibilidade de insuficiência respiratória e levá-lo a discutir a VNI com o paciente, considerando que a VNI prolonga a sobrevida e melhora a função respiratória <sup>85</sup>.

Um estudo realizado por KHAMANKAR NISHAD, *et al.* em 2018 <sup>107</sup>, mostrou que o acesso precoce ao BIPAP + assistência à tosse, antes do declínio respiratório abrupto, é necessário para maximizar a sinergia da VNI e o benefício de sobrevivência associativa. Na figura abaixo retirada desse estudo vemos os resultados da sobrevida no protocolo aplicado de VNI “otimizado” (iniciação do BIPAP com CVF predito  $\geq 80\%$ , uso de BIPAP  $> 8$  h / dia, e o uso diário de assistência para tosse) tem uma mediana de sobrevivência de 30,8 meses, que é o dobro de quando comparado ao Protocolo de VNI “padrão” (iniciação do BIPAP com CVF  $< 50\%$  do predito, uso  $> 4$  h / dia, sem assistência para tosse). Os resultados demonstram que o uso precoce de VNI somado ao uso diário de assistência a tosse, está associado a aumentos significativos na duração da sobrevida dos pacientes <sup>107</sup>.

A Figura a seguir ilustra a diferença significativa nas durações medianas de sobrevida entre o uso do protocolo otimizado de BIPAP + assistência à tosse, protocolo BIPAP padrão + assistência à tosse, protocolo BIPAP padrão sem assistência à tosse e os protocolos sem intervenção. As durações médias de sobrevivência variam de 30,8 meses (otimização do BIPAP com assistência para tosse) a apenas 13,7 meses (sem intervenção) <sup>107</sup>.





**Figura 5.1.A** Visão geral das diferenças de duração de sobrevivência associativa entre os protocolos de VNI.

Fonte: Khamankar et al. Associative Increases in Amyotrophic Lateral Sclerosis Survival Duration With Non-invasive Ventilation Initiation and Usage Protocols. 2018<sup>107</sup>. Modificado por Silvana Amanda do Carmo Ferreira.

A escolha do aparelho adequado de ventilação mecânica, a parametrização do equipamento e a adaptação do paciente devem ser realizadas por um profissional com experiência no manejo ventilatório de pacientes com doenças neuromusculares.

Recomenda-se inicialmente a ventilação noturna por meio de ventiladores pressóricos de dois níveis de pressão e que forneça frequência respiratória de backup, conhecidos como suporte ventilatório. Com a evolução da doença os pacientes passam a fazer uso da ventilação também em alguns períodos diurno, neste caso são necessários ventiladores com disponibilidade de modo pressórico e bateria interna, uma classificação intermediária, para uso até 16 horas por dia. Para uso acima de 16 horas por dia e para os pacientes traqueostomizados, é necessário que o equipamento tenha disponível os modos pressão e volume e seja classificado como suporte a vida. Os equipamentos disponíveis no mercado, tem a classificação de uso, e aprovação da ANVISA, de acordo com o dependência ventilatória e número de horas de uso<sup>111</sup>.

Para uma ventilação mecânica eficaz, segura e com qualidade é necessário haver a disponibilidade de diferentes interfaces como interface nasal, facial, facial total, prong nasal e peça bucal, além de apoio de nobreak, bateria externa e uma empresa de assistência técnica 24 horas <sup>111,112</sup>.

### 5.3.2. Extubação

Um aspecto a ser considerado é que em situações de intercorrência, como cirurgias, procedimento de gastrostomia e outros, os pacientes de DNM/ELA que são intubados, não necessariamente devem ser traqueostomizados. Eles têm a possibilidade de permanecer em ventilação mecânica não invasiva, desde que sejam submetidos ao protocolo de extubação para pacientes dependentes de ventilação:

- Insuflação e exsuflação de 60-70 cm H<sub>2</sub>O usadas por meio dos tubos das vias aéreas a cada hora enquanto acordado até que o SpO<sub>2</sub> do ar ambiente permaneça 95% ou mais <sup>93,113</sup>.
- Reversão de todas as doenças agudas, estando clinicamente estável e afebril, alerta e cooperativo, com uma contagem de leucócitos normal e tendo CO<sub>2</sub> e SpO<sub>2</sub> normais de  $\geq$  normais de  $\geq$  95% no ar ambiente <sup>93,113</sup>.

A extubação dos indivíduos em ventilação invasiva, portanto, tem o potencial de diminuir as taxas de hospitalização, tempos de internação, custos, e morbidade a longo prazo; para facilitar o desmame do ventilador; e melhorar a qualidade de vida. No entanto, os pacientes com disfunção muscular primariamente respiratória que falham nos parâmetros típicos de desmame do ventilador e são incapazes de passar nos testes de respiração espontânea (TRE) convencionalmente são submetidos à traqueostomia <sup>93</sup>.

A extubação bem-sucedida e o tratamento não invasivo subsequente são fundamentais para a não necessidade de traqueostomia durante a hospitalização<sup>14</sup>. Por isso, é de extrema importância que a equipe esteja alinhada e disposta e seguir o protocolo <sup>93,113</sup>.

## 5.4. Traqueostomia <sup>1</sup>

Pacientes com ELA, sobretudo aqueles com acometimento da musculatura de inervação bulbar, com quadro moderado a grave, podem apresentar

sialorreia excessiva, disfagia grave com broncoaspiração e consequente infecções pulmonares de repetição. Nesses casos, é indicada a traqueostomia, possibilitando o aumento da sobrevida <sup>103</sup>.

#### 5.4.1. Ventilação mecânica invasiva

Antes da insuficiência respiratória, o momento ideal para envolver o paciente com ELA em uma discussão sobre traqueostomia e ventilação mecânica permanece incerto. No entanto, autores alertam para a importância de tentar manter essa conversa com todos os pacientes com ELA para que possam tomar uma decisão informada e delinear diretrizes avançadas <sup>111</sup>.

Os pacientes com ELA, principalmente os com comprometimento da musculatura de inervação bulbar, com quadro de moderado a grave, podem apresentar sialorreia excessiva, disfagia grave com broncoaspiração e consequentes infecções pulmonares de repetição. Nestes casos, há indicação de traqueostomia que pode prolongar a sobrevida do paciente e melhorar a qualidade de sua vida <sup>111,113</sup>. Ventilação mecânica invasiva por meio de traqueostomia deve, obrigatoriamente, ser feita utilizando traqueostomia com cuff de alto volume e baixa pressão, supra cuff e endocânula. Esta medida é fundamental para a segurança do paciente no domicílio, uma vez que a cânula plástica sem endocânula pode ocasionar aumento silencioso da resistência, insuficiência respiratória e até morte. Recomenda-se que a ventilação invasiva seja feita exclusivamente por meio de ventiladores classificados como de suporte à vida <sup>111,113,114</sup>.

Embora a traqueostomia com ventilação mecânica evite a morte por insuficiência respiratória, ela não está associada à sobrevida indefinida. O próprio local da traqueostomia é um canal para infecções do trato respiratório e, apesar do uso de um ventilador mecânico, o gerenciamento de secreções podem se tornar problemáticos <sup>111</sup>.

A dessaturação diurna de oxigênio <95% em pacientes usando VNI e manobras de Insuflação-exsuflação otimizados é um indicador útil de insuficiência respiratória iminente e consideração de traqueostomia com ventilação mecânica. Os oxímetros de pulso podem ser adquiridos para uso doméstico <sup>111</sup>.

GRUIS; LECHTZIN, 2012 <sup>111</sup>, em seu estudo concluíram que a maioria dos pacientes com ELA submetidos à traqueostomia escolheria o procedimento novamente, mas a qualidade de vida e a capacidade de comunicação eficaz podem diminuir com o tempo. Já os cuidadores de pacientes com ELA

com traqueostomia e ventilação mecânica relatam baixa qualidade de vida e podem necessitar de suporte psicossocial significativo.

Pode ser difícil para alguns pacientes com ELA decidir sobre a traqueostomia eletiva, e a decisão é adiada até que a insuficiência respiratória aguda se desenvolva. Por esse, motivo acreditamos na importância da equipe interdisciplinar, em munir o paciente e sua família de informações a respeito do procedimento e as mudanças que acarretará no quadro clínico geral.

## 5.5. Disfagia <sup>2</sup>

Disfagia neurogênica é a dificuldade de mastigação e deglutição e este quadro pode ser manifestado pela maior parte dos pacientes com diagnóstico de ELA. Um estudo relata que cerca de 1/3 dos pacientes com ELA apresentam início bulbar, com sinais de disfagia, disfonia e/ou disartria. Entretanto, independentemente da forma de início, a disfagia ocorre em mais de 80% dos pacientes com ELA, durante as fases avançadas da doença <sup>115</sup>.

O paciente pode apresentar alterações referentes à fase oral e/ou fase faríngea da deglutição. Pode haver referência de fraqueza ou cansaço para mastigar alimentos mais duros ou dificuldade para formar o bolo alimentar na boca e impulsioná-lo para a faringe. Ou ainda pode apresentar outros sinais clínicos, como: escape anterior do alimento pela boca, escape do alimento pelo nariz (refluxo nasal), sensação de alimento parado na garganta (estase em valécula ou em recessos), presença de resíduos em boca ou faringe, necessidade de engolir várias vezes para sentir que o alimento desceu, incoordenação entre a respiração e a deglutição, tosse, engasgos. Estes sinais e sintomas podem ocorrer com diferentes tipos de consistência alimentar e em diferentes volumes. Além disso, pode ocorrer fadigabilidade da musculatura orofacial durante a alimentação, com piora do desempenho funcional, ao longo da refeição.

Desta maneira, o fonoaudiólogo deve estar atento durante a avaliação clínica, a fim de identificar os principais aspectos que podem estar comprometidos e quais as melhores estratégias a serem adotadas para minimizar o gasto energético, durante as refeições e também para reduzir a ocorrência de engasgos.

Além disso, o paciente pode apresentar alteração na quantidade e na viscosidade da salivação, o que dificulta a pulverização e consequente

formação do bolo alimentar, durante o processo de mastigação; além de favorecer a ocorrência de estase, redução da sensibilidade laringofaríngea e aumento do risco de broncoaspiração<sup>102</sup>. Existem medidas terapêuticas clínicas e também medicamentosas que podem auxiliar neste controle de saliva.

Complicações nutricionais, como a perda de peso, desnutrição e desidratação e complicações respiratórias, como a pneumonia aspirativa e consequente piora da capacidade respiratória, podem acontecer se este quadro de disfagia não for devidamente tratado<sup>116</sup>. Pacientes que são tratados desde estágios iniciais desenvolvem mecanismos adaptativos e reduzem o risco de broncoaspiração.

### 5.5.1. Avaliação clínica e exames complementares

Sinais e sintomas bulbares representam um grande desafio para o paciente com ELA e também para a equipe que o acompanha, uma vez que estão associados com menor sobrevida<sup>117</sup>, declínio funcional mais acentuado<sup>118</sup>, redução da qualidade de vida e aumento da necessidade de suporte de equipe interdisciplinar<sup>119</sup>.

Diante disso, a avaliação bulbar assume particular importância. O fonoaudiólogo é o profissional que fará a avaliação clínica, a partir da qual, será possível determinar quais exames complementares poderão ou precisarão ser solicitados ao paciente.

A avaliação clínica consiste em três etapas: anamnese, avaliação das estruturas orofaciais e avaliação da função de mastigação e deglutição, com a oferta de alimentos, com diferentes consistências e volumes, dentro das possibilidades clínicas do paciente.

Durante a anamnese detalhada, serão identificadas e caracterizadas as dificuldades relatadas pelos pacientes, o recordatório alimentar em relação às consistências alimentares, a frequência das dificuldades, o contexto em que elas ocorrem e as estratégias adotadas, pelo paciente e pelos cuidadores.

A avaliação clínica das estruturas obedece ao roteiro de semiologia já adotado pelos fonoaudiólogos, em relação à identificação de tônus, força, mobilidade e índice de fadigabilidade da musculatura orofacial. Além disso, são também observados: tipo facial, simetria facial no repouso e no movimento, articulação temporomandibular, dentição e oclusão, caracterização de palato duro e avaliação dos reflexos orais. Sendo a ELA uma doença em

que há alteração de Neurônio Motor Superior e Neurônio Motor Inferior, o profissional precisa identificar em sua avaliação quais os grupos musculares que se apresentam espásticos ou flácidos.

Depois destas duas primeiras etapas da avaliação, o profissional já terá condições de avaliar e escolher quais os tipos de consistência que poderão ser ofertados ao paciente. A avaliação da mastigação e deglutição dos alimentos deve contemplar, dentro do possível, consistências variadas entre líquido, pastoso e sólido, ainda que adaptadas à necessidade do paciente. Por exemplo, se o paciente já faz uso de espessante para o líquido ralo, é importante que seja avaliada a deglutição desse líquido espessado.

É importante considerar a diversidade de utensílios que existem, bem como a forma do alimento ser oferecido ao paciente. O uso do oxímetro de pulso e do estetoscópio durante a avaliação podem trazer informações adicionais à avaliação.

Além da avaliação clínica, existem instrumentos, como escalas e questionários que podem ser utilizados pelo profissional, para melhor compreensão do estadiamento da deglutição e da gravidade da disfagia. Dentre eles, podemos citar o EAT-10, escala FOIS <sup>120</sup>.

Dentre os exames complementares mais comumente solicitados estão: a videoendoscopia da deglutição e o videodeglutograma. A avaliação instrumental não apenas confirma o diagnóstico da disfagia, mas auxilia na melhor compreensão da dinâmica funcional da deglutição; permitindo inclusive testar manobras durante o exame, para avaliação das abordagens mais assertivas <sup>115</sup>.

### 5.5.2. Terapia fonoaudiológica

A terapia fonoaudiológica do paciente com ELA tem por objetivo manter a funcionalidade da comunicação e da deglutição do paciente, durante todo o tempo possível; de maneira segura e eficiente.

Em relação à comunicação, estratégias de manutenção da inteligibilidade e da compreensibilidade e, quando necessário, a elaboração de um sistema de comunicação alternativa, que se adapte às possibilidades e necessidades do paciente.

Em relação à deglutição, algumas estratégias podem e devem ser adotadas pelo profissional, tais como: exercícios miofuncionais, que envolvem tanto a atividade muscular orofaringolaríngea isolada como em

combinação com a respiração; gerenciamento da deglutição, com modulação de ambiente, alimento (volume, temperatura, consistência, preferência alimentar), utensílio, atenção, postura, dentre outras orientações e também a prescrição de manobras de deglutição e de limpeza de vias aéreas, antes e após as refeições.

### 5.5.2.1. Exercícios

Existe uma dualidade frente à proposta de se realizar exercícios, durante a terapia do paciente com ELA, pois tanto a fadiga como a fatigabilidade são características marcantes nas Doenças do Neurônio Motor <sup>54</sup> e ambas devem ser evitadas.

Pelo fato de sabermos que quando a fraqueza do músculo se torna notável, foram perdidos cerca de 50% dos neurônios motores nos miótomos correspondentes <sup>122</sup>; a equipe deve ter a responsabilidade de propor técnicas de conservação de energia, desde os estágios iniciais da doença. E isso não significa que o paciente não possa ou não deva fazer nenhuma atividade, pois também é de conhecimento na área de saúde, que o desuso pode acentuar a fraqueza muscular. A proposta da conservação de energia é de suma importância, a fim de evitar a fadiga, o esforço adicional desnecessário, o aumento do gasto energético, que podem levar ao aumento da fraqueza muscular <sup>123</sup> e ao aumento do metabolismo. Lembrando que a Esclerose Lateral Amiotrófica já tem uma natureza hipermetabólica.

Sendo assim, há a indicação de exercícios, sim! Contanto que sejam preconizados em dose de leve a moderada, sem sinais de fatigabilidade durante ou após o exercício <sup>124,125</sup>.

Conhecer o índice de fatigabilidade auxilia o profissional a melhor definir o seu planejamento terapêutico. O processo de reinervação compensatória da musculatura pode compensar perdas funcionais; indicando que exercícios estruturados, que não atinjam o limiar de fatigabilidade, parecem manter a função e não ser prejudiciais ao paciente com ELA <sup>126</sup>.

Por outro lado, são contraindicadas estratégias que promovam piora da condição muscular, pelo aumento da fadiga e da fatigabilidade, seja de natureza muscular ou respiratória, como por exemplo, exercícios de contrarresistência, eletroestimulação periférica e atividades que demandem uma atividade muscular intensa ou repetitiva, acima do limiar tolerado pelo paciente.



Preservar a funcionalidade da musculatura orofaringolaríngea é de extrema importância no tratamento do paciente com ELA, uma vez que alterações da musculatura orofacial e disfagia foram preditores de piora clínica, aumentando o risco de óbito nos pacientes com Doença do Neurônio Motor. Fatigabilidade, por si só, mostrou-se ser um consistente marcador de gravidade clínica e prognóstico<sup>125</sup>; assim como a fraqueza de língua foi também sinalizada como um preditor de sobrevida nos pacientes com ELA<sup>127</sup>.

A fraqueza da musculatura orofaringolaríngea pode afetar a sobrevida dos pacientes com ELA de duas formas distintas: pelo risco contínuo de pneumonia aspirativa e sepse e pela ingestão calórico-proteica inadequada e/ou insuficiente<sup>116</sup>.

Sendo assim, é importante considerar o processo de reabilitação como um processo de assistência, cuja meta é maximizar função e qualidade de vida. O objetivo da equipe é dar foco nas necessidades do paciente; para tanto, é necessário que sejam realizadas reavaliações periódicas para modificar as estratégias de acordo com as mudanças no estado e estágio da doença.

### 5.5.2.2. Adaptação de consistências

A modificação da consistência alimentar é uma das medidas mais comuns e necessárias, dentro do gerenciamento da disfagia. Na ELA, a disfagia para líquidos ralos é, geralmente, mais precoce do que para sólidos.

Espessar o líquido ralo tende a reduzir o risco para penetração e aspiração e pode ser realizado de diversas formas: com uso de espessante industrializado ou então com medidas caseiras de misturar alguns alimentos até obter a consistência almejada. Entretanto, ao utilizar o recurso de espessar o líquido, é preciso ter um cuidado redobrado, pois líquidos com alta viscosidade podem aumentar o risco de estase faríngea. Isso traz um desafio para quem realiza a indicação e para quem realiza o preparo: este líquido deve ser engrossado o suficiente para uma deglutição segura e ao mesmo tempo, manter a sua característica líquida, com viscosidade controlada, para não gerar o desconforto da estase em faringe<sup>128</sup>.

Isso corrobora a ideia de que a deglutição de alimentos mais aderentes está associada com maior integração e ativação de língua e musculatura suprahióidea<sup>129</sup>.

Não somente a consistência, mas diversos aspectos do alimento devem ser considerados, tais como: textura, suavidade, elasticidade, dureza,

aderência, tamanho e forma e são todos relevantes na análise que o profissional deve fazer, em relação à dinâmica da deglutição.

O risco de engasgo com uma consistência em particular necessita ser compreendida em termos de propriedades de textura do bolo e comportamentos fisiológicos, comumente utilizados na ingestão deste determinado item.

Além disso, é importante considerar que ao optar pela modificação de consistência alimentar, o profissional pode estar interferindo na oferta calórica dos alimentos <sup>116</sup>. Daí a importância da integração do trabalho da Fonoaudiologia e da Nutrição.

Pelo fato da ELA ser uma doença hipermetabólica, manter o peso ou evitar a sua perda passa a ser um fator protetor <sup>130</sup>, que deve ser monitorada por toda a equipe, em uma força-tarefa que busque o equilíbrio; seja garantindo aumento da ingesta adequada, seja trabalhando pela redução do gasto energético.

### 5.5.2.3. Manobras

Manobras de deglutição e manobras de limpeza de vias aéreas são sempre importantes, para o adequado manejo clínico do paciente com ELA. Entretanto, é preciso considerar as particularidades de cada caso clínico.

Orientar o paciente a deglutir com a cabeça abaixada em aproximadamente 45° é uma estratégia que favorece o fechamento da via aérea, facilitando a biomecânica da elevação laríngea. Contudo, nos casos em que o paciente tem dificuldade de sustentação de cabeça, com queda para frente, essa estratégia passa a representar uma expressiva dificuldade ao paciente.

A manobra de deglutição com esforço, por sua vez, pode auxiliar o paciente na ejeção oral do alimento, dada a fraqueza de língua característica nos quadros de ELA. Porém, é importante orientar o paciente a não realizar esta manobra em todas as deglutições, considerando a ocorrência do aumento de gasto energético e de fadiga.

Manobras de deglutição em que o paciente é orientado a prolongar o tempo de apneia, só podem ser realizadas em pacientes, que não apresentam aumento de frequência ou desconforto respiratório.

De maneira geral, todas as manobras de deglutição, de proteção de vias aéreas e de higiene são volitivas e dependem da compreensão e da vontade do paciente para realizá-las, além da sua capacidade motora. Isso

tem uma implicação particular, quando se trata de pacientes que apresentam déficits cognitivos e consequente dificuldade de compreensão, de percepção e de julgamento, que auxiliam o paciente a compreender melhor a importância da realização de tais técnicas.

Observa-se assim que o manejo clínico do paciente com disfagia requer um raciocínio clínico que vai além do conhecimento das manobras ou das técnicas. A adaptação das estratégias, frente ao quadro motor e cognitivo do paciente; bem como a integração da musculatura com a função respiratória são diferenciais importantes no tratamento do paciente com ELA.

É fundamental que o cuidador seja muito bem orientado quanto a todas estas estratégias terapêuticas, garantindo ao paciente uma melhor forma de alimentação. Havendo fadiga, o paciente é orientado a fragmentar a sua refeição em porções menores e mais frequentes <sup>131</sup>.

Pacientes tratados desde estágios precoces conseguem desenvolver mecanismos musculares adaptativos e diminuir o risco de aspiração traqueal mesmo com graves alterações musculares. O tratamento consiste em propiciar uma deglutição segura através de um conjunto de procedimentos compensatórios adquiridos, que somam os exercícios miofuncionais, exercícios respiratórios <sup>126</sup> e o aprendizado de técnicas que estimulam a propriocepção oral, alterações posturais e manobras de deglutição <sup>132</sup>.

## 5.6. Suporte nutricional <sup>3</sup>

Há mais de duas décadas, pesquisadores têm se debruçado para investigar sobre o estado nutricional dos pacientes com ELA e como o equilíbrio entre o consumo alimentar e o gasto energético pode impactar na condição nutricional, influenciando na progressão da doença e na sobrevida dos pacientes, sendo notória a sua importância cada vez mais significativa.

Além da perda na função dos neurônios motores que afeta a ingestão alimentar e hídrica, através das alterações na deglutição trazendo prejuízo na massa muscular esquelética por atrofia muscular e erro alimentar, esses pacientes também se apresentam surpreendentemente em estado hipermetabólico. Estudos apontam a presença do aumento do gasto energético basal entre 25% e 68% dos pacientes estudados com ELA esporádica e em todos os pacientes com ELA familiar <sup>133-137</sup>.

