



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Esclerose Lateral Amiotrófica - Atualização Terapêutica

Sara Madalena Correia Alves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Álvarez Pérez

Covilhã, abril de 2019

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry

Dedicatória

Para a minha Téta, minha segunda Mãe. Obrigada por tudo o que me ensinaste, mesmo quando já faltavam as palavras.

Agradecimentos

Aos meus pais. Obrigada, obrigada, obrigada. Pelo apoio incondicional e pela oportunidade. Por nunca deixarem de acreditar e de estar aí.

Aos meus amigos. Aos de sempre e aos que a vida académica acrescentou. Obrigada pela aventura.

À minha família. Pela confiança, pela boa disposição e por acharem sempre que na serra faz mais frio. Mesmo no verão.

Ao Prof. Doutor Francisco Alvarez. Pela disponibilidade e paciência para as dúvidas infundáveis.

A todos, eternamente grata.

Resumo

Introdução: A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela degeneração simultânea de neurónio motor superior e neurónio motor inferior. Tem uma incidência estimada de 2,16/100.000 pessoas-ano. Os sintomas de apresentação mais comuns incluem fraqueza, fadiga e atrofia muscular, com início focal. Ocorre uma evolução progressiva e generalizada, culminando na morte por insuficiência muscular respiratória. Fatores ambientais, genéticos e do acaso parecem interagir. A nível celular, diferentes anormalidades contribuem para a lesão nervosa, nomeadamente, excitotoxicidade e agregação proteica. Os fármacos disponíveis, atualmente, não modificam a doença. Oferecem um aumento pouco significativo da sobrevida e diminuem a progressão funcional. A terapêutica fundamental da Esclerose Lateral Amiotrófica é, então, direcionada aos sintomas, como parte integrante de uma abordagem multidisciplinar que coloca o doente no centro.

Objetivos: Com este trabalho pretende-se dar a conhecer de forma breve e simplificada, os mecanismos de doença responsáveis pela Esclerose Lateral Amiotrófica e as manifestações clínicas mais comuns, assim como, apresentar uma estratégia terapêutica completa e atualizada que reúna, paralelamente, as abordagens neuroprotetora e sintomática.

Metodologia: Para a realização desta análise foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos e de revisão, na base de dados eletrónica *PubMed*, até 31 de novembro de 2018. Limitou-se a pesquisa aos idiomas inglês e português e foram privilegiados para análise artigos mais recentes, provenientes de revistas com maior fator de impacto, revistos por pares e, ainda, *guidelines* clínicas. Em adição, foram consultados livros da especialidade e referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados.

Conclusão: Após anos de investigação, o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica mantém-se, sobretudo, sintomático. São múltiplas as formas de tratar o mesmo sintoma, pelo que o futuro passa pelo desenvolvimento de *guidelines* universais suportadas por evidência científica. Paralelamente, a eficácia de novos fármacos está a ser avaliada em ensaios clínicos de fase 3. Enquanto um tratamento curativo não for descoberto, uma estratégia combinada, centrada no paciente, é a melhor abordagem terapêutica disponível.

Palavras-chave

ELA; tratamento ELA; cuidados na ELA; riluzol; edaravone.

Abstract

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis is a neurodegenerative disease characterized by simultaneous degeneration of upper motor neurons and lower motor neurons. It has an estimated incidence of 2,16/100.000 people-year. The most common presenting symptoms include weakness, fatigue, and muscular atrophy with a focal onset. Then, a progressive and generalized evolution occurs, culminating in death due to respiratory muscle insufficiency. Environmental, genetic, and random factors seem to interact. At the cellular level, different abnormalities contribute to nerve damage, namely excitotoxicity and protein aggregation. The drugs currently available do not modify the disease. They offer a small increase in survival and decrease functional progression. As result, fundamental Amyotrophic Lateral Sclerosis therapy is symptom-driven, as part of a multidisciplinary patient-centered approach.

Objectives: This monograph aims to provide a brief and simplified knowledge of Amyotrophic Lateral Sclerosis's mechanisms and its most common clinical manifestations, as well as to present a complete and updated therapeutic strategy that brings together the neuroprotective and symptomatic approaches.

Methods: A bibliographic research of scientific and review articles was carried out in the electronic database PubMed, until November 31, 2018. The research was limited to English and Portuguese languages and were privileged to analyze more recent articles, those from journals with greater impact factor, peer reviewed, and clinical guidelines. In addition, specialty books and bibliographic references of previously selected articles were consulted.

Conclusions: After years of research, the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis remains mainly symptomatic. There are plenty of ways to treat the same symptom. The future should be about the development of universal clinical guidelines supported by scientific evidence. In addition, the efficacy of new drugs is being evaluated in phase 3 clinical trials. While curative treatment is not discovered, a combined, patient-centered strategy is the best therapeutic approach available.

Keywords

ALS; ALS treatment; ALS care; riluzol; edaravone.

Índice

Resumo	v
Abstract	vi
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Acrónimos	x
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Esclerose Lateral Amiotrófica.....	4
3.1. Epidemiologia.....	4
3.2. Fatores de Risco e Protetores	4
3.3. História Natural e Fatores de Prognóstico	4
3.4. Etiopatogenia	5
3.5. Manifestações Clínicas	7
3.6. Outros sintomas	9
3.6.1. Dor	9
3.6.2. Depressão e Ansiedade	9
3.7. Diagnóstico	10
4. Abordagem Terapêutica.....	13
4.1. Tratamento Neuroprotetor	14
4.1.1. Riluzol	14
4.1.2. Edaravone.....	15
4.2. Tratamento Sintomático	18
4.2.1. Atrofia e Fraqueza Muscular.....	18
4.2.2. Câibras	20
4.2.3. Depressão e Ansiedade	20
4.2.4. Disartria	21
4.2.5. Disfagia e Desnutrição	21
4.2.6. Dor	23
4.2.7. Espasticidade.....	24
4.2.8. Insónia e Fadiga.....	25
4.2.9. Insuficiência Respiratória	25
4.2.10. Secreções Brônquicas	28
4.2.11. Sialorreia.....	29
4.2.12. Labilidade Emocional	30
5. Conclusão	32
6. Bibliografia	34

Lista de Figuras

Figura 1 - Mecanismos de doença implicados na ELA.....	7
Figura 2 - Manifestações fenotípicas da ELA.	8
Figura 3 - Algoritmo de gestão da Insuficiência Respiratória na ELA.	28

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Opções Terapêuticas para Tratamento Sintomático. 31

Lista de Acrónimos

ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
NMS	Neurónio Motor Superior
NMI	Neurónio Motor Inferior
FDA	Food and Drug Administration
DFT	Demência Frontotemporal
EROs	Espécies Reativas de Oxigénio
RNA	Ácido Ribonucleico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
NM	Neurónio Motor
ELA-M	ELA com início pelos Membros
ELA-B	ELA com início Bulbar
ELA-T	ELA com início Torácico
VNI	Ventilação Não Invasiva
rEEC	Critérios El Escorial revistos
AC	Critérios Awaji
EMG	Eletromiografia
EESP	Subgrupo de eficácia esperada provável
ALSFRS-R	Score Revisto de Escala Funcional de ELA
dpEESP2y	Subpopulação de maior eficácia esperada dentro do EESP
EF	Exercício Físico
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
AAC	Dispositivos de Comunicação Aumentativa e Alternativa
PEG	Gastrotomia Percutânea Endoscópica
RIG	Gastrotomia Radiologicamente Inserida
NGT	Tubo Nasogástrico
PEG-J	PEG com extensão Jejunal
IMC	Índice de Massa Corporal
AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
CVF	Capacidade Vital Forçada
PIM	Pressão Inspiratória Máxima
PNI	Pressão Nasal Inspiratória
VI	Ventilação Invasiva
MI-E	Tosse assistida através de Insuflador-Exuflador
PCF	Débito Máximo de Tosse (<i>peak cough flow</i>)

1. Introdução

Descrita pela primeira vez, em 1869, pelo neurologista Jean-Martin Charcot e conhecida por Doença de Charcot ou, nos Estados Unidos da América, como doença de Lou Gehrig, em homenagem ao jogador de baseball diagnosticado com a mesma; a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela degeneração simultânea de neurónios motores superiores (NMS) e neurónios motores inferiores (NMI). (1) A designação ELA advém da degeneração dos axónios corticoespinais que causa adelgaçamento e cicatrização (esclerose) dos aspetos laterais da medula espinal (lateral) e atrofia (amiotrofia) dos músculos da língua, da orofaringe e dos membros que ocorre com a progressão da doença. (2)

Com uma incidência de 2,16 casos por 100.000 indivíduos, (3) geralmente, inicia-se como uma fraqueza focal, que progressivamente progride com envolvimento muscular generalizado, culminando na morte por paralisia dos músculos respiratórios. (2) As manifestações clínicas características traduzem a lesão de NMI com fraqueza, fasciculações e atrofia muscular, e de NMS com espasticidade, hiperreflexia e presença de reflexos patológicos. (4)

Pouco se sabe acerca do mecanismo exato da doença. Parece ser resultado de uma interação complexa entre fatores ambientais, genéticos e do acaso (5) e, em cerca de 10% dos casos existe história familiar da doença. (6) A nível celular, anormalidades como a excitotoxicidade, stress oxidativo, agregação proteica alterada, entre outras, parecem desempenhar um papel significativo na promoção da ELA. (7)

Em 160 anos de história registada de ELA, não foi descoberto nenhum fármaco curativo para a doença. (8) No início dos anos 90, o riluzol foi o único medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico, (8) pelo seu impacto na sobrevivência. (9) Décadas depois, em maio de 2017, uma outra droga, o edaravone, foi aprovada pela mesma entidade, após ter sido demonstrada a sua eficácia na diminuição da progressão funcional da ELA durante os estágios iniciais da doença. (10)

Perante este contexto limitado, uma abordagem multidisciplinar, que conjugue tratamento neuroprotetor com tratamento sintomático, surge como essencial. O doente com ELA deve ser o centro de uma abordagem de cuidados holística e todas as suas dimensões consideradas. Sendo a progressão da doença uma característica individual de cada paciente, a abordagem terapêutica deve procurar antecipar o aparecimento dos problemas. A terapêutica sintomática é, assim, considerada o grande pilar do tratamento da ELA. (11-13)

Existem, já publicados, numerosos artigos de revisão que pretendem abordar este tema. Destacam-se, nomeadamente, os artigos de *Brown & Al-Chalabi* (2) e de *Hobson & McDermott* (14), que pelo seu elevado valor científico e conteúdo foram de extrema importância na contextualização desta monografia, servindo de ponto de partida para a realização da mesma.

Globalmente, na literatura já publicada, verifica-se uma tendência recorrente em tratar, em exclusivo, sempre o mesmo conjunto de sintomas, dissociando, muitas vezes, esta

abordagem do tratamento neuroprotetor. Pretende-se, por conseguinte, com esta monografia apresentar uma estratégia terapêutica completa e atualizada, reunindo, paralelamente as abordagens neuroprotetora e sintomática, que de modo algum podem ser dissociadas. Em adição, serão expostos, de forma breve e simplificada, os mecanismos da doença, as manifestações clínicas mais significativas e o modo de diagnóstico, conhecimentos essenciais para a compreensão plena da abordagem terapêutica, fim último deste trabalho.

2. Metodologia

Para a realização desta análise foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos e de revisão, na base de dados eletrônica PubMed, até 31 de novembro de 2018, com as palavras-chave: “ALS”, “ALS treatment”, “ALS care”, “riluzol”, “edaravone”.

Limitou-se a pesquisa aos idiomas inglês e português e foram incluídos para análise aqueles cujo o título se enquadrava no propósito da mesma. Foram privilegiados artigos mais recentes, artigos provenientes de revistas com maior fator de impacto, revistos por pares e, ainda, *guidelines* clínicas. Em adição, foram consultados livros da especialidade e referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados, no sentido de complementar a informação.

Posteriormente, resultado da análise dos artigos selecionados, foi elaborada a presente revisão da literatura.

