

# BMJ Best Practice

## Esclerose lateral amiotrófica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Feb 28, 2019

# Tabela de Conteúdos

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resumo</b>                          | <b>3</b>  |
| <b>Fundamentos</b>                     | <b>4</b>  |
| Definição                              | 4         |
| Epidemiologia                          | 4         |
| Etiologia                              | 4         |
| Fisiopatologia                         | 5         |
| Classificação                          | 5         |
| <b>Prevenção</b>                       | <b>7</b>  |
| Prevenção secundária                   | 7         |
| <b>Diagnóstico</b>                     | <b>8</b>  |
| Caso clínico                           | 8         |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 8         |
| Fatores de risco                       | 11        |
| Anamnese e exame físico                | 12        |
| Exames diagnóstico                     | 15        |
| Diagnóstico diferencial                | 16        |
| Critérios de diagnóstico               | 18        |
| <b>Tratamento</b>                      | <b>20</b> |
| Abordagem passo a passo do tratamento  | 20        |
| Visão geral do tratamento              | 24        |
| Opções de tratamento                   | 26        |
| Novidades                              | 33        |
| <b>Acompanhamento</b>                  | <b>36</b> |
| Recomendações                          | 36        |
| Complicações                           | 36        |
| Prognóstico                            | 37        |
| <b>Diretrizes</b>                      | <b>38</b> |
| Diretrizes de diagnóstico              | 38        |
| Diretrizes de tratamento               | 38        |
| <b>Recursos online</b>                 | <b>40</b> |
| <b>Nível de evidência</b>              | <b>41</b> |
| <b>Referências</b>                     | <b>42</b> |
| <b>Aviso legal</b>                     | <b>50</b> |

## Resumo

- ◇ Doença progressiva caracterizada pela degeneração dos neurônios motores com localização cortical, no tronco encefálico e na região ventral da medula.
- ◇ Geralmente se manifesta como uma combinação de sintomas e sinais do neurônio motor superior e do neurônio motor inferior, envolvendo inicialmente 1 segmento do neuroeixo (isto é, craniano, cervical, torácico ou lombossacral) e disseminando-se progressivamente para áreas contíguas.
- ◇ As manifestações típicas incluem esclerose lateral amiotrófica (ELA) com início nos membros e no bulbo e, com menos frequência, ELA de início respiratório. A generalização dos sintomas ocorre no decorrer do tempo, sem intervalos de remissão, exacerbação ou estabilização, resultando em deficiência progressiva e morte.
- ◇ Não há cura para ELA no momento. O foco dos cuidados médicos é fornecer suporte e intervenção paliativa, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O riluzol é usado para modificar a evolução da doença e deve ser oferecido aos pacientes no momento do diagnóstico.
- ◇ Discussões constantes sobre diretivas antecipadas de vontade e métodos de suporte respiratório e nutricional são fundamentais; opções de cuidados paliativos também devem ser apresentadas e discutidas antes que precisem ser adotadas.

## Definição

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é um distúrbio neurodegenerativo, caracterizado por fraqueza muscular progressiva que pode começar nos membros e nos músculos axiais, bulbares ou respiratórios e se generaliza implacavelmente, causando deficiência progressiva e, por fim, morte, geralmente por insuficiência respiratória.

## Epidemiologia

A incidência de esclerose lateral amiotrófica (ELA) na Europa e nos EUA é de aproximadamente 1.5 a 2.5 a cada 100,000 pessoas ao ano, com uma prevalência de 2.7 a 7.4 a cada 100,000 pessoas. A média da idade de início é aos 57 anos. Nas faixas etárias <70 anos, a razão de homens/mulheres é de 1.3:1.5. Para faixas etárias >70 anos, a proporção é próxima a 1.[7] Não existem dados definitivos sobre a distribuição da doença entre as diferentes raças, embora uma incidência maior de ELA em pessoas brancas em comparação com asiáticos, africanos e hispânicos tenha sido sugerida.[8]

## Etiologia

Embora o mecanismo da doença seja desconhecido, diversas teorias foram propostas.