O aumento da taxa metabólica na ELA é definida por mais do que 10% na variação entre o gasto energético de repouso medido por calorimetria indireta e por fórmulas preditivas<sup>135,138-141</sup>. A base metabólica desse hipermetabolismo não está totalmente elucidada. A hipótese inicial para o esclarecimento do aumento da demanda energética nesses pacientes seria de que a redução da massa magra corporal, natural ao curso da doença, aumentaria o trabalho muscular respiratório para a manutenção da troca gasosa<sup>133,142,143</sup>. Outros estudos apontam para uma possível disfunção mitocondrial com redução na produção de energia, fasciculação, câibras e aumento da demanda de nutrientes muscular também envolvidos na gênese do hipermetabolismo<sup>135,140,144,145</sup>.

Todavia, as razões para a alteração do estado nutricional dos pacientes com ELA/DNM vão muito além do aumento da taxa de metabolismo basal. A fraqueza dos membros superiores com a redução da destreza compromete a capacidade de auto alimentação. Outrossim, a desnutrição passa a ser agravada ainda mais pela perda do apetite que representa um componente multifatorial da doença, secundário das crescentes dificuldades trazidas pelo quadro de disfagia, sintomas depressivos e até alterações no hipotálamo<sup>146,147</sup>.

A disfagia é a maior causa de alteração do estado nutricional de pacientes com ELA<sup>134</sup>. Ademais, os sintomas bulbares podem ser notados em mais de 30% dos pacientes e praticamente todos evidenciam envolvimento bulbar no estágio mais evoluído da doença<sup>148-150</sup>. Nesta situação, aconselha-se fracionar as refeições, evitando o cansaço com gasto energético aumentado durante o consumo dos alimentos, e a prescrição de suplementação nutricional oral para evitar a perda de peso e deficiência de nutrientes<sup>151</sup>.

A prevalência da desnutrição varia entre 16 e 53% dependendo dos parâmetros utilizados, do estágio e do modo de apresentação da doença<sup>152</sup>. O estado nutricional é um fator prognóstico independente para a sobrevivência nos pacientes com ELA<sup>130,143,153,154</sup>. A diminuição de 5% do peso habitual, no momento do diagnóstico, aumentou em 30% o risco de óbito nessa população e a redução do Índice de Massa Corporal (IMC) de um kg/m<sup>2</sup> estaria associada a 20% ao risco de óbito<sup>130</sup>. Em adição, a perda de 10% do peso corporal, no momento do diagnóstico, implicou um aumento do risco de morte de 45%<sup>155</sup>.

**Quadro 5.2.** Valores de classificação do Índice de Massa Corporal (IMC), segundo a idade

Classificação	IMC (< 60 anos)	IMC (≥ 60 anos)
Desnutrição	IMC < 18,5	IMC < 22
Eutrofia	18,5 ≤ IMC < 25	22 ≤ IMC < 27
Sobrepeso	25 ≤ IMC < 30	27 ≤ IMC < 30
Obesidade	IMC ≥ 30	IMC ≥ 30

Fonte: White et al. (1992); World Health Organization (1995) <sup>156,157</sup>.

Em relação aos compartimentos corporais, independente da redução de peso, a perda de massa livre de gordura também foi associada com menor sobrevida <sup>158</sup>. Já o aumento da gordura corporal tem sido identificado como um fator protetor da evolução da doença. Para um ganho de 2,5 kg de massa gorda, o risco de morte foi reduzido em 10% (KASARSKIS *et al.*, 1996; MARIN B. *et al.*, 2011). Esses resultados apontam para a necessidade da vigilância de compartimentos corporais, ao invés do acompanhamento particular do peso corporal.

Assim, a avaliação dos compartimentos corporais realizados regular e sistematicamente, somado à intervenção nutricional são componentes indispensáveis para o tratamento do paciente com ELA <sup>159</sup>. A periodicidade e regularidade do acompanhamento fazem parte desse tratamento devendo acontecer a cada a três meses <sup>160</sup>.

### 5.6.1. Recomendação energética

Os requerimentos de energia em pacientes com ELA devem ser estimados, se a calorimetria indireta não estiver disponível.

Para pacientes em ventilação espontânea, recomenda-se aproximadamente 30 kcal/kg de peso corporal, adaptado à atividade física, evolução do peso e da composição corporal <sup>151</sup>. No caso dos pacientes ventilados de forma regular, estudo mostra que a gasto energético basal reduz em 7% em comparação aos que não fazem uso do aparelho <sup>161</sup>, nesta situação, a prescrição energética deve ser revista para a manutenção do peso corporal.

### 5.6.2. Recomendação de macro e micronutriente

As características gerais da dieta orientada devem incluir: maior fracionamento, evitando períodos de jejum prolongado, dieta hipercalórica, hiperproteica, normo a hiperlipídica, rica em fibras, com adequada oferta hídrica e de consistência ideal frente a disfagia apresentada.

A distribuição de carboidratos, segundo o valor energético total (VET) diário contempla entre 50 – 60% do VET priorizando-se os carboidratos complexos. O controle glicêmico merece atenção já que estudos sugerem presença de intolerância à glicose e diminuição nos níveis de insulina na ELA. Anormalidades nos níveis de glucagon podem explicar o quadro <sup>162</sup>. Doenças neurodegenerativas podem provocar disfunções neuroendócrinas que podem influenciar a progressão do processo neurodegenerativo <sup>161,163</sup>. Em estudo prospectivo, foi observado que pacientes com altos níveis de hemoglobina glicada tiveram maior risco de mortalidade nessa população <sup>164</sup>.

A dieta deve ser normoglicídica e modificada para hipoglicídica especificamente para os pacientes retentores de gás carbônico com não uso ou uso insuficiente da ventilação não invasiva <sup>165</sup>. Para esses casos, a oferta de energia deve ser mantida às custas de gordura, com dieta hipergordurosa (>35%VET).

A ingestão de gordura merece destaque por se mostrar promissora com impacto positivo, inclusive, na sobrevida em pacientes com ELA. Em uma coorte alemã, níveis elevados de triglicerídeos e colesterol total foram associados a um efeito positivo na sobrevida <sup>166</sup>. Outros estudos sugeriram que o aumento dos níveis de colesterol poderia estar associado a um declínio funcional mais lento e ao aumento da sobrevida na ELA <sup>167,168</sup>. Reforçando os achados anteriores, uma pesquisa atual demonstrou que pacientes com alto nível de lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein* – colesterol) - LDC-C viveram 13,9 meses a mais do que pacientes com níveis mais baixos desse biomarcador <sup>169</sup>. Diante disso, recomenda-se a ingestão de 30% do VET às custas de lipídeos e as recomendações nutricionais não visam o controle dos níveis de gordura nem nos casos de dislipidemia.

Para a ingestão das proteínas, o consumo de uma dieta hiperproteica com 1,2 – 1,5 g de proteína/kg de peso/dia tem sido sugerido em resposta ao catabolismo proteico (SALVIONI *et al.*, 2014). O maior consumo proteico, principalmente de proteína animal, na fase inicial da doença, poderia prolon-



gar a sobrevida desses pacientes <sup>171</sup>. Por outro lado, a suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (l-leucina, l-valina, l-isoleucina) está contraindicada no tratamento da ELA/DNM <sup>172</sup>. Estudo duplo cego investigando o efeito dos aminoácidos de cadeia ramificada nesses pacientes foi interrompido devido à mortalidade e declínio na capacidade vital forçada dos pacientes do grupo sob tratamento <sup>173</sup>.

A suplementação e o consumo de micronutrientes também têm sido alvo de investigação. O consumo é comum em pacientes com ELA, com 54,5% dos pacientes relatando ingestão regular de suplementos alimentares e até 44,8% desses pacientes relatando o consumo de um coquetel de vários suplementos <sup>150</sup>; its impact on mood/quality of life (QOL. No entanto, uma revisão sistemática que selecionou todos os estudos randomizados ou quase randomizados controlados mostrou evidências insuficientes da eficácia para o tratamento na ELA <sup>174</sup>. A oferta de micronutrientes deve atender a demanda nutricional individual, considerando a idade e gênero do paciente.

A indicação de fibra alimentar diária, sugere o consumo entre 25-38 g/dia considerando a idade e o gênero do indivíduo <sup>175</sup>. No entanto, há redução do seu consumo, especialmente, para os pacientes com disfagia onde aconselha-se maior tempo de cocção dos alimentos, garantindo, dessa forma, que o consumo não seja excluído da alimentação. Ademais, o primeiro estudo que associa a ingestão de fibra da dieta à sobrevida, foi publicado recentemente <sup>176</sup>. O estudo foi do tipo longitudinal, avaliou a ingestão alimentar de 272 pacientes e nele foi observado que a ingestão de fibra se correlacionou negativamente com citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que a ingestão desse nutriente pode atrasar a progressão da doença e prolongar o tempo de sobrevida através de um efeito antiinflamatório, demonstrando a importância de se garantir o consumo.

### 5.6.3. Recomendação hídrica

A necessidade hídrica para paciente com ELA é estimada em 30 a 35 mL/kg/dia <sup>177</sup>. Na presença de disfagia, há necessidade de espessamento dos líquidos para reduzir o risco de aspiração e, nessa situação, dificilmente a recomendação hídrica é alcançada. O uso de espessantes industrializados confere ao líquido a consistência mais adequada, no entanto, o consumo excessivo pode piorar o quadro de constipação intestinal. Nos casos de disfagia

instalada, a oferta de alimentos com alto teor de líquidos como purês, frutas e legumes, além de vitaminas e sucos de frutas auxiliam na hidratação.

#### 5.6.4. Nutracêuticos/suplementos dietéticos

Revisões detalhadas demonstram que há evidência insuficiente de eficácia dos antioxidantes no tratamento de pacientes com ELA <sup>178</sup>. A alta tolerância e segurança, aliada a um custo relativamente baixo, explicaria o uso consagrado de vitaminas C e E nesta doença e em outras doenças degenerativas <sup>179</sup>.

No caso da vitamina D, não tem sido demonstrado efeito positivo com a indicação de altas doses <sup>180</sup>. Seu uso só está indicado em caso de um fator laboratorial que aponte para deficiência.

Curiosamente, a riboflavina pode tanto contribuir quanto inibir o estresse oxidativo através da sua dupla habilidade de produzir superóxido e, ao mesmo tempo, poder estar envolvida na redução de hidroperóxidos. Estudos recentes têm correlacionado a riboflavina ao mecanismo de transdução de sinais de células apoptóticas, bem como à regulação do ritmo biológico <sup>181</sup>. Seu uso em pacientes com ELA não apresenta fundamentação em estudos científicos com método adequado.

É fundamental que seja mais amplamente estudado o uso de nutracêuticos e suplementos dietéticos para pacientes com ELA, considerando seu uso difundido por essa população e os benefícios e potenciais riscos no consumo. Ademais, a sua prescrição sempre deve ser pautada em evidências científicas.

##### 5.6.4.1. Coenzima Q10

O ubiquinol ou coenzima Q10 (CoQ10) é um cofator essencial na cadeia respiratória mitocondrial e vem sendo empregado como suplemento alimentar devido resultados promissores encontrados em modelos animais transgênicos de ELA <sup>182</sup>. A sua prescrição tem sido realizada para pacientes com ELA, embora sem respaldo científico (ensaios randomizados não confirmam os supostos benefícios de tal suplementação com característica antioxidante) <sup>183</sup>.

##### 5.6.4.2. Curcumina

A curcumina, principal componente curcuminóide polifenol, vem sendo estudada há décadas quanto às suas propriedades antioxidativas protetoras contra contextos neurodegenerativos. Seu potencial benefício teóri-

co se relaciona aos efeitos contra estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, anti-inflamatório e de redução de agregação proteica. É atribuído seu mecanismo de ação a diferentes fatores, incluindo a redução de ativação da via de NF-κB e a ativação do fator Nrf2 (nuclear factor erythroid-2 related factor), reduzindo a disfunção mitocondrial e a possibilidade de lesão oxidativa, e reduz a taxa de agregação e de excitotoxicidade por SOD1 e TDP-43 <sup>184</sup>. Estudo clínico duplo-cego demonstrou evidências de redução na taxa de progressão da ELA no grupo que utilizou curcumina, assim como da taxa de lesão oxidativa <sup>185</sup>. Contudo, há importante prejuízo no uso da curcumina por sua instabilidade química e baixa biodisponibilidade para distribuição quando pelo uso via oral, sendo futuramente necessários novos estudos de novas formas de apresentação do princípio ativo para melhora de eficácia <sup>186</sup>for which we have had over 100 requests (1. Não há indicação formal atual do uso de tal medicação na prática clínica.

#### 5.6.4.3. Creatina

A creatina é um composto de aminoácidos presente nas fibras musculares e no encéfalo, com fundamental importância no fornecimento de energia (ATP) para a ressíntese de adenosina trifosfato bem como depósito de energia intracelular. Quantidades suficientes de creatina são, portanto, importantes para prevenir o esgotamento de energia <sup>187</sup>. Visando o incremento dos depósitos de energia, KLIVENYI *et al.*, 1999 <sup>188</sup> descobriu que a dose oral de creatina, melhorou o desempenho motor e a sobrevida em ratos transgênicos G93A, além de alentecer os danos oxidativos provocados pela doença. Além disso, a suplementação de creatina em longo prazo em camundongos SOD1G93A foi capaz de reduzir a liberação de glutamato induzida por NMDA no córtex cerebral <sup>189</sup>.

Em um estudo duplo-cego controlado, analisando 175 pacientes com ELA em dois grupos com administração de 10g/dia de creatina e placebo, durante o período de 18 meses, os autores certificaram que a creatina não mostrou ser benéfica quanto à sobrevida ou progressão da doença <sup>190</sup>.

Embora os estudos pré-clínicos fossem promissores, vários ensaios clínicos não conseguiram mostrar efeitos benéficos significativos na melhoria da progressão da doença ou sobrevida dos pacientes <sup>190-192</sup>.

#### 5.6.4.4. L-Serina

O aminoácido denominado de L-serina emergiu como um possível adjuvante no tratamento da ELA. Tal aminoácido, após vários estudos, demonstrou ser útil em dificultar a formação de proteínas mal envelopadas ou não envelopadas. Além disso, a L-serina evitou um aumento na formação de uma enzima que causa a morte de células motoras no encéfalo e medula espinhal induzidas pelo Beta-metilamino-L-alanina (BMAA). O primeiro estudo pré-clínico com a L-serina na ELA foi tão promissor que, atualmente fora utilizada em testes com humanos, para determinar seu potencial benéfico na história natural da doença e, logicamente, nos meandros do arcabouço fisiopatológico da ELA. O primeiro estudo, um teste clínico de fase I, foi conduzido para avaliar a segurança de doses de 0,5mg, 2,5mg, 7,5mg e 15 g duas vezes por dia <sup>193</sup>. Os pacientes que receberam a L-serina (grupo experimental) foram comparados a pacientes que receberam um placebo em 5 outros testes clínicos sobre a ELA. Resultados preliminares demonstraram que a L-serina era segura em todas as doses, apesar de alguns pacientes referirem principalmente dor e desconforto abdominal. O estudo também comparou o perfil funcional, medido pela Escala de Avaliação Funcional da ELA - Revisada (ALSFRS-R), com o grupo que recebeu o placebo. Os resultados apresentados foram relevantes com a dosagem de 15 g duas vezes por dia.

#### 5.6.4.5. Aminoácidos de cadeia ramificada

Os aminoácidos de cadeia ramificada compostos pela tríade leucina, isoleucina e valina são frequentemente comercializados em orientações nutricionais com alegação ergogênica. Essa hipótese é baseada na premissa de que a ingestão alimentar diminui a taxa de degradação muscular em 30% aumentando a disponibilidade dos aminoácidos essenciais para síntese – ao invés de oxidação ou liberação no plasma <sup>194</sup>.

Na ELA/DNM, a suplementação dos aminoácidos de cadeia ramificada é desaconselhada pela literatura <sup>172,195,196</sup>. O consumo excessivo e recorrente através de suplementação nutricional desses referidos aminoácidos contribui para a piora da progressão da doença, possivelmente devido a estes serem precursores do glutamato <sup>195,197,198</sup>.

## 5.7. Via alternativa de alimentação <sup>3</sup>

Com a progressão da doença, a ingestão alimentar por via oral torna-se ineficiente para prover as necessidades nutricionais, há indícios clínicos de aspiração e necessidade de modificação da consistência dos alimentos, nesse momento, a indicação da via alternativa de alimentação é considerada. O momento correto dessa recomendação, pode garantir o adequado suporte nutricional contribuindo para a sobrevida e qualidade de vida desses doentes e deve ser realizado após avaliação integrada da equipe interdisciplinar (nutricionista, fonoaudiólogo, fisioterapia e médico).

A escolha do tipo de via de nutrição depende das condições clínicas do paciente, assim como da integridade do seu trato gastrointestinal. Para pacientes com ELA/DNM, a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) é considerada como procedimento padrão quando comparada às demais formas de acesso ao trato digestório com o objetivo de nutrição <sup>30,133,151,199,200</sup> (ANH. A GEP é o acesso enteral mais apropriado e comumente utilizado quando a nutrição enteral será realizada por tempo prolongado (mais do que 2 – 3 semanas) <sup>201</sup>, podendo as sondas nasoenterais ocasionar complicações como migração ou retirada espontânea, sinusite, lesões isquêmicas no nariz, orofaringe ou esôfago, estenose e fístula traqueoesofágica <sup>202</sup> e, no caso de pacientes com ELA sob ventilação, dificuldades no uso do aparelho.

### 5.7.1. Gastrostomia Endoscópica Percutânea (GEP)

A GEP é um procedimento que objetiva oferecer acesso alimentar prolongado para pacientes com trato gastrointestinal íntegro e funcional, no entanto com dificuldade ou impossibilidade de deglutição. É realizado através de uma pequena abertura no abdômen para o interior do estômago com o auxílio da endoscopia. Por meio desta abertura, a sonda é inserida e fixada. O procedimento é frequentemente realizado sob sedação e anestesia local, sob cobertura antibiótica para minimizar riscos de infecção.

Previamente a realização do método, ressalta-se a importância da avaliação do paciente quanto à presença de fraqueza da musculatura respiratória, com destaque para a medida de capacidade vital forçada (CVF), objetivando-se maior segurança, já que a sedação pode ocasionar apneia e fraqueza em região orofaríngea, favorecendo a intubação traqueal e antecipando a traqueostomia. Assim, aconselha-se o uso da ventilação não invasiva

(VNI) durante a colocação da GEP, uma vez que há evidência de que o uso da VNI utilizada antes, durante e depois da GEP pode reduzir as taxas de complicações respiratórias em pacientes com ELA <sup>114</sup>.

Quando há comprometimento respiratório significativo, recomenda-se a indicação de uma via de alimentação cujo procedimento não expõe o paciente à riscos de insuficiência respiratória, como a colocação da sonda nasoenteral ou da gastrostomia inserida radiologicamente <sup>151</sup>.



**Figura 5.1. B** Critérios de indicação de gastrostomia endoscópica percutânea em pacientes com ELA/DNM.

GEP: gastrostomia endoscópica percutânea; CVF: capacidade vital forçada; VO: via oral; SNE: sonda nasoenteral; RIG: gastrostomia por orientação radiológica.

Na ELA, a colocação da GEP não necessariamente exclui a alimentação oral, mas oferece um meio seguro para a administração de medicamentos, hidratação e nutrição com a finalidade de alcançar ou manter a eutrofia <sup>123</sup>.

Provavelmente, a gastrostomia traga impacto positivo para a sobrevivência e qualidade de vida e estado nutricional dos pacientes com ELA, devido à melhora dos aspectos nutricionais e de hidratação. Todavia, há uma falta de evidências científicas relacionadas a esses aspectos devido razões éticas para realizar um teste de controle randomizado. Nesse sentido, <sup>203</sup> realizou um amplo estudo prospectivo, longitudinal e multicêntrico com 330 pacientes com ELA analisando a mortalidade em 30 dias após a colocação da gastro-



tomia. Os autores mostraram que a alimentação por essa via evitou a perda de peso em metade dos pacientes e levou ao ganho ponderal em 25% deles. A avaliação nutricional sugeriu que quanto maior o percentual de perda de peso no momento da gastrostomia, menor seria a probabilidade dos pacientes recuperarem essa perda após o procedimento. Estes resultados sugerem que os pacientes podem se beneficiar se a indicação da gastrostomia for realizada precocemente, ou seja, antes de ocorrer uma perda de peso substancial que pode não ser reversível.

De acordo com o Consenso Europeu para o tratamento de doenças neurológicas, aconselha-se que os benefícios da realização da GEP sejam discutidos com o paciente em estágio inicial da doença e periodicamente à medida com que a ELA progride, considerando a evolução da segurança e eficácia da deglutição, além da função respiratória<sup>151</sup>. A detecção de disfagia, refeições prolongadas, perda de peso, piora da função respiratória e vontade dos pacientes devem guiar a decisão de indicação do método<sup>204</sup>.

O calibre do tubo de gastrostomia preferencialmente indicado é o de 24 french para facilitar a infusão da dieta com diferentes viscosidades e, a depender das necessidades nutricionais e/ou da condição socioeconômica do paciente, o uso de dietas caseiras.

### **5.7.2. Critérios de indicação da Gastrostomia Endoscópica Percutânea**

Os critérios de indicação GEP para pacientes com ELA/DNM considera o monitoramento clínico fundamentado nos indicadores de avaliação interdisciplinar, que incluem: redução de 10% do peso corporal nos últimos três meses, presença de disfagia moderada e avaliação da função respiratória com ênfase para a medida de CVF próxima à 50% do predito<sup>205</sup>. Um estudo prospectivo mais recente, sugere que a indicação dessa via de alimentação deva ser considerada com perda de peso corporal basal de apenas 5%<sup>203</sup>. Vale ressaltar que a indicação do procedimento deve acontecer na presença de um ou mais critérios associados.

A medida de CVF seria a variável de escolha para o êxito do procedimento, com a limitação para a indicação da GEP sendo considerada em pacientes com comprometimento respiratório moderado ou severo<sup>151</sup>.

A indicação tardia do procedimento parece influenciar na redução da sobrevida na ELA/DNM. Um estudo demonstrou que pacientes que

apresentaram perda de peso superior à 5 kg, no momento da inserção da GEP, tiveram sobrevida de 15,3 meses quando comparada com 21,5 meses do grupo com perda ponderal inferior <sup>206</sup>. A qualidade de vida dos pacientes é outro ponto de destaque: a alimentação por GEP evidenciou estabilizar ou aumentar o peso corporal, aumentar a sobrevida e dar mais qualidade à vida desses pacientes <sup>206-208</sup>.