3. Esclerose Lateral Amiotrófica

3.1. Epidemiologia

Na Europa, a ELA tem uma incidência estimada de 2,16/100.000 pessoas-ano, verificando-se uma diferença entre gêneros para a ELA esporádica (3,0/100.000 pessoas-ano em homens e 2,4/100.000 pessoas-ano em mulheres), não visível para ELA familiar. A idade mais comum de início dos sintomas é entre os 58-63 anos para a ELA esporádica e 47-52 anos para a ELA familiar, com a incidência a diminuir rapidamente após os 80 anos de idade. (3)

Tradicionalmente, a ELA tem sido classificada em 2 formas clinicamente indistinguíveis: esporádica e familiar. A esporádica ocorre sem história familiar de doença e representa a maioria dos casos (90%), enquanto a familiar contribui para 10% dos casos e é herdada geneticamente, sobretudo de forma autossômica dominante. (6)

3.2. Fatores de Risco e Protetores

A ELA aparenta ser o resultado final das interações entre genes, envelhecimento, condições ambientais e um componente do acaso que não pode ser medido facilmente. (5)

Parecem ser fatores de risco: metais pesados, formaldeído/pesticidas, tabagismo e trauma. (5) Indivíduos com serviço militar, especificamente, veteranos da Guerra do Golfo apresentam maior prevalência da doença. (2,15)

A atividade física moderada foi associada a um menor risco de ELA, enquanto exercícios extenuantes e com concussões repetitivas ou traumatismo craniano subconcussivo, particularmente em nível profissional e durante os primeiros estágios da vida, poderiam promover o início da doença. (2,5)

Um estudo, realizado em Itália, concluiu que alguns constituintes da dieta mediterrânica, como chá, café descafeinado, pão integral, frutas, fibras e vegetais, podem ser protetores e outros, nomeadamente, carne de porco/processada, carne vermelha, zinco e sódio, podem constituir fatores de risco para a ELA. (16)

Parece existir uma relação inversa entre adiposidade e risco futuro de ELA pelo que o excesso de peso ou a gordura corporal poderá ser um fator protetor da ELA. (17)

3.3. História Natural e Fatores de Prognóstico

Esta doença crónica é progressiva e quase sempre fatal, conduzindo à morte, tipicamente, dentro de 3 a 5 anos, após o diagnóstico, com insuficiência respiratória como principal causa. (7,11) No entanto, cerca de 5-10% dos pacientes podem sobreviver por uma década ou mais. (18)

O tempo decorrente desde os primeiros sintomas até ao diagnóstico é de cerca de 12 meses. (1,2)

A sobrevivência dos pacientes com ELA depende de fatores como a apresentação clínica do paciente (fenótipo), a taxa de progressão da doença, o início (se precoce) da insuficiência respiratória e o estado nutricional. (19)

Idade de início avançada (>75 anos) ou início de sintomas bulbar ou generalizado são preditores independentes de má sobrevivência. (4)

O início pelos membros, uma idade precoce de apresentação e maior tempo até ao diagnóstico são preditores independentes de sobrevivência. (4)

A presença de Demência Frontotemporal (DFT) ou disfunção executiva está associada a pior prognóstico (18), reduzindo o tempo de sobrevivência, em média, 12 meses. (1)

3.4. Etiopatogenia

Apesar dos numerosos estudos realizados, o mecanismo patogénico exato da ELA está longe de ser entendido. Diferentes anormalidades celulares, incluindo stress oxidativo, disfunção mitocondrial e dos microtúbulos, dano axonal, excitotoxicidade, neuroinflamação e agregação proteica, parecem interagir e contribuir para a lesão nervosa. Estes eventos ativam e recrutam, também, células não nervosas, em vez de apenas neurónios (figura 1). (2)

As ELA familiar e esporádica apresentam semelhanças nos mecanismos patológicos e nas características clínicas, o que sugere a convergência dos eventos celulares e moleculares que conduzem à degeneração dos neurónios motores. (2)

Até ao momento, pelo menos 25 genes têm sido implicados na ELA familiar e esporádica. (2) Os mais comuns são C9orf72, SOD1, TARDBP e FUS. (20) Destes, a mutação de expansão em C9orf72 é referida como a causa genética mais frequente de ELA familiar (40%). Seguem-se as mutações em SOD1, o primeiro gene identificado na ELA, que caracterizam mais de 20% dos casos de ELA familiar e 1 a 4% dos casos esporádicos. (21)

A proteína codificada por SOD1, designada doravante por SOD1, desempenha um papel crucial na depuração de espécies reativas de oxigénio (EROs) e a sua atividade aberrante conduz à lesão oxidativa. A acumulação de SOD1 mal dobrada na mitocôndria conduz a alterações morfológicas, à libertação anormal de ATP e EROs, homeostase de energia prejudicada e ativação incomum de apoptose. Ocorre alteração da capacidade de tamponamento de cálcio mitocondrial, que acumula no citoplasma, e o transporte axonal ao longo de microtúbulos é interrompido. Os neurónios tornam-se, então, mais suscetíveis a insultos excitotóxicos. (21) A proteína SOD1 mal dobrada mostrou ser capaz de se disseminar num mecanismo semelhante ao príão dentro e entre células. (18,19)

A proteína C9orf72, do gene C9orf72, tem um papel no transporte de membrana nuclear e endossomal e na autofagia. Os transcritos aberrantes da expansão repetida de hexanucleótidos depositam-se no núcleo, formando focos de RNA que sequestram as proteínas nucleares. Parte do RNA expandido escapa para o citoplasma, onde gera dipeptídeos repetidos potencialmente tóxicos através de um processo de tradução não canónico. (2)

A proteína TDP-43, codificada pelo gene TDP-43, é uma proteína de ligação ao RNA e ao DNA que regula a transcrição do DNA, o processamento, o transporte e a estabilidade do RNA. O mecanismo na ELA inclui uma função de ganho de toxicidade na rutura de grânulos de stress, que agregam e formam inclusões proteicas citoplasmáticas ubiquitinadas, desregulando o metabolismo do RNA. (20)

O transcrito do gene FUS é uma nucleoproteína que regula a ligação de RNA e DNA, a expressão génica e *splicing* de mRNA. FUS colocaliza com TDP-43 nos grânulos de stress de NM e os mecanismos patogénicos potenciais são semelhantes aos deste. (20)

Genes como DCTN1, PFN1 e TUBA4A influenciam a dinâmica do citoesqueleto. As suas mutações podem lesar a integridade da estrutura axonal e perturbar o transporte ao longo do axónio. (2)

O sistema de proteassoma-ubiquitina e a autofagia desempenham um papel central na degradação de proteínas deformadas, impedindo a sua agregação. O comprometimento da autofagia em NM pode resultar no acúmulo de proteínas mal dobradas e morte celular. (21) Mutações no gene Valosin parecem conduzir à lesão nervosa por este mecanismo. (2)

Um dos mecanismos primariamente identificados na patogénese da ELA foi a excitotoxicidade do glutamato. Corresponde à superestimulação de NM como resultado da presença prolongada de glutamato sináptico. Normalmente, os astrócitos limitam o disparo dos NM pela rápida recuperação do glutamato, através do transportador de aminoácidos excitatórios 2 (EAAT2). (7) Em pacientes com ELA, há perda de EAAT2, com falha na remoção sináptica do glutamato. Verifica-se, conseqüentemente, um influxo excessivo de cálcio e o início de vários processos bioquímicos destrutivos dentro da célula. (22)

A inflamação, também, parece contribuir para a lesão neuronal. (2,21) Neste ambiente inflamatório, verifica-se proliferação da astro e microglia, que adquirem propriedades tóxicas, infiltração de linfócitos T e superprodução de citocinas inflamatórias. Em adição, uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica contribui para a degeneração precoce de NM. (21)

Os oligodendrócitos mielinizam e fornecem energia aos axónios através do lactato do transportador monocarboxilato 1 (MCT 1). Na ELA, a expressão de MCT 1 por oligodendrócitos pode estar prejudicada e o fornecimento de energia reduzido. (7)

A mutação de muitos outros genes, alguns ainda não identificados, com diferentes funções na homeostase celular poderão, também, conduzir à lesão nervosa por vias distintas das apresentadas.

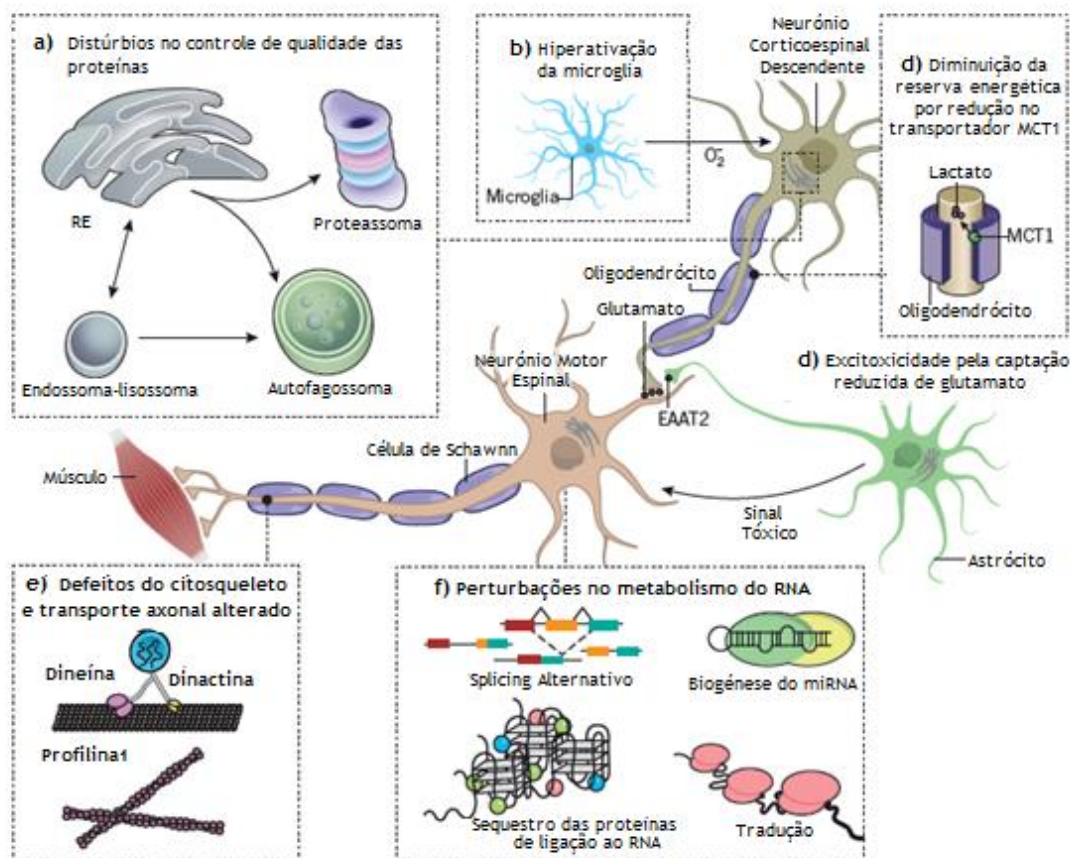


Figura 1 - Mecanismos de doença implicados na ELA. Adaptado de Taylor et al.(7)

3.5. Manifestações Clínicas

NMS são neurónios que se projetam do córtex motor para o tronco cerebral e espinal medula e NMI são neurónios que se projetam a partir do tronco cerebral e da espinal medula para os músculos. (23)

Manifestações de NMI incluem fraqueza, fasciculações e atrofia, enquanto o envolvimento de NMS origina espasticidade, hiperreflexia, e presença de reflexos patológicos. (2,4,24,25) Sinais e sintomas de NMS e NMI estão presentes simultaneamente. (26)

Em função da região de afeção nervosa, a forma de apresentação e progressão é variável. Geralmente, o início é focal. (7) Em cerca de 70% dos pacientes, a doença inicia pelos membros (ELA-M) e em 25% tem início bulbar (ELA-B). (4) Um terceiro tipo de início torácico (ELA-T) é incomum (<3%). (1,4)

Na ELA-M, os sintomas mais comuns incluem fadiga e fraqueza muscular assimétrica, com predomínio distal. Refletem-se como dificuldade para executar habilidades motoras finas, se no membro superior, e alteração da marcha de forma compensatória pela queda do pé, quando no membro inferior. Podem ocorrer, também, câibras, fasciculações e espasticidade. (1,2,4)

Na ELA-B, distúrbios da fala e deglutição, são as características de apresentação. (14) O discurso é lento, trabalhoso e anasalado e objetivam-se sinais de atrofia lingual e fasciculações.

Surge dificuldade na deglutição, com disfagia, sobretudo, para líquidos. (13,27) Com a evolução do quadro, a saliva acumula e a capacidade de tosse e remoção de secreções brônquicas é afetada. Conseqüentemente, há aumento do risco de aspiração e infecção. (28) A presença de disfagia associada a um aparente hipermetabolismo (29) são fatores causais de desnutrição e perda de peso.