- Toxicidade do glutamato. Níveis extracelulares excessivos de glutamato (neurotransmissor excitatório) resultam no aumento da entrada de cálcio nas células neuronais, causando disfunção celular (disfunção mitocondrial e estresse oxidativo) e, por fim, morte da célula. Isso pode ocorrer devido à atividade defeituosa das proteínas de transporte de glutamato na glia, com defeitos pós-translacionais no ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) dessas proteínas sendo relatados. O riluzol, que é um medicamento antiglutaminérgico, tem melhorado a sobrevida em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), apoiando a função da neurotoxicidade do glutamato.[9] [10]
- Dobra incorreta da proteína. O acúmulo e a agregação/dobra incorreta da proteína intracelular e membranosa, com a consequente formação de oligômeros tóxicos, parecem estar envolvidos em algumas doenças neurodegenerativas, incluindo a ELA.[11] Além disso, as proteínas indevidamente dobradas (isto é, SOD1 mutante) podem interferir nos mecanismos antiapoptóticos (isto é, sequestro da proteína de choque térmico), causando a morte programada do neurônio motor.[12] [13] [14] A dobra incorreta da proteína ocorre como uma consequência da modificação pós-translacional da proteína, desencadeada pela interação com radicais livres, incluindo óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio. A formação do radical livre ocorre devido à ativação em excesso de receptores de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) (consulte toxicidade do glutamato).[15]
- Estresse oxidativo. Radicais de superóxido, oxigênio e peróxido de hidrogênio podem induzir danos neuronais e, por fim, a morte celular por meio de vários mecanismos: induzindo a agregação de SOD1 mutante e outras proteínas intracelulares com efeito tóxico direto que causa o mau funcionamento celular, por meio da ativação da rota apoptótica, ou danificando as mitocôndrias neuronais.[16]
- Ativação da microglia. A microglia que expressa SOD1 mutante pode ter mecanismos de proteção alterados para os neurônios adjacentes, expondo-os à neurotoxicidade do glutamato e ao estresse oxidativo. Como alternativa, foi sugerido que a microglia ativada pode acelerar a morte neuronal pelo aumento da produção e transferência de toxinas para os neurônios adjacentes.[17]

- Disfunção mitocondrial. O SOD1 mutante está presente nas mitocôndrias e no citosol neuronal. Ele pode induzir danos mitocondriais por meio do estresse oxidativo ou desativando mecanismos antiapoptóticos protetores. Uma teoria aceita, mas que ainda deve ser esclarecida, é a de que os danos mitocondriais podem ser causados pela agregação aberrante do SOD1 mutante intramitocondrial. Depois, o comprometimento mitocondrial pode causar degeneração neuronal e, por fim, morte por meio de diferentes mecanismos, incluindo estresse oxidativo e excitotoxicidade mediada por cálcio, e ativar a morte celular programada/apoptose. As anormalidades mitocondriais são bem documentadas em pacientes com ELA esporádica e familiar.[18]
- Interrupção do transporte axonal. Pode resultar do acúmulo de inclusões nos neurofilamentos com a desaceleração subsequente do transporte pelos neurofilamentos e complexo dineína-dinactina deficiente, com disfunção do transporte axonal retrógrado. A deficiência do transporte axonal parece ter relação com o início e a progressão da doença.[19]
- Metabolismo do ácido ribonucleico (RNA). Uma das principais características da maioria dos casos de ELA é a presença de patologia da proteína 43 de ligação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (TDP-43). A TDP-43 é codificada pelo gene TARDBP, conhecido por ter várias funções na transcrição, no splicing de pré-RNA (ácido ribonucleico mensageiro) e no controle da translação. O achado de que outros genes de ELA também estão envolvidos na regulação do RNA (por exemplo, C9orf72 e FUS) enfatiza a importância da biologia do RNA para entender a fisiopatologia da ELA.[20]

## Fisiopatologia

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é um distúrbio neurodegenerativo, caracterizado pela perda progressiva de neurônios motores corticais (frontotemporais), bulbares (ponte, medula) e da região ventral da medula. Depois da morte da célula motora, ocorre a degeneração axonal retrógrada, com a subsequente denervação e reinervação dos músculos correspondentes.

## Classificação

### Doenças do neurônio motor

Esclerose lateral amiotrófica (ELA)

- A forma mais comum da doença do neurônio motor (DNM); o nome normalmente é usado como sinônimo do termo DNM.
- Representa uma combinação dos achados do neurônio motor superior (NMS) e do neurônio motor inferior (NMI). Os achados típicos do NMS incluem perda de movimentos coordenados, espasticidade, espasmos musculares e hiper-reflexia. Os sintomas e sinais do neurônio motor inferior são fraqueza com atrofia e fasciculações.
- A ELA tem uma evolução progressiva e persistente com sobrevida mediana de 3 a 5 anos.

Esclerose lateral primária (ELP)[1] [2]

- Um distúrbio isolado do NMS, caracterizado por fraqueza progressiva com espasticidade associada.
- Os pacientes podem acabar desenvolvendo características do NMI avaliadas clínica ou neurofisiologicamente, de modo que a doença evolui para "ELA com predominância de sintomas do NMS".
- A doença evolui em um ritmo mais lento em comparação com a ELA.

Atrofia muscular progressiva<sup>[1]</sup>

- Um distúrbio isolado do NMI, caracterizado por fraqueza progressiva, atrofia e fasciculações.
- Alguns pacientes desenvolvem sintomas e sinais do NMS posteriormente durante a evolução da doença, que se transforma em "ELA com predominância de sintomas do NMI".
- A sobrevida mediana é de aproximadamente 56 meses.

## Esclerose lateral amiotrófica com demência frontotemporal

- Manifesta-se como uma combinação de sintomas e sinais sugestivos de DNM e demência frontotemporal.
- Os deficits cognitivos podem afetar linguagem, função executiva, personalidade e comportamento. Essas características podem preceder ou seguir os sintomas de ELA.