### 5.7.3. Contra indicação e complicações da GEP

As principais contra indicações para a realização da GEP incluem: distúrbios de coagulação graves, impossibilidade de justapor a parede gástrica anterior e a parede abdominal, carcinoma peritoneal acentuado, ascite grave, peritonite, anorexia nervosa, doenças infiltrativas do estômago e da parede abdominal <sup>209</sup>. As contra indicações para a realização de endoscopia digestiva alta também se aplicam para a GEP, além disso, quando o risco à vida do paciente supera o benefício do procedimento, na recusa do paciente e na suspeita de perfuração de víscera.

As complicações decorrentes da GEP são incomuns, com mortalidade de 0,3% a 1% e morbidade de 3% a 6% e está normalmente associada com a idade dos pacientes e suas comorbidades <sup>210</sup>. Essas complicações podem ser divididas em três categorias: dificuldades técnicas endoscópicas, complicações relacionadas ao procedimento da GEP e complicações tardias, relacionadas ao uso e cuidado da PEG. As complicações menores ocorrem em 7% a 10% dos casos e são envolvidas com: infecção local da pele, a mais comum acontecendo em 15% dos casos; obstrução do tubo; remoção acidental do tubo; dor abdominal secundária, principalmente peritonite química. As complicações maiores são raras, ocorrendo em 1% a 2% dos casos, entre elas destacam-se: óbito, fascíte necrosante, pneumonia aspirativa, sangramento grave, peritonite e fístula gastrocólica <sup>211</sup>.

As complicações relacionadas à sonda são: migração, obstrução da mesma, íleo paralítico e peritonismo. Aquelas não relacionadas à sonda incluem infecções locais e refluxo gastroesofágico. As que ocorrem durante o procedimento são: perfuração de esôfago, hipoventilação decorrente da sedação, havendo inclusive a possibilidade de intubação do paciente e pneumonia aspirativa <sup>212</sup>.

Em relação ao paciente com ELA, há uma forte preocupação em realizar o procedimento de GEP, nos pacientes com valor da capacidade vital

abaixo de 30-40% (prova de função pulmonar indicativa de função pulmonar restritiva), justamente pela questão da hipoventilação secundária à sedação, o que pode levar à necessidade de intubação do paciente. Para minimizar a ocorrência desta complicação, recomenda-se às equipes que realizem o procedimento de GEP, sob ventilação não invasiva, com uso de máscara nasal, monitorado por fisioterapeuta respiratório e/ou médico <sup>213</sup>. Neste sentido, reforçamos a ideia de que é necessária a avaliação respiratória completa prévia, como um dos critérios de indicação (ou contra-indicação), para a realização da GEP.

O desenvolvimento da maioria dessas complicações, em longo prazo, é exclusivamente dependente da qualidade do cuidado prestado e pode ser evitado com eficiência se forem tomadas as medidas adequadas. Prevenção e manejo apropriado das eventuais complicações são fundamentais para o sucesso deste recurso tão importante, podendo haver impacto em sobrevivência e em qualidade de vida do paciente com ELA <sup>212</sup>.

#### 5.7.4. Terapia nutricional enteral

A terapia nutricional enteral é dirigida mantendo as mesmas características das orientações dietéticas realizadas por via oral: dieta polimérica, hipercalórica, hiperproteica de normo a hiperlipídica e com fibras. Há estudos demonstrando que dietas ricas em gordura poderiam trazer benefícios no tratamento desses pacientes. É importante observar que dietas hipergordurosas podem trazer efeitos adversos e que a orientação tanto no aumento de calorias quanto de gorduras deve ser verificada individualmente e evoluídas de acordo com a tolerância de cada paciente.

A terapia nutricional pode consistir em dieta industrializada, caseira ou mista. Como a ELA/DNM não impacta na capacidade digestiva ou absorptiva dos indivíduos, a utilização dos nutrientes em sua forma intacta, como se apresenta os alimentos in natura, não é contra indicada. No entanto, calibres mais finos da gastrostomia podem não favorecer esse processo. Vale observar que a dieta caseira é indicada para a terapia enteral mais pelo aspecto econômico do que pela qualidade nutricional da preparação e, considerando o estado metabólico com impacto direto na massa muscular o qual esses pacientes estão expostos a dieta artesanal exclusiva pode não ser a escolha mais indicada <sup>137,138,144</sup>.

A forma de administração da dieta varia e depende da situação clínica, tipo de dieta, necessidades nutricionais, alimentação oral concomitante, preferências e escolhas pessoais. A alimentação em bolus permite a administração de 200–300mL de fórmula alimentar (por meio de uma seringa) durante um período de tempo relativamente curto (30 minutos) em intervalos regulares (3h), com 5 – 6 refeições por dia e é geralmente bem tolerada por esses pacientes. A infusão gravitacional, com o uso de frasco e equipo, também pode ser uma opção de escolha. Após a administração de cada dieta, a sonda deve ser lavada com 60 mL de água, para limpeza e hidratação do paciente. Independentemente da forma de administração escolhida, o paciente deve permanecer na posição sentada ou elevada, a pelo menos 30°, durante e após uma hora da infusão da dieta, para prevenir o refluxo gastroesofágico e proporcionar mais conforto ao paciente <sup>177</sup>.

## 5.8. Suporte de mobilidade e acessibilidade

A avaliação da incapacidade e a intervenção da equipe de reabilitação têm implicações específicas para cada estágio de evolução da ELA/DNM, visando prevenir e retardar a incapacidade consequente à doença, reduzir o desconforto causado pela fraqueza muscular, aumentar a independência, e dar mais qualidade à vida do paciente.

### 5.8.1. Exercícios fisioterapêuticos <sup>4</sup>

A fraqueza muscular é o sintoma mais comum dentre as queixas dos pacientes com ELA. Assim, a fisioterapia tem como objetivo: manter a força muscular, otimizar as tarefas funcionais, aperfeiçoar o controle postural, reduzir quadros algícos e retardar a progressão da doença. Os exercícios fisioterapêuticos iniciam antes da redução da força muscular e continuam ao longo do curso da doença.

Os exercícios fisioterapêuticos garantem a redução do declínio funcional e sobrevida nos pacientes com ELA. Um estudo em modelos animais demonstrou que camundongos com ELA (G93A-SOD1) treinados com exercício regular tiveram maior sobrevida <sup>214</sup>.

Duas meta análises, estudos com mais alto nível de evidência científica, demonstraram que os exercícios fisioterapêuticos são capazes de

melhorar a função respiratória de pacientes com ELA <sup>215,216</sup>. A manutenção da capacidade pulmonar de pacientes com ELA é preditor de sobrevida <sup>217</sup>.

### **Mas como o exercício fisioterapêutico pode ser benéfico diante de uma doença que causa fraqueza muscular?**

O exercício promove inúmeros benefícios ao praticante. O exercício é capaz de melhorar a função cardíaca, melhorar a contratilidade do coração, melhorar o sistema vascular, promover o aporte de oxigênio e nutrientes para que as células produzam energia (tanto células musculares, como células neuronais e gliais) <sup>218</sup>.

Outras hipóteses que podem contribuir para o benefício dos exercícios estão em sua maior parte em pesquisas com animais. O exercício promove angiogênese, neurogênese, especificamente no giro dentado do hipocampo, redução de agregados proteicos como a  $\beta$ -amilóide, redução do estresse oxidativo inflamatório, estimulação de substância neutralizadoras das espécies reativas ao oxigênio, reestrutura o dendritos, aumento de síntese e transporte axonal de proteínas, melhora do transporte axonal, maior eficiência em sinapses neuromusculares, alterações eletrofisiológicas e aumenta o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o qual modula a plasticidade cerebral promovendo o crescimento de dendritos e a melhora na função sináptica <sup>215,218,219</sup>. Entretanto há escassez na literatura a respeito dos correlatos neurais do exercício na ELA, tanto em animais como em humanos. Ainda faltam estudos que demonstrem o efeito do exercício em marcadores biológicos, como na função cerebral em pacientes com ELA.

### **Exercícios terapêuticos e as evidências científicas**

Os exercícios terapêuticos considerados pelas duas meta análises foram exercícios aeróbicos e exercícios de fortalecimento ou resistidos <sup>215,216</sup>. A intervenção do grupo controle foi nenhum exercício ou exercícios habituais, considerados exercícios de amplitude de movimento ou exercícios de alongamento <sup>215,216</sup>. As meta análises encontraram que os exercícios terapêuticos melhoraram a função pulmonar. Sendo que no estudo de Meng e colaboradores (2020) <sup>215</sup> foi avaliada pela capacidade vital forçada (CVF) e no

estudo de Park et al., (2020) <sup>216</sup> a função pulmonar foi avaliada pela escala funcional ALSFRS-R, domínio respiratório.

No estudo de Meng e et al., (2020) <sup>215</sup>, não houve diferença entre os grupos em relação a fadiga, assim, os exercícios aeróbicos e resistidos não causariam fadiga comparados ao grupo controle. Entretanto, é importante considerar que a funcionalidade total teve um declínio menor no grupo de exercício terapêutico do que no grupo controle <sup>216</sup>.

Contudo, a funcionalidade dos membros e a força muscular dos membros não foram diferentes entre os grupos em ambos os estudos, exceto a funcionalidade dos membros a longo prazo <sup>215,216</sup>. Park et al., (2020) <sup>216</sup> justificam este resultado pelas limitações do estudo, tais como: o pequeno tamanho da amostra de pacientes dos estudos, a maioria dos pacientes apresentarem ELA apendicular, o número de estudos da meta análise ser reduzido (5 estudos), a baixa qualidade dos estudos incluídos, o fato dos exercícios terapêuticos aplicados em cada estudo incluído não serem uniformes e devido à falta de dados disponíveis para meta-análise que são as medidas funcionais além da pontuação na escala funcional ALSFRS-R <sup>216</sup>. Todos estes fatores são muito importantes de serem considerados no momento em que o clínico lê e interpreta as conclusões dos estudos, antes mesmo de querer realizar a sua terapia, tendo por base somente um dado da pesquisa, sem a devida análise metodológica e conjunta, tão necessária à compreensão do todo.

Já no estudo de Meng et al., (2020) <sup>215</sup> encontraram que apesar de não haver melhora na força muscular dos membros, há melhora do grupo exercício terapêutico na habilidade funcional a longo prazo comparados ao grupo controle. Dessa forma, os autores consideram que os efeitos dos exercícios terapêuticos se dão a longo prazo para pacientes com ELA. Contudo, os autores chegaram a essa conclusão analisando apenas dois estudos, que acompanharam os pacientes a longo prazo, sendo eles: o estudo de Lunetta e et al., (2016) que analisaram 30 pacientes em cada grupo com acompanhamento por 6 meses e o estudo de Van Groenestijin et al., <sup>220</sup> que analisaram 27 pacientes no grupo de exercício terapêutico e 30 no grupo controle com acompanhamento por 6 meses.

Uma revisão sistemática recente se propôs a analisar o efeito do exercício terapêutico a curto prazo (1 mês), a médio prazo (3 meses) e a longo prazo (6 meses) com estudos de boa qualidade metodológica <sup>221</sup>. O grupo de exercício terapêutico consistia em exercícios aeróbicos, exercícios resistidos



e exercícios funcionais ou alongamentos <sup>221</sup>. O grupo controle foi composto em sua maioria por exercícios passivos <sup>221</sup>. Os autores demonstraram que os exercícios terapêuticos podem retardar as limitações funcionais causadas pela ELA, tendo um declínio menor na pontuação na escala funcional ALSFRS-R em médio e longo prazo no grupo de exercício terapêutico, e também houve melhora na função pulmonar no mesmo grupo <sup>221</sup>. A fadiga foi menor em protocolos de exercício intercalados (2 vezes por semana), quando comparados a protocolos de exercícios resistidos de alta intensidade e aeróbicos de 5 vezes por semana. Os autores ressaltam a importância do descanso entre os dias de exercício <sup>221</sup>. Os autores revelam que as melhoras funcionais foram observadas quando a pontuação da escala funcional ALSFRS-R inicial foi maior que 40 pontos <sup>221</sup>. Isso significa que a prescrição deve ser individualizada para cada fase da doença, sempre com o cuidado do exercício não promover fadiga no paciente.

As evidências científicas apontam que os exercícios trazem maior benefícios aos pacientes com ELA em estágios iniciais da doença (diagnosticados em um tempo menor que 24 meses), especialmente nos estágios em que não tenha ocorrido atrofia muscular significativa ou descondicionamento. Entretanto, esses benefícios foram acompanhados a longo prazo por apenas seis meses e os pacientes apresentavam uma CVF acima de 60% do predito. Ainda faltam estudos que esclareçam os efeitos de exercícios aeróbicos e resistidos em fases avançadas da doença.

Os estudos avaliados nas revisões de literatura <sup>215,216,221</sup> eram heterogêneos em termos de tipo de exercício, frequência, intensidade, tempo, volume, progressão e nas medidas de resultados. Alguns dos estudos não forneceram dados de acompanhamento de médio ou longo prazo.

### **Então quais são os exercícios mais indicados para pacientes com ELA?**

Atualmente, os exercícios terapêuticos indicados para pacientes com ELA são predominantemente individualizados. Sabendo que os exercícios têm efeito benéfico no estado funcional de pacientes com ELA, o fisioterapeuta deve estabelecer protocolos com um programa de tratamento personalizado, considerando as necessidades individuais de cada paciente <sup>216</sup>.

Orientações gerais para tratamento com exercícios fisioterapêuticos em pacientes com ELA:

- Realize os exercícios em um horário que seja bom para o paciente e o fisioterapeuta, para que os exercícios não sejam feitos de forma acelerada.
- Realize os exercícios em ambientes claros e arejados.
- Em todos os atendimentos avalie funcionalmente o seu paciente. Verifique se na sessão anterior ele sentiu fadiga, avalie desempenho nas atividades funcionais do paciente, tônus muscular, força muscular, trofismo muscular, reflexos, sinais vitais (pressão arterial, saturação periférica de oxigênio, frequência cardíaca, frequência respiratória e ausculta pulmonar). Os exercícios terapêuticos serão baseados na avaliação feita a cada atendimento.
- Se necessário realize exercícios respiratórios (exercício de empilhamento de ar com ambu ou respiração com pressão positiva intermitente – RPPI com Cough Assist®) antes, durante ou ao final da sessão, para manter os pulmões ventilados e reduzir a fadiga.
- Se necessário, realize os exercícios fisioterapêuticos associados a ventilação mecânica não invasiva.
- Em fases iniciais, realize exercício aeróbico em intensidade submáxima moderada, não ultrapasse 20 minutos de exercício, realize em dias intercalados e faça a progressão conforme tolerado pelo paciente.
- Realize os exercícios com pausas, com descanso entre os exercícios durante a sessão.
- Realize exercícios compatíveis à funcionalidade do seu paciente. Opte por exercícios ativos livres quando aquele grupo muscular do exercício proposto é capaz de vencer a gravidade de forma ativa.
- Os exercícios fisioterapêuticos devem ser ofertados com o objetivo de reduzir as queixas dos pacientes. Se o paciente tem predomínio de lesão em neurônio motor superior, opte por exercícios ou técnicas que promovam a mobilização do tecido muscular. Para que após isso, seja possível realizar exercícios ativos, ativo assistidos, ou resistidos (de forma leve e controlada pelo terapeuta), dependendo da funcionalidade do paciente. Se o paciente apresenta predomínio de lesão de neurônio motor inferior, opte por exercícios e técnicas que vão otimizar a contração muscular de unidades motoras.

- Realize exercícios de equilíbrio e controle postural em ortostatismo quando o paciente apresentar a habilidade de permanecer em pé de forma independente. Caso ele necessite de apoio para essa postura, opte por exercícios de controle de tronco na postura sentada.

O tronco deve ser mobilizado e estabilizado pelo fisioterapeuta de forma passiva ou ativa, conforme habilidade do paciente. Esse exercício tem importância para a manutenção da funcionalidade dos membros e capacidade respiratória.

Use recursos para posicionamento dos pacientes de forma alinhada e com estabilidade articular. Os posicionamentos evitam deformidades. Em fases avançadas, evite deixar o paciente em apenas uma postura. Por exemplo, permanecer em decúbito dorsal pode trazer prejuízos respiratórios e deformidades musculoesqueléticas.

Reforce a importância de exercícios regulares de alongamento e amplitude de movimento. A participação do cuidador é necessária quando a fraqueza muscular impede o paciente de realizar o programa de forma independente.

Oriente o cuidador e equipe de enfermagem sobre a importância do posicionamento, transferências, alongamentos e exercícios funcionais em fases avançadas da doença. As orientações são importantes para manter a funcionalidade, prevenir deformidades e dores.

A fisioterapia deve ser realizada de 2 a 3 vezes por semana em dias intercalados. Em fases avançadas a fisioterapia pode ser realizada com maior frequência semanal (5 vezes por semana) para otimizar o funcionamento do trato gastrointestinal, manter a mobilização das articulações, manter a funcionalidade e prevenir deformidades. Porém, atenção para os exercícios escolhidos para que haja alternância de grupos musculares e períodos de repouso entre os exercícios.

Utilize recursos adaptativos diante das dificuldades funcionais dos pacientes, e procure o auxílio de um terapeuta ocupacional.

Evite exercícios excêntricos e o uso de estimulação elétrica funcional (FES), pois ambos podem acelerar a progressão da doença.

A principal característica para o sucesso de exercícios fisioterapêuticos em pacientes com ELA é a atenção na avaliação funcional antes, durante

e ao fim dos exercícios. O protocolo de exercícios deve ser revisto quando os pacientes apresentam sinais de fadiga ou dor muscular por mais de 30 minutos após os exercícios<sup>222</sup>. Considere o conforto do paciente e respeite as suas dificuldades funcionais. Lembre-se que os efeitos dos exercícios terapêuticos serão potencializados se o paciente estiver com um bom estado nutricional e ventilatório, ou seja, sempre trabalhe de forma interdisciplinar com os profissionais que atendem o paciente.

### 5.8.2. Autonomia, independência e adaptações<sup>5</sup>

Com a evolução da ELA, atividades cotidianas, como por exemplo, abotoar uma blusa, manusear talheres para a alimentação e abrir a porta, se tornam progressivamente difíceis, até a perda total da capacidade de auto cuidado.

Em cada estágio da doença, dificuldades vão surgindo, mas sempre existem possibilidade que garantem a melhoria de desempenho ou de qualidade de vida e o Terapeuta Ocupacional (TO) é o profissional que auxilia nestes desafios.

O TO é o profissional da área da saúde especializado em avaliação funcional e em propor soluções quando o indivíduo apresenta dificuldades na execução de suas tarefas. Esta análise é complexa sendo realizada nos eixos biopsicossocial e as intervenções são variadas, pois podem ser em questões de ordem física, emocional e social<sup>223,224</sup>.

Existem propostas de classificações da ELA nas fases de evolução da doença e escalas podem ser utilizadas para qualificar o paciente de acordo com a gravidade e dependência na execução de suas ações. São exemplos a *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating - Revised* (ALSFRS-R) e a escala de gravidade na esclerose lateral amiotrófica (EGELA), ambas já validadas em português<sup>58,225</sup>. Todavia, estas classificações apresentam-se mais de forma didática, ou seja, cada paciente apresentará necessidades e desejos específicos e este passa a ser o desafio para o TO.

Pensando em resolver estes impasses e direcionar ainda mais o profissional, uma outra possibilidade que surge são as avaliações específicas, seguindo o modelo proposto pela Organização Mundial da Saúde no qual as doenças passam a ser vistas do ponto de vista Biopsicossocial. Desta forma, o TO avalia o paciente com foco nos três eixos, identificando as dificuldades nos quesitos emocional, social e biológico, para depois elencar pontos passíveis de intervenção.

O uso de instrumentos padronizados pode e deve ser utilizado em conjunto com uma anamnese. Estes instrumentos são úteis para que os planos de intervenção sejam traçados garantindo, inclusive, a retomada de funções perdidas pelo paciente. Assim, a escala de medida de independência funcional (MIF) <sup>226</sup> e da função dos membros superiores (DASH) <sup>227</sup> são ferramentas que podem nortear a conduta do profissional, mais do que somente classificar o paciente em fases.

A MIF é um instrumento multidimensional que avalia o desempenho da pessoa nos domínios motor, cognitivo e social. Este instrumento avalia a alimentação, higiene pessoal, banho, vestir metade superior do corpo, vestir metade inferior do corpo, uso de vaso sanitário, controle da urina, controle das fezes, transferências para leito, cadeira, cadeira de rodas, transferência para vaso sanitário, transferências para banheira ou chuveiro, locomoção, locomoção em escadas, compreensão, expressão, interação social, resolução de problemas, e memória. Cada item avaliado é pontuado em sete níveis, sendo o nível sete o de independência total e o nível um, o de dependência total <sup>226</sup>. Com o resultado, o TO consegue visualizar se a dificuldade se encontra relacionada mais à função manual, às cinturas pélvica e escapular ou se o motor grosso é o que está dificultando a realização das atividades do paciente. Além disso, pode-se avaliar os aspectos sociais e cognitivos e o impacto destes nas ações do indivíduo. Aliado à MIF, os resultados da DASH podem ser complementares, dando mais elementos para a avaliação do TO auxiliando no direcionamento da conduta.

Assim, o profissional pode traçar um plano terapêutico para as necessidades atuais do paciente, sem se preocupar com fases classificatórias <sup>223</sup>.

Uma vez realizada a avaliação do paciente, são diversas as intervenções possíveis. Podemos então elencar algumas possibilidades de acordo com a avaliação do profissional, conforme segue:

### **5.8.3. Criação de adaptações para potencialização de funções <sup>5</sup>**

São diversas as dificuldades que podem ser resolvidas com adaptações. O uso de EVA (comprado em papelarias) para engrossar talheres, escova de dente, uso de mesas mais altas para diminuir o esforço dos membros superiores, apoios em cotovelos para diminuir a fadiga, sobrecarga em ombro, dentre outras <sup>223</sup>.



**Figura 5.2.** Adaptações diversas para potencialização de funções ou facilitação da execução de atividades de vida diária.

#### 5.8.4. Órteses de posicionamento e funcionais <sup>5</sup>

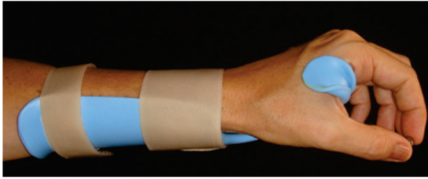
Devido a fraqueza e a espasticidade que acontecem com a evolução da ELA, é comum o surgimento de deformidades que podem causar dor, diminuição da irrigação sanguínea e perda prematura de funções. Assim, é frequente em membros superiores (MMSS) o surgimento do padrão de “mão simiesca”, na qual o polegar fica lateralizado e conseqüentemente a mão deixa de ser utilizada, podendo ocorrer pelo posicionamento da mão sobre mesas, o que causa o desaparecimento dos arcos da mão. Nos membros inferiores (MMII) é comum o surgimento do pé caído, tecnicamente chamado de pé equino. Este causa quedas e dificulta transferências e, em alguns casos, acarreta desconforto e dor nos pacientes. O uso de órteses que são confeccionadas individualmente ou, em alguns casos, podem ser compradas pré fabricadas, ajudam no posicionamento, sobretudo noturno, e podem diminuir essas complicações <sup>223</sup>.