Neste tipo de início, pode ocorrer labilidade emocional. É indicativa de paralisia pseudobulbar e caracterizada por espasticidade facial e uma tendência para o choro ou riso excessivo em resposta a um estímulo emocional mínimo. (2)

A ELA-T inicialmente afeta a respiração. (1)

De forma progressiva, e independente do local afetado inicialmente, a ELA progride para envolvimento muscular generalizado. (14)

Quando os músculos respiratórios são implicados, há desenvolvimento de sinais e sintomas que traduzem a ineficácia da função respiratória. Podem incluir dispnéia para esforços menores, insônia, despertares frequentes, cefaleias matinais, sonolência/fadiga diurna e dificuldades de concentração/memória. Sinais físicos consistem em taquipnéia, respiração paradoxal, uso de músculos acessórios e diminuição dos movimentos da parede torácica. (13,28,30) Em estados avançados de fraqueza muscular, os pacientes desenvolvem ortopnéia com incapacidade de permanecer em decúbito e, eventualmente, dispnéia quando sentados. (13) Numa fase tardia, a insuficiência respiratória, com ou sem pneumonia, é considerada a principal causa de morte. (31)

As funções sensorial, oculomotora e esfinteriana estão preservadas na maioria dos pacientes. (18)

Até cerca de metade das pessoas com ELA apresentam algum grau de disfunção cognitiva, com 15% apresentando critérios de demência, especificamente DFT. (1,18)

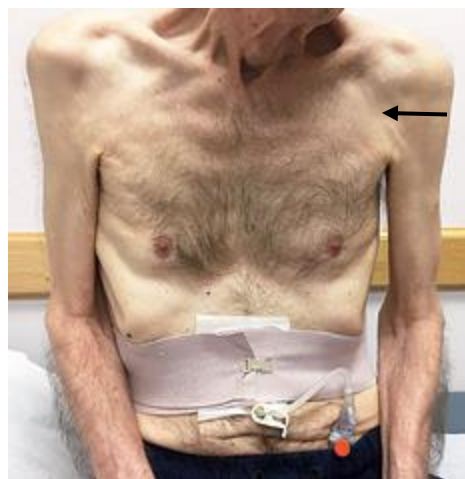


Figura 2 - Manifestações fenotípicas da ELA. Atrofia muscular (setas). Adaptado de *Brown & Al-Chalabi* (2)

3.6. Outros sintomas

3.6.1. Dor

Apesar de, tradicionalmente, se ter caracterizado a ELA por uma fraqueza progressiva e indolor no que respeita ao processo essencial de doença, (13) sabe-se hoje que existem mecanismos primários de dor, principalmente com origem neuropática. (32) Mais frequentemente, a dor desenvolve-se como uma complicação secundária à medida que a doença progride. Apresenta elevada variabilidade nas manifestações clínicas e localização, podendo estar presente desde os estágios iniciais. (29,32) Muitas vezes, encontra-se subdiagnosticada e parece ser menos prevalente na forma bulbar. (32)

Causas secundárias de dor são, principalmente, de natureza nociceptiva. Podem ter origem na disfunção musculoesquelética devido à mobilidade limitada, perda de amplitude de movimentos e dificuldade de posicionamento. (12,29) A dor neuropática, menos prevalente, tem origem no compromisso de vias somatossensoriais. (33)

A utilização de Ventilação Não Invasiva (VNI) é outra causa de dor secundária a problemas relacionados à interface com a máscara. Lesões de pele, particularmente úlceras na ponte nasal, originam complicações dolorosas e são causas comuns de má adaptação ou falha de VNI. (32)

A distribuição da dor não apresenta um padrão específico. Pode envolver, com maior incidência, as costas, as partes distais ou proximais dos membros superiores ou inferiores, ou cursar com distribuição generalizada. (32)

De forma previsível, a existência de dor parece mais prevalente em pacientes com depressão. (33)

3.6.2. Depressão e Ansiedade

Depressão e ansiedade são comorbilidades comuns na ELA. (15)

Neste contexto, os sinais de depressão são, frequentemente, ignorados e atribuídos à expectativa de que um paciente com ELA seja naturalmente deprimido pela natureza implacável da doença. No entanto, as taxas de depressão clinicamente diagnosticável na ELA são consistentes com a população geral e em controlos saudáveis. (1)

A presença de depressão tem um efeito negativo sobre a qualidade de vida. (33) Pode levar à desesperança, má qualidade do sono e redução do apetite. (15)

A ansiedade é frequente, sobretudo, nas fases de diagnóstico e terminal. Pode coexistir com a depressão e manifestar-se por sensação subjetiva de nervosismo, insónia, irritabilidade e inquietação. (15,30)

Pacientes depressivos ou ansiosos têm menor reserva para lidar com a doença e podem estar menos capazes para tomar decisões relativas ao seu cuidado, estando a existência de stress psicológico associada a risco 2,24 vezes superior de morte. (34)

3.7. Diagnóstico

O diagnóstico de ELA é um diagnóstico clínico. Como tal, não há um teste diagnóstico único e definitivo que permita a sua confirmação. (26)

Como referido, o quadro clínico da ELA reflete lesão simultânea de NMS e NMI. Assim, manifestações como fraqueza progressiva indolor ou presença de um reflexo mantido num membro atrofico devem alertar sempre para a possibilidade desta patologia. (4,24)

Perante um paciente suspeito de ELA, o processo de diagnóstico deve iniciar com a recolha de uma história clínica completa que inclua a história familiar, a medicação habitual e exposições ambientais e ocupacionais, bem como um exame neurológico minucioso. (26) Considerando que o diagnóstico de ELA requer a existência de progressão clínica, (35) devem ser realizadas observações seriadas para objetivar a progressão das mudanças ao longo do tempo. (26)

Devido à grande variabilidade das formas de aparecimento e progressão e das manifestações iniciais, são várias as patologias que podem mimetizar o seu quadro. Assim, o diagnóstico de ELA deve ser precedido pela exclusão de causas alternativas dos sinais e sintomas. (35)

De forma a uniformizar o diagnóstico de ELA, critérios de diagnóstico como os Critérios El Escorial revistos (rEEC) e Awaji criteria (AC), são usados atualmente. (36)

Os critérios rEEC são utilizados, maioritariamente, em ensaios clínicos, e o seu uso poderá estar associado com atraso no diagnóstico. (36) Neste sentido, a adição do algoritmo de eletrodiagnóstico AC aos rEEC parece melhorar a sensibilidade diagnóstica, sem sacrificar a especificidade, e capacita o diagnóstico precoce. (37) Os AC conferem maior relevância aos achados eletrodiagnósticos, ao permitir que anormalidades eletromiográficas sejam consideradas como equivalentes de anormalidades de NMI e que os achados do exame físico e os potenciais de fasciculação sejam considerados como evidência de desnervação aguda, na presença de alterações neurogénicas crónicas. (25)

Apesar destas considerações, os AC não foram, ainda, amplamente adotados pela comunidade de pesquisa devido à preocupação com o impacto de critérios diagnósticos menos rigorosos sobre os achados. (25) Um estudo recente demonstrou uma sensibilidade significativamente maior dos AC comparativamente aos rEEC para o diagnóstico de ELA numa população chinesa, recomendando a aplicação dos AC como standard de diagnóstico da ELA na prática clínica. (36)

Assim, de acordo com rEEC, o diagnóstico de ELA requer a presença de degeneração do NMI (por exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico), evidência de degeneração do NMS por exame clínico e disseminação progressiva de sintomas ou sinais dentro de uma região ou para outras regiões. Simultaneamente, exigem a ausência de evidência eletrofisiológica, radiológica ou patológica de processos de doença que possam imitar os sinais observados de NMI e/ou degeneração de NMS. São, também, critérios de exclusão a existência de comprometimento ocular, sensitivo ou autonómico. (25,35)

A aplicação destes critérios permite a classificação da doença em ELA clinicamente definida, ELA clinicamente provável, ELA clinicamente provável suportada por achados laboratoriais e ELA clinicamente possível. ELA clinicamente definida é estabelecida pela presença de evidências clínicas de NMS e evidências clínicas ou eletrofisiológicas de NMI na região bulbar mais dois ou três segmentos espinais. A ELA clinicamente provável é definida por sinais de NMS e NMI, ao exame clínico, em dois segmentos com os sinais de NMS proximais aos sinais de NMI. A categoria clinicamente provável suportada em laboratório é estabelecida quando os sinais NMS e NMI estão numa região ou quando os sinais NMS estão numa região em combinação com os sinais NMI baseados em Eletromiografia (EMG) vistos em duas regiões. A categoria clinicamente possível pode ser aplicada quando as categorias acima não podem ser estabelecidas e os sinais clínicos de NMI ou de disfunção de NMS estão presentes numa região ou os sinais NMS estão presentes de forma isolada em pelo menos duas regiões, ou os sinais NMI estão presentes proximais aos sinais NMS. (24)

Distintamente, com os AC a categoria clinicamente provável suportada em laboratório é excluída, e os sinais de NMI são definidos, também, por evidência eletrofisiológica, nomeadamente EMG, em vez de, exclusivamente, clínica. (24,37)

Para serem considerados sugestivos de ELA, os músculos estudados pela EMG devem ser representativos da remodelação da unidade motora e da desnervação em curso. (26) Assim, os achados de EMG que suportam o diagnóstico, incluem potenciais de ação da unidade motora polifásicos aumentados, com padrão de recrutamento reduzido, aquando da contração muscular. Em repouso, os músculos apresentam atividade espontânea anormal, incluindo potenciais de fibrilação, ondas agudas e potenciais de fasciculação. (24,25,35) Deve, no entanto, reconhecer-se que as origens das fasciculações são múltiplas e nem sempre são representativas de doença de NMI. (35)

A seleção muscular pode aumentar a sensibilidade do estudo eletrodiagnóstico para detetar ELA. (25) Assim, a realização da EMG deve utilizar músculos em miótomos múltiplos de três regiões corporais (cervical, torácica, lombossacral) e músculos cranianos, se clinicamente afetados. (24) O EMG pode revelar alterações de NMI ainda não aparentes ao exame clínico. (26)

Relativamente aos estudos de condução nervosa de NM, estes podem ser normais ou revelar amplitudes diminuídas e latências e velocidades de condução relativamente preservadas. Por sua vez, os estudos de condução nervosa sensorial são, geralmente, normais. (25)

Em adição, outros testes podem ser realizados, orientados pela suspeita clínica de diagnósticos alternativos com base nos sintomas apresentados. (25)

Uma evolução de sintomas atípicos e falta de progressão de sintomas típicos são os sinais de alerta mais importantes que sugerem um diagnóstico alternativo. Na sua presença, recomenda-se, sempre, revisão do diagnóstico. (18,38)

A experiência sugere que considerar precocemente um diagnóstico de ELA supera um potencial aumento no risco de erro de diagnóstico. Assim, o diagnóstico deve ser perseguido o mais precocemente possível. (18)

4. Abordagem Terapêutica

Uma doença como a ELA é demasiado complexa e variável para que se tratem todos os pacientes da mesma maneira.