## Prevenção secundária

O risco de pneumonia por aspiração é alto em pacientes com disfagia e persiste após a colocação da sonda de alimentação; assim, as precauções contra aspiração devem ser mantidas sempre. O risco de deficit nutricional pode ser eliminado inicialmente aconselhando os pacientes a manter uma boa ingestão calórica; com disfagia progressiva, a necessidade de colocação do tubo de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) deve ser discutida. Além disso, a colocação do tubo de GEP deve ser considerada quando a capacidade vital forçada atinge 50% de seu valor predito para minimizar a possível morbidade perioperatória. No caso de insuficiência respiratória em estágio terminal, se a sobrevida em longo prazo for o objetivo do tratamento, a traqueostomia com ventilação assistida permanente será necessária. O risco decorrente de neutropenia e hepatotoxicidade relacionadas ao medicamento pode ser evitado com monitoramento rigoroso. Imunizações, incluindo vacinação contra pneumococos e vacinação contra influenza sazonal anual, são recomendadas em pacientes com ELA, dada a disfunção pulmonar crônica subjacente.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 60 anos apresenta o pé direito caído, que se desenvolveu gradualmente no último ano e evoluiu para envolver áreas mais proximais nos últimos 2 meses. O paciente relata espasmos musculares associados e câibras musculares dolorosas envolvendo as mesmas áreas. O exame neurológico mostra fraqueza bilateral nos membros inferiores, mais grave no lado direito, associada a espasticidade, atrofia dos músculos intrínsecos do pé direito, fasciculações difusas e hiper-reflexia, com reflexos tendinosos profundos mais fortes no membro inferior direito e um sinal de Babinski positivo à direita. A sensibilidade está totalmente preservada. Vários outros membros da família foram diagnosticados (alguns morreram) com um padrão sugestivo de doença autossômica dominante.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 65 anos apresenta fala progressivamente indistinta e anasalada e episódios de sufocamento com líquidos nos últimos 4 a 5 meses. O exame neurológico revela fraqueza facial e lingual; fasciculações e perda de massa muscular na língua; disartria; hipofonia e reflexos vivos em todo o corpo (incluindo masseter).

### Outras apresentações

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) pode se manifestar como ELA com predominância dos sintomas do neurônio motor superior (NMS), ELA com predominância dos sintomas do neurônio motor inferior (NMI) ou ELA de início bulbar. Os pacientes podem apresentar comprometimento cognitivo e comportamental associado que pode aparecer antes do início dos sintomas da doença do neurônio motor ou pode ficar evidente posteriormente na evolução da doença. Alguns desses pacientes têm demência frontotemporal de acordo com os critérios Neary (diretrizes de consenso para o diagnóstico clínico de demência frontotemporal).[3] [4] Ocasionalmente, os pacientes podem ter sintomas extrapiramidais associados (parkinsonianos), como rigidez, tremor de repouso, instabilidade postural, bradicinesia ou bradifrenia. Eles também podem apresentar uma combinação de sintomas e sinais do NMS e/ou NMI, sinais extrapiramidais e déficit cognitivo frontotemporal. Os pacientes com ELA típica podem desenvolver sintomas autonômicos associados, como urgência urinária, constipação e transpiração, posteriormente na evolução da doença.[5] [6]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico se baseia na presença de sinais do neurônio motor superior (NMS) e neurônio motor inferior (NMI), na progressão da doença e na ausência de alguma outra explicação para a manifestação. O diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (ELA) se baseia principalmente em critérios clínicos. Uma história completa e o exame físico são fundamentais para o processo diagnóstico, acompanhados por exames eletrodiagnósticos, quando necessário, em busca de evidências adicionais de envolvimento oculto do NMI.



## História

Os fatores de risco associados à ELA incluem predisposição genética ou história familiar e idade superior a 40 anos. A ELA se manifesta como uma combinação de sintomas e sinais do NMS e do NMI, envolvendo inicialmente qualquer segmento do neuroeixo (isto é, craniano, cervical, torácico ou lombossacral) e, em geral, disseminando-se progressivamente para áreas contíguas, sem intervalos de remissão, exacerbação ou estabilização.

- O quadro clínico e a evolução da doença podem ser bem diferentes entre os indivíduos afetados.
- O envolvimento assimétrico dos membros é a manifestação mais comum (70%): por exemplo, a doença pode começar em um braço e evoluir para envolver a perna ipsilateral ou o braço contralateral, mas não a perna contralateral.[36] [37] [38]
- Se, inicialmente, a doença envolver os músculos bulbares (30%), o próximo segmento afetado será o cervical, com envolvimento de um braço e, depois, do braço contralateral ou da perna ipsilateral.
- Além disso, os pacientes podem apresentar o envolvimento inicial dos músculos respiratórios (1% a 3%).[39]
- O intervalo de tempo entre o início dos sintomas que afetam um segmento do neuroeixo e a progressão para o próximo segmento é variável. Por exemplo, os pacientes com sintomas bulbares graves (por exemplo, disartria, disfagia) podem ter o funcionamento dos membros preservado por meses.