As órteses funcionais são dispositivos de tecnologia assistiva que têm por objetivos: impedir a instalação de deformidades, manter a funcionalidade do seguimento, potencializando o uso da musculatura residual, melhorar a irrigação sanguínea e a drenagem, evitando o edema local, diminuir dor por mal posicionamento, além de garantir o retorno de funções já perdidas. O tempo e a forma de uso dependem do quadro clínico de cada paciente. As figuras que seguem, ilustram alguns exemplos:





**Figura 5.3.** Órtese para posicionamento de punho e dedos: Indica quando há encurtamento de flexores de dedos e da musculatura intrínseca da mão. Auxilia a evitar deformidade.



**Figura 5.4.** Órtese cock-up, para paciente com dificuldade de manter o punho firme na execução das preensões manuais.



**Figura 5.5.** Órtese para posicionamento de polegar em oponência com preservação dos arcos da mão. Para facilitar uso da função manual.



**Figura 5.6.** Órtese funcional que permite o retorno da auto-alimentação.

### 5.8.5. Prescrição de cadeiras de rodas e sistema de adequação postural (SAP) <sup>5</sup>

Com a progressão da doença, havendo piora da função de marcha e equilíbrio, o paciente com ELA necessitará da prescrição e adaptação de cadeiras de rodas garantindo a melhora postural, prevenção de quedas e maior autonomia ao paciente, com ganhos de deslocamento. Também se destaca entre os objetivos, evitar o cansaço durante a execução das atividades usuais do paciente, evitando gastos de energia desnecessários.

A prescrição de cadeiras de rodas pode ser feita num primeiro momento para longas distâncias de deslocamento, garantindo a economia de energia para o uso nas demais atividades de vida diária. Quando há dificuldades de posicionamento, de controle cervical, tronco ou a segurança do paciente está ameaçada, recomenda-se as cadeiras com sistema de adequação postural.

Para que a prescrição de cadeira de rodas aconteça corretamente, esta deve ser feita por profissional com experiência em conjunto com o paciente, familiares e cuidadores. Uma prescrição bem executada se traduz em melhora postural, diminuição de dores, melhora na alimentação e respiração, diminuição de edema e ganhos no deslocamento. Além disso, diminui a ocorrência de tendinite em ombros e cotovelos, comuns devido à sobrecarga causada pela fraqueza muscular.

As cadeiras mais utilizadas são as seguintes:

#### 5.8.5.1. Cadeira de rodas reclinável

Estas são as cadeiras mais utilizadas na ELA/DNM, pois possuem o encosto mais alto e apoio de cabeça, proporcionando maior conforto para os pacientes. Pode ser utilizada em diferentes fases da evolução da doença e o seu custo é bem menor quando comparado às cadeiras com o sistema Tilt. Atualmente, é a cadeira mais dispensada pelo Sistema Único de Saúde brasileiro para os pacientes de ELA.

Nas figuras a seguir, podemos ver uma cadeira sem sistema de adequação postural e outra com um sistema individualizado que respeita as necessidades do paciente.



**Figura 5.7.** Cadeira de rodas reclinável sem sistema de adequação postural.



**Figura 5.8.** Cadeira de rodas reclinável com sistema de adequação postural.

### 5.8.5.2. Cadeira de rodas com sistema Tilt

Essa é a cadeira ideal, pois garante o conforto do paciente sem que ele sofra o efeito de cisalhamento entre o assento e o quadril, que ocorre nas cadeiras reclináveis. No caso das reclináveis, ao inclinar-se o encosto, o paciente escorrega o quadril para a frente, lentamente, causando desconforto e dificuldade na aceitação da posição sentada.

No sistema Tilt, o encosto e o assento mantem-se fixos e reclinam em bloco para trás, garantindo o conforto para o paciente, além de maior tolerância de tempo sentado e também, ao ser retornado à posição funcional, o mesmo não precisa ter a sua postura arrumada pelos cuidadores. A grande

desvantagem desta cadeira fica por conta do preço que chega a ser até 6 vezes maior do que as cadeiras reclináveis.



**Figura 5.9.** Cadeira de rodas com sistema Tilt com sistema de adequação postural

### 5.8.5.3. Cadeira de rodas motorizada

Podem garantir maior autonomia, mas apresentam um preço elevado. Ademais, podem ser utilizadas por pouco tempo de forma autônoma, devido ao avanço da doença. Um ponto negativo, é o seu peso que pode ultrapassar 70 Kg, dificultando o transporte em carros sem adaptação.

O joystick de controle pode ser adaptado de várias formas e cabe ao técnico de cadeira de rodas em conjunto com o TO prescreverem a melhor adaptação.



**Figura 5.10.** Cadeira de rodas motorizadas. Há possibilidade de possuir encosto reclinável ou sistema Tilt, apresentando custo elevado.

Na Portaria de nº 1.272, de 25 de junho de 2013, houve a inclusão de cadeira de rodas e adaptação postural, na tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde (SUS), garantindo o direito ao acesso à todos os brasileiros <sup>228</sup>.

#### **5.8.5.4. Análise ergonômica e uso de ergonomia para melhoria de funções**

Várias funções que foram perdidas podem ser recuperadas somente com a mudança de mobiliário ou até de postura dos pacientes. O uso de cadeira que dê suporte total às costas (encosto em altura de borda acromial), apoios de pés para que estes fiquem firmes, mesas entrecortadas em que o pacientes se encaixe e tenha apoio dos cotovelos, assim como o uso de superfícies deslizantes em mesas podem garantir a execução de tarefas por muito mais tempo.

### **5.9. Medicina Tradicional Chinesa <sup>6</sup>**

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) foi gerada há milhares de anos e evoluiu por meio da prática e do refinamento contínuos a sua aplicação aos pacientes e à manutenção da saúde. Ainda a Medicina Tradicional Chinesa seja praticada em muitos países e tenha sido proposta como possuindo grande potencial para melhorar a saúde e o bem-estar das pessoas, ela ainda é desafiada por interpretações científicas e evidências clínicas de alto nível bem reconhecidas de sua eficácia <sup>229</sup>. O seu rico objetivo é a conservação da saúde e o tratamento das doenças, e ocupa um importante espaço na cultura chinesa, ela recebeu uma grande influência da dielética materialista da antiga china e formou este vasto conhecimento teórico <sup>230</sup>.

A MTC é uma das mais complacentes dentre as terapias complementares ou alternativas, e desempenhando um importante papel na formação de uma medicina ocidental mais integrativa <sup>231</sup>. As terapias complementares e alternativas têm sido incentivadas, a serem utilizadas pelos profissionais de saúde que auxiliam, no Sistema Único de Saúde (SUS), a população brasileira, pelo Conselho Nacional de Saúde, desde a publicação, em diário oficial de 15 de dezembro de 2005, do texto “Política Nacional de Práticas Integrativas e Medicinas Complementares para o Sistema Único de Saúde” <sup>232</sup>. Ela avalia os aspectos físico, mental, espiritual e ambiental do homem, assim como

o seu método de adoecimento, contém conhecimentos importantes e pouco habituais para os profissionais de saúde do mundo ocidental. Na investigação diagnóstica, o interrogatório inclui questionamentos sobre espiritualidade, investigação da natureza e funcionamento dos órgãos e sistemas, combinados aos exames peculiares da língua e do pulso radial, que são utilizados para elaboração dos programas de tratamento e, acompanhamento prognóstico <sup>233</sup>. As técnicas utilizadas são: acupuntura, moxabustão, dietoterapia, fitoterapia, meditação, exercícios físicos (Qigong e Meditação), e manipulação (Tuina) <sup>234</sup>.

A acupuntura, é a mais usada na medicina tradicional chinesa, consiste na aplicação de agulhas em pontos existentes por todo o corpo visando na harmonia quando em desequilíbrio. Acompanhada a acupuntura, temos a moxabustão uma técnica de calor que é usado para o tratamento de várias patologias agudas ou crônicas. A acupuntura pode ser usada pra vários problemas do dia a dia como: insônia, ansiedade, fadiga, cansaço, falta de libido, nas doenças músculo-esqueléticas, como dores e tendinites, doenças respiratórias, e outras <sup>235,236</sup>.

Nos últimos anos, há uma crescente utilização nas doenças neurodegenerativas com foco no equacionamento do gasto energético, promoção do bem-estar e qualidade de vida, concomitante aos tratamentos consagrados pela medicina ocidental. Ofertando um repertório de possibilidades para os enfrentamentos dos desafios diários com bem-estar físico e emocional.

## 5.10. Suporte de comunicação <sup>2</sup>

A fraqueza dos músculos orofaciais e laríngeos, junto com a alteração de respiração, pode levar a pessoa a ter dificuldades para se comunicar pela fala, que é o nosso principal meio de comunicação. O paciente com ELA pode apresentar redução da inteligibilidade e compreensibilidade da sua fonarticulação, pela presença de um quadro de disartria (alterações na fala) combinado ou não com um quadro de disфонia (alterações na produção de voz). Tais alterações são observadas em 80% a 95% dos pacientes com ELA, durante o curso clínico da doença <sup>237</sup>.

Sintomas iniciais, tipicamente, não interferem na inteligibilidade de fala, mas podem ser responsáveis por redução da velocidade de fala, alteração da qualidade vocal ou imprecisão articulatória. Caracteristicamente, a disartria do paciente com ELA é uma disartria mista, em que há componentes de espasticidade e de flacidez. Pela alteração respiratória associada, o paciente pode



apresentar incoordenação pneumofonoarticulatória, redução de intensidade e alterações de prosódia, ritmo, limitando a expressão comunicativa <sup>238</sup>.

A perda da comunicação efetiva é considerada um dos aspectos da doença, que mais impactam em índices de qualidade de vida, além de também interferir em tempo de sobrevida. Seu desdobramento implica em dificuldades no campo emocional, laboral, social e familiar <sup>239</sup>.

Durante a terapia fonoaudiológica, o profissional disponibilizará ao paciente técnicas que melhorem a sua produção fonoarticulatória, garantindo a ele que se mantenha comunicativo em seu meio. Na medida em que esta produção se torna mais deficitária, os interlocutores passam a ter mais dificuldade em compreender a mensagem e a tendência do paciente é a de se isolar, por falta de comunicação.

Por este motivo e até mesmo para evitar este isolamento ou a instalação de um possível quadro de depressão, com piora do índice de qualidade de vida; o fonoaudiólogo deve propor estratégias que mantenham a habilidade comunicativa do paciente, ainda que não seja através da fonoarticulação – antes mesmo de se instalar um quadro de disartria grave ou anartria. Entretanto, é importante considerar os casos em que exista associação de déficit cognitivo, pois nestes casos, o enfoque o trabalho extrapola o desempenho muscular e passa a englobar questões de linguagem e cognição.

### **5.10.1. Exercícios voltados para disartria, disfonia e respiração**

Exercícios voltados para a melhora da expressividade vocal e fonoarticulatória dependem também da condição respiratória do paciente, em termos de capacidade ventilatória; uma vez que a coordenação pneumofonoarticulatória tem uma participação importante na inteligibilidade de fala do paciente. Neste sentido, torna-se bem apropriado realizar o exercício de empilhamento de ar com ambu, associado à fonação e à fonoarticulação, em forma de palavras ou frases, com e sem modulação de prosódia.

Exercícios isolados são menos preconizados do que os exercícios funcionais, uma vez o objetivo terapêutico do trabalho fonoaudiológico junto ao paciente com ELA não é o resgate de tônus ou força muscular, mas sim a garantia da sua funcionalidade, não obstante a condição muscular do paciente.

Assim como pontuado no raciocínio da terapia voltada à disfagia, aqui na disartria, também não são preconizados exercícios que possam causar fadiga ou contrarresistência, tais como eletroestimulação periférica, elás-

ticos, pesos ou estratégias que aumentem a demanda de trabalho muscular, levando o paciente a uma redução de desempenho decorrente tanto da fadiga como da fadigabilidade muscular <sup>125</sup>.

Além disso, devem ser valorizados e trabalhados em terapia fonoaudiológica os recursos não verbais da comunicação, amplamente utilizados na comunicação interpessoal. Tais recursos podem envolver os gestos, o olhar, a mímica facial, expressão corporal, postura, entonação, ritmo, velocidade, melodia da fala e expressões fisionômicas <sup>131</sup>.

É importante pensar que os diversos meios que o paciente encontra para comunicar-se devem dar conta de expressar não somente solicitações e necessidades, mas também conhecimento, sentimento, informação, intenção, atitude e afeto.

### **5.10.2. Sistema de comunicação alternativa/ Tecnologia Assistiva**

Na linha do tempo de evolução da ELA, as primeiras alterações são apenas referidas pelo paciente, mas ainda não detectadas em avaliação. Isto, possivelmente, se deve ao fato do paciente fazer um esforço um pouco maior para garantir a mesma qualidade de emissão fonoarticulatória que sempre teve. Na sequência, os distúrbios de fala passam a ser detectáveis pelo interlocutor, mas o paciente não precisa limitar a complexidade da mensagem. Com o passar da evolução dos sintomas, observa-se uma alteração de comportamento, em que o paciente adota medidas como repetir a mensagem, quando não compreendida ou solicitar a ajuda de um tradutor. Neste momento, há uma limitação sintática, com redução e simplificação da frase. Quando estes recursos se tornam insuficientes, a fala passa a ser associada ou mesmo substituída por uma comunicação alternativa, como por exemplo a escrita, no caso dos pacientes que tiveram início bulbar da doença, mas que ainda preservam a habilidade de membros superiores para a escrita. Em estágio mais avançado, o paciente perde a fala, entrando no quadro de anartria, mantendo apenas a vocalização, com ou sem inflexão vocal, para expressar emoção, afirmação e negação <sup>240</sup>.

Vale lembrar que o acometimento apendicular também pode restringir a habilidade do paciente para escrever, gesticular, apontar, sinalizar, comprometendo a sua expressividade corporal e gestual. Esta limitação, somada à disartria, acentua ainda mais a dificuldade de comunicação do paciente e limita a escolha do recurso de Comunicação Suplementar e Alternativa (CSA) <sup>241</sup>.

O fonoaudiólogo pode interferir no curso natural acima descrito, propondo que o recurso de Comunicação Suplementar e Alternativa seja implantado precocemente <sup>242</sup>. Pacientes que têm este suporte precoce apresentaram melhores índices nos domínios psicológicos e bem estar existencial, na escala de qualidade de vida, bem como seus cuidadores; possivelmente em razão da oportunidade de janela de tempo dada aos pacientes, que permitiu implantar, iniciar, familiarizar-se, usar, modificar e melhorar e dominar os níveis de comunicação, necessários também em estágios mais avançados da doença <sup>243</sup>.

Estar atento ao momento ideal em que será feita a indicação de um recurso de Comunicação Suplementar e Alternativa (CSA) e oferecer esta possibilidade de expansão é responsabilidade do terapeuta, que almeja mais qualidade à vida de seu paciente. É importante ter em mente que é possível o paciente ficar sem fala, pela própria evolução da doença, mas nunca sem comunicação.

Uma equipe técnica especializada saberá avaliar o paciente e indicar o melhor recurso, voltado às necessidades e às possibilidades motoras e cognitivas do paciente; sem deixar de lado as questões culturais e educacionais.

Geralmente, a indicação é realizada pelo fonoaudiólogo e a adaptação ao acesso ao dispositivo, pelo terapeuta ocupacional; de maneira que ambos os profissionais cuidam, em ação conjunta, da implantação, do treino do paciente com a interface, do treinamento dos interlocutores e da usabilidade do recurso em diferentes contextos. O uso de recursos de tecnologia assistiva, dos mais simples para os mais complexos, pode ser útil nas diversas fases da doença <sup>223</sup>

Estes sistemas de comunicação podem ser de alta ou baixa tecnologia e a escolha de cada um passa, tanto pela questão socioeconômica, como pela questão de familiaridade com a tecnologia. Atualmente, existem diversos recursos tecnológicos, com baixo custo, que podem ser facilmente adquiridos. Todos estes recursos visam auxiliar a pessoa a se comunicar melhor.

Sistemas de alta tecnologia podem envolver interfaces computadorizadas, - algumas das quais mediadas por sistemas de varredura -, acionados por diversos mecanismos: contração muscular, piscada de olhos, movimento ocular, som ou mesmo fala e ainda, ondas cerebrais. Nestes sistemas, o posicionamento do paciente e do computador em relação ao rosto do paciente são de fundamental importância, para a garantia do sucesso da abordagem. Outros fatores que podem interferir são: condição muscular da região cervical, alguma limitação na região de pálpebras e olhos, que não permita a

leitura do movimento; não adaptação do paciente em uma cadeira que lhe traga conforto; falta de suporte adequado para o computador; dentre outros.

No caso dos recursos utilizando alta tecnologia há variados disponíveis, como o uso de softwares gratuitos como o head mouse (uso de movimentos da cabeça para guiar o computador), o teclado virtual do Windows e App Assistente de fala que são grandes facilitadores.

Por fim, no Brasil os recursos de eyetracking (rastreadores oculares) são os mais procurados pelos pacientes e cuidadores. Estes dispositivos lançam luz infravermelha que ilumina o fundo dos olhos e sensores no próprio dispositivo captam as pupilas iluminadas, assim sabe-se para onde o indivíduo está olhando. É importante lembrar que por ser luz, mesmo não visível, esta causa cansaço e ardência sendo queixa de alguns pacientes. O uso de óculos 3D, utilizados em cinemas, pode diminuir este efeito.

São dois os tipos de eyetracking disponíveis atualmente no Brasil: os confeccionados para pessoas com deficiência e os dispositivos para jogadores de videogames. Os primeiros apresentam melhor precisão, além de ser possível utilizar o software de comunicação e automação (Tobii comunicator) facilitando muito o uso. Já o segundo, conhecido como Tobii 4 C, pode ser utilizado com um software de comunicação gratuito chamado Optikey, o que possibilita o uso do computador com os movimentos dos olhos. A grande vantagem deste último é o preço acessível quando comparado aos demais dispositivos, mas há menos possibilidades de ajustes para o usuário.

É recomendável que o uso destes recursos seja avaliado pelo Terapeuta Ocupacional, para que posicionamento, desgaste físico, otimização dos dispositivos para cada pessoa seja realizado seguindo o princípio de tecnologia assistiva. Assim garante-se que seja feito o processo de implementação da tecnologia, evitando o abandono desnecessário. O domínio do recurso pelo profissional, também é um fator indispensável para aprimorar e expandir o uso do dispositivo por meio do treinamento do usuário <sup>244</sup>.

Sistemas de baixa tecnologia envolvem pranchas, confeccionadas em diversos tipos de material, com letras, números, símbolos, palavras ou figuras, a depender da escolha e preferência do paciente. O paciente pode apontar com os seus dedos e/ou com o olhar ou então o interlocutor é quem aponta para linha ou coluna e o paciente confirma. Para o sucesso desta abordagem, a resposta referente ao “sim” e ao “não” deve estar bem estabelecida entre todos os integrantes da dinâmica de comunicação.

Por mais recursos tecnológicos que tenhamos, nada substitui o cuidado dos familiares e cuidadores. Assim, o uso das pranchas de comunicação acaba sendo o recurso que traz melhores benefícios. É recomendável que o uso da tabela escolhida seja feito em conjunto com uma lousa portátil, para que o paciente veja o que está sendo escrito (feedback visual).

Uma das limitações relatadas pelos pacientes que fazem uso de um sistema de alta tecnologia é a dificuldade para comunicar-se quando não estão posicionados na frente do computador, como por exemplo, quando ele(a) está no carro ou no banheiro. Por esta razão, é importante sempre manter os dois recursos à disposição do paciente, tendo em vista a diversidade de contextos e situações do dia-a-dia, que são vivenciadas pelo paciente.

Todos estes recursos de comunicação, quando bem aplicados e adaptados, podem auxiliar o paciente a manter o seu papel social, tanto em seu ambiente domiciliar e familiar, como em seu ambiente de trabalho. Diversos pacientes podem manter a rotina de continuar trabalhando, graças ao trabalho integrado de equipe que permite essa autonomia laboral, sobretudo no que tange à habilidade em comunicar-se.

Por fim, é essencial lembrar que, eventuais comprometimentos de cognição e de linguagem podem comprometer o sucesso da indicação do SCA, como medida terapêutica para melhora da comunicação <sup>243</sup>.

Isso significa que indicar e implantar um Sistema de Comunicação Alternativa demanda um olhar atencioso de toda a equipe para o paciente.

A indicação de uma avaliação e terapia fonoaudiológica, desde os primeiros sintomas bulbares, é essencial, seja em âmbito terapêutico ambulatório, hospitalar ou domiciliar. O fonoaudiólogo reconhecerá eventuais alterações de cognição e linguagem, além das questões motoras de fala e respiração, oferecendo ao paciente técnicas e recursos que melhorem a sua habilidade de comunicação, garantindo a ele que se mantenha comunicativo em seu meio, apesar das dificuldades apresentadas <sup>245</sup>.

## 5.11. Cognição <sup>2</sup>

Embora a ELA seja mais conhecida e tratada por seu comprometimento motor, sabe-se que em torno de 35% dos pacientes com Doença do Neurônio Motor desenvolvem algum déficit cognitivo de leve a moderado e em torno de 15% desenvolvem o quadro de demência frontotemporal

<sup>246</sup>. Este aspecto vem ganhando cada vez mais espaço na literatura científica, dada a sua implicação nos mais diversos domínios avaliados: comunicação, comportamento, sobrecarga do cuidador, tomada de decisões, autonomia do paciente, adesão e aceitação dos cuidados e das condutas clínicas definidas pela equipe interdisciplinar.

Em razão disso, têm sido relatados na literatura alguns trabalhos descrevendo critérios diagnósticos, para auxiliar o clínico a reconhecer, diagnosticar e tratar as alterações comportamentais e/ou cognitivas, que podem coexistir com o quadro motor da ELA.

Uma das classificações comumente adotadas é pela presença de alterações cognitivas (ELA com alteração cognitiva. Em inglês: *ALSci - ALS with cognitive impairment*) e/ou alterações comportamentais (ELA com alteração comportamental. Em inglês: *ALSbi - ALS with behavioural impairment*). É importante considerar que existem muitas variações dentro de cada um destes agrupamentos, de maneira que não há um quadro homogêneo, entre todos os pacientes com ELA <sup>247</sup>.

- **ELA com alteração cognitiva (em inglês: *ALSci - ALS with cognitive impairment*)**

Este diagnóstico depende da evidência de disfunção executiva (incluindo cognição social) ou disfunção de linguagem ou uma combinação das duas.

Esta avaliação deve considerar o nível de escolaridade do paciente e também a questão da dificuldade de fonoarticulação (disartria).