Presentemente, nenhum tratamento oferece vantagem significativa (2) e a terapêutica neuroprotetora disponível não é modificadora da doença. (9) A sua utilização prende-se com um discreto aumento da sobrevida. (9) Neste sentido, a abordagem terapêutica tem como objetivo primordial aliviar os sintomas decorrentes da ELA, melhorar a degeneração progressiva e potenciar a sobrevivência máxima. (12) Recomenda-se, por isso, abordar e tratar os sintomas à medida que estes se tornam proeminentes e incapacitantes, antecipando o seu aparecimento. (2,11,18) Com a progressão da doença, novos problemas emergem e as estratégias terapêuticas têm de ser ajustadas dinamicamente. (28)

Idealmente, o atendimento clínico da ELA tem por base uma abordagem multidisciplinar e holística, em centros especializados, conjugando a experiência de vários profissionais de saúde, tais como: neurologistas, psiquiatras, pneumologistas, gastroenterologistas, fisioterapeutas, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais, entre outros. (12,18,26) Este cuidado altamente integrado e abrangente que coloca a pessoa com ELA no centro das atenções demonstrou resultar em melhor qualidade de vida, maior utilização de serviços de suporte e, possivelmente, sobrevivência prolongada. (13,18) Verificou-se, também, um aumento da utilização de riluzol, VNI, tubos de alimentação e equipamento adaptativo. (11,29)

A utilização de centros multidisciplinares parece, por si só, um fator independente de prognóstico, (12) pelo que a EFNS recomenda que os centros multidisciplinares de tratamento sejam disponibilizados o mais precocemente possível para os pacientes e para os seus cuidadores, de modo a alcançar um nível ótimo de cuidado. (18)

Os cuidados paliativos são, também, uma parte determinante da abordagem multidisciplinar. A sua prática tem demonstrado melhorar a qualidade de vida e o seu início é apropriado uma vez que o diagnóstico de ELA esteja estabelecido. (12)

4.1. Tratamento Neuroprotetor

4.1.1. Riluzol

É o único medicamento amplamente aprovado para a ELA. (2) Inicialmente, foi desenvolvido como anticonvulsivante. Clinicamente, a toma de riluzol está relacionada com um aumento da sobrevivência dos pacientes, em cerca de 3 meses. (9)

- Mecanismo de ação

O excesso de glutamato, um neurotransmissor excitatório, está relacionado com a degeneração neuronal na ELA. O riluzol é um fármaco antiexcitotóxico, que atua nesse sentido. (12,28)

Apesar de o mecanismo de ação exato não ser conhecido, pensa-se que o riluzol pode contribuir para a morte das células excitotóxicas ao inibir a liberação pré-sináptica de glutamato, ao inativar os canais de sódio dependentes de voltagem, ao atrasar a inativação dos canais de potássio, ao inibir a proteína cinase C e ao interferir com os eventos intracelulares decorrentes da ligação dos transmissores excitatórios aos seus recetores. Ou seja, o riluzol atua no córtex motor e na espinal medula, contra o processo de degeneração neuronal por excitotoxicidade do glutamato. (8,12)

Outro mecanismo de ação reconhecido para o riluzol é o antagonismo não competitivo dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA). (8,12)

- Farmacocinética

O riluzol é um medicamento bem absorvido (~90%) com biodisponibilidade oral de 60%. Apresenta uma cinética linear num intervalo de dose de 25 a 100 mg/12 h. Uma refeição rica em gorduras diminui a absorção. A semivida de eliminação média é de 12 horas, após doses repetidas. A substância distribui-se no organismo e atravessa a barreira hematoencefálica. O riluzol liga-se em 96% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e às lipoproteínas. É eliminado, sobretudo, pela urina. (8)

- Indicação

De acordo com a EFNS, o tratamento com riluzol deve ser iniciado o mais cedo possível, após o diagnóstico de ELA. (18) Têm indicação preferencial pacientes com doença com menos de 5 anos de evolução, sem traqueostomia e FVC>60%. (12) Pensa-se que poderá ter pouco efeito na ELA em estágio avançado, pelo que não está claro quando e se o tratamento deve ser terminado. (28)

- Posologia

Os doentes com ELA devem receber tratamento com 50 mg de riluzol, duas vezes por dia, (18,28) cerca de 1 a 2 horas antes das refeições, para evitar a diminuição da biodisponibilidade. O medicamento existe em formulação oral e pode ser administrado no domicílio. (8)

- Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns do riluzol são náuseas, fadiga, vertigem, sonolência e elevação das enzimas hepáticas. (8,30)

Neste sentido, a toma de riluzol requer monitorização das enzimas hepáticas. A medição deve ser realizada a cada 4 semanas, durante os primeiros 3 meses, depois a cada 3 meses, durante 9 meses e posteriormente, de forma anual. (12,28) É expectável um aumento da alanina transaminase dentro de 3 meses após o início da medicação, que retorna para abaixo do dobro da faixa normal superior após 2 a 6 meses, enquanto o tratamento é continuado. (8)

O tratamento deve ser descontinuado se os níveis séricos de transaminases excederem três vezes o valor normal, ou perante achados sugestivos de doença pulmonar intersticial ou pneumonite de hipersensibilidade. (28)

4.1.2. Edaravone

A FDA aprovou o seu uso em maio de 2017. Neste momento, a sua utilização está aprovada no Japão e nos EUA. (8,28) Originalmente, foi usado em pacientes com acidente vascular cerebral isquémico agudo para melhorar deficiências neurológicas funcionais. (12,39)

Um ensaio clínico inicial, de fase II, sugeriu, através dos seus resultados, que o edaravone poderia atrasar a progressão de distúrbios funcionais em pacientes com ELA e que a sua utilização está associada com a diminuição significativa de 3-NT, marcador de stress oxidativo. Contudo, o número de pacientes avaliado foi reduzido. (40)

Na sequência deste, realizou-se o ensaio clínico NCT00330681 (fase III), com o objetivo de confirmar a eficácia e segurança do edaravone em pacientes com ELA. Os resultados falharam em demonstrar a sua eficácia em atrasar a progressão da doença [alteração no score revisto de escala funcional de ELA (ALSFRS-R) durante as 24 semanas de tratamento de $-6,35 \pm 0,84$ no grupo do edaravone vs. $-5,70 \pm 0,85$ no grupo placebo] e os níveis e frequências dos efeitos adversos foram semelhantes para os dois grupos. Este estudo demonstrou-se útil para identificar a população de pacientes em que a eficácia do edaravone é expectável. (41) Com este objetivo, uma análise *post-hoc* subsequente identificou 2 subgrupos: o subgrupo de eficácia esperada provável (EESP), definido como a subpopulação com FVC $\geq 80\%$ e ≥ 2 pontos para todos os itens da ALSFRS-R antes do tratamento; e o subgrupo dpEESP2y, definido como a subpopulação de maior eficácia esperada dentro do EESP com diagnóstico de ELA 'definitivo' ou 'provável' de acordo com os critérios diagnósticos de Airlie House e início da doença até dois anos. A análise estatística realizada mostrou diferenças significativas na alteração do score do ALSFRS-R entre os grupos placebo e edaravone nos subgrupos EESP e dpEESP2y, sendo a diferença maior no dpEESP2y. Estes resultados sugerem que o edaravone inibe a progressão do distúrbio funcional em pacientes com ELA nas subpopulações EESP e dpEESP2y, especialmente na última. (42)

Após identificados os subgrupos, o ensaio NCT01492686 pretendeu substanciar esses resultados, confirmando a eficácia do edaravone nos subgrupos previamente identificados (alteração no score ALSFRS-R foi $-5,01 \pm 0,64$ no grupo edaravone e $-7,50 \pm 0,66$ para o grupo placebo). Não há indicação de que o edaravone possa ser eficaz numa população maior que não atenda aos critérios e não se estabeleceu se a sua utilização a longo prazo prolonga ou não a sobrevida. (10) Uma análise *post-hoc* sequencial descreveu a ação do edaravone como favorável em todos os domínios da ALSFRS-R com a maior magnitude de diferença observada no domínio motor bruto ($1,05 \pm 0,32$), seguido pelos domínios bulbar ($0,53 \pm 0,28$), motor fino ($0,50 \pm 0,33$) e respiratório ($0,28 \pm 0,15$). Esta ação positiva foi favoravelmente descrita, independentemente do local de início da doença. (43)

No sentido de avaliar a eficácia e segurança do edaravone em pacientes com ELA mais avançada (grau 3, na classificação de gravidade de ELA do Japão), foi projetado o ensaio clínico NCT00415519. Para esta população em concreto, a utilização de edaravone não mostrou uma diferença estatisticamente significativa de alterações na pontuação ALSFRS-R (-6.52 ± 1.78) em comparação com o grupo placebo (-6.00 ± 1.83). (44)

O ensaio NCT00424463 foi realizado como uma extensão de 36 semanas (ciclos 7-15) do ensaio NCT00330681, já referido. Pretendeu investigar a eficácia e segurança do edaravone a longo prazo. Concluiu-se que o edaravone pode ter eficácia potencial por até 15 ciclos quando usado para tratar pacientes com ELA. Com o decorrer do estudo foi verificada maior incidência de efeitos adversos e maior % de alteração da CVF no grupo E-E, o que poderá ser explicado pelas características demográficas (maior proporção de idosos) do mesmo. (45)

Outro estudo foi realizado com a extensão do período de tratamento prévio. Após o período de dupla ocultação, todos os doentes que completaram o ciclo 6 e quiseram continuar receberam o tratamento com edaravone durante mais seis ciclos (até ao ciclo 12). A média das estatísticas de resumo mostrou que o score ALSFRS-R mudou quase linearmente ao longo dos ciclos 1 a 12 no grupo E-E. O estudo de extensão não revelou nenhuma preocupação em relação à segurança da edaravone. (46)

Em resumo, os ensaios clínicos realizados até à data com o intuito de demonstrar a eficácia e a segurança do edaravone para pacientes com ELA, parecem demonstrar a eficácia do edaravone em diminuir a progressão funcional da doença, objetivada através do score ALSFRS-R, sobretudo em subgrupos de pacientes com critérios restritos, como dpEESP2y e EESP. Não existe, ainda, informação quanto ao seu impacto na sobrevida dos pacientes e os efeitos adversos encontrados parecem mais decorrentes da progressão da doença do que da utilização do fármaco. Uma maior incidência de efeitos adversos foi encontrada nos estudos de extensão do período de tratamento.

- Mecanismo de ação

Pensa-se que o edaravone é um varredor (scavenger) com capacidade de limpeza das EROs e radicais livres. (39)

Após administração, aproximadamente, 50% do edaravone está presente como anião em condições fisiológicas. Elimina os radicais hidroxilados e os peróxidos lipídicos ao doar-lhes um elétron. (8,39) O mecanismo de ação na ELA é incerto. Presumivelmente, atua ao proteger os neurónios do stress oxidativo, principalmente os NM e a glia circundante em risco de degeneração. (8)

O edaravone não ionizado pode difundir-se passivamente através das membranas biológicas e é, por isso, capaz de eliminar os radicais nas fases lipídica e aquosa. (39)

Exerce os seus efeitos antioxidantes em cooperação com antioxidantes endógenos, ácido ascórbico e vitamina E. (39)

- Farmacocinética

Edaravone teve uma semivida de 0,15 a 0,17 h (fase α), 0,81 a 1,45 h (fase β) e 4,50 a 5,16 h (fase γ). Apresenta metabolização hepática. Quando administrado a 1,0 mg/kg a um adulto saudável, 83,17% foi excretado como glucuronado na urina. Não é necessário ajuste posológico com comprometimento hepático moderado, e não se prevê que a insuficiência renal afete significativamente a exposição ao fármaco. Os inibidores das enzimas do citocromo P450 1A2 (CYP1A2), das UDPG-glucuronosiltransferases ou dos principais transportadores de fármacos não afetam significativamente o perfil farmacocinético. (8)

- Posologia

Apenas está disponível para uso intravenoso, implicando administração em meio hospitalar. A dose recomendada é de 60 mg/dia, em 2 infusões consecutivas de 30mg, durante 14 dias. Segue-se um período de 14 dias sem medicamento. Para todos os ciclos subsequentes, o medicamento deve ser administrado, diariamente, por 10 dias em períodos de 14 dias, seguidos por um período de 14 dias de abstenção. (8)

- Efeitos Adversos

Pode ocorrer eliminação de glucose na urina. São necessários estudos mais aprofundados para avaliar a existência de efeitos adversos significativos. (8)

4.2. Tratamento Sintomático

4.2.1. Atrofia e Fraqueza Muscular

- **Exercício Físico**

Com a progressão da doença há fraqueza e atrofia generalizada e o paciente é afetado em todas as suas valências. O exercício físico (EF) parece atuar no sentido de contrariar essa tendência, sendo o tratamento de 1ª linha. Possíveis mecanismos subjacentes aos efeitos neuroprotetores do exercício incluem alterações na morfologia do NM, interações músculo-nervo, ativação glial, níveis alterados de expressão gênica de proteínas antiapoptóticas, sequestrantes de EROs e fatores neurotróficos. (47)

De estudos em ratos parece concluir-se que exercício aeróbio leve a moderado pode ter efeito neuroprotetor, com aumento na expectativa de vida e declínio muscular de início mais lento, mas exercício de resistência severo parece apresentar um efeito deletério, com início mais rápido de défices de desempenho motor. (48) Um outro estudo multicêntrico sugere que o EF não é fator de risco para a ELA, podendo, eventualmente, ser protetor. Neste estudo, a redução do risco de ELA em pacientes fisicamente ativos com história de lesão traumática favorece a suposta ação protetora da atividade física. (47)