Depois de esclarecer a progressão do sintoma, é importante obter dados sobre história familiar relevante da doença. A ELA familiar representa cerca de 5% a 7% de todos os casos de ELA; o restante é esporádico.[21] [22]

## Exame físico

A ELA se manifesta com uma combinação de sintomas e sinais do NMS e NMI em um determinado segmento do neuroeixo. Essas características clínicas podem envolver os membros e os músculos axiais, bulbares e respiratórios.

Os sinais do NMS consistem em:

- Fraqueza
- Espasticidade
- Hiper-reflexia e outros reflexos patológicos (geralmente encontrados no exame físico) – sinal de Babinski (a estimulação do aspecto lateral da sola do pé desencadeia a extensão do hálux, geralmente associada ao afastamento dos outros pododáctilos), adutores cruzados (a percussão do dedo colocado no côndilo medial do fêmur ou maléolo interno desencadeia a contração dos adutores da coxa), masseter (percussão do dedo colocado no queixo, com a mandíbula do paciente relaxada e ligeiramente aberta).

Os sinais do NMI incluem:

- Fraqueza
- Atrofia
- Fasciculações.

Desse modo, os pacientes podem apresentar fraqueza nos membros e/ou axial, com hiper-reflexia associada nos segmentos afetados do neuroeixo. Como alternativa, o paciente pode se apresentar com

disfunção respiratória (isto é, dispneia ou ortopneia) e sinais bulbares, como disfagia, disartria, sialorreia e afeto pseudobulbar. Os sintomas de demência frontotemporal podem preceder o diagnóstico de ELA ou podem ocorrer durante a evolução da doença.

## Exames para descartar diagnósticos alternativos que mimetizam ELA

Considerando que a ELA seja um diagnóstico clínico, existem 2 motivos para realizar avaliações laboratoriais e/ou radiológicas. O primeiro motivo é descartar diagnósticos alternativos que podem parecer ELA, incluindo neuropatias que afetam somente nervos motores ou doenças que causam uma combinação de sinais do NMS e NMI devido à compressão anatômica da medula espinhal e das raízes nervosas.

- A neuroimagem é realizada principalmente para descartar essas doenças: as imagens da coluna cervical, torácica e lombar são indicadas em todos os casos em que os pacientes não apresentam anormalidades bulbares; as imagens do cérebro podem ser úteis para descartar diagnósticos alternativos em manifestações bulbares.[40]
- Estudos de condução nervosa são realizados para avaliar a possibilidade de doença dos nervos periféricos que mimetiza ELA.
- A presença de alentecimento intenso da velocidade de condução motora ou o achado do bloqueio de condução nos nervos motores indica a presença de uma etiologia alternativa e elimina a esclerose lateral amiotrófica (ELA) como o diagnóstico.[41]
- Se os estudos de condução nervosa sugerirem uma possível doença dos nervos periféricos, poderão ser indicados exames de sangue para avaliar o nível da vitamina B<sub>12</sub> e a presença de anticorpos específicos, como anticorpo anti-GM1, anticorpos contra o receptor da acetilcolina e anticorpos contra o canal de cálcio dependente de voltagem.
- Muito raramente, doenças infecciosas podem se assemelhar à ELA; a punção lombar é realizada ocasionalmente para descartar essas doenças.
- A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), se considerada, deve incluir estudos de rotina com citologia.
- O teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV) poderá ser considerado se houver história de exposição, e perfis de anticorpos paraneoplásicos poderão ser adicionados se houver história de malignidade.
- A creatina quinase pode ser elevada para no máximo 1000 unidades/L como uma consequência dos músculos desnervados na ELA. Níveis mais altos sugerem um diagnóstico alternativo.

## Exames para avaliar o envolvimento do NMI nos membros assintomáticos

A segunda função da avaliação laboratorial é detectar a presença da doença do NMI nos membros que não estão clinicamente afetados.

- A eletromiografia (EMG) é realizada com essa finalidade. O exame pode ser limitado ao estudo dos membros nos quais não é possível obter sintomas ou sinais claros do NMI. A EMG dos membros ou músculos não afetados clinicamente pode demonstrar doença do NMI e ser diagnosticada em pacientes cujo quadro clínico está limitado a 1 ou 2 membros.
- As anormalidades procuradas incluem a presença de potenciais de fibrilação ou fasciculação, bem como unidades motoras aumentadas, prolongadas e polifásicas que indicam perda axonal crônica com a subsequente reinervação compensatória.

- Se os resultados iniciais forem equivocados, estudos eletrodiagnósticos adicionais poderão incluir estimulação nervosa repetitiva e EMG de fibra única.
- Os estudos de condução nervosa sensitiva devem ser normais.[42] [43]

## Teste genético

O teste genético geralmente só é considerado em pacientes com história familiar positiva de ELA e somente mediante solicitação do paciente.