- **ELA com alteração comportamental (em inglês: *ALSbi - ALS with behavioural impairment*)**

Em relação à parte comportamental, apesar de existir escalas já publicadas na literatura, este diagnóstico é dependente da evidência de entrevistas com os familiares/cuidadores, observações clínicas de comportamentos que não podem ser associados à limitação relacionada ao diagnóstico de ELA (como reação psicológica à conclusão diagnóstica, alteração prévia de personalidade, presença de uma alteração psiquiátrica como comorbidade (por exemplo, ansiedade ou depressão) ou ainda alteração pseudobulbar.

Assim sendo, este diagnóstico de ELA com alteração comportamental é definido:



- Pela identificação de apatia com ou sem alterações de comportamento
- OU pela presença de dois ou mais dos seguintes sintomas comportamentais:
  - Desinibição
  - Perda de simpatia ou de empatia
  - Comportamento compulsivo, estereotipado ou perseverativo
  - Hiperoralidade ou alteração do comportamento alimentar
  - Perda de insight
  - Sintomas psicóticos (como alucinações, crenças irracionais, delírios somáticos)
- Observação: os quatro primeiros sintomas somados à apatia são indicativos de DFT.

Sintomas comportamentais podem coexistir com alterações nos domínios cognitivos. Em alguns pacientes, esta combinação ocorre com tal intensidade que se torna suficiente para atender aos critérios de ELA-DFT.

O diagnóstico de ELA-DFT é definido por:

1. Evidência de deterioração progressiva de comportamento e/ou cognição pela observação ou pelos relatos
2. E presença de pelo menos três sintomas cognitivos/comportamentais
3. OU presença de pelo menos dois sintomas cognitivos/comportamentais, junto com a perda de insight e/ou sintomas psicóticos
4. OU presença de alteração de linguagem, atendendo aos critérios da variante para a demência semântica.

Para auxiliar neste raciocínio de sintomatologia e diagnóstico diferencial, segue a descrição de alguns domínios que podem estar comprometidos: disfunção executiva, cognição social, alterações de linguagem, alterações de memória, alterações de comportamento e sintomas neuropsiquiátricos:

### ● **Disfunção executiva**

Uma das formas de avaliação de disfunção executiva na ELA é através do teste de fluência verbal, por envolver a interação de um número ex-

pressivo de processos cognitivos, especificamente, processos executivos de iniciação, formação de estratégia, atenção sustentada, inibição, além das funções de linguagem e acesso lexical. Sabe-se que um resultado pobre no teste de Fluência verbal está relacionado a uma disfunção executiva em pacientes com ELA e, anatomicamente, a uma disfunção de lobo frontal <sup>248</sup>.

### ● **Cognição social**

Alterações em cognição social foram relatadas em pacientes com ELA, as quais incluíram alteração do processamento emocional e redução da capacidade de reconhecer emoções, em expressões faciais, especialmente, emoções negativas.

### ● **Disfunção de linguagem**

Disfunção de linguagem também já foram relatadas em pacientes com ELA em diversas tarefas, tais como: acesso lexical, processamento sintático, processamento de sentença, linguagem falada e pragmática; além de dificuldade na nomeação de verbos e processamento dos verbos de ação, parafasias semânticas e verbais e redução de coerência e coesão. Nos casos de DFT, o paciente pode apresentar variações semânticas e não fluentes da afasia primária progressiva. Vale ressaltar que as questões de linguagem estão dissociadas e não são dependentes das alterações motoras, tampouco da disfunção executiva; podendo estar presentes em 35% a 40% dos pacientes com ELA <sup>249</sup>.

### ● **Memória**

Alterações de memória, raramente, ocorrem de maneira isolada dentro do quadro clínico da Esclerose Lateral Amiotrófica. Em geral, aparece como comorbidade nos pacientes com ELA que apresentam disfunção cognitiva. Déficits de memória podem representar um grande problema para o paciente, sobretudo para os idosos.

Para melhor compreender a natureza e a extensão de todo o quadro clínico do paciente com ELA, é importante que a avaliação deste paciente também possa incluir: avaliação de memória, atenção, linguagem, funcionamento executivo e velocidade de processamento; considerando sempre as alterações relacionadas à idade.

● **Alterações de comportamento e sintomas neuropsiquiátricos:**

Apatia é o sintoma comportamental mais frequentemente identificado. Outros tipos de alteração de comportamento podem ser observados, como: desinibição, perda de simpatia, comportamento egocêntrico, perseverativo e estereotipado, bem como alteração do comportamento alimentar. É importante não confundir as alterações pseudobulbares com comportamento de desinibição, inapropriado ou depressão.

Neste caso, o relato dos familiares assume uma importância para o corpo clínico, uma vez que o paciente pode não ter a percepção de tais alterações comportamentais.

Alterações cognitivas e comportamentais específicas da ELA são mais frequentes em estágios mais avançados da doença. Nos estágios avançados, apenas um pequeno percentual de pacientes estão livres de alterações neuropsicológicas. O estudo sugere que, devido à sua importância, alterações cognitivas e comportamentais deveriam ser incorporadas em critérios diagnósticos e também incluído em sistemas de classificação de funcionalidade e gravidade da doença <sup>250</sup>.

As alterações acima descritas referentes à cognição e comportamento podem trazer uma série de desvantagens ao paciente com ELA, como a não percepção e o não reconhecimento de suas dificuldades, bem como a não adesão às recomendações propostas pela equipe interdisciplinar, comprometendo a tomada de decisões inclusive para intervenções de suporte à vida; podendo assim implicar em redução da qualidade de vida e também redução do tempo de sobrevivência. Além disso, a sobrecarga do cuidador se torna ainda mais intensa na vigência de sintomas cognitivos associados ao quadro motor <sup>251</sup>.

Cabe, portanto, à equipe interdisciplinar estar alerta aos menores sinais apresentados pelo paciente. E, uma vez diagnosticado, é importante que aspectos de cognição e de comportamento sejam incorporados no planejamento terapêutico de cada profissional, com a devida readequação de orientação, de estimulação e de estratégias, a serem realizadas.

## 5.12. Cuidados de enfermagem

O profissional da Enfermagem é responsável pelos cuidados diários do paciente, pela administração dos medicamentos prescritos pelo médico, pela incorporação das orientações dadas pelos demais profissionais da equipe na rotina do paciente. Ou seja, o profissional da Enfermagem integra-se à equipe, tornando-se um importante elo de comunicação com os demais profissionais envolvidos, visando uma melhora da qualidade do tratamento do paciente com ELA.

A atenção com higiene e com a pele são necessários para evitar a formação de lesões causadas por pressão; embora não seja observada a ocorrência de úlceras por pressão com tanta frequência, nos pacientes com ELA.

Dentre as recomendações de enfermagem destacam-se:

- Mudança de posição do paciente para diminuir a pressão mantida em um único ponto de apoio; troca frequente de roupa de cama ou de almofadas; colchão especial; cuidado oral; banho pelo menos uma vez ao dia.
- Administração adequada de fluidos e de alimentos previne complicações urinárias ou de evacuação. Supositórios de glicerina, eventualmente, serão necessários em situações de obstipação intestinal.
- Higiene: o banho diário é muito importante, sendo recomendado o uso de sabonete líquido neutro, higiene íntima após eliminações fisiológicas é sempre necessária e ajuda a evitar infecções de pele e de urina.
- Hidratação da pele e prevenção de feridas: a hidratação da pele é importante. A pele bem hidratada ajuda a evitar lesões, as fissuras, escoriações por atrito, alterações que aumentam os riscos para infecção e desconforto na pele. Além da hidratação, a mudança na posição do paciente é necessária para evitar as “lesões por pressão”. A mudança de decúbito altera o ponto de pressão onde o paciente está apoiado na cama, sendo que pequenas alterações na posição do paciente já são suficientes. Utilização de colchões especiais (como colchão piramidal tipo caixa de ovo, colchão de ar ou pneumático, por exemplo), utilização de travesseiros, almofadas, coxins para posicionar melhor o paciente também são de grande valia.

- Troca de roupa: A troca das roupas pessoais e as roupas de cama devem ser frequentes, evitando a umidade, sujidade, migalhas de alimento, mantendo os lençóis bem esticados, evitando dobras e objetos entre o corpo e a cama, diminui o risco de lesões na pele, como úlceras por pressão e dermatites. Deve-se fazer a troca da roupa íntima ou da fralda sempre que úmida ou suja.
- Higiene oral: A higiene oral, envolvendo dentes, cavidade oral e língua, é importante para evitar infecções, lesão em mucosa e odor. A sujidade na cavidade oral causa alteração de paladar e propicia crescimento de microrganismos como a proliferação de fungos, sendo bem comum a candidíase oral. Dar preferência por enxaguantes bucais sem álcool, escovas macias ou uso de gaze.
- Eliminações fisiológicas: atentar ao aspecto e características da urina e fezes. Cor, odor, frequência e volume ajudam na identificação precoce de alterações, como infecção e constipação.

### 5.13. Odontologia <sup>7</sup>

O cirurgião-dentista deve estar capacitado para planejar o tratamento dos pacientes com ELA estabelecendo linha de cuidado multidisciplinar, respeitando as individualidades dos pacientes, as condutas médicas e avaliando o contexto familiar. O familiar/cuidador tem papel importante nos resultados prestados para auxiliar nos cuidados e manutenção da saúde bucal. O cuidado compartilhado com todos os profissionais faz com que não só aumente a sobrevida, mas promova a melhora da qualidade de vida desse paciente.

Em relação à saúde bucal, sabe-se da maior suscetibilidade de pacientes com necessidades especiais às doenças bucais, como cárie dentária e doença periodontal, devido a negligências e dificuldades no processo de higienização rotineira. Estratégias eficazes de controle mecânico e químico devem ser aplicadas nos tecidos mineralizados (dentes) e tecidos moles, como língua e mucosa oral, a fim de influenciar a composição do biofilme e evitar o desenvolvimento de afecções bucais <sup>252</sup>. Além disso, programas de promoção de saúde bucal voltados a pacientes com necessidades especiais demonstram redução no índice de placa bacteriana, cárie e doença periodontal, mostrando que a intervenção precoce, incluindo a educação e motivação dos pacientes e

de seus responsáveis, é a solução para a aquisição de resultados positivos na manutenção da saúde bucal <sup>253</sup>.

Para determinar o tipo de tratamento, a ser realizado, é necessário avaliar o estágio da doença, bem como optar por tratamento invasivo ou conservador. Tal decisão deve partir da avaliação do risco-benefício dos procedimentos a serem executados, seja em um consultório odontológico, ou ambiente domiciliar (home care) ou ainda em âmbito hospitalar.

A prevenção é de extrema importância devendo o familiar/cuidador estar apto para fazer a higienização bucal com escovas manuais e rotatórias (elétricas) com o uso de dentífrício fluoretado em pequena quantidade. Um dos fatores que dificulta a técnica de escovação é a limitação ou redução da abertura da boca, nos casos em que há espasticidade de musculatura mastigatória <sup>254</sup>. Neste caso podem ser utilizados abridores de boca confeccionados com palitos de sorvete colocados um sobre o outro em quantidade suficiente que permita manter distância dos arcos dentários superior e inferior, facilitando a escovação.

Caso esteja em estágio avançado da doença, o creme dental pode ser substituído por enxaguatório bucal, de preferência que contenha Clorexidina 0,12% umedecendo a escova. Nesse processo utilize, se necessário, um sugador de saliva (aspirador) para evitar engasgo ou aspiração durante o processo de higienização. Para os pacientes que utilizam próteses totais e parciais a higienização deve ser feita após cada refeição. Após a remoção das próteses totais, é importante higienizar as mucosas com gaze úmida. A higiene das próteses deve ser feita com a utilização de escova de dente e sabão neutro. O uso de creme dental deve ser evitado por conter agentes abrasivos e causar desgaste à resina utilizada na confecção das próteses. No caso das próteses totais (dentaduras), uma ou duas vezes por semana, recomenda-se utilizar um copo descartável colocando a prótese durante 15 minutos em solução contendo 220 ml de água e uma colher (chá) de hipoclorito de sódio a 2%. Após esse período lavar em água corrente.

Devido à perda da força muscular de orbicular dos lábios, que promove o vedamento labial, somado à dificuldade de deglutir e a um aumento da produção de saliva (em alguns estágios da doença, o paciente pode apresentar sialorreia), a saliva flui para fora da cavidade oral e o paciente, comumente, passa a adotar diversos manejos de limpeza do conteúdo deste escape oral (alimento, água e/ou saliva). A literatura mostra que este escape



anterior da saliva é um achado comum em pacientes com patologias neurodegenerativas, como a ELA, uma vez que são observadas dificuldades no vedamento labial, com perda de saliva e alterações na dinâmica orofaríngea, ocasionando dificuldade na deglutição e conseqüente escoamento externo da saliva <sup>255</sup>. O cuidador necessita ficar atento para a limpeza da comissura labial (canto dos lábios) para que não ocorra formação de queilite angular, que ocorre quando os cantos da boca ficam úmidos por um longo período <sup>256</sup>.

Há ainda a tendência de lesões em tecidos das mucosas orais causadas pelos episódios de mordida, secundários à hiperreflexia e à flacidez da musculatura orofacial, sobretudo língua, lábios e bucinadores <sup>257</sup>. Após avaliação clínica das causas e extensão dessas lesões podem ser utilizados os protetores bucais que são dispositivos instalados dentro da boca, com o objetivo de afastar e proteger os tecidos da linha mordida em situações de possíveis traumas dentários. Para os tratamentos destas lesões podem ser instituídos: o tópico (à base de corticoides), hidratação da lesão, instalação de protetor bucal, uso de laser de baixa potência, arredondamento de bordas dentárias cortantes e exodontias (em casos mais graves) <sup>258,259</sup>.

Não temos descritos na literatura o manejo do paciente frente ao tratamento odontológico de ELA, mas alguns cuidados devem ser observados:

- A prevenção odontológica é muito importante e deve fazer parte da rotina multidisciplinar do paciente. O intervalo das consultas deve ser curto, se possível, para melhor controle da saúde oral, evitando acúmulo de biofilme e formação de cálculos. O procedimento profilático deve ser feito com instrumentos manuais. Evitar o uso de ultrassom que promovam aerossol.
- Para os procedimentos restauradores devemos minimizar a quantidade de água que sai da turbina e da irrigação dos micro-motores para evitar engasgo ou aspiração, utilizando de forma contínua os aspiradores.

Caso haja a necessidade de confecção de próteses, deve-se evitar o uso de materiais de impressão que durante a moldagem possam rasgar ou fraturar, favorecendo engasgo ou aspiração. Atualmente temos as impressões digitais realizadas com scanner intraoral. Quando houver necessidade, optar por prótese fixa devido a facilidade de manutenção. Não há

contra-indicações específicas para o implante dentário, mas é necessário que seja feito um planejamento prévio levando em conta custo-benefício e expectativa de vida.

#### **5.14. Psicologia: cuidados com o paciente, seus familiares e cuidadores <sup>8</sup>**

Do ponto de vista psicológico, o anúncio do diagnóstico de uma doença grave como a ELA é uma profunda agressão ao paciente e seus familiares, podendo comprometer gravemente a condição psicológica, principalmente quando esse diagnóstico é feito de forma brutal e transmite a sensação de impotência, desesperança e medo <sup>260,261</sup>.

Nesses momentos de grande estresse, defesas mais arcaicas são mobilizadas e a angústia é intensificada, de forma que o aspecto mais irracional das reações psicológicas se presentifica, redobrando o traumatismo e o efeito surpresa. O impacto do choque inicial pode desencadear no paciente reações tardias variadas, como a percepção de que o diagnóstico está errado, ou a esperança secreta de que a evolução seja a mais lenta possível e passível de controle; essas reações são alimentadas pelo pensamento mágico, o qual protegeria a atividade psíquica atenuando a dor, o sofrimento e a angústia <sup>261</sup>.

No decorrer do tempo, a ELA provoca um abalo narcísico na estética do corpo, mediante perdas progressivas que irão ocorrer na forma como o paciente se vê diante do mundo, de si próprio e da família, bem como adaptações para lidar com a intervenção da equipe multiprofissional em sua residência. O processo de morrer pode criar no paciente ansiedade, pensamentos de suicídio e de eutanásia, principalmente se há sofrimento e o medo de perder a dignidade. Questões existenciais variadas vêm à tona, relacionadas principalmente à culpa, relações interpessoais, diagnóstico, informação, inabilidade física, medo de morrer, e preocupação sobre morrer com dignidade e respeito <sup>260</sup>.

Dentro desse quadro de desorganização psíquica, o doente não fica apto a entender as orientações do médico que sistematicamente deve programar outros encontros para propiciar o estabelecimento de um laço de confiança, bem como contar com um psicólogo clínico no momento da comunicação e durante a evolução. A postura empática do profissional de saúde é fundamental nesse contexto, mas às vezes características individuais, como a inabilidade

para lidar com sua própria morte, dificultam o processo de lidar com a morte do outro. Assim, o diagnóstico deve ser dado de modo gradativo e de acordo com as condições que o paciente apresenta, geralmente após a primeira consulta, incluindo logo a questão do tratamento devido ao estado de angústia do paciente. Apoio psicológico, que mostrou ser efetivo e favorável ao prognóstico, deve ser considerado durante todo o tratamento na ELA, bem o apoio de crenças religiosas, no que se refere ao combate à desesperança <sup>262</sup>.

A abstinência de intimidade e relacionamento pode fazer com que os pacientes fiquem vulneráveis ao desenvolvimento de depressão, ao sentirem-se desvalorizado dentro da relação <sup>263</sup>.

Apesar dos consideráveis desafios que a ELA apresenta, os indivíduos foram capazes de manter a esperança. Os pacientes recorreram a mecanismos de defesa como a negação, fantasia, intelectualização, sublimação e altruísmo para sustentar a esperança. Pacientes passaram do narcisismo para a autotranscendência, mostrando que valores espirituais em seu sentido mais amplo podem ser úteis e que a autotranscendência pode estar correlacionada com a esperança e bem-estar emocional <sup>264</sup>.

Os cuidadores mostraram que também necessitam de suporte, devendo esse apoio acontecer desde o início da doença do paciente; pela sobrecarga vivenciada, os cuidadores podem ficar tanto ou mais doentes do que os próprios doentes <sup>265,266</sup>.

Não foram constatadas diferenças significativas entre pacientes e cuidadores quanto a qualidade de vida e depressão, embora pacientes superestimassem a qualidade de vida de seus cuidadores e os cuidadores subestimassem a qualidade de vida dos pacientes <sup>266</sup>.

A Qualidade de Vida nos pacientes foi afetada com o passar do tempo, o declínio físico pode afetar mais o cuidador do que o paciente. A baixa Qualidade de Vida entre os pacientes provavelmente se deve as diferenças individuais pré-existentes, como dados demográficos (por exemplo, idade) e evolução da doença que podem afetar os cuidadores <sup>267</sup>.

Os pacientes com ELA passam por uma longa peregrinação desde o início da doença até o momento do óbito, gerando conturbações emocionais e sociais significativas, afetando sua qualidade de vida, bem como a de seus cuidadores e familiares. Mecanismos de defesa são acionados para que o paciente consiga lidar com a angústia e sofrimento que essa doença desencadeia como modo de preservar sua integridade mental, emocional e social. A equipe

multiprofissional também acaba sofrendo um grande desgaste emocional ao tratar de pacientes com ELA e de outras doenças degenerativas e terminais, merecendo atenção e cuidado, tanto quanto o paciente e cuidadores.

### 5.15. Diretivas antecipadas <sup>9</sup>

A diretiva antecipada de vontade (DAV) tem sido entendida como um documento composto pelo testamento vital somado a procuração para cuidados de saúde. São manifestações de vontade que terão efeito quando o paciente não conseguir manifestar livre e autonomamente suas vontades <sup>268</sup>.

Muitas equipes de saúde evitam abordar esse tema pela falta de conhecimento sobre como conduzir essa conversa ou mesmo por acatar pedidos de familiares que não desejam que o paciente com esclerose lateral amiotrófica (ELA) entre em contato com a perspectiva de sua finitude. Entretanto, a última edição do código de ética médica do Brasil afirma que os médicos são proibidos de não dizerem a verdade aos pacientes sobre seu diagnóstico, prognóstico, riscos de tratamento e metas de tratamento <sup>269</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde mais de 50 milhões de pessoas no mundo precisam de cuidados paliativos anualmente, mas apenas 14% desse total recebem. No Brasil esse número infelizmente não passa de 5%. Sendo assim, um número enorme de pacientes que deveriam ter suas necessidades físicas, psicossociais e espirituais atendidas desde o momento do diagnóstico de uma doença crônica, progressiva e ameaçadora da vida como a ELA, acabam sofrendo com atitudes antiéticas e desumanas por parte das equipes de saúde, muitas vezes tendo suas vidas prolongadas artificialmente contra suas vontades, além do mal controle dos sintomas e sofrimento psíquico no fim de vida.

Conforme mencionado anteriormente, o documento que compõe uma DAV deve conter um testamento vital que nada mais é do que uma lista de condutas e procedimentos que o paciente se recusa a receber e que pode sofrer variações de acordo com a condição de funcionalidade e sofrimento que o paciente se encontra, além de também poder conter orientações quanto a questões pessoais de como gostaria de ser tratado quando não puder expressar mais autonomamente suas vontades. Somado ao testamento vital, a DAV deve conter também o mandato duradouro ou procuração para cuidados de saúde, que se trata da nomeação de uma pessoa de confiança do

paciente que deve ser consultada pela equipe de saúde no caso de o paciente não ter mais nível de consciência ou condições de tomar decisões por si <sup>268</sup>.

Ao abordarmos o tema, DAV em pacientes com ELA, se faz necessário, o entendimento sobre os 4 princípios da bioética que são: beneficência; não maleficência; autonomia e justiça. Muitos profissionais não possuem a clareza e o entendimento sobre esses princípios e acabam por cometer ações que podem ser consideradas antiéticas justamente por ferir um ou mais desses preceitos. Ao negligenciarem esses princípios, os profissionais de saúde podem deixar de orientar, prestar auxílio, ou mesmo, não dar o direito de um paciente com ELA realizar precocemente uma DAV. Além disso, é fundamental assegurar o direito à vida digna de um indivíduo autônomo levando em consideração os diferentes projetos de vida de cada indivíduo <sup>270</sup>.

O momento indicado para falar sobre DAV com pacientes e familiares, pode ser considerado a partir do diagnóstico da doença, quanto mais precocemente o paciente entra em contato com as possibilidades terapêuticas frente a progressão de sua doença, mais informações e clareza ele terá para tomar suas decisões. É extremamente necessária, além do conhecimento técnico sobre o diagnóstico e prognóstico da ELA, que o médico tenha ótima habilidade de comunicação para conduzir e orientar o paciente na realização desse documento.