No geral, existe uma escassez de informação quanto ao efeito e tipo de exercício indicado na ELA. O senso comum e a experiência sugerem benefício. Em adição, os benefícios bem conhecidos do exercício leve a moderado para os seres humanos em geral, incluindo os efeitos sobre os sistemas cardiovascular, mental, musculoesquelético e imunológico, fortalecem, ainda mais, o seu uso como modalidade de tratamento para pacientes com ELA. (48)

Por norma, recomenda-se iniciar um programa de exercício numa fase precoce da doença, com o propósito de maximizar e preservar a força e função dos músculos levemente afetados. O EF deve ser incentivado a partir do diagnóstico como parte de uma rotina diária leve de atividade física voltada para o bem-estar. Para além dos benefícios motores, tem efeito benéfico no humor, bem-estar psicológico, apetite e sono. (13,30)

Os tipos de exercício variam entre exercícios de alongamento e amplitude de movimentos, treino aeróbio, resistência/fortalecimento e exercícios de equilíbrio. (11)

Alongamentos e exercícios com amplitude de movimento direcionados às principais articulações diminuem a espasticidade, reduzem os espasmos musculares e ajudam a prevenir contraturas, especialmente nas articulações do ombro e tornozelo. Quando a deambulação não for possível, a postura ereta e a sustentação de peso com assistência proporcionam alongamento efetivo de algumas articulações, nomeadamente os tornozelos. (11,13,30)

Para o trabalho de força, o peso adequado é aquele que possa ser levantado no mínimo 20 vezes, peso correspondente a 20-40% da contração voluntária máxima. Depois de escolhido o peso, devem ser realizadas 2 a 3 séries de 10 repetições. (11,30) A realização de exercícios de força apresenta um papel potencial na manutenção da força muscular. (13)

O exercício aeróbio ajuda a manter a condição cardiorrespiratória. Recomenda-se a prática de exercício aeróbio leve a moderado desde que este possa ser executado seguramente,

sem risco de quedas ou lesões. Uma abordagem prática é iniciar com períodos de 10 minutos de exercício 2 ou 3 vezes por semana e progredir conforme tolerado. (11) Exercício em água parece ser uma boa escolha para pacientes com ELA, devendo ser realizado numa piscina com profundidade uniforme e aquecida, de maneira a facilitar os movimentos e a reduzir a espasticidade. (30) A natação parece ter um efeito protetor nos neurónios motores espinhais e nas fibras musculares de contração rápida. (48) Num estudo com ratos com ELA, o treino de natação relacionou-se com melhoria do metabolismo energético, diminuição do stress oxidativo e aumento da sobrevivência. (49) O exercício aeróbico praticado em ambiente comunitário é, geralmente, preferido e ajuda a promover interações sociais. (13)

Todas as modalidades de exercício devem assentar no pressuposto “start low, go slow”, devendo ser realizada uma revisão periódica do programa à medida que a doença progride. (13)

Sempre que um paciente com ELA participe de um programa de exercícios, é importante monitorizar sinais de esforço excessivo. Se o paciente não puder falar confortavelmente durante o exercício, o programa é muito vigoroso. Fadiga pós-exercício excessiva ou prolongada e dor muscular podem ser indicadores de que o paciente está sobrecarregado ou há lesão muscular. A fadiga pós-exercício não deve interferir nas atividades diárias. Se um paciente apresentar fadiga ou dor com duração superior a 30 minutos após o exercício, o programa precisa de ser modificado. (11,30)

- **Dispositivos de Assistência**

A maioria dos pacientes com ELA irá necessitar de auxílio para manter a sua mobilidade. Dispositivos de assistência correspondem a ferramentas que permitem aos pacientes continuar a desfrutar da sua independência funcional e mobilidade pelo maior tempo possível. (13)

O tipo de auxílio escolhido é determinado pelo grau de fraqueza, extensão e rapidez de progressão, aceitação pelo paciente e constrangimentos financeiros. (30)

No membro inferior, a fraqueza proximal pode estar presente, dificultando a transferência de uma posição sentada para de pé, como ao sair de um carro ou de uma cadeira baixa. A fraqueza distal é, porém, mais frequente e traduz-se, geralmente, pela queda unilateral ou bilateral do pé. Associa-se a aumento do trabalho de deambulação. O paciente tenta compensar com uma marcha circundada, em *steppage* ou com elevação da anca para evitar quedas. Numa fase inicial, podem usar-se órteses, atendendo às necessidades, de forma intermitente ou contínua. Os dispositivos mais frequentemente usados são as órteses tornozelo-pé, que fornecem estabilidade às articulações, compensando a fraqueza no movimento de dorsiflexão do pé. Com a perda progressiva de força, os pacientes precisarão de auxiliares de mobilidade, como bengalas, andarilhos e cadeiras de rodas. As bengalas fornecem o menor suporte e são recurso, normalmente, numa fase inicial em que os pacientes apresentam desequilíbrio ou fraqueza leve, mas força de braços preservada. Os andarilhos fornecem o maior apoio para o paciente que deambula, mas já mais fraco. Apresentam, contudo, a desvantagem de serem pesados. Ao considerar andarilhos com travão deve-se sempre ter em conta a força de preensão no membro superior. (11,13,30)

Eventualmente, a transição para uma cadeira de rodas é necessária. Uma cadeira de rodas ótima é aquela com encosto alto, com suporte adequado para cabeça e pescoço e um assento reclinável que permita alterações posturais para aliviar a dor e a pressão. (30) Com fraqueza acentuada do membro superior e dificuldade em propelir a cadeira, há vantagem numa cadeira elétrica. (11)

A fraqueza do membro superior varia desde a fraqueza proximal dos músculos do ombro até a fraqueza distal que envolve os músculos do punho e intrínsecos da mão. A fraqueza distal interfere com atividades que exigem habilidades motoras finas. Neste sentido, existem, também, órteses para o membro superior que permitem a estabilização das articulações em posição neutra. (11)

Sempre que qualquer órtese for utilizada, devem realizar-se verificações regulares da pele, para identificar qualquer alteração, permitindo modificações apropriadas. (11)

A existência de fraqueza nos músculos extensores do pescoço está na origem da “síndrome da cabeça caída”, em que se verifica uma deformidade cifótica grave da coluna cervical com dor. Uma órtese ou colar cervical pode ser usado para auxiliar os músculos enfraquecidos e prevenir a dor. Existem colares macios, mais confortáveis que podem ser usados quando a fraqueza é ligeira, e semirígidos para fraqueza moderada ou severa. (29,30)

4.2.2. Cãibras

As cãibras, contrações musculares involuntárias, (28) podem ser problemáticas, sobretudo à noite. (18)

Uma revisão Cochrane não encontrou evidência para recomendar um tratamento em particular nas cãibras associadas à ELA. (50)

As guidelines EFNS recomendam a utilização de levetiracetam. Se este não for eficaz ou existirem efeitos adversos, o sulfato de quinidina pode ter efeito. (18)

Empiricamente, muitos outros medicamentos são usados no seu tratamento, incluindo baclofeno, gabapentina e canabinóides com sucesso variável. (32) Num ensaio clínico de fase 2, a mexilxetina mostrou reduzir a frequência e intensidade das cãibras numa dose de 300mg/dia. (51)

Em associação com a farmacoterapia, a fisioterapia, o exercício físico e a hidroterapia também podem ser úteis. (13,18)

4.2.3. Depressão e Ansiedade

A depressão pode ser efetivamente tratada com uma combinação de tratamentos farmacológicos e intervenções cognitivo-comportamentais. (13,29)

Farmacologicamente, a EFNS recomenda o tratamento empírico da depressão com antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, ou Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), como o escitalopram. A escolha poderá ser guiada por outros sintomas presentes em simultâneo, os quais serão afetados distintamente pelos diferentes fármacos. (18)

Para o tratamento da ansiedade, bupropiona ou benzodiazepinas, por exemplo, diazepam ou lorazepam, poderão ser efetivos, não existindo evidência efetiva. (18)

Os benzodiazepínicos devem ser usados com cautela devido aos seus efeitos depressores respiratórios. (29)

4.2.4. Disartria

Os pacientes com ELA, geralmente, demonstram uma diminuição da taxa de fala antes de esta se tornar ininteligível. (7,11) Concomitantemente, pode ocorrer diminuição do volume de voz. (29)

Os primeiros passos para tornar a comunicação inteligível incluem estratégias compensatórias como reduzir o barulho ambiente, minimizar a distância entre o paciente e quem ouve, reduzir a velocidade da fala e articular bem as palavras. Muitas pessoas com ELA relatam piora da fala quanto mais tempo conversam. Fazer descansos, pequenas sestas ou pausas entre conversas que se antecipem longas pode ajudar a potenciar a performance do discurso. (11,13,30)

À medida que a disartria progride podem ser necessários auxiliares de apoio à comunicação, os chamados dispositivos de comunicação aumentativa e alternativa (AAC) que consistem noutros meios de comunicação para além do discurso (gestos, expressões faciais, escrita, símbolos, imagens, entre outros). (30)

AACs de baixa tecnologia podem incluir quadros de anotações e cartões escritos ou com imagens. Com maior complexidade e tecnologia, existem os amplificadores de voz e os “bancos de mensagem”, em que os pacientes gravam palavras e frases enquanto ainda falam de forma perceptível e reproduzem-nas quando já não são capazes. Estes dispositivos podem conter tecnologia de seleção de informação pelo olhar ou movimentos da cabeça. (11,13,29)

A utilização deste tipo de dispositivos de comunicação parece melhorar ou pelo menos estabilizar a qualidade de vida e o humor em pacientes com ELA que sofrem de disartria. Pacientes que utilizam estes dispositivos ficam menos deprimidos e parecem ter melhor saúde mental, pelo que a sua introdução de forma precoce pode prevenir o aparecimento da depressão. (52)

A aceitação da utilização dos dispositivos depende principalmente do ambiente em que o paciente está inserido, da sua personalidade, das habilidades cognitivas e da tecnologia do dispositivo, bem como de uma introdução precoce e com acompanhamento profissional. (52)

4.2.5. Disfagia e Desnutrição

A disfagia é mais frequentemente encontrada em pacientes com ELA de início bulbar. Contudo, na doença avançada, parece afetar quase todos os pacientes. (27)

Numa fase inicial, o tratamento da disfagia consiste em adaptar a consistência dos alimentos/fluídos e ajustar a postura para melhorar a deglutição e evitar a aspiração. (18,29) Alimentos mais tenros e ensopados são mais fáceis de deglutir, pelo que a introdução de

espessantes, fragmentação da comida, papas e alimentos semissólidos podem ser úteis. Outras técnicas comportamentais incluem alternar sólidos com líquidos, sentar-se na vertical, evitar falar enquanto come, prestar maior atenção à mastigação e a realização de *chin-tuck*, para proteger a via aérea aquando da deglutição. Para evitar a fadiga, aconselha-se a realização de refeições pouco volumosas, várias vezes ao dia. (11,27,30)

Estas recomendações necessitam, contudo, de ser individualizadas, uma vez que não existe um único regime que se adeque a todos os pacientes. (11)

A determinada altura, a progressão dos distúrbios de deglutição, a astenia durante a alimentação, a perda de peso ou existência de infeções respiratórias, pela aspiração do conteúdo alimentar, leva à recomendação de iniciar nutrição artificial através de tubos de nutrição: gastrostomia percutânea endoscópica (PEG), gastrostomia radiologicamente inserida (RIG) ou tubo nasogástrico (NGT). (18,27)

A inserção de NGT pode ser realizada em todos os pacientes. No entanto, devido a inconvenientes como desconforto nasofaríngeo, aumento das secreções orofaríngeas e possível ulceração esofágica, representa apenas uma alternativa temporária à gastrostomia. (29)

A decisão de colocar uma gastrostomia deve ser tomada em colaboração com o paciente, após uma discussão sobre os seus desejos, riscos e benefícios do procedimento. (27) É importante realçar que a sua colocação não implica a eliminação completa de alimentação via oral. É, por outro lado, um método alternativo conveniente para administrar medicação e nutrição fluída enteral, sempre que necessário. (11)

Não há evidência quanto ao momento exato para a colocação do tubo de gastrostomia. Porém, sugere-se a colocação antes de ocorrer perda de peso significativa (5-10% do peso corporal usual) e antes de a função respiratória estar severamente prejudicada. (15) A EFNS recomenda a inserção precoce do tubo alimentar e a opção por tubos diâmetro largo, no sentido de prevenir a obstrução. (18)