Mutações no C9orf72 são responsáveis por 30% a 40% da ELA familiar, mutações no SOD1 por 15% a 20% e mutações no TARDBP e FUS por 5% cada. [US National Library of Medicine: amyotrophic lateral sclerosis]

O aconselhamento genético deve ser realizado antes da execução de qualquer teste, pois as decisões de planejamento familiar baseadas na possível presença de uma doença que se manifesta na fase intermediária a final da vida normalmente são problemáticas. Os pacientes podem ser rastreados após aconselhamento apropriado para investigar se eles podem ser elegíveis para participar de ensaios iniciais com terapias gênicas.

## Biópsia

Biópsias musculares quase nunca são realizadas na avaliação diagnóstica de ELA. Elas fornecem informações somente em um único local em uma doença caracterizada por sua distribuição difusa, e as informações coletadas não são significativamente mais importantes que as oferecidas por uma avaliação eletromiográfica do mesmo músculo.

## Fatores de risco

### Fortes

#### predisposição genética ou história familiar

- A esclerose lateral amiotrófica familiar (ELAF) representa cerca de 5% a 7% de todos os casos de esclerose lateral amiotrófica (ELA); o restante é esporádico.[21] [22]
- Os padrões de herança incluem autossômico dominante (AD), autossômico recessivo (AR) e formas ligadas ao cromossomo X, com cada tipo correlacionado a algum fenótipo típico.[23]
- Isso resulta em um espectro clínico heterogêneo de ELAF.
- O tipo mais comum de ELAF é AD e causado por uma mutação do gene C9orf72. Outros genes incluem SOD1 (aproximadamente 20% de casos de ELAF), TARDBP e FUS.[16] [20]
- Mais de 100 mutações pontuais da dismutase do superóxido tipo 1 foram relatadas, algumas com fenótipos clínicos distintos e outras com fenótipos indistinguíveis de ELA esporádica.
- A alta incidência de ELA foi descrita na população nativa de Guam, junto com demência e parkinsonismo (complexo de esclerose lateral amiotrófica e demência parkinsoniana).[24] Beta-metilamino-L-alanina (BMAA) é um aminoácido neurotóxico produzido por cianobactérias encontradas em sementes de cicadácea em Guam, mas também em outros habitats marinhos e terrestres fora de Guam. O BMAA foi encontrado nas espécies de autópsia de pacientes com complexo de ELA/demência parkinsoniana e doença de Alzheimer em Guam, mas também em pacientes com doença de Alzheimer na América do Norte.[25] No entanto, foi sugerido que o principal fator etiológico é genético e não ambiental.[26]

**idade >40 anos**

- A incidência de ELA aumenta depois dos 40 anos de idade.[7] A idade de início está associada à velocidade de progressão da doença, com pacientes mais jovens apresentando uma evolução mais lenta que os pacientes mais velhos.

**Fracos****serviço militar**

- Uma incidência maior de ELA foi demonstrada nos veteranos militares, sem correlação com tipo, período e número de anos no serviço militar.
- Acredita-se que a exposição a exercícios intensos, trauma/choque elétrico ou agentes tóxicos são possíveis fatores de risco nesse grupo.[27]

**atividade atlética profissional**

- O risco de evoluir para ELA pode ser maior em atletas profissionais, e parece estar correlacionado ao número de anos de exposição.[28] [29]

**tabagismo**

- O risco de evoluir para ELA aumenta com a exposição ao tabaco. Existe uma correlação positiva com o número cumulativo de maços-ano, duração da exposição e (possivelmente) sexo (isto é, mulheres fumantes podem ter um risco maior para desenvolver ELA).[30] [31] [32] [33]

**exposição a substâncias químicas agrícolas**

- Foi descrita uma associação positiva entre ELA e exposição ocupacional a pesticidas, herbicidas, inseticidas, fungicidas e fertilizantes.[34]

**exposição ao chumbo**

- Descobriu-se que a exposição ocupacional ao chumbo (exposição total de 200 horas ao longo da vida) tem uma correlação com aumento do risco de ELA.[35]

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco incluem predisposição genética ou história familiar e idade >40 anos.

**fraqueza dos membros superiores (comum)**

- Resulta em dificuldades na realização de atividades da vida diária, como escovar os dentes, vestir-se e pentear o cabelo. Pode ser o resultado de fraqueza do neurônio motor superior (NMS) ou do neurônio motor inferior (NMI).

**rigidez, com comprometimento de coordenação e equilíbrio (comum)**

- A fraqueza como um sintoma de NMS geralmente é moderada, a definição progressiva resultante de rigidez associada, má coordenação e problemas de equilíbrio.

**marcha espástica instável (comum)**

- Pode indicar fraqueza do NMS que afeta os membros inferiores.

**espasmos musculares dolorosos (comum)**

- Sintoma do NMI.

**dificuldades para se levantar de cadeiras e subir escadas (comum)**

- Fraqueza do NMI que afeta a região proximal dos membros inferiores.

**pé caído (comum)**

- Fraqueza do NMI que afeta os membros inferiores distais; associada à tendência de tropeçar e cair.

**rigidez e diminuição do equilíbrio com impacto na marcha (comum)**

- Fraqueza torácica tipo NMS.