O ponto mais delicado em uma conversa sobre prognóstico de um paciente com ELA, está na abordagem sobre a finitude e procedimentos que tem como objetivo prolongar tempo de vida como, traqueostomia, ventilação mecânica invasiva e dieta enteral por gastrostomia. Conforme observado em um estudo com essa população o apoio e compreensão da família é determinante para o paciente em sua tomada de decisões <sup>271</sup>.

A abordagem do médico, deve explicar minuciosamente todos os riscos e benefícios de cada procedimento e dispositivos, bem como, deixar claro que essas medidas citadas, tem como único objetivo prolongar tempo de vida do paciente com ELA e não tratar a doença, e caso ele considere isso como proporcional à qualidade de vida que deseja ter quando não conseguir mais deglutir por via oral ou mesmo quando não for capaz mais de respirar sem auxílio de um equipamento, que terá direito a escolher ter sua vida prolongada dessa maneira ou não. Também, deve ficar claro, que caso não concorde com a introdução de via artificial de nutrição ou ventilação mecânica, o paciente receberá todo o tratamento indicado para ter seus sintomas agressi-

vamente manejados pela equipe de saúde a fim de minimizar seu sofrimento até o momento de sua morte.

Independentemente das decisões do paciente, essas conversas devem ser realizadas precocemente, preferencialmente em fases iniciais da doença e revisadas ao longo do tempo, lembrando que as DAV podem ser alteradas pelo paciente a qualquer momento enquanto ele estiver consciente e mesmo após decidir ter realizado uma traqueostomia e gastrostomia, caso se sinta, em grande sofrimento, o paciente tem o direito de manifestar o desejo de não permanecer vivendo dessa maneira e portanto, os dispositivos poderão ser retirados.

A definição de morrer com dignidade reconhece incondicionais valores humanos intrínsecos, como conforto físico, qualidade de vida, autonomia, propósito, preparação e conexão interpessoal. Preservar a dignidade, evitar danos e prevenir e/ou resolver conflitos são responsabilidades do profissional de saúde encarregado de cuidar do paciente durante seu final de vida <sup>272</sup>. Os cuidados de conforto enfatizam a qualidade dos últimos dias de vida em vez de sua quantidade <sup>273,274</sup>.

### 5.16. Suporte interdisciplinar especializado <sup>2 e 3</sup>

O tratamento de pacientes com ELA/DNM requer o cuidado específico de uma equipe interdisciplinar, com reavaliações contínuas e condutas adotadas com base na troca de informações entre as diferentes áreas. Um bom planejamento de ação interdisciplinar valoriza a comunicação tanto entre os membros da equipe, como entre profissionais, paciente, família e cuidadores. O atendimento interdisciplinar é a abordagem padrão preconizada pelas diretrizes da Europa e dos Estados Unidos da América <sup>86,87</sup>.

Manter a funcionalidade de forma independente e segura, gerenciar os sintomas motores, respiratórios e cognitivos, manter e/ou recuperar o bom estado nutricional, além de proporcionar autonomia e dar mais qualidade à vida desses pacientes fazem parte dos objetivos da equipe de reabilitação <sup>275</sup>.

SUKOCKIEN *et al.*, em estudo atual, mostraram que o atendimento regular e trimestral integrado entre as áreas foi capaz de aumentar a sobrevivência no grupo de pacientes com ELA analisado, já que por se tratar de uma doença progressiva é de fundamental importância a periodicidade do acompanhamento terapêutico para que as estratégias e condutas sejam reavaliadas de acordo com a evolução da doença.

O atendimento interdisciplinar especializado prolonga a sobrevivência de 7 a 24 meses<sup>277-279</sup>. Modelos interdisciplinares de cuidados têm se desenvolvido como um preditor de sobrevivência diminuindo o risco de morte em 45% em cinco anos quando comparado à pacientes tratados em clínica neurológica geral<sup>280,281</sup>. Esse benefício foi independente de outros fatores prognósticos, incluindo idade, duração da doença, doença com início bulbar e taxa de progressão<sup>279,282</sup>. Ademais, mostrou que os pacientes tratados por diferentes profissionais especialistas têm menos internações e menor tempo de permanência no hospital, quando comparados àqueles que frequentam clínicas gerais<sup>282</sup>.

Vale ressaltar que o ganho funcional do paciente tem um impacto direto na redução do nível de sobrecarga do cuidador. Assim, a qualidade alcançada envolve também os cuidadores e familiares, além dos pacientes. Isso também parece se aplicar na análise econômica, sendo a equipe interdisciplinar especializada um fator de economia, dentro do sistema, uma vez que um bom manejo clínico pode minimizar inclusive a ocorrência de eventuais complicações, como os quadros infecciosos, por exemplo, evitando situações de internações hospitalares.

O trabalho integrado em equipe deve continuar sendo o cerne do tratamento do paciente com diagnóstico de ELA, independentemente de onde ele aconteça.

Em fases leve e moderada, a depender do grau de dependência funcional, o paciente consegue deslocar-se para atendimento em âmbito clínico ambulatorial ou consultórios / clínicas. Neste modelo, o paciente recebe o atendimento e volta para a sua casa, onde segue com as orientações e recomendações realizadas pelos profissionais.

Com a evolução da doença, o paciente portador da ELA passa a depender de cuidados diários e constantes em razão do auxílio permanente da ventilação mecânica, ingestão de medicamentos, cuidados e utilização da gastrostomia e traqueostomia, além da própria fraqueza muscular, que leva a permanência no leito. Portanto, a assistência ao paciente passa a ser integral, exigindo a instalação em casa de toda uma estrutura hospitalar, comumente denominada de home care.

A assistência domiciliar torna-se uma opção terapêutica cada vez mais aceita, especialmente, por propiciar um custo menor e com melhores resultados quando comparado às internações hospitalares prolongadas. Desta maneira, a indicação de hospitalização passa a acontecer, de acordo com



uma necessidade pontual, em que a gravidade do quadro clínico não permita que seja possível realizar o tratamento em ambiente domiciliar.

Vale ressaltar que, quando hospitalizado, o paciente com ELA tem direito a acompanhante, durante o período de internação. Além disso, recomenda-se ao paciente e aos familiares que eles tenham sempre em mãos o “Alerta Médico” (Figura 5.14), com as principais recomendações clínicas voltadas ao paciente com ELA. Este alerta deve ser apresentado à equipe de atendimento hospitalar, tendo em vista a raridade da doença e as particularidades que ela traz, em relação ao seu tratamento e manejo clínico; visando minimizar a ocorrência de complicações, que podem ser evitadas com a medida de disseminação de informação e conhecimento.



## **ALERTA PARA MÉDICOS E PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

### **SOU PACIENTE COM DOENÇA NEUROMUSCULAR**

FAVOR CONSIDERAR AS OBSERVAÇÕES NO TOCANTE ÀS DECISÕES

#### **IMPORTANTE**

1. Em caso de falência ventilatória **NÃO** aplicar oxigênio por catéter ou máscara! O paciente deverá ser **SEMPRE** ventilado e **JAMAIS** só oxigenado.
2. O comprometimento da musculatura respiratória provoca hipoventilação alveolar (hipercapnia e hipóxia). Em vista disso, a suplementação de O<sub>2</sub> agrava a hipoventilação por suprimir o estímulo do centro respiratório pela hipóxia, e também, piora a troca gasosa por intensificar o desajuste da relação ventilação-perfusão (vasodilatação pulmonar pelo O<sub>2</sub> e ventilação diminuída).
3. **IMPORTANTE:** O O<sub>2</sub> só deverá ser proposto como estratégia de tratamento nas doenças pulmonares intercorrentes, com suporte ventilatório e monitorização de CO<sub>2</sub>. Nessa situação, assim como em casos de apneia do sono, indica-se geralmente aparelho binível com modos ventilatórios diversos com S, S/T, T; dois níveis pressóricos; frequência respiratória; tempo elevado; tempo inspiratório; alarmes. O aparelho deve possibilitar a leitura de dados durante a ventilação: volume, vazamentos, frequência respiratória, pressões utilizadas e ventilação por minuto. É desejável que tenha a função de volume assegurado através do controle de pressões inspiratórias máximas e mínimas.
4. Pacientes que utilizam ventilação não-invasiva, ao procurarem a emergência, devem apresentar o aparelho de ventilação e, caso tenha, apresentarem o dispositivo de auxílio à tosse. Nos episódios secretivos "tender" na administração de antibióticos, devido tosse ineficaz, musculatura circunjacente pulmonar combatida e risco de contaminação bacteriana por estase de fluidos. Além disso, introduzir manobras de auxílio à tosse caso tenha pouca potência. Não aplicar oxigênio por catéter ou máscara.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA - ABRELA  
Rua Botucatu, 395/397 - Vila Clementino - São Paulo/SP  
CEP: 04023-061

Tel/Fax: (011) 5579 - 2668 / 5579 - 4902  
abrela@abrela.org.br  
www.abrela.org.br

CNPJ: 02.998.423/0001-78 – Utilidade Pública Municipal : Decreto 43.282 de 29.05.03





## EXTREMA IMPORTÂNCIA

1. Durante comorbidades como, por exemplo, quadros infecciosos/inflamatórios, pós-operatório, tempo prolongado de permanência no leito, traumas – poderá ocorrer uma nadir no que tange a força de toda a musculatura estriada esquelética, e nosso enfermo, nesse momento, pode ter uma descompensação cardíaca (musculatura lisa) ou falência ventilatória. Porquanto, SEMPRE avaliar a função miocárdica e respiratória, com possível instalação de drogas vasoativas (dobutamina) e ventilação não-invasiva (BiPAP).
2. Evitar, ao máximo, suspender medicações cardiológicas nas internações e, se isso for feito, reintroduzir o mais rápido possível. O paciente é adaptado às pressões baixas. Fazer acompanhamento ecográfico.

## EXTUBAÇÃO

Pacientes que necessitam ser extubados após episódios infecciosos ou cirurgias podem NÃO conseguir ficar em ar ambiente pela fadiga muscular. Nessa situação, instalar VNI com garantia de volume em torno de 10ml/kg. Tais grupos devem ser reavaliados com parcimônia antes de alta hospitalar e/ou retorno ao quarto do hospital.

## ANESTESIA

1. Nas doenças neuromusculares há suscetibilidade a determinados agentes anestésicos inalatórios, dentre eles: Halotano, Desflurano, Isoflurano, Metoxiflurano, Enflurano, Sevoflurano, Tricloroetileno, Xenon e curarizantes, como a Succinilcolina. ÓXIDO NITROSO É UMA DAS DROGAS CONSIDERADAS MAIS SEGURAS NESSSES CASOS. Já foram relatados casos de hipertermia *maligna-like* com *rabdomiólise* e consequente liberação de K, creatinoquinase-CK e mioglobina para a circulação sanguínea.
2. Em linhas gerais, recomenda-se evitar o uso de succinilcolina e de outros bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes devido ao risco de hipercalemia, rabdomiólise (lesão muscular com aumento dos níveis séricos de creatinoquinase) e bloqueio neuromuscular prolongado em pacientes com doenças neuromusculares.
3. A parada cardíaca ocorre por excesso de K e a lesão renal, pelo excesso de CK e mioglobina. O tratamento deverá ser direcionado com alcalinização, solução polarizante e **dantrolene**. Os anestésicos intravenosos são mais seguros, mas pode haver alterações cardíacas pelo efeito depressor dos barbitúricos e do propofol. Hipinomidate e midazolam são as drogas mais seguras, entretanto ainda assim podem ocasionar alterações elétricas. Anestésias regionais e locais podem ser usadas com parcimônia, mas SEMPRE alentecer ou evitar adrenalina local se houver taquicardia.

### ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA - ABrELA

Rua Botucatu, 395/397 - Vila Clementino - São Paulo/SP  
CEP: 04023-061

Tel/Fax: (011) 5579 - 2668 / 5579 - 4902  
abrela@abrela.org.br  
www.abrela.org.br

CNPJ: 02.998.423/0001-78 - Utilidade Pública Municipal : Decreto 43.282 de 29.05.03





## DROGAS PERIGOSAS

**TENHAMOS CAUTELA COM:** opiáceos, **relaxantes musculares**, benzodiazepínicos, **estatinas**, drogas ou associações que aumentem o intervalo QT. Drogas psicoativas aumentam o risco de Síndrome Neuroléptica Maligna.

## TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

Pacientes com doenças neuromusculares podem fazer tratamento odontológico, desde que sejam consideradas as questões referentes à adequação da anestesia e aos cuidados ventilatórios durante o procedimento, sobretudo em pacientes com disfunção pulmonar moderada\grave.

Em alguns casos especiais, o profissional pode optar por submeter o paciente à anestesia geral em centro cirúrgico com monitorização, anestesista e equipamento para potenciais emergências respiratórias e cardiológicas.

## USO DE CORTICÓIDES OU OUTROS IMUNOSSUPRESSORES

1. Pacientes em uso de corticoides: NÃO aplicar vacinas compostas de vírus vivos atenuados (tríplice viral, varicela, febre amarela, pólio).
2. Em contrapartida, NÃO suspender corticoterapia nos episódios infecciosos. Ao contrário, aumentar a dose em 50%.
3. Caso haja vômitos, utilizar a via parenteral. Lembrar equivalência de corticóides: Prednisona/Prednisolona, Deflazacorte, Hidrocortisona, Metilprednisolona.

## FRATURAS EM PACIENTES QUE AINDA POSSUEM CAPACIDADE DE DEAMBULAR

Preferível fixação cirúrgica para o paciente voltar a deambular o mais precocemente possível, para evitar atrofia por desuso, contraturas e dependência completa à cadeira de rodas. Esta recomendação também é válida para cirurgias de alongamento de tendão de Aquiles onde a transposição do m. tibial posterior é recomendada. O paciente que deambula NÃO deve ficar imobilizado por mais de 1 (uma) semana – tempo necessário para amiotrofia por desuso. Nas distrofinopatias, caso ocorra deteriorização neurológica ou sintomas como falta de ar após uma fratura, devemos “atentar” para embolia gordurosa. As transaminases (ALT e AST) são enzimas musculares também, porquanto, poderão estar aumentadas nas miopatias. **NÃO** se deve confundir aumento das transaminases com doença hepática **aguda** e/ou crônica.

### ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA - ABrELA

Rua Botucatu, 395/397 - Vila Clementino - São Paulo/SP  
CEP: 04023-061

Tel/Fax: (011) 5579 - 2668 / 5579 - 4902  
abrela@abrela.org.br  
www.abrela.org.br

CNPJ: 02.998.423/0001-78 – Utilidade Pública Municipal | Decreto 43.282 de 29.05.03





Associação  
Brasileira de  
Esclerose Lateral  
Amiotrófica



Filiação Internacional  
Alliance of ALS/MND

## REABILITAÇÃO HOSPITALAR E AMBULATORIAL

Menos sempre será mais – Saibamos trabalhar em limites submáximos dos pacientes para não acarretar em fadiga periférica e central. Tanto na reabilitação motora e/ou respiratória.

Qual o limite para provocar fadiga nos pacientes?

Alguns sinais e sintomas podem ser marcadores de fadiga. Lembrando que há três tipos de fadiga, que devem ser consideradas e respeitadas, dentro e fora das terapias: **fadiga muscular**, **fadiga respiratória** e **fadiga cognitiva**. O ideal seria que o terapeuta pudesse sempre finalizar a sua série de exercícios antes do paciente apresentar qualquer sinal ou sintoma de fadiga.

O tratamento realizado por equipe especializada interdisciplinar é sempre melhor para a reabilitação do paciente com doença neuromuscular.

**Observação:** Atentamos que tal cartilha jamais deva ser encarada como uma maneira de afrontar nossos pares (colegas) na tomada de decisões. É exatamente pensando na nossa classe que pensamos na aplicabilidade desse material. Determinadas doenças são raras na prática clínica diária, porquanto, segue um roteiro para todos nós médicos, engajados no melhor para nossos pacientes. Obviamente, em casos específicos, tal conduta poderá não ser considerada. Embora essa seja a proposta padrão-ouro.

### **Dra. Ana Lúcia Langer – CRM 43.507**

Presidente da Associação Paulista de Distrofia Muscular e membro do Conselho consultivo da Aliança Distrofia Brasil

### **Dr. Marco Orsini - CRM 52.97802-7**

Doutor em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense

### **Dr. Acary Souza Bulle Oliveira – CRM 43703 - SP**

Doutor em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo

### **Dra. Cristina Salvioni – CRN 26.230**

Doutora em Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo

### **Dra. Adriana Leico Oda – CRFa 2-8014**

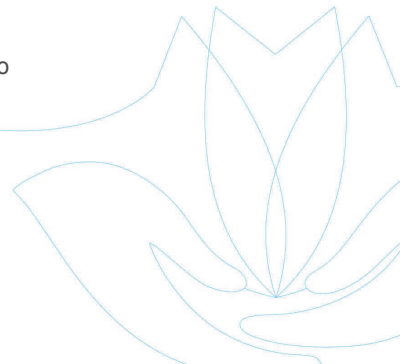
Doutora em Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo

#### **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA - ABRELA**

Rua Botucatu, 395/397 - Vila Clementino - São Paulo/SP  
CEP: 04023-061

Tel/Fax: (011) 5579 - 2668 / 5579 - 4902  
abrela@abrela.org.br  
[www.abrela.org.br](http://www.abrela.org.br)

CNPJ: 02.998.423/0001-78 – Utilidade Pública Municipal : Decreto 43.282 de 29.05.03

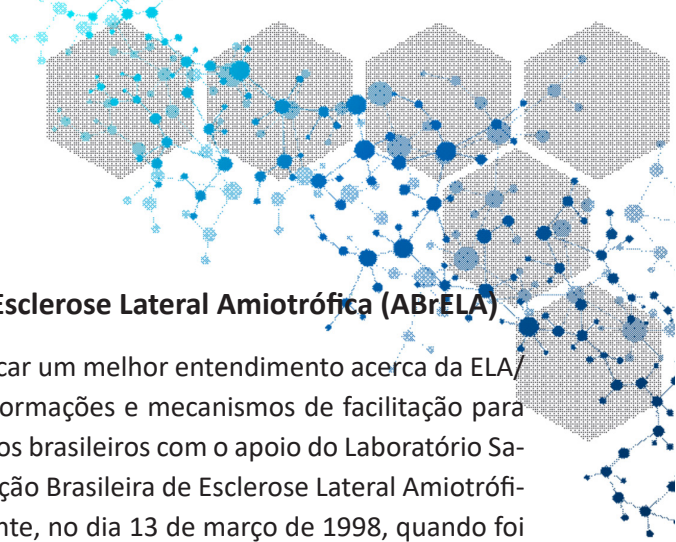




The background of the page is a microscopic image of neurons. The neurons are depicted with thin, branching processes and cell bodies. Some of these structures are highlighted with a bright blue glow, while others have small, glowing red or orange spots, possibly representing synaptic activity or specific cellular components. The overall color palette is dominated by deep blues and teals, with the glowing spots providing a contrast.

## SEÇÃO 6: A ASSOCIAÇÃO

ADRIANA LEICO ODA  
CRISTINA SALVIONI



## 6. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA)

Com o objetivo de buscar um melhor entendimento acerca da ELA/DNM e de propiciar maiores informações e mecanismos de facilitação para orientações terapêuticas; médicos brasileiros com o apoio do Laboratório Sanofi-Aventis fundaram a Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA) em 1998. Oficialmente, no dia 13 de março de 1998, quando foi iniciada a catalogação de todos os pacientes com ELA em território nacional. Meses depois, em 21 de junho de 1999, foi feita a divulgação para a sociedade, da existência da primeira associação de Esclerose Lateral Amiotrófica, no Brasil.

Desde então, a ABrELA encontra-se atenta às principais necessidades dos pacientes com ELA:

- Informações por meio de reuniões periódicas para pacientes, familiares e cuidadores e pelo site: [www.abrela.org.br](http://www.abrela.org.br)
- Direito ao recebimento gratuito de medicamentos especiais por meio de Portaria Federal
- Direito ao recebimento gratuito do respirador domiciliar não invasivo (BiPAP), por meio das secretarias municipais de saúde
- Mudança na Lei da Biodiversidade com possibilidade de estudo com célula-tronco embrionária.
- Simpósio Brasileiro de Esclerose Lateral Amiotrófica, realizado anual e ininterruptamente desde 2002, chegando em sua 20ª versão, em 2021.

No Quadro 6.1, estão apresentadas a Missão, Visão e Valores, que norteiam os trabalhos da ABrELA, desde a sua formação.



<p><b>MISSÃO</b></p> <p>“Oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica no Brasil, por meio de orientação, informação e assistência aos pacientes e familiares, bem como divulgação de informações sobre o diagnóstico e tratamento desta doença para a sociedade e profissionais de saúde”</p>
<p><b>VISÃO</b></p> <p>“Ser referência nacional para informações técnico-científicas relativas ao diagnóstico e tratamentos, visando qualidade de vida dos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica”</p>
<p><b>VALORES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acolhimento. • Comprometimento. • Humanização. • Excelência.</li> <li>• Conhecimento</li> </ul>

### **Quadro 6.1. Missão, visão e Valores da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA)**

#### **Quem a ABrELA atende?**

O paciente com diagnóstico de ELA/DNM e sua família, cuidadores formais e informais, bem como profissionais da área da saúde que desejam obter mais informações, orientações e conhecimento sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica.

A equipe de atendimento da ABrELA é formada por Assistentes Sociais, que realizam o atendimento direto ao paciente e família, de todo o território nacional por telefone, por e-mail e pessoalmente, fazendo um levantamento das necessidades do público atendido para orientar e encaminhar aos recursos necessários.

Uma vez identificadas as necessidades, o Serviço Social vai estimular a formação de uma rede de apoio próxima ao paciente, com o objetivo de produzir e viabilizar recursos que melhorem sua qualidade de vida.

O Serviço Social da ABrELA tem como princípio básico o atendimento integral ao paciente e familiares, cuidando das pessoas em todas as suas dimensões: físico, mental, espiritual e social.

Na figura 6.1, segue um fluxo do trabalho da associação, com as suas vertentes de ação:

- **Ações no Ensino e Pesquisa:**
  - Publicações de atualidades científicas referentes à ELA/DNM
  - Publicação de emissão de pareceres do Comitê Científico, quanto às novidades científicas referentes à ELA/DNM
  - Participação na elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, publicado na Portaria nº 13, de 13 de agosto de 2020.
  - Publicação de livros e manuais
  - Realização anual do Simpósio Brasileiro de ELA/DNM, desde 2002.
  - Realização de reuniões trimestrais de orientação a pacientes, cuidadores, familiares e profissionais envolvidos com a ELA/DNM
  - Participação no Congresso Brasileiro de Neurologia
  - Participação na Reatech - Feira de Tecnologia e Reabilitação
  - Participação no International Symposium of Motor Neuron Disease
  - Parceria com o Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da UNIFESP
  - Esclarecimento de dúvidas provenientes de pacientes, cuidadores e profissionais, através do direcionamento aos profissionais voluntários, que compõem o corpo clínico técnico-científico da ABrELA.
  - Palestras sobre a temática da Doença do Neurônio Motor, em congressos, simpósios, eventos científicos ligados a Universidades ou Associações
  
- **Ações na Assistência:**
  - Avaliação social dos pacientes
  - Empréstimo e doação de material
  - Atendimento presencial e à distância
  - Atendimento pós-morte aos familiares
  - Orientação jurídica aos pacientes e familiares
  - Orientação referente à facilitação de acesso aos órgãos de serviços públicos para aquisição de medicamentos, insu- mos, cadeiras de rodas, dietas, dentre outros
  - Orientação quanto ao fornecimento gratuito de respirador BiPAP para os pacientes com insuficiência respiratória.