Um estudo recente demonstrou que um resultado ≤ 8 no score ALSFRS-R bulbar tem boa sensibilidade e especificidade e pode, portanto, ser considerado o melhor indicador funcional e não invasivo para a colocação de PEG em pacientes com ELA. (53)

A PEG é o procedimento standard para a nutrição enteral, (18,27) estando associada a um aumento da sobrevida. (53) Deve ser utilizada em pacientes com boa função respiratória (CVF > 50%) e uma boa condição clínica global, (27) dado o alto risco de complicações do procedimento na presença de comprometimento funcional grave. (53) A sua colocação requer sedação leve e anestesia transitória da faringe, o que aumenta o risco de comprometimento respiratório e aspiração, sobretudo, em pacientes com CVF < 50%. (15) Um estudo comparativo entre os pacientes com ELA que recebem PEG vs pacientes com ELA com PEG com extensão jejunal (PEG-J), não mostrou qualquer vantagem para a PEG-J. (54)

Como alternativa à PEG, a RIG apresenta como maior vantagem a possibilidade de colocação segura em pacientes mais frágeis com disfunção respiratória significativa (CVF < 50%). É inserida com anestesia local e difere de um tubo PEG pelo diâmetro menor, com maior risco de oclusão. (15,27)

Simplificando, a seleção do método de gastrostomia deve, então, ter em conta os seguintes critérios: estado da função respiratória, condição clínica do paciente, implicações anatômicas que contrariem o uso de um método específico e a disponibilidade para manutenção e cuidado pós-gastrostomia, pelo serviço e pelo paciente. (27)

Com a utilização de gastrostomia, o horário de alimentação deve ser semelhante ao de alimentação oral regular, cerca de 3-5 vezes por dia. (30)

Quando a nutrição enteral é impossível ou está contraindicada (falta de acesso ao trato gastrointestinal, má absorção, dismotilidade e fístula enterocutânea), a nutrição parenteral, através de cateter venoso central, está indicada com curta duração. (15,27)

As necessidades de energia em pacientes com ELA não ventilados devem ser estimadas se a calorimetria indireta não estiver disponível. Os cálculos podem recorrer à equação de *Harris e Benedict* ou ser estimados como, aproximadamente, 30 kcal/kg de peso corporal, dependendo da atividade física, e adaptado ao peso e evolução da composição corporal. Como a VNI é, geralmente, associada a menor gasto energético de repouso, pacientes com VNI devem ter as necessidades energéticas estimadas em 25-30 kcal/kg de peso corporal. (27) Não há evidências suficientes para sustentar que o ganho de peso deve superar a sua estabilidade como objetivo principal da intervenção dietética. (55) Assim, recomenda-se ganho, se Índice de Massa Corporal (IMC) <25,0 kg/m², estabilização com IMC 25-35 kg/m² e perda com IMC > 35 kg/m², a fim de melhorar a mobilização passiva e ativa. (27)

Verificou-se um aumento da sobrevida para dietas hipercalóricas em comparação com dietas isocalóricas. (28) O que sucede, muitas vezes, é que com a necessidade de alterar a consistência dos alimentos ocorre diminuição do valor energético dos mesmos, nomeadamente, das proteínas alimentares, sendo necessários suplementos nutricionais. (56) A suplementação nutricional é recomendada para pacientes com ELA que não cubram as suas necessidades nutricionais com uma dieta enriquecida. (27) Não há evidências suficientes para apoiar o uso de qualquer formulação de suplemento em detrimento de outra em relação ao conteúdo ou à proporção de gordura para hidratos de carbono, uma vez que os dados atuais são discordantes. (55)

A superalimentação deve, também, ser evitada, pois pode aumentar a hipercapnia e descompensar o sistema respiratório. (15)

4.2.6. Dor

O tratamento da dor deve iniciar-se pelas estratégias não farmacológicas: fisioterapia, otimização de transferências e posicionamento, órteses, alongamentos e exercícios suaves, neuroestimulação elétrica transcutânea, aplicação de gelo/calor, ultrassom, iontoforese, acupuntura ou injeções em pontos gatilho e articulares (com lidocaína e esteróides). (11,13,24,32)

A prevenção das complicações relacionadas à VNI inclui a troca regular do tipo de máscara, variando os pontos de pressão, antes do surgimento de alterações cutâneas e uso de materiais especiais de aplicação dérmica. (32)

Quando as estratégias mencionadas forem insuficientes, complementa-se a terapêutica com fármacos. Na ausência de evidência significativa, o tratamento da dor neurogênica é feito com base na escada analgésica da Organização Mundial de Saúde, (28) aliada à experiência pessoal do clínico. (13,32) Este conceito envolve a prescrição de Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES) para dor leve e a combinação de AINES e opióides fracos ou fortes para a dor moderada ou forte, respetivamente. (28)

Para tratar a dor neuropática recorre-se à combinação dos anteriores com adjuvantes opcionais como antidepressivos tricíclicos ou anticonvulsivantes como gabapentina ou pregabalina. Os canabinóides podem, também, ser eficazes na redução da dor e agir em sinergia com os opióides. (32)

É necessário considerar que alguns fármacos analgésicos podem, simultaneamente, exercer outros efeitos aproveitados como benefícios adicionais, nomeadamente: alívio da dispneia e ansiedade (opióides) e efeitos positivos na sialorreia e depressão (amitriptilina). (28)

4.2.7. Espasticidade

O tratamento da espasticidade tem o objetivo de reduzir o impacto do aumento do tónus muscular e prevenir complicações deste decorrentes. (14) As tentativas de diminuição da espasticidade devem ser ponderadas com o facto de que algum aumento de tónus em certos grupos musculares pode apoiar a função (por exemplo, a espasticidade nos músculos extensores das pernas pode auxiliar a postura de pé durante as transferências e facilitar a mobilidade no leito). (13)

Tratamentos não farmacológicos e farmacológicos são, geralmente, combinados na gestão da espasticidade.

De entre as opções não farmacológicas, a realização regular de EF parece melhorar a espasticidade de forma significativa (*ver seção EF em Atrofia e Fraqueza Muscular*). (28) Hidroterapia em piscinas aquecidas (32-34°C), crioterapia, estimulação elétrica e quimiodesnervação são, também, opções a considerar. (18)

Quando a terapêutica não farmacológica é insuficiente, o recurso a fármacos está indicado. A escolha de um agente em detrimento de outro baseia-se na experiência, no perfil de efeitos colaterais e na resposta do paciente. (13)

São exemplo de medicamentos antiespásticos de administração oral: o baclofeno e a tizanidina, agentes de ação central, e o dantroleno, de ação periférica. Têm efeito sinérgico e podem ser combinados. (18,28,29)

Os canabinóides e as benzodiazepinas, também, podem ser efetivos no tratamento de espasmos e câibras dolorosas. Contudo, o seu uso deve ser ponderado contra o potencial de sedação e supressão respiratória. (23,29)

Haverá benefício em tratar a espasticidade moderada a grave com toxina botulínica, (28) mas a seu uso pode estar associado ao risco de paralisia muscular. (30)

Se a dose máxima tolerada da medicação oral não for efetiva, o uso de baclofeno intratecal é uma alternativa viável. A sua utilização tem a vantagem de se poder optar por uma dose variável adaptada às variações diárias dos sintomas. (28)

Um agravamento agudo da espasticidade deve levar à procura de um gatilho, como infeção ou dor, e ao seu tratamento, em vez de se tratar a espasticidade de forma primária. (29)

4.2.8. Insónia e Fadiga

A insónia na ELA é, geralmente, multifatorial. Pode ser consequência de sintomas de insuficiência respiratória, ser secundária à ansiedade, à síndrome depressiva ou à dor, o que requer tratamento específico da causa. (29) Tratar a causa poderá reverter a situação. Quando não identificada ou não passível de ser corrigida, é possível recorrer a medidas não farmacológicas e farmacológicas.

Medidas não farmacológicas podem incluir melhoria da higiene do sono, adaptações físicas da cama como almofadas ou colchões de gel, a realização de EF ou a utilização de VNI, entre outras. (24,30)

Para o tratamento farmacológico da insónia, a EFNS recomenda o uso de antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina ou mirtazapina, ou hipnóticos, como o zolpidem. Por sua vez, para tratar a fadiga deve considerar-se a utilização de modafinil. (18)

Recentemente, uma Revisão Cochrane concluiu que as evidências existentes sobre o tratamento da fadiga na ELA são muito limitadas e de baixa qualidade, pelo que permanece incerto se o modafinil, exercícios respiratórios e de resistência ou estimulação magnética transcraniana repetitiva serão benéficos. (57)

4.2.9. Insuficiência Respiratória

O cuidado respiratório na ELA tem como objetivo o tratamento de sintomas, a prevenção de infeções, preservação da função e previsão do momento em que o suporte ventilatório passa a ser necessário. O primeiro passo no tratamento da função respiratória é o afastamento de atividades que prejudiquem a função respiratória como fumo de tabaco, exposição a poluentes e poeiras e outras pessoas com infeções respiratórias ativas. (30)

Intervenções preventivas adicionais incluem vacinação contra influenza e pneumococos, recomendadas para todas as pessoas com ELA. (13,29)

Os métodos mais sensíveis para avaliar a deterioração da função respiratória incluem capacidade vital forçada (CVF), oximetria noturna, capacidade vital em decúbito, pressão inspiratória máxima (PIM) e pressão nasal inspiratória (PNI). (12,13)

- **Ventilação Não Invasiva**

A VNI refere-se à administração de suporte ventilatório através das vias aéreas superiores sem recurso a vias aéreas artificiais invasivas como os tubos endotraqueais ou traqueostomia. (28) A sua utilização tem como objetivos a diminuição do trabalho respiratório, a diminuição

da carga de trabalho dos músculos respiratórios e a melhoria das trocas gasosas e é, atualmente, considerada o tratamento standard para a insuficiência respiratória em pacientes com ELA. (28,58) O uso de VNI relaciona-se com um aumento na sobrevida de 10 meses em comparação com os pacientes sem VNI, mesmo no subgrupo de início bulbar. (59) Há melhoria dos sintomas respiratórios, dos parâmetros do sangue arterial e polissonográficos. Particularmente, há otimização da saturação de oxigênio, do índice apneia-hipopneia, da tensão transcutânea de dióxido de carbono, da qualidade de sono, da fadiga diurna, da depressão e da qualidade de vida. (28)

De acordo com a EFNS, existe indicação para VNI quando surgem sinais ou sintomas relacionados com a fraqueza muscular respiratória. (18) Pelo menos um dos seguintes:

- Dispneia;
- Taquipneia;
- Ortopneia;
- Sono perturbado devido a dessaturação/despertares noturnos;
- Cefaleia matinal;
- Uso de músculos respiratórios auxiliares em repouso;
- Respiração paradoxal;
- Fadiga diurna;
- Sonolência diurna excessiva (*Epworth Sleep Scale* > 9).

Ou quando há alteração dos testes de função respiratória. Pelo menos um dos seguintes:

- CVF < 80% do valor previsto;
- PNI < 40 cmH₂O;
- PIM < 60 mmH₂O;
- Dessaturação noturna significativa na oximetria;
- PCO₂ sanguíneo matinal > 45 mmHg.