**cabeça caída (comum)**

- Causado pela fraqueza do pescoço e das costas (extensores > flexores); resultado da fraqueza axial tipo NMI.

**dificuldades progressivas de manter a postura ortostática, ao se inclinar (comum)**

- Causado pela fraqueza do pescoço e das costas (extensores > flexores); resultado da fraqueza axial tipo NMI.

**atrofia muscular (comum)**

- Sintoma do NMI.

**aumento da lordose lombar e tendência de protuberância abdominal (comum)**

- Causado pela fraqueza do pescoço e das costas (extensores > flexores); resultado da fraqueza axial tipo NMI.

**hiper-reflexia (comum)**

- Sinal do NMS.
- A hiper-reflexia em um membro atrofico fraco é sugestiva da patologia de doença do neurônio motor. Em um membro plégico gravemente atrofico, a presença de mesmo um traço de reflexo é considerada patológica.
- Reflexos patológicos, como sinal de Babinski (a estimulação do aspecto lateral da sola desencadeia a extensão do hálux, geralmente associada ao afastamento dos outros pododáctilos), adutores cruzados (percussão do dedo colocado no côndilo medial do fêmur ou maléolo interno desencadeia a contração dos adutores da coxa) ou masseter (percussão do dedo colocado no queixo, com a mandíbula do paciente relaxada e ligeiramente aberta), geralmente são encontrados.
- Um sinal de Babinski equivoco/ausente será considerado positivo se o lado contralateral for claramente negativo.

**dispneia (comum)**

- Dispneia e ortopneia resultam de fraqueza diafragmática progressiva.
- A ortopneia causa despertares frequentes durante a noite, com a subsequente perda do sono.

**tosse e sufocamento com líquidos (incluindo secreções) e eventualmente com alimentos (comum)**

- A disfagia do tipo NMS resulta da falta de coordenação da língua e dos músculos constritores da faringe.
- A disfagia do tipo NMI resulta da fraqueza real dos músculos da língua e da faringe.
- Em ambos os tipos, a consequência é a disfunção das fases oral e faríngea da deglutição, com aumento do risco de aspiração.
- Embora seja agudamente desgastante para o paciente e o cuidador, o sufocamento que leva à morte é muito incomum em pacientes com ELA.
- Com a progressão dos sintomas, ocorre deficit nutricional ou perda de peso.

**fala lenta e comprimida (comum)**

- A disartria do tipo NMS (isto é, disartria espástica) resulta da falta de coordenação dos músculos da língua, dos lábios e da faringe.

**fala indistinta, nasal e, às vezes, disfônica (comum)**

- A disartria do tipo NMI resulta da fraqueza real dos músculos da língua, dos lábios, do palato, da faringe e, às vezes, das pregas vocais.
- A fala resultante é mal articulada (arrastada), hipofônica (anasalada) e, às vezes, disfônica (rouca).

**Outros fatores de diagnóstico****propensão a quedas (comum)**

- Pode resultar da fraqueza do NMS ou NMI.

**sialorreia (comum)**

- Geralmente resulta de uma combinação de diplegia facial com fechamento incorreto dos lábios e disfagia.

**crises inadequadas de choro ou riso (comum)**

- Afeto pseudobulbar, também chamado de incontinência emocional.
- Consiste em crises inadequadas de choro ou riso, desencadeadas por estímulos que não deveriam causar esse tipo de reação, e que são difíceis de parar.

**comprometimento cognitivo (incomum)**

- Vários domínios das funções cognitivas podem ser afetados em um paciente com ELA, incluindo velocidade psicomotora, linguagem, função executiva e memória.[\[44\]](#)
- A manifestação mais proeminente é a de degeneração frontotemporal.

**características da demência frontotemporal (incomum)**

- Pode preceder o diagnóstico de ELA ou pode ocorrer durante a evolução da doença.
- Tem início e progressão graduais.
- Pode apresentar disfunção comportamental (incluindo embotamento emocional, falta de conhecimento, conduta social anormal, irritabilidade) e/ou comprometimento cognitivo (especialmente disfunção executiva e diminuição da geração de palavras) com uma relativa preservação da memória.
- A presença de ELA pode estar relacionada à diminuição da sobrevida.[\[45\]](#) [\[46\]](#)

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

| Exame   | Resultado   |
|---|---|
| <b>diagnóstico clínico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma história completa e o exame físico são fundamentais para o processo diagnóstico, acompanhados por exames eletrodiagnósticos, quando necessário, em busca de evidências adicionais de envolvimento oculto do neurônio motor inferior.</li> </ul> | <b>presença de sinais dos neurônios motores superior e inferior, progressão da doença e ausência de alguma outra explicação para a manifestação</b> |