**Figura 6.1.** Fluxograma das principais linhas de ação da ABrELA - Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica.

A melhor maneira de ajudar a associação a cumprir a sua missão é unir o desejo de ajudar com o comprometimento com a causa!

A ABrELA é uma Organização da Sociedade Civil sem fins lucrativos (OSC). Isto significa que seus recursos devem ser aplicados na realização da Missão a qual se propõe. Portanto, a ABrELA mantém suas atividades através de doações de empresas, pessoas físicas, parcerias e de eventos para captação de recursos realizados pelo grupo de voluntárias da Associação.

Quem deseja ser um colaborador, pode entrar em contato com a equipe da ABrELA, através dos canais de atendimento.

Valorizar a vida a cada momento, aprender a conviver com novos limites e possibilidades, conhecer seus direitos, dar novo significado à sua existência e, principalmente, saber que pode contar com o apoio da ABrELA, é nosso objetivo principal.

### **Contatos da ABrELA:**

- Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica - ABrELA
- Rua Botucatu, 395 / 397 - Vila Clementino - São Paulo/SP
- [www.abrela.org.br](http://www.abrela.org.br)
- Tel.: (11) 5579-2668 / (11) 5579-4902
- WhatsApp: (11) 9.3234-4211
- E-mail: [abrela@abrela.org.br](mailto:abrela@abrela.org.br)
- Youtube: [AssAbrela](https://www.youtube.com/AssAbrela)
- Instagram: [@abrela.sp](https://www.instagram.com/abrela.sp) Facebook: [@abrela.escleroselateralamiotrofica](https://www.facebook.com/abrela.escleroselateralamiotrofica)



# REFERÊNCIAS

1. Oliveira, A. S. B. & Pereira, R. D. B. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Three letters that change the people's life. For ever. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* vol. 67 750–782 (2009).
2. Brown, R. H. & Al-Chalabi, A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 377, 162–172 (2017).
3. Hardiman, O. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* vol. 3 17071 (2017).
4. Turner, M. R., Barnwell, J., Al-Chalabi, A. & Eisen, A. Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: Historical and other observations. *Brain* 135, 2883–2891 (2012).
5. Balendra, R. *et al.* Use of clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis for phase 3 clinical trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 45–49 (2015).
6. Masrori, P. & Van Damme, P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European Journal of Neurology* vol. 27 1918–1929 (2020).
7. de Souza, P. V. S., Pinto, W. B. V. de R., Chieia, M. A. T. & Oliveira, A. S. B. Bases clínicas e genéticas da esclerose lateral amiotrófica familiar. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* vol. 73 1026–1037 (2015).
8. Van Damme, P., Robberecht, W. & Van Den Bosch, L. Modelling amyotrophic lateral sclerosis: Progress and possibilities. *DMM Disease Models and Mechanisms* vol. 10 537–549 (2017).
9. Musarò, A. State of the art and the dark side of amyotrophic lateral sclerosis. *World J. Biol. Chem.* 1, 62 (2010).
10. Swinnen, B. & Robberecht, W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* vol. 10 661–670 (2014).
11. Zou, Z. Y. *et al.* Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 540–549 (2017).
12. Goutman, S. A., Chen, K. S., Paez-Colasante, X. & Feldman, E. L. Emerging understanding of the genotype–phenotype relationship in amyotrophic lateral sclerosis. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 148 603–623 (Handb Clin Neurol, 2018).
13. Eisen, A. Amyotrophic lateral sclerosis: A 40-year personal perspective. *Journal of Clinical Neuroscience* vol. 16 505–512 (2009).
14. de Souza, P. V. S., Pinto, W. B. V. de R., Rezende Filho, F. M. & Oliveira, A. S. B. Far beyond the motor neuron: The role of glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* vol. 74 849–854 (2016).
15. Pereira RDB, Pinto WBVR, Souza PVS, Schmidt B & Oliveira ASB. Is physical activity a risk factor for Amyotrophic Lateral Sclerosis? 34–37 (2018).
16. Nowicka, N., Juranek, J., Juranek, J. K. & Wojtkiewicz, J. Risk factors and emerging therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Molecular*

- Sciences* vol. 20 (2019).
17. Takeda, T., Kitagawa, K. & Arai, K. Phenotypic variability and its pathological basis in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* vol. 40 40–56 (2020).
  18. Benatar, M., Turner, M. R. & Wu, J. Defining pre-symptomatic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* vol. 20 303–309 (2019).
  19. Renton, A. E., Chiò, A. & Traynor, B. J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience* vol. 17 17–23 (2014).
  20. Chiò, A. *et al.* The multistep hypothesis of ALS revisited. *Neurology* 91, e635–e642 (2018).
  21. Mezzini, R. *et al.* ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in Neuroscience* vol. 13 (2019).
  22. Kim, G., Gautier, O., Tassoni-Tsuchida, E., Ma, X. R. & Gitler, A. D. ALS Genetics: Gains, Losses, and Implications for Future Therapies. *Neuron* vol. 108 822–842 (2020).
  23. Yousefian-Jazi, A. *et al.* Pathogenic Genome Signatures That Damage Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells* vol. 9 (2020).
  24. Chen, S., Sayana, P., Zhang, X. & Le, W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Molecular Neurodegeneration* vol. 8 (2013).
  25. Kjældgaard, A. L. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: The complement and inflammatory hypothesis. *Mol. Immunol.* 102, 14–25 (2018).
  26. McCombe, P. A., Lee, J. D., Woodruff, T. M. & Henderson, R. D. The Peripheral Immune System and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Neurology* vol. 11 (2020).
  27. Wang, M. *et al.* Evaluation of Peripheral Immune Activation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Neurol.* 12, (2021).
  28. Tsai, Y. L. & Manley, J. L. Multiple ways to a dead end: diverse mechanisms by which ALS mutant genes induce cell death. *Cell Cycle* vol. 20 631–646 (2021).
  29. Pinto, W. B. V. R. *et al.* Atypical Motor Neuron Disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. *Revue Neurologique* vol. 175 221–232 (2019).
  30. Chiò, A. *et al.* Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph. Lateral Scler.* 10, 310–23 (2009).
  31. Cappellari, A., Ciammola, A. & Silani, V. The pseudopolyneuritic form of amyotrophic lateral sclerosis (Patrikios' disease). *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 48, 75–81 (2008).
  32. Kobayashi, Z. *et al.* Pseudopolyneuritic form of ALS revisited: Clinical and pathological heterogeneity. *Neuropathology* 30, 372–380 (2010).
  33. Jaiser, S. R., Mitra, D., Williams, T. L. & Baker, M. R. Mills' syndrome revisited. *J. Neurol.* 266, 667–679 (2019).
  34. Wijesekera, L. C. *et al.* Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 72, 1087–1094 (2009).
  35. Byrne, S. *et al.* Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 157–159 (2011).



36. Chadi, G. *et al.* Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 249–255 (2017).
37. Nunes Gonçalves, J. P. *et al.* Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. *Neurobiol. Aging* 102, 227.e1-227.e4 (2021).
38. Leblond, C. S., Kaneb, H. M., Dion, P. A. & Rouleau, G. A. Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology* vol. 262 91–101 (2014).
39. Ticozzi, N. *et al.* Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Ital. Biol.* 149, 65–82 (2011).
40. Benarroch, L., Bonne, G., Rivier, F. & Hamroun, D. The 2021 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul. Disord.* 30, 1008–1048 (2020).
41. Su, X. W., Broach, J. R., Connor, J. R., Gerhard, G. S. & Simmons, Z. Genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: Implications for clinical practice and research. *Muscle and Nerve* 49, 786–803 (2014).
42. Iguchi, Y., Katsuno, M., Ikenaka, K., Ishigaki, S. & Sobue, G. Amyotrophic lateral sclerosis: An update on recent genetic insights. *J. Neurol.* 260, 2917–2927 (2013).
43. Brooks, B. R. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. in *Journal of the Neurological Sciences* vol. 124 96–107 (J Neurol Sci, 1994).
44. Ross, M. A. *et al.* Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: Revised criteria. *Neurology* 50, 768–772 (1998).
45. Belsh, J. M. ALS diagnostic criteria of El Escorial revisited: Do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotroph. Lateral Scler.* 1, (2000).
46. Chieia, M. A., Oliveira, A. S. B., Silva, H. C. A. & Gabbai, A. A. Amyotrophic lateral sclerosis: Considerations on diagnostic criteria. *Arq. Neuropsiquiatr.* 68, 837–842 (2010).
47. Douglass, C. P., Kandler, R. H., Shaw, P. J. & McDermott, C. J. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 646–649 (2010).
48. Costa, J., Swash, M. & De Carvalho, M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Archives of Neurology* vol. 69 1410–1416 (2012).
49. Shefner, J. M. *et al.* A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology* vol. 131 1975–1978 (2020).
50. Johnsen, B. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis from El Escorial to Gold Coast. *Clinical Neurophysiology* vol. 131 1962–1963 (2020).
51. Wang, Z. L., Liu, M., Ding, Q., Hu, Y. & Cui, L. Split-hand index in amyotrophic lateral sclerosis: an F-wave study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 20, 562–567 (2019).
52. Verber, N. S. *et al.* Biomarkers in motor neuron disease: A state of the art review. *Frontiers in Neurology* vol. 10 291 (2019).



53. de Souza, P. V. S. *et al.* Motor neuron disease in inherited neurometabolic disorders. *Revue Neurologique* vol. 174 115–124 (2018).
54. Chieia, M. a, Oliveira, A. S. B., Silva, H. C. a & Gabbai, A. A. Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria. *Arq. Neuropsiquiatr.* 68, 837–42 (2010).
55. Turner, M. R. & Talbot, K. Mimics and chameleons in motor neurone disease. *Practical Neurology* vol. 13 153–164 (2013).
56. Cedarbaum, J. M. *et al.* The ALSFRS-R: A revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J. Neurol. Sci.* 169, 13–21 (1999).
57. Roche, J. C. *et al.* A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 135, 847–852 (2012).
58. Guedes, K., Pereira, C., Pavan, K. & Valério, B. C. O. Cross-cultural adaptation and validation of als Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. *Arq. Neuropsiquiatr.* 68, 44–47 (2010).
59. Corcia, P., Beltran, S., Lautrette, G., Bakkouche, S. & Couratier, P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. *Revue Neurologique* vol. 175 277–282 (2019).
60. Blackhall, L. J. Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: Where we are, and the road ahead. *Muscle and Nerve* vol. 45 311–318 (2012).
61. Andersen, P. M. *et al.* EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 19, 360–375 (2012).
62. Connolly, S., Galvin, M. & Hardiman, O. End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology* vol. 14 435–442 (2015).
63. Dorst, J., Ludolph, A. C. & Huebers, A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* vol. 11 (2018).
64. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P. & Meininger, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 347, 1425–1431 (1996).
65. Fang, T. *et al.* Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 17, 416–422 (2018).
66. Andrews, J. A. *et al.* Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* vol. 21 509–518 (2020).
67. Sawada, H. Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 18, 735–738 (2017).
68. Okada, M. *et al.* Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11, 11–14 (2018).
69. Palumbo, J. M. *et al.* Post-hoc analyses of the edaravone clinical trials Study 16 and Study 19: a step toward more efficient clinical trial designs in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 20, 421–431 (2019).
70. Paganoni, S. *et al.* Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 383, 919–930 (2020).

71. Paganoni, S. *et al.* Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* 63, 31–39 (2021).
72. Ikeda, K., Iwasaki, Y. & Kaji, R. Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 354, 70–74 (2015).
73. Kaji, R. *et al.* Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: A long-term phase II/III randomised controlled study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90, 451–457 (2019).
74. Elia, A. E. *et al.* Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 23, 45–52 (2016).
75. Oh, K. W. *et al.* Repeated Intrathecal Mesenchymal Stem Cells for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann. Neurol.* 84, 361–373 (2018).
76. Petrou, P. *et al.* Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 73, 337–344 (2016).
77. Goutman, S. A., Savelieff, M. G., Sakowski, S. A. & Feldman, E. L. Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials. *Expert Opin. Investig. Drugs* 28, 525–543 (2019).
78. Miller, T. *et al.* Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N. Engl. J. Med.* 383, 109–119 (2020).
79. Conte, A. *et al.* P525L FUS mutation is consistently associated with a severe form of juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuromuscul. Disord.* 22, 73–75 (2012).
80. Mueller, C. *et al.* SOD1 Suppression with Adeno-Associated Virus and MicroRNA in Familial ALS. *N. Engl. J. Med.* 383, 151–158 (2020).
81. Amador, M. D. M., Muratet, F., Teyssou, E., Boillée, S. & Millecamps, S. New advances in Amyotrophic Lateral Sclerosis genetics: Towards gene therapy opportunities for familial and young cases. *Revue Neurologique* vol. 177 524–535 (2021).
82. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. 1–40 (2020).
83. Hoeper, A. M., Barbara, D. W., Watson, J. C., Sprung, J. & Weingarten, T. N. Amyotrophic lateral sclerosis and anesthesia: a case series and review of the literature. *J. Anesth.* 33, 257–265 (2019).
84. Howard, R. S. & Orrell, R. W. Management of motor neurone disease. *Postgraduate Medical Journal* vol. 78 736–741 (2002).
85. Leonardis, L., Dolenc Grošelj, L. & Vidmar, G. Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A retrospective study. *Eur. J. Neurol.* 19, 1518–1524 (2012).
86. Miller, R. G. *et al.* Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73, 1218–26 (2009).

87. Andersen, P. M. *et al.* EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 19, 360–75 (2012).
88. Sancho, J., Servera, E., Díaz, J. & Marín, J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 1266–1271 (2007).
89. Li, X. *et al.* Factors and potential treatments of cough after pulmonary resection: A systematic review. *Asian Journal of Surgery* (2021) doi:10.1016/j.asjsur.2021.01.001.
90. Bennett, W. D., Zeman, K. L. & King, M. Effect of enhanced supramaximal flows on cough clearance. *J. Appl. Physiol.* 77, 1575–1583 (1994).
91. Ruoppolo, G. *et al.* Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: Prevalence and clinical findings. *Acta Neurol. Scand.* 128, 397–401 (2013).
92. Newall, A. R., Orser, R. & Hunt, M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. in *Journal of the Neurological Sciences* vol. 139 43–44 (Elsevier B.V., 1996).
93. Bach, J. R., Sinquee, D. M., Saporito, L. R. & Botticello, A. L. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respir. Care* 60, 477–483 (2015).
94. Toussaint, M. *et al.* 228th ENMC International Workshop:: Airway clearance techniques in neuromuscular disorders Naarden, The Netherlands, 3–5 March, 2017. in *Neuromuscular Disorders* vol. 28 289–298 (Neuromuscul Disord, 2018).
95. Bach, J. R. & Saporito, L. R. Criteria for Extubation and Tracheostomy Tube Removal for Patients With Ventilatory Failure: A Different Approach to Weaning. *Chest* 110, 1566–1571 (1996).
96. Tzeng, A. C. & Bach, J. R. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 118, 1390–1396 (2000).
97. Boitano, L. J. Management of airway clearance in neuromuscular disease. in *Respiratory Care* vol. 51 913–922 (2006).
98. Sancho, J., Servera, E., Díaz, J. & Marín, J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 125, 1400–1405 (2004).
99. Kang, S. W. & Bach, J. R. Maximum insufflation capacity. *Chest* 118, 61–65 (2000).
100. Winck, J. C. *et al.* Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest* 126, 774–780 (2004).
101. Plowman, E. K. *et al.* Voluntary Cough Airflow Differentiates Safe Versus Unsafe Swallowing in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dysphagia* 31, 383–390 (2016).
102. Britton, D., Karam, C. & Schindler, J. S. Swallowing and Secretion Management in Neuromuscular Disease. *Clinics in Chest Medicine* vol. 39 449–457 (2018).
103. Carvalho EV, H. S. Fisioterapia respiratória nas Doenças Neuromusculares. in *Reabilitação em Doenças Neuromusculares - Guia terapêutico prático* (2014).
104. Bach, J. R. *et al.* Lung insufflation capacity in neuromuscular disease. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 87, 720–725 (2008).

105. Wang, Z. *et al.* Effect of expiratory muscle strength training on swallowing and cough functions in patients with neurological diseases. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 98, 1060–1066 (2019).
106. Carvalho, C. R. R. de, Junior, C. T. & Franca, S. A. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *J. Bras. Pneumol.* 33, 54–70 (2007).
107. Khamankar, N., Coan, G., Weaver, B. & Mitchell, C. S. Associative increases in amyotrophic lateral sclerosis survival duration with non-invasive ventilation initiation and usage protocols. *Front. Neurol.* 9, (2018).
108. Similowski, T. *et al.* Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. Respir. J.* 15, 332–337 (2000).
109. Peysson, S. *et al.* Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. Neurol.* 59, 164–171 (2008).
110. Bradley, W. G., Anderson, F. & Miller, R. G. Changes in the management of ALS since the publication of the AAN ALS Practice Parameter 1999. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Mot. Neuron Disord.* 5, 240–244 (2004).
111. Gruis, K. L. & Lechtzin, N. Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: A primer. *Muscle and Nerve* vol. 46 313–331 (2012).
112. Bach, J. R. Noninvasive respiratory management of patients with neuromuscular disease. *Annals of Rehabilitation Medicine* vol. 41 519–538 (2017).
113. Bach, J. R., Gonçalves, M. R., Hamdani, I. & Winck, J. C. Extubation of patients with neuromuscular weakness: A new management paradigm. *Chest* 137, 1033–1039 (2010).
114. Banfi, P. *et al.* Use of noninvasive ventilation during feeding tube placement. *Respir. Care* 62, 1474–1484 (2017).
115. Yunusova, Y., Plowman, E. K., Green, J. R., Barnett, C. & Bede, P. Clinical measures of bulbar dysfunction in ALS. *Front. Neurol.* 10, 106 (2019).
116. Alves, P. C. Interface Between Dysphagia and Nutritional Implication on Patients with Motor Neuron Disease/ Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 4, (2018).
117. Elamin, M. *et al.* Predicting prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a simple algorithm. *J. Neurol.* 262, 1447–1454 (2015).
118. Daghlas, I., Lever, T. E. & Leary, E. A retrospective investigation of the relationship between baseline covariates and rate of ALSFRS-R decline in ALS clinical trials. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 19, 206–211 (2018).
119. Mitsumoto, H. & Del Bene, M. Improving the quality of life for people with ALS: The challenge ahead. *Amyotroph. Lateral Scler.* 1, 329–336 (2000).
120. Crary, M. A., Carnaby Mann, G. D. & Groher, M. E. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 86, 1516–1520 (2005).
121. O’Neil, K. H., Purdy, M., Falk, J. & Gallo, L. The dysphagia outcome and severity scale. *Dysphagia* 14, 139–145 (1999).
122. Orsini, M. *et al.* Current issues in the respiratory care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 73, 873–876 (2015).

123. Majmudar, S., Wu, J. & Paganoni, S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: Why it matters. *Muscle and Nerve* 50, 4–13 (2014).
124. Anziska, Y. & Sternberg, A. Exercise in neuromuscular disease. *Muscle and Nerve* 48, 3–20 (2013).
125. Oda, A. L. Marcadores clínicos fonoaudiológicos como modelo prognóstico nas funções orofaringolaringeais em pacientes com doença do neurônio motor. (Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), 2016).
126. Simon, N. G. *et al.* Quantifying disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* vol. 76 643–657 (2014).
127. Weikamp, J. G., Schelhaas, H. J., Hendriks, J. C. M., De Swart, B. J. M. & Geurts, A. C. H. Prognostic value of decreased tongue strength on survival time in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 259, 2360–2365 (2012).
128. Steele, C. M. *et al.* The Influence of Food Texture and Liquid Consistency Modification on Swallowing Physiology and Function: A Systematic Review. *Dysphagia* 30, 2–26 (2015).
129. Inagaki, D., Miyaoka, Y., Ashida, I. & Yamada, Y. Influence of food properties and body position on swallowing-related muscle activity amplitude. *J. Oral Rehabil.* 36, 176–183 (2009).
130. Marin, B. *et al.* Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 628–634 (2011).
131. Oliveira, A. S. B. & Oda, A. L. Reabilitação em doenças neuromusculares: guia terapêutico prático. 416 (2014).
132. CHIAPPETTA ALML, O. AL. Doenças Neuromusculares. in *Tratado de Neurologia* (2004).
133. Kasarskis, E. J., Berryman, S., Vanderleest, J. G., Schneider, A. R. & McClain, C. J. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: Relation to the proximity of death. *Am. J. Clin. Nutr.* 63, 130–137 (1996).
134. Desport, J. C. *et al.* Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 328–334 (2001).
135. Desport, J.-C., Tornay, F., Lacoste, M., Preux, P.-M. & Couratier, P. Hypermetabolism in ALS: Correlations with Clinical and Paraclinical Parameters. *Neurodegener. Dis.* 2, 202–207 (2005).
136. Ioannides, Z. A. *et al.* Predictions of resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis are greatly impacted by reductions in fat free mass. *Cogent Med.* 4, 1343000 (2017).
137. Steyn, F. J. *et al.* Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89, 1016–1023 (2018).
138. Bouteloup, C. *et al.* Hypermetabolism in ALS patients: An early and persistent phenomenon. *J. Neurol.* 256, 1236–1242 (2009).
139. Genton, L., Viatte, V., Janssens, J.-P., Héritier, a.-C. & Pichard, C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin. Nutr.* 30, 553–9 (2011).