Quando os sintomas surgem, a VNI pode ser iniciada à noite, antes e durante o sono. Com a progressão, normalmente, é necessária uma extensão dos períodos de utilização durante o dia até que as 24h sejam alcançadas em muitos pacientes. (13,28) Deve ser usada mais de 4 horas/dia para obter a vantagem de sobrevivência. (12)

Inicialmente, é prescrita com os valores de pressão inspiratória de 6-10mmHg e de pressão expiratória de 4-6 mmHg, ajustados posteriormente de acordo com a oximetria noturna e o conforto do paciente. A pressão positiva intermitente de dois níveis não invasiva imita proximamente a função fisiológica. (30) Pelo contrário, a ventilação positiva contínua com pressão constante durante a inspiração e a expiração promove um aumento do trabalho respiratório, pelo que não é recomendada para pacientes com ELA. (29) No que respeita a sobrevida não foram encontradas diferenças entre ventilação controlada por volume e ventilação controlada por pressão. (28)

Pacientes com envolvimento bulbar pronunciado permanecem um desafio uma vez que a salivação e o acúmulo de muco viscoso dificultam a ventilação com máscara. (28) Limpeza das secreções e provisão de aparelhos de auxílio à tosse podem aumentar a efetividade da ventilação assistida. (18)

Oxigenoterapia de forma isolada deve ser evitada uma vez que pode exacerbar a retenção de dióxido de carbono e secura da mucosa oral. Recomenda-se o uso de oxigênio apenas se existir hipoxia sintomática. (18,28)

- **Ventilação Invasiva**

Devido à sua natureza invasiva e a necessidades elevadas de cuidados e vigilância, a ventilação invasiva (VI) é, normalmente, considerada uma opção tardia para pacientes em que a VNI não foi adequada para tratar os sintomas ou para aqueles que não a toleram. (28)

Com o uso de VI pode ocorrer um aumento considerável da sobrevida (entre 10 a 30 anos), (12) implicando, frequentemente, que os pacientes evoluam para estados avançados da doença, tal como paralisia completa. (28) Muitos especialistas em ELA acreditam que a maioria dos pacientes decidirá não optar pela VI, se o seu cuidado for planeado antecipadamente e se considerarem tornar-se um fardo para a sua família. (12) Por esta razão, a utilização da VI de forma emergente deve ser evitada através de uma discussão precoce dos assuntos de fim de vida. (28)

A sua utilização levanta questões éticas decorrentes da descontinuação, não suscitadas pela VNI, mas cuja discussão excede os propósitos desta monografia.

- **Estimulação diafragmática**

A estimulação ou *pacíng* diafragmático induz contrações do diafragma pela estimulação do nervo frénico. Na ELA, a estimulação do diafragma tem como principal objetivo alcançar o condicionamento muscular, aproveitando a força muscular residual. (60)

De forma geral, a sua realização apresenta risco significativo de lesão do nervo frénico e, até recentemente, de realização de toracotomia. Um estudo em doentes com ELA verificou que a utilização de *pacíng* diafragmático juntamente com VNI está associada a maior número de eventos adversos e sobrevida inferior, comparativamente ao grupo de apenas VNI. (58) Outro estudo demonstrou que a estimulação precoce do diafragma em pacientes com ELA não atrasa a introdução de VNI necessária nem beneficia a qualidade de vida, associando-se, ainda, à diminuição da sobrevida global. (60)

Assim, a estimulação diafragmática não deve constituir parte integrante do tratamento de rotina para pacientes com ELA e insuficiência respiratória. Um subgrupo de pacientes pode experimentar algum benefício, contudo esta possibilidade não deve ser assumida. (58)

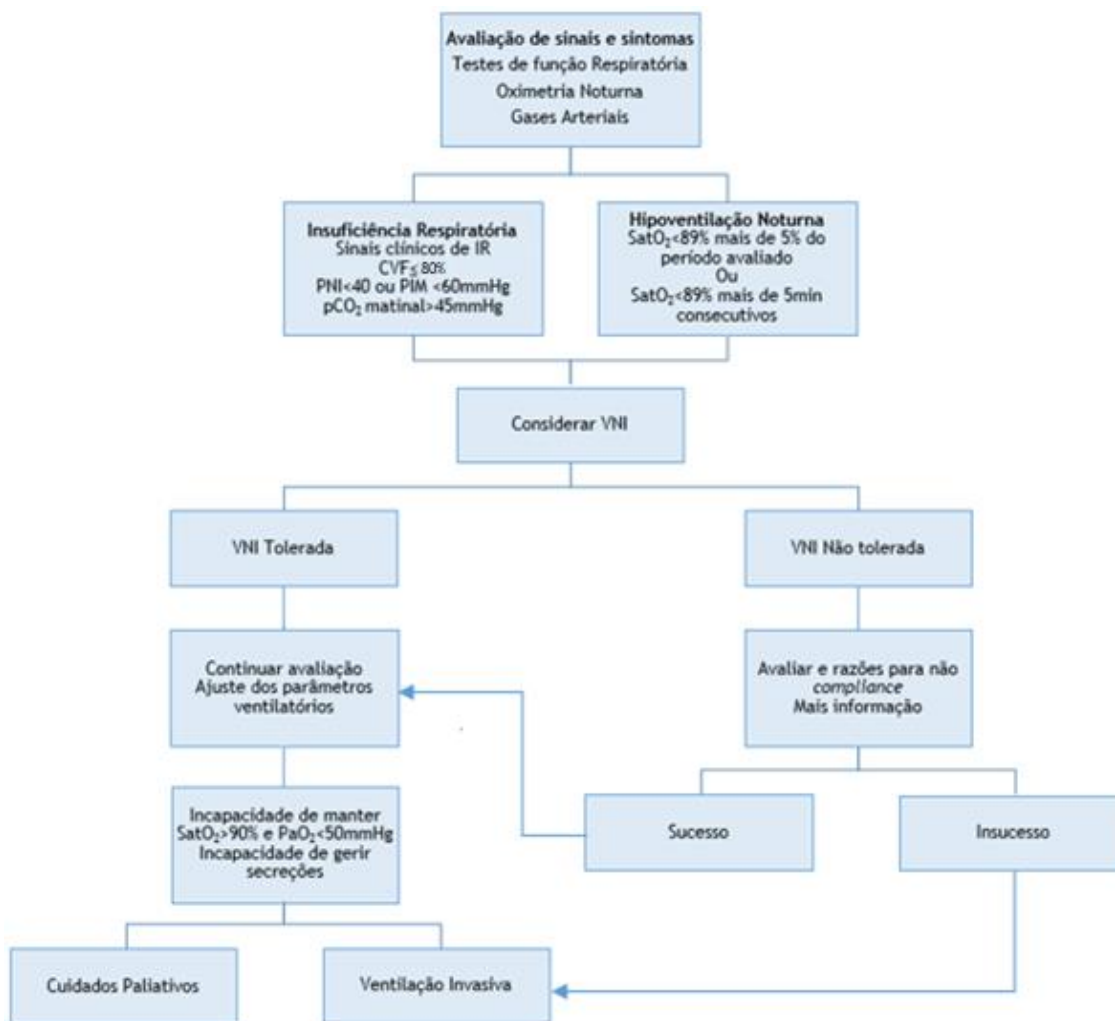


Figura 3 - Algoritmo de gestão da Insuficiência Respiratória na ELA. Adaptado de Soriani & Desnuelle. (29)
 CVF:Capacidade Vital Forçada; PNI: Pressão Nasal Inspiratória; PIM:Pressão Inspiratória Máxima;
 SatO₂:Saturação de Oxigénio; PaO₂: Pressão Arterial de Oxigénio

4.2.10. Secreções Brônquicas

Manter as vias aéreas livres é uma parte importante do cuidado da função pulmonar na ELA. Com a progressão da doença, a função de tosse e a capacidade de remoção de secreções brônquicas são afetadas, levando ao seu acúmulo e a consequências deletérias tais como obstrução, infeções e atelectasias. (30)

Por conseguinte, o tratamento deve ser direcionado à diminuição da produção de secreções e a torná-las mais líquidas, de modo a facilitar a sua eliminação, em conjunto com a utilização de aparelho mecânicos ou manuais que auxiliem a função de tosse.

Existe falta de evidência de como tratar secreções brônquicas. Intervenções que facilitam a sua remoção incluem *air stacking* (empilhamento de ar), tosse assistida manual ou mecanicamente através de insuflador-exsuflador (MI-E) e o uso de dispositivos de sucção para

remover as secreções orofaríngeas. A oscilação externa de alta frequência da parede torácica também poderá ser efetiva. (14,29)

Quando o débito máximo de tosse (PCF) é <270 L/min, ensinar aos pacientes e cuidadores como realizar uma tosse assistida manualmente é o passo mais simples e eficaz. (29) A tosse assistida manualmente consiste na aplicação de uma força abdominal para dentro e para cima enquanto o paciente tenta tossir, à qual se segue uma inspiração profunda para aumentar o fluxo de ar.

O empilhamento de ar pode funcionar, mas exige um bom controle glótico, possivelmente comprometido em pacientes com disfunção bulbar. (29) É realizado usando uma bolsa de recrutamento de volume pulmonar com uma válvula unidirecional, para fornecer volumes inspiratórios múltiplos, sucessivos e não expirados, até que a capacidade pulmonar total seja alcançada, momento em que a expiração é permitida. (14)

Quando o $PCF < 160$ L/min, a MI-E é cada vez mais recomendada. (29) Trata-se da aplicação de pressão positiva seguida de uma pressão negativa, facilitando a deslocação das secreções em direção à glote e a limpeza da via aérea. (14)

As *guidelines* EFNS recomendam o uso de nebulizadores com solução salina, mucolíticos como N-acetilcisteína, antagonistas dos recetores β , como metoprolol ou propanolol e broncodilatadores anticolinérgicos como, ipratrópio e teofilina, ou furosemida, bem como ventilação e humidificação do ar ambiente. Os mucolíticos devem ser usados apenas se existir fluxo de tosse suficiente. (18)

Os antagonistas dos recetores β e um nebulizador com solução salina e/ou um broncodilatador anticolinérgico e/ou um efeito mucolítico e/ou furosemida podem ser usados em combinação. (18)

Um humidificador do ar ambiente pode ter utilidade. (18)

4.2.11. Sialorreia

Na ELA, a sialorreia é causada pela disfagia progressiva. A saliva acumula e pode ocorrer perda involuntária. Além de implicações sociais evidentes, pode ser causa de pneumonia de aspiração e menor tolerância de VNI. (28,61)

A EFNS recomenda tratar a sialorreia com amitriptilina, escopolamina oral ou transdérmica ou gotas sublinguais de atropina. (18) O uso destes fármacos pode ser limitado pelos efeitos colaterais anticolinérgicos, como obstipação, dificuldade em urinar, olhos secos, visão turva e confusão. (13)

Para pacientes com sialorreia refratária, injeções de toxina botulínica são efetivas e, geralmente, bem toleradas. No entanto, a toxina pode difundir-se para os músculos locorreionais, agravando a disfagia. (14,29,61)

Quando o tratamento farmacológico é insuficiente, pode recorrer-se à irradiação das glândulas salivares. (18) Um estudo piloto não demonstrou diferença na quantidade de sialorreia com a utilização de radioterapia vs toxina botulínica tipo A. Concluíram, porém, que a radioterapia tem maior potencial para reduzir a sialorreia de forma segura pela ausência de

efeitos adversos de longa duração. Na ausência de estudos de maior alcance, a opção entre toxina botulínica ou radioterapia depende da preferência do paciente e das competências do profissional. (61)

Intervenções cirúrgicas não estão recomendadas. (18)

Para pacientes de ELA com disfagia muito acentuada, poderá existir a opção de não tratamento. (61)

Abordagens comportamentais como evicção de alimentos doces e ácidos, (15) deglutições mais frequentes ou uso de sucção oral podem ser úteis e devem completar o tratamento médico. (24)

4.2.12. Labilidade Emocional

A labilidade emocional ocorre em pelo menos metade dos pacientes com ELA. (14) Pode ser socialmente incapacitante, com impacto na qualidade de vida. (62) É importante que o doente perceba que tal não se trata de uma perturbação do humor, embora os antidepressivos sejam, regularmente, empregues de modo efetivo. (18)

Os agentes mais comumente usados são os antidepressivos tricíclicos e os ISRS. Como alternativa, uma combinação de dose fixa de dextrometorfano/quinidina demonstrou ser eficaz em melhorar a labilidade emocional e a qualidade de vida. (62,63)

Tabela 1 - Opções Terapêuticas para Tratamento Sintomático. As opções apresentadas poderão ser complementadas com intervenções não farmacológicas- ver texto. *Representam a classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina; **Representam a classe dos Antidepressivos Tricíclicos. ***Autorização revogada pelo Infarmed

SINTOMA	OPÇÕES TERAPÊUTICAS
CÃIBRAS	→ Levetiracetam → Mexiletina → Sulfato de quinidina
DEPRESSÃO	→ Escitalopram* → Amitriptilina/Mirtazapina**
ANSIEDADE	→ Benzodiazepinas
DOR	→ AINEs → Opióides, de acordo com a escada analgésica da OMS
ESPASTICIDADE	→ Baclofeno (oral/intratecal) → Tizanidina → Dantroleno → Benzodiazepinas
INSÓNIA	→ Amitriptilina/mirtazapina** → Zolpidem
FADIGA	→ Modafinil
SECREÇÕES BRÔNQUICAS	→ Humidificação do ar/↑ da ingestão de líquidos → Tosse assistida manualmente → Dispositivos insufladores-exsufladores mecânicos → Dispositivos de aspiração → Nebulizadores com solução salina/broncodilatadores/mucolíticos
LABILIDADE EMOCIONAL	→ Escitalopram* → Amitriptilina** → Tratamento combinado quinidina/dextrometorfano***
SIALORREIA	→ Escopolamina (oral/transdérmica) → Amitriptilina → Atropina (sublingual) → Injeções de toxina botulínica na glândula parótida ou submandibular

5. Conclusão

A ELA é uma doença neurodegenerativa fatal. Em 160 anos de história registada de ELA, não foi, ainda, descoberto nenhum fármaco curativo para a doença. (8) Em 160 anos de história registada de ELA, (8) o tratamento mantém-se, sobretudo, sintomático. A base de cuidados para o tratamento do doente com ELA é, por isso, uma abordagem integrada que conjuga a terapêutica neuroprotetora, nas suas limitações, simultaneamente com o manejo clínico dos sintomas.