### Exames a serem considerados

| Exame  | Resultado  |
|--|--|
| <b>eletromiografia (EMG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidência de denervação difusa, contínua (potenciais de fibrilação e ondas positivas) e crônica (potenciais da unidade motora com grande amplitude e longa duração) envolvendo músculos inervados por diferentes nervos ou raízes nos membros superiores, membros inferiores (segmentos cervicais e lombossacrais) e nos músculos paraespinais torácicos ou no músculo da língua (bulbar).</li> <li>Pode ser normal ou pode mostrar redução da amplitude do potencial de ação motora composta (PAMC), com perda axonal grave.</li> <li>A presença de alentecimento intenso da velocidade de condução motora ou o achado do bloqueio de condução nos nervos motores indica a presença de uma etiologia alternativa e elimina a esclerose lateral amiotrófica (ELA) como o diagnóstico.<sup>[41]</sup></li> <li>Os estudos de condução nervosa sensitiva devem ser normais.<sup>[42]</sup><sup>[43]</sup></li> <li>A EMG dos membros ou músculos não afetados clinicamente pode demonstrar doença do neurônio motor inferior (NMI) e ser diagnóstica em pacientes cujo quadro clínico está limitado a 1 ou 2 membros.</li> </ul> | <b>evidências de denervação difusa, contínua e crônica</b>   |
| <b>estimulação nervosa repetitiva</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Raramente indicada, pois a miastenia gravis não deve ser confundida com a ELA na maioria das situações.</li> <li>Anormal em &gt;50% dos pacientes com ELA, mas anormalidades mais leves que as típicas em miastenia.</li> </ul>   | <b>apenas diminuições modestas na amplitude da ação motora composta após estímulos repetitivos</b> |
| <b>ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica e da coluna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em pacientes sem sinais bulbares claros, uma combinação de compressão da medula espinhal e de várias raízes espinhais pode se assemelhar à ELA; as imagens são realizadas para descartar essa possibilidade.</li> </ul>   | <b>normal</b>  |
| <b>anticorpos anti-GM1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O título de anticorpo contra gangliosídeo GM1 deve ser obtido em pacientes com suspeita de mononeuropatia multifocal, em que os anticorpos são positivos em até 80% dos pacientes, embora este teste não apresente alta especificidade.<sup>[47]</sup></li> </ul>  | <b>geralmente negativos</b>  |



| Exame  | Resultado   |
|--|---|
| <b>anticorpos contra o canal de cálcio dependente de voltagem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar a síndrome de Lambert-Eaton.</li> </ul>  | <b>negativo</b>                                       |
| <b>anticorpos contra o receptor da acetilcolina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para avaliar miastenia gravis.</li> </ul>   | <b>negativo</b>                                       |
| <b>vitamina B<sub>12</sub></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser verificada quando o quadro clínico consiste em uma combinação de neuropatia e mielopatia.</li> </ul>  | <b>normal</b>   |
| <b>creatina quinase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consequência dos músculos desnervados na ELA. Níveis mais altos sugerem um diagnóstico alternativo.</li> </ul>  | <b>pode ser elevada até no máximo 1000 unidades/L</b> |
| <b>punção lombar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Raramente necessária. Hemograma completo, glicose, proteína e citologia.</li> </ul>  | <b>normal</b>   |
| <b>teste de HIV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar: teste de HIV com história de exposição.</li> </ul>  | <b>pode ser negativo ou positivo</b>                  |
| <b>teste genético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser considerado apenas naqueles com história familiar de ELA ou doença de início recente e após aconselhamento adequado.</li> <li>Mutações no C9orf72 são responsáveis por 30% a 40% da ELA familiar, mutações no SOD1 por 15% a 20% e mutações no TARDBP e FUS por 5% cada. [US National Library of Medicine: amyotrophic lateral sclerosis]</li> </ul> | <b>pode ser positiva</b>                              |

## Diagnóstico diferencial

| Doença   | Sinais/sintomas de diferenciação   | Exames de diferenciação   |
|--|--|---|
| <b>Espondilose cervical com mielopatia e radiculopatia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Manifesta-se com sinais do neurônio motor inferior (NMI) no nível da lesão e sinais do neurônio motor superior (NMS) abaixo do nível da lesão.</li> <li>Geralmente tem sintomas sensitivos associados e distúrbios vesicais e intestinais.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna cervical mostra compressão da medula e várias compressões da raiz espinhal.</li> </ul> |

| Doença                               | Sinais/sintomas de diferenciação   | Exames de diferenciação  |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>Neuropatia motora multifocal</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifesta-se com sinais somente do NMI, envolvendo um ou os dois membros superiores.</li> <li>• Pode começar com fraqueza grave em um membro sem atrofia significativa, com atrofia ocorrendo posteriormente na evolução da doença.[48]</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos eletrodiagnósticos: bloqueio de condução nervosa multifocal (com outros locais diferentes dos locais de encarceramento normais). Alto título de anticorpo gangliosídeo GM1 (até 80% dos pacientes).[47]</li> </ul>  |
| <b>Miosite de corpos de inclusão</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lentamente progressiva.</li> <li>• Fraqueza que afeta principalmente os flexores dos dedos e da coxa.</li> <li>• Não existem sinais do NMS.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eletromiografia: evidência de miopatia.</li> <li>• O exame clínico não deve mostrar sinais do NMS.</li> </ul>   |
| <b>Amiotrofia monomélica</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais e sintomas focais, predominantemente do NMI, com ocorrência normal em pessoas jovens.</li> <li>• Normalmente envolve um membro superior.</li> <li>• A gravidade dos sintomas pode progredir em alguns anos, embora eles se mantenham limitados ao membro inicialmente envolvido.[49]</li> <li>• Mais frequente nas populações indianas e japonesas.</li> </ul>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A avaliação clínica diferencia essa entidade de ELA.</li> </ul>   |
| <b>Miastenia gravis</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os sintomas variam.</li> <li>• Sintomas oculares (ptose, diplopia, disfunção muscular extraocular) são possíveis.</li> <li>• Sinais de NMS/NMI ausentes.</li> <li>• Pode mimetizar a ELA de início bulbar, caso se manifeste com disfagia, disartria ou diplegia facial.</li> <li>• Músculo da língua fraco, mas sem outras anormalidades à eletromiografia (EMG).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpos contra o receptor da acetilcolina presentes.</li> <li>• O teste do edrofônio (Tensilon) mostra melhora na fraqueza com inibidores de acetilcolinesterase.</li> <li>• A estimulação nervosa repetitiva pode ser anormal em ambas as condições, mas, na ELA, a EMG dos músculos faciais e da língua mostra denervação contínua e crônica.</li> </ul> |
| <b>Fasciculações benignas</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fasciculações focais ou difusas, sem outros sintomas ou sinais neurológicos.[50]</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A eletromiografia mostra somente fasciculações simples, sem nenhuma anormalidade do potencial da unidade motora.</li> </ul>   |

| Doença                              | Sinais/sintomas de diferenciação  | Exames de diferenciação   |
|-------------------------------------|---|---|
| <b>Síndrome pós-poliomielite</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Somente sintomas do NMI.</li> <li>Evolução progressiva lenta.</li> <li>Ocorre nos segmentos inicialmente envolvidos por poliomyelite um longo período após a doença viral inicial.[51]</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>A avaliação clínica diferencia essa entidade de ELA.</li> </ul>  |
| <b>Esclerose lateral primária</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inicialmente, um distúrbio do NMS isolado.</li> <li>Os pacientes podem desenvolver características do NMI ao longo do tempo, transformando-se em ELA dominante no NMS.</li> <li>Fraqueza lentamente progressiva com espasticidade associada.</li> <li>Evolui em um ritmo mais lento em comparação com a ELA.[1] [2]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A avaliação clínica em série fornece dados para diagnóstico. A eletromiografia descarta os sinais de NMI.</li> </ul> |
| <b>Atrofia muscular progressiva</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Distúrbio do NMI isolado.</li> <li>Fraqueza progressiva, atrofia e fasciculação.</li> <li>Alguns pacientes desenvolvem sintomas e sinais do NMS posteriormente durante a evolução da doença, que se transforma em "ELA com predominância de sintomas do NMI".[1]</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliações clínicas em série usadas para diagnóstico.</li> </ul>   |

## Critérios de diagnóstico

### Critérios El Escorial revisados para esclerose lateral amiotrófica (ELA)[52] [53]

Baseados na presença de sinais do neurônio motor superior (NMS) (por avaliação clínica) e sinais do neurônio motor inferior (NMI) (por avaliação clínica, eletrodiagnóstica ou neuropatológica) envolvendo os segmentos craniano, cervical, torácico e lombossacral do neuroeixo, com evolução progressiva ao longo do tempo. Estes são usados principalmente para garantir uma população homogênea nos ensaios clínicos e não são particularmente úteis na prática clínica de rotina.

ELA clinicamente definida:

- Evidência clínica de sinais de NMS e NMI em 3 segmentos do neuroeixo.

ELA provável clinicamente:

- Evidência clínica de sinais de NMS e NMI em pelo menos 2 segmentos do neuroeixo
- Alguns sinais de NMS localizados em sentido rostral aos sinais de NMI.

ELA provável clinicamente com embasamento laboratorial:

- Sinais clínicos de NMS e NMI presentes em 1 segmento
- Ou sinais de NMS presentes em 1 região e sinais de NMI definidos pelos critérios de eletromiografia (denervação aguda com reinervação) presentes em pelo menos 2 regiões, e outros diagnósticos excluídos.

ELA possível clinicamente - critérios necessários para ELA provável clinicamente com embasamento laboratorial não satisfeitos e:

- Sinais clínicos de NMS e NMI presentes em 1 segmento
- Ou somente sinais de NMS encontrados em 2 ou mais regiões
- Ou sinais de NMI encontrados em sentido rostral aos sinais de NMS, e outros diagnósticos excluídos.

ELA clinicamente suspeitada:

- Somente sinais clínicos de NMI ou de NMS em 1 ou mais regiões.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Atualmente, não existe qualquer cura conhecida para esclerose lateral amiotrófica (ELA), de modo que o foco dos cuidados médicos é fornecer tratamento sintomático para todos os pacientes com doença leve a moderada e intervenção paliativa para pacientes com doença grave ou terminal. O riluzol é usado para modificar a