140. Muscaritoli, M. *et al.* Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 28, 959–966 (2012).
141. Jesús, P. *et al.* Increased resting energy expenditure compared with predictive theoretical equations in amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 77, 110805 (2020).
142. Slowie, L. A., Paige, M. S. & Antel, J. P. Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J. Am. Diet Assoc* 83, 44–47 (1983).
143. Desport, J. C. *et al.* Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53, 1059–1063 (1999).
144. Dupuis, L., Oudart, H., René, F., Gonzalez De Aguilar, J. L. & Loeffler, J. P. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: Benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 11159–11164 (2004).
145. Kirk, S. E., Tracey, T. J., Steyn, F. J. & Ngo, S. T. Biomarkers of metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neurology* vol. 10 191 (2019).
146. Gordon, P. H. *et al.* Incidence of amyotrophic lateral sclerosis among American Indians and Alaska Natives. *JAMA Neurol.* 70, 476–480 (2013).
147. Gorges, M. *et al.* Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 1033–1041 (2017).
148. Gubbay, S. S. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J. Neurol.* 232, 295–300 (1985).
149. Oliver, D. The quality of care and symptom control - the effects on the terminal phase of ALS/MND. in *Journal of the Neurological Sciences* vol. 139 134–136 (Elsevier B.V., 1996).
150. Körner, S. *et al.* Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol.* 13, 84 (2013).
151. Burgos, R. *et al.* ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin. Nutr.* 37, 354–396 (2018).
152. Piquet, M.-A. Nutritional approach for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 162 Spec N, 4S177-4S187 (2006).
153. Marin, B. *et al.* Population-based evidence that survival in amyotrophic lateral sclerosis is related to weight loss at diagnosis. *Neurodegener. Dis.* 16, 225–234 (2016).
154. Shimizu, T. *et al.* Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter study in Japan. *Amyotroph. Lateral Scler.* 13, 363–366 (2012).
155. Marin, B. *et al.* Population-based evidence that survival in amyotrophic lateral sclerosis is related to weight loss at diagnosis. *Neurodegener. Dis.* 16, 225–234 (2016).
156. White JV, Dwyer JT, Possner BM, Ham RJ, Lipschitz DA, W. N. Nutrition Screening Initiative: Development and implementation of the public awareness checklist and screening tools. *J. Am. Diet Assoc* 92, 163–167 (1992).

157. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *WHO Tech. Rep. Ser.* 854, 452 (1995).
158. Roubeau, V., Blasco, H., Maillot, F., Corcia, P. & Praline, J. Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: Value of weighing and bio-electrical impedance analysis. *Muscle and Nerve* 51, 479–484 (2015).
159. Salvioni, C., Stanich, P., Oliveira, A. S. B. & Orsini, M. Anthropometry of arm: Nutritional risk indicator in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Int.* 7, 48–53 (2015).
160. Andersen, P. M. *et al.* EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: Guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives: An evidence-based review with good practice points. *European Journal of Neurology* vol. 12 921–938 (2005).
161. Georges, M., Morélot-Panzini, C., Similowski, T. & Gonzalez-Bermejo, J. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm. Med.* 14, 17 (2014).
162. Hubbard RW, Will AD, Peterson GW, Sanchez A, Gillan WW, T. S. Elevated plasma glucagon in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 42, 1532–1534 (1996).
163. González De Aguilar, J. L., René, F., Dupuis, L. & Loeffler, J. P. Neuroendocrinology of neurodegenerative diseases: Insights from transgenic mouse models. *Neuroendocrinology* vol. 78 244–252 (2003).
164. Wei, Q. Q. *et al.* Blood hemoglobin A1c levels and amyotrophic lateral sclerosis survival. *Mol. Neurodegener.* 12, 69 (2017).
165. Braun, M. M., Osecheck, M. & Joyce, N. C. Nutrition assessment and management in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 23, 751–71 (2012).
166. Dorst, J. *et al.* Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 258, 613–7 (2011).
167. Goldstein, M. R., Mascitelli, L. & Pezzetta, F. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* vol. 71 956–957 (2008).
168. Ikeda, K., Hirayama, T., Takazawa, T., Kawabe, K. & Iwasaki, Y. Relationships between disease progression and serum levels of lipid, urate, creatinine and ferritin in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study. *Intern. Med.* 51, 1501–1508 (2012).
169. Ingre, C. *et al.* Lipids, apolipoproteins, and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 94, E1835–E1844 (2020).
170. Salvioni, C. C. dos S., Stanich, P., Almeida, C. S. & Oliveira, A. S. B. Nutritional care in motor neurone disease/ amyotrophic lateral sclerosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 72, 157–163 (2014).
171. Kim, B., Jin, Y., Kim, S. H. & Park, Y. Association between macronutrient intake and amyotrophic lateral sclerosis prognosis. *Nutr. Neurosci.* 23, 8–15 (2020).
172. Milagres, E. A. N. *et al.* Consumo de aminoácido de cadeia ramificada na esclerose lateral amiotrófica: suplemento proteico ou substância neurotóxica? *Rev. bras. neurol* 50, 77–82 (2014).



173. Cameron, A. & Rosenfeld, J. Nutritional issues and supplements in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 5, 631–43 (2002).
174. Orrell, R. W., Lane, R. J. M. & Ross, M. A systematic review of antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler* 9, 195–211 (2008).
175. Padovani, R. M., Amaya-Farfán, J., Colugnati, F. A. B. & Domene, S. M. Á. Dietary reference intakes: Application of tables in nutritional studies. *Rev. Nutr.* 19, 741–760 (2006).
176. Yu, H., Kim, S. H., Noh, M. Y., Lee, S. & Park, Y. Relationship between dietary fiber intake and the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in Korea. *Nutrients* 12, 1–11 (2020).
177. Salvioni, C. C. dos S., Stanich, P., Almeida, C. S. & Oliveira, A. S. B. Nutritional care in motor neurone disease/ amyotrophic lateral sclerosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 72, 157–163 (2014).
178. Orrell, R., Lane, J. & Ross, M. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2004) doi:10.1002/14651858.CD002829.pub2.
179. Richard, B. et al. ALSUntangled 55: vitamin E (α-tocopherol). *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 22, 154–160 (2021).
180. Blasco, H. et al. Vitamin D is Not a Protective Factor in ALS. *CNS Neurosci. Ther.* 21, 651–656 (2015).
181. Wang, M. et al. Association Between Vitamins and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Center-Based Survey in Mainland China. *Front. Neurol.* 11, 488 (2020).
182. Matthews, R. T., Yang, L., Browne, S., Baik, M. & Beal, M. F. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 8892–8897 (1998).
183. Kaufmann, P. et al. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann. Neurol.* 66, 235–244 (2009).
184. Carrera-Juliá, S., Moreno, M. L., Barrios, C., de la Rubia Ortí, J. E. & Drehmer, E. Antioxidant Alternatives in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comprehensive Review. *Frontiers in Physiology* vol. 11 63 (2020).
185. Chico, L. et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Oxidative Stress: A Double-Blind Therapeutic Trial After Curcumin Supplementation. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* 17, 767–779 (2018).
186. Bedlack, R. ALSUntangled 44: curcumin. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 19, 623–629 (2018).
187. Tefera, T. W. & Borges, K. Metabolic dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis and potential metabolic treatments. *Frontiers in Neuroscience* vol. 10 (2017).
188. Klivenyi, P. et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Med.* 5, 347–350 (1999).
189. Andreassen, O. A. et al. Increases in cortical glutamate concentrations in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice are attenuated by creatine supplementation. *J. Neurochem.* 77, 383–390 (2001).

190. Groeneveld, G. J. *et al.* A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 53, 437–445 (2003).
191. Rosenfeld, J. *et al.* Creatine monohydrate in ALS: Effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* vol. 9 266–272 (2008).
192. Shefner, J. M. *et al.* A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* 63, 1656–1661 (2004).
193. Levine, T. D. *et al.* Phase I clinical trial of safety of L-serine for ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 107–111 (2017).
194. Santos, S., Expedito, F. & Nascimento, L. Reviewing Basic sciences Isolated branched-chain amino acid intake and muscle protein synthesis in humans: a biochemical review Consumo isolado de aminoácidos de cadeia ramificada e síntese de proteína muscular em humanos: uma revisão bioquímica. 17, 1–5 (2019).
195. The Italian ALS Study Group. Branched-chain amino acids and amyotrophic lateral sclerosis: A treatment failure? *Neurology* 43, 2466–2470 (1993).
196. Tandan, R. *et al.* A controlled trial of amine acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: I. Clinical, functional, and maximum isometric torque data. *Neurology* 47, 1220–1226 (1996).
197. Carunchio, I. *et al.* Increased levels of p70S6 phosphorylation in the G93A mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis and in valine-exposed cortical neurons in culture. *Exp. Neurol.* 226, 218–230 (2010).
198. Venerosi, A. *et al.* Complex behavioral and synaptic effects of dietary branched chain amino acids in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, 541–552 (2011).
199. Heffernan, C. *et al.* Nutritional management in MND/ALS patients: An evidence based review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* vol. 5 72–83 (2004).
200. Ganzini, L. Artificial nutrition and hydration at the end of life: ethics and evidence. *Palliat. Support. Care* 4, 135–43 (2006).
201. Löser, C. *et al.* ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition - Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clinical Nutrition* vol. 24 848–861 (2005).
202. Metheny, N. A., Meert, K. L. & Clouse, R. E. Complications related to feeding tube placement. *Current Opinion in Gastroenterology* vol. 23 178–182 (2007).
203. McDermott, C. J. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (Pro-Gas): A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 14, 702–709 (2015).
204. Chiò, A. ISIS Survey: An international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. in *Journal of Neurology, Supplement* vol. 246 1–5 (J Neurol, 1999).
205. Silani, V. Nutrition in ALS. *Eur. ALS Heal. profile study* 9, 1–3 (2000).
206. Dorst, J. *et al.* Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *J. Neurol.* 262, 849–858 (2015).
207. Chiò, A., Finocchiaro, E., Meineri, P., Bottacchi, E. & Schiffer, D. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. *Neurology* 53, 1123–1125 (1999).

208. Miller, R. G. *et al.* Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (An evidence-based review). *Muscle Nerve* 22, 1104–1118 (1999).
209. Minicucci, M. F. *et al.* The use of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Rev. Nutr.* 18, 553–559 (2005).
210. Nicholson, F. B., Korman, M. G. & Richardson, M. A. Percutaneous endoscopic gastrostomy: A review of indications, complications and outcome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* vol. 15 21–25 (2000).
211. Paul A. Fein. Safety of PEG Tubes in Peritoneal Dialysis Patients. *Semin. Dial.* 15, 212–214 (2002).
212. Rahnemai-Azar, A. A., Rahnemai-azar, A. A., Naghshizadian, R., Kurtz, A. & Farkas, D. T. Percutaneous endoscopic gastrostomy: Indications, technique, complications and management. *World J. Gastroenterol.* 20, 7739–7751 (2014).
213. Czell, D., Bauer, M., Binek, J., Schoch, O. D. & Weber, M. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion in respiratory impaired amyotrophic lateral sclerosis patients under noninvasive ventilation. *Respir. Care* 58, 838–844 (2013).
214. Kirkinetzos, I. G., Hernandez, D., Bradley, W. G. & Moraes, C. T. Regular exercise is beneficial to a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 53, 804–807 (2003).
215. Meng, L. *et al.* Effects of exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* vol. 99 801–810 (2020).
216. Park, D., Kwak, S. G., Park, J. S., Choo, Y. J. & Chang, M. C. Can Therapeutic Exercise Slow Down Progressive Functional Decline in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis? A Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology* vol. 11 (2020).
217. Andrews, J. A. *et al.* Association between decline in slow vital capacity and respiratory insufficiency, use of assisted ventilation, tracheostomy, or death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 75, 58–64 (2018).
218. Calverley, T. A. *et al.* HIITing the brain with exercise: mechanisms, consequences and practical recommendations. *Journal of Physiology* vol. 598 2513–2530 (2020).
219. Gardiner, P., Dai, Y. & Heckman, C. J. Effects of exercise training on  $\alpha$ -motoneurons. *Journal of Applied Physiology* vol. 101 1228–1236 (2006).
220. Van Groenestijn, A. C. *et al.* Aerobic Exercise Therapy in Ambulatory Patients With ALS: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil. Neural Repair* 33, 153–164 (2019).
221. Ortega-Hombrados, L. *et al.* Systematic review of therapeutic physical exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis over time. *International Journal of Environmental Research and Public Health* vol. 18 1–15 (2021).
222. Majmudar, S., Wu, J. & Paganoni, S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: Why it matters. *Muscle and Nerve* 50, 4–13 (2014).
223. Oliveira, P. . Intervenção terapêutica ocupacional em paciente com doença neuromuscular. in *Práticas em terapia ocupacional* 82–89 (2020).

224. Cavalcanti, A; Galvão, C. R. Conexões: educação, comunicação, inclusão e interculturalidade. in (ed. MACHADO, G.J. C.; SOBRAL, M. N.) 207–235 (Redes Editora, 2007).
225. Lima, N. M. F. V. *et al.* Tradução e validação da versão brasileira da escala de gravidade na esclerose lateral amiotrófica (Egela). *Fisioter. e Pesqui.* 16, 316–322 (2009).
226. Riberto, M. *et al.* Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *Acta Fisiátrica* 11, 72–76 (2004).
227. Orfale, A. G. Tradução e validação do Disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) para a língua portuguesa. (Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), 2003).
228. Portal da Câmara dos Deputados. <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2004/decreto-5296-2-dezembro-2004-534980-norma-pe.html>.
229. Ma, Y., Zhou, K., Fan, J. & Sun, S. Traditional Chinese medicine: potential approaches from modern dynamical complexity theories. *Frontiers of Medicine* vol. 10 28–32 (2016).
230. Kaufman, D. *Teoria Básica da Medicina Tradicional Chinesa.* (2012).
231. Organização Mundial da Saúde. *WHO International Standard terminology On traditional medicine In the Western Pacific region* 36 [https://www.academia.edu/38745648/WHO\\_International\\_Standard\\_terminology\\_On\\_traditional\\_medicine\\_In\\_the\\_Western\\_Pacific\\_region](https://www.academia.edu/38745648/WHO_International_Standard_terminology_On_traditional_medicine_In_the_Western_Pacific_region) (2007).
232. Abe GC, Ramos PE, Fontes SV, Yonamine BTS, Mello CADs, Quadros AAJ, *et al.* Poliomielite e síndrome pós-poliomielite pela Medicina Tradicional Chinesa: do diagnóstico aos mecanismos fisiopatológicos. *Rev Neurocienc* (2011).
233. Abe, G. C. *et al.* Polio and post polio syndrome by the traditional Chinese medicine: From pathophysiology to diagnostics. *Revista Neurociências* vol. 19 365–381 (2011).
234. Abe, G. C. Medicina Tradicional Chinesa (MTC). *Rev. Neurociências* 14, 80–85 (1999).
235. Livro: Os Fundamentos da Medicina Chinesa - Giovanni Maciocia | Estante Virtual. [https://www.estantevirtual.com.br/livros/giovanni-maciocia/os-fundamentos-da-medicina-chinesa/2692700437?gclid=Cj0KCCQjw24qHBhCnARIs-APbdtJlWp1EcNYH6SveHw6FadQDD3Xr9I7mwr45y7uB91S\\_btGrgH39eH3caArWmEALw\\_wcB](https://www.estantevirtual.com.br/livros/giovanni-maciocia/os-fundamentos-da-medicina-chinesa/2692700437?gclid=Cj0KCCQjw24qHBhCnARIs-APbdtJlWp1EcNYH6SveHw6FadQDD3Xr9I7mwr45y7uB91S_btGrgH39eH3caArWmEALw_wcB).
236. Wen, T. S. *Manual Terapêutico de Acupuntura.* 2008 (2008).
237. Makkonen, T., Ruottinen, H., Puhto, R., Helminen, M. & Palmio, J. Speech deterioration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) after manifestation of bulbar symptoms. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 53, 385–392 (2018).
238. Kühnlein, P. *et al.* Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* vol. 4 366–374 (2008).
239. McNaughton, D. *et al.* ‘augmentative and Alternative Communication (AAC) Will Give You a Voice’: Key Practices in AAC Assessment and Intervention as Described by Persons with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Seminars in Speech and Language* vol. 39 399–415 (2018).

240. Strand, E. A., Miller, R. M., Yorkston, K. M. & Hillel, A. D. Management of oral-pharyngeal dysphagia symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 11, 129–139 (1996).
241. AL, O. Intervenção fonoaudiológica na Comunicação dos Pacientes com Doenças Neuromusculares. in *Reabilitação em Doenças Neuromusculares - Guia terapêutico prático*. (2014).
242. Beukelman, D., Fager, S. & Nordness, A. Communication support for people with ALS. *Neurology Research International* vol. 2011 (2011).
243. Londral, A., Pinto, A., Pinto, S., Azevedo, L. & De Carvalho, M. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages. *Muscle and Nerve* 52, 933–941 (2015).
244. Kintsch, A. & Depaula, R. A Framework for the Adoption of Assistive Technology. *Lifelong Learn.* 3, 1–11 (2002).
245. Pattee, G. L. *et al.* Provisional best practices guidelines for the evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* 59, 531–536 (2019).
246. Goldstein, L. H. & Abrahams, S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: Nature of impairment and implications for assessment. *The Lancet Neurology* vol. 12 368–380 (2013).
247. Strong, M. J. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 153–174 (2017).
248. Abrahams, S. *et al.* Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 252, 321–331 (2005).
249. Bak, T. H. & Hodges, J. R. The effects of motor neurone disease on language: Further evidence. *Brain Lang.* 89, 354–361 (2004).
250. Crockford, C. *et al.* ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology* 91, E1370–E1380 (2018).
251. Caga, J., Hsieh, S., Lillo, P., Dudley, K. & Mioshi, E. The Impact of Cognitive and Behavioral Symptoms on ALS Patients and Their Caregivers. *Front. Neurol.* 10, 192 (2019).
252. Rode, S. de M. *et al.* Daily biofilm control and oral health: Consensus on the epidemiological challenge-Latin American Advisory Panel. *Braz. Oral Res.* 26, 133–143 (2012).
253. Oliveira, A. L. B. M. & Giro, E. M. A. Importância da Abordagem Precoce no Tratamento Odontológico de Pacientes com Necessidades Especiais. *Odonto* 19, 45–51 (2011).
254. Makkonen, T., Ruottinen, H., Puhto, R., Helminen, M. & Palmio, J. Speech deterioration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) after manifestation of bulbar symptoms. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 53, 385–392 (2018).
255. Charchaflye, R. J., Fernandez, L. B., Percec, C. J., Gonzalez, E. & Marzi, A. Functional studies of the parotid and pancreas glands in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 37, 863–867 (1974).
256. Bergendal, B. & McAllister, A. Orofacial function and monitoring of oral care in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Odontol. Scand.* 75, 179–185 (2017).

257. Viana, S. M. P. de O. & Alvarenga, R. M. P. Manifestações orofaríngeas na Esclerose Lateral Amiotrófica. *Rev. Neurociencias* 23, 173–181 (2015).
258. Haumschild, M. S. & Haumschild, R. J. The Importance of Oral Health in Long-Term Care. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 10, 667–671 (2009).
259. BLR, F. J. R. P. H. C. V. M. D. Protetores bucais para pacientes com Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva: recomendações de especialistas. Mouthguards for covid-19 patients in intensive care unit: expert recommendations. *REV ASSOC PAUL CIR DENT* 2021;75(1):82-5. [https://www.researchgate.net/publication/350671031\\_Protetores\\_bucais\\_para\\_pacientes\\_com\\_Covid-19\\_em\\_Unidade\\_de\\_Terapia\\_Intensiva\\_recomendacoes\\_de\\_especialistas\\_Mouthguards\\_for\\_covid-19\\_patients\\_in\\_intensive\\_care\\_unit\\_expert\\_recommendations\\_REV\\_ASSOC\\_P](https://www.researchgate.net/publication/350671031_Protetores_bucais_para_pacientes_com_Covid-19_em_Unidade_de_Terapia_Intensiva_recomendacoes_de_especialistas_Mouthguards_for_covid-19_patients_in_intensive_care_unit_expert_recommendations_REV_ASSOC_P).
260. Bolmsjö, I. Existential issues in palliative care: Interviews of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Palliat. Med.* 4, 499–505 (2001).
261. Brocq, H., Soriani, M. H. & Desnuelle, C. Psychological reactions to the announcement of a severe disease diagnosis: the amyotrophic lateral sclerosis example. *Rev. Neurol. (Paris)*. 162 Spec N, 4S104-4S107 (2006).
262. Calzada-Sierra, D. J. Bioethical considerations in the approach to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. Neurol.* 32, 952–957 (2001).
263. Goldstein, L. H., Atkins, L., Landau, S., Brown, R. & Leigh, P. N. Predictors of psychological distress in carers of people with amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal study. *Psychol. Med.* 36, 865–875 (2006).
264. Fanos, J. H., Gelinias, D. F., Foster, R. S., Postone, N. & Miller, R. G. Hope in palliative care: From narcissism to self-transcendence in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Palliat. Med.* 11, 470–475 (2008).
265. Hecht, M. J. *et al.* Burden of care in amyotrophic lateral sclerosis. *Palliat. Med.* 17, 327–333 (2003).
266. Trail, M., Nelson, N. D., Van, J. N., Appel, S. H. & Lai, E. C. A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. *J. Neurol. Sci.* 209, 79–85 (2003).
267. Roach, A. R., Averill, A. J., Segerstrom, S. C. & Kasarskis, E. J. The dynamics of quality of life in ALS patients and caregivers. *Ann. Behav. Med.* 37, 197–206 (2009).
268. Dadalto, L. Testamento Vital. in *Indaiatuba : Foco 5 Ed* (2019).
269. Conselho Federal de Medicina. 2009. Código de Ética Médica. Resolução do CFM n. 1931 de 17 de setembro de 2009. <https://www legisweb.com.br/legislacao/?id=110654> (2009).
270. Möller, L. L. *Direito à morte com dignidade e autonomia: o direito à morte de pacientes terminais e os princípios da dignidade e autonomia da vontade.* (2007).
271. Versalovic, E. & Klein, E. Who Will i Be?: Relational Identity, Living with Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Future-Oriented Decisionmaking. *Cambridge Q. Healthc. Ethics* 29, 617–629 (2020).
272. Cook, D. & Rucker, G. Dying with Dignity in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.* 370, 2506–2514 (2014).

273. Campbell, M. L. & Guzman, J. A. Impact of a proactive approach to improve end-of-life care in a medical ICU. *Chest* 123, 266–271 (2003).
274. Norton, S. A. *et al.* Proactive palliative care in the medical intensive care unit: Effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit. Care Med.* 35, 1530–1535 (2007).
275. Oda, A. L. *et al.* The Integrated and Specialized Interdisciplinary Team as a Differential Factor in the Care of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis during COVID19 Pandemic. *Nurs. Prim. Care* 4, 2020 (2020).
276. Sukockiene, E. *et al.* Multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: A 4-year longitudinal observational study. *Swiss Med. Wkly.* 150, (2020).
277. Hogden, A., Foley, G., Henderson, R. D., James, N. & Aoun, S. M. Amyotrophic lateral sclerosis: Improving care with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* vol. 10 205–215 (2017).
278. Rooney, J. *et al.* A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: A comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* vol. 86 496–501 (2015).
279. Traynor, B. J., Alexander, M., Corr, B., Frost, E. & Hardiman, O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: A population based study, 1996-2000. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1258–1261 (2003).
280. Van den Berg, J. P. *et al.* Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 65, 1264–7 (2005).
281. Kiernan, M. C. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377, 942–55 (2011).
282. Chiò, A., Bottacchi, E., Buffa, C., Mutani, R. & Mora, G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 948–950 (2006).