No que ao tratamento sintomático diz respeito, existem disponíveis, atualmente, variadas opções para a gestão dos sintomas mais comuns. Porém, os níveis de evidência que suportam estas opções são, geralmente, baixos e estão muito dependentes da experiência pessoal e da prática clínica de especialistas na área. Como consequência, verifica-se uma grande variabilidade no tratamento de um mesmo sintoma.

Neste sentido, o foco futuro deverá assentar no desenvolvimento de *guidelines* suportadas por evidência científica, na sua disseminação e na promoção do seu uso universal no sentido de reduzir as desigualdades na prestação de cuidados de saúde para indivíduos com ELA. Pretende-se com isto que, todos os doentes com ELA, portadores de um mesmo sintoma, sejam tratados igualmente da melhor forma possível. A promoção de práticas baseadas em evidências permite, simultaneamente, reduzir o potencial nocivo de práticas empíricas, não testadas, tornando o cuidado sintomático mais seguro e universal. (14)

Perpetuando o já conhecido ideal de multidisciplinidade, esta é a realidade que melhor assistência fornece aos doentes com ELA. Clínicas especializadas que reúnem profissionais diferenciados das mais diversas áreas permitem alcançar um nível de cuidado de excelência e servir de ponto de referência para outros níveis de cuidados. O futuro passará por aqui.

Relativamente à vertente neuroprotetora do tratamento, a falta de uma patogénese clara dificultou o desenvolvimento de uma terapia eficaz e dirigida, permanecendo o riluzol como fármaco único até recentemente. Novas descobertas ao nível etiológico permitem novas possibilidades farmacológicas, porém, a abundância de mecanismos potenciais levou a muitas tentativas de tratamentos falhadas quando avaliadas em ensaios clínicos. (20)

Conhecer o mecanismo patológico exato, permitirá, certamente, desenvolver fármacos cuja ação seja modificadora da doença. Enquanto esforços são gastos nesse sentido, vários fármacos e técnicas no momento empregados noutras patologias, são avaliadas quanto ao seu papel na ELA.

Presentemente, vários ensaios clínicos de fases tardias estão em curso. No sentido de avaliar a eficácia de drogas como masitinib (NCT03127267), ácido tauroursodesoxicólico (tratamento *add-on*) (NCT03800524), canabinóides (NCT03690791), arimoclomol (NCT03491462), suplementação em dose ultra-alta com metilcobalamina (50mg, IM,

2vezes/semana) (NCT03548311), quelção de ferro (NCT03293069) e transplante de células estromais mesenquimais autólogas após induzidas a secretar fatores neurotróficos (NurOwn®) (NCT03280056), ensaios clínicos de fase 3 encontram-se em fase de recrutamento ou prévia.

Apesar do longo percurso realizado até à data, há um infinito por descobrir. Tratar a ELA, desejavelmente, será muito mais do que tratar sintomas ou acompanhar a pessoa até ao seu fim. Descobrir um tratamento modificador ou curativo é, sem dúvida, o objetivo mais desejado. Enquanto tal não se concretiza, uma estratégia combinada baseada na melhor evidência científica e centrada no paciente é a melhor abordagem terapêutica disponível para o doente com Esclerose Lateral Amiotrófica.

6. Bibliografia

1. Woolley SC, Rush BK. Considerations for Clinical Neuropsychological Evaluation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32(7):906-16.
2. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(2):162-72. [cited 2019 Jan 22] Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1603471><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700839>
3. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chió A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):385-90.
4. Tard C, Defebvre L, Moreau C, Devos D, Danel-Brunaud V. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2017;173(5):263-72. [cited 2019 Jan 13] Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.029>
5. Riancho J, Bosque-Varela P, Perez-Pereda S, Povedano M, de Munaín AL, Santurtun A. The increasing importance of environmental conditions in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Biometeorol*. 2018;62(8):1361-74.
6. Tosolini AP, Sleigh JN. Motor Neuron Gene Therapy: Lessons from Spinal Muscular Atrophy for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2017;10(December).
7. Taylor JP, Brown RH, Cleveland DW. Decoding ALS: From genes to mechanism. *Nature*. 2016;539(7628):197-206.
8. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone : A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. 2018;(April).
9. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;330(9):585-91.
10. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):505-12.
11. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: Why it matters. *Muscle and Nerve*. 2014;50(1):4-13.
12. Khairoalsindi OA, Abuzinadah AR. Maximizing the Survival of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Current Perspectives. *Neurol Res Int*. 2018;2018.

13. Paganoni S, Karam C, Joyce N, Bedlack R, Carter GT. Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):53-68.
14. Hobson E V., McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(9):526-38.
15. Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):392-9.
16. Pupillo E, Bianchi E, Chiò A, Casale F, Zecca C, Tortelli R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and food intake. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2018;19(3-4):267-74. [cited 2019 Jan 06] Available from: <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1418002>
17. O'Reilly ÉJ, Wang M, Adami HO, Alonso A, Bernstein L, van den Brandt P, et al. Prediagnostic body size and risk of amyotrophic lateral sclerosis death in 10 studies. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2018;19(5-6):396-406. [cited 2018 Oct 29] Available from: <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1452944>
18. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-75.
19. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2011 Mar 12;377(9769):942-55. [cited 2019 Jan 09] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296405>
20. Morgan S, Orrell RW. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Br Med Bull*. 2016;119(1):87-97.
21. Liu J, Wang F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: Cellular mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol*. 2017;8(AUG):1-12.
22. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano P, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2015;6(1):171. [cited 2019 Jan 30] Available from: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/a-comprehensive-review-of-amyotrophic-lateral-sclerosis/>
23. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Oct 5;3:17071. [cited 2018 Sep 14] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28980624>
24. Goutman SA. Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1332-59.

25. Howard IM, Rad N. Electrodiagnostic Testing for the Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2018;29(4):669-80. [cited 2018 Dez 01] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.06.003>
26. Simon NG, Huynh W, Vucic S, Talbot K, Kiernan MC. Motor neuron disease: Current management and future prospects. *Intern Med J*. 2015;45(10):1005-13.
27. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354-96.
28. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2018 Jan 9;11:175628561773473. [cited 2018 Dec 26] Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756285617734734>
29. Soriani M-H, Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2017 May;173(5):288-99. [cited 2018 Dec 13] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461024>
30. Gordon PH, Mitsumoto H. Symptomatic therapy and palliative aspects of clinical care. In Eisen AA, Shaw PJ, editors. *Motor Neuron Disorders and Related Diseases*. Elsevier B.V.; 2007. P.390-418. (Handbook of Clinical Neurology; vol82).
31. Corcia P, Pradat P, Salachas F, Bruneteau G, le Forestier N, Seilhean D, et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2008 Jan 10;9(1):59-62. [cited 2019 Feb] Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17482960701656940>
32. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2017;16(2):144-57.
33. Atassi N, Cook A, Pineda CME, Yerramilli-Rao P, Pulley D, Cudkowicz M. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2011 Mar;12(2):109-12. [cited 2019 Mar 09] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091399>
34. McDonald ER, Wiedenfeld SA, Hillel A, Carpenter CL, Walter RA. Survival in amyotrophic lateral sclerosis. The role of psychological factors. *Arch Neurol* [Internet]. 1994 Jan;51(1):17-23. [cited 2019 Jan] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274106>
35. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2015;16(5-6):291-2. [cited 2018 Dec 13] Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2015.1049183>

36. Li DW, Liu M, Cui B, Fang J, Guan YZ, Ding Q, et al. The Awaji criteria increases the diagnostic sensitivity of the revised El Escorial criteria for amyotrophic lateral sclerosis diagnosis in a Chinese population. *PLoS One*. 2017;12(3):1-8.
37. Costa J, Swash M, De Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1410-6.
38. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol [Internet]*. 2000 Jan;57(1):109-13. [cited 2019 Mar 01] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10634456>
39. Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, Hirai M, Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J Clin Biochem Nutr [Internet]*. 2018 Jan;62(1):20-38. [cited 2018 Nov 04] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371752>
40. Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (phase II study). *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7(4):247-51.
41. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2014;15(7-8):610-7.
42. Abe K, Itoyama Y, Tsuji S, Sobue G, Aoki M, Doyu M, et al. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(September):11-9.
43. Takei K, Takahashi F, Liu S, Tsuda K, Palumbo J. Post-hoc analysis of randomised, placebo-controlled, double-blind study (MCI186-19) of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(September):49-54.
44. Abe K, Itoyama Y, Aoki M, Tsuji S, Sobue G, Doyu M, et al. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(September):40-8.
45. Abe K, Itoyama Y, Tsuji S, Sobue G, Aoki M, Doyu M, et al. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(September):20-31.

46. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(September):55-63.
47. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: A European population-based case-control study. *Ann Neurol*. 2014;75(5):708-16.
48. Lisle S, Tennison M. Amyotrophic lateral sclerosis: the role of exercise. *Curr Sports Med Rep* [Internet]. 2015 Jan;14(1):45-6. [cited 2018 Dec 12] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25574882>
49. Flis DJ, Dzik K, Kaczor JJ, Halon-Golabek M, Antosiewicz J, Wieckowski MR, et al. Swim Training Modulates Skeletal Muscle Energy Metabolism, Oxidative Stress, and Mitochondrial Cholesterol Content in Amyotrophic Lateral Sclerosis Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:5940748.
50. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jan 10; [cited 2019 Mar] Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011776.pub2>
51. Salameh JS, Trivedi J, Simmons Z, Quinn C, Shefner JM, Atassi N, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS. *Neurology*. 2016;86(16):1474-81.
52. Körner S, Siniawski M, Kollwe K, Rath KJ, Krampfl K, Zapf A, et al. Speech therapy and communication device: Impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013;14(1):20-5.
53. Conde B, Martins N, Rodrigues I, Pimenta A, Winck J. Functional and Endoscopic Indicators for Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2018;7(10):352. [cited 2019 Jan 05] Available from: <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/10/352>
54. Kirstein MM, Körner S, Schneider A, Manns MP, Petri S, Voigtländer T. Percutaneous endoscopic gastrostomy with and without jejunal extension in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(3):257-62.
55. Kellogg J, Bottman L, Arra EJ, Selkirk SM, Kozlowski F. Nutrition management methods effective in increasing weight, survival time and functional status in ALS patients: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2018;19(1-2):7-11. [cited 2019 Jan 05] Available from: <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1360355>
56. Salvioni CC dos S, Stanich P, Almeida CS, Oliveira ASB. Nutritional care in motor neurone

- disease/ amyotrophic lateral sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2014;72(2):157-63. [cited 2019 Jan 09] Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000200157&lng=en&tlng=en
57. Gibbons C, Pagnini F, Friede T, Young CA. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jan 2; [cited 2018 Dec 12] Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011005.pub2>
 58. McDermott CJ, Shaw PJ, Cooper CL, Dixon S, Baird WO, Bradburn MJ, et al. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(9):883-92. [cited 2018 Oct 10] Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00152-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00152-0)
 59. Burkhardt C, Neuwirth C, Sommacal A, Andersen PM, Weber M. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. *PLoS One*. 2017;12(5):1-12.
 60. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, Meininger V, Pradat PF, Lenglet T, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1217-27.
 61. Weikamp JG, Schinagl DAX, Verstappen CCP, Schelhaas HJ, de Swart BJM, Kalf JG. Botulinum toxin-A injections vs radiotherapy for drooling in ALS. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(3):224-31.
 62. Piro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol*. 2010;68(5):693-702.
 63. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, Bradley WG, Olney RK, Berg JE, et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology* [Internet]. 2004 Oct 26;63(8):1364-70. [cited 2018 March] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505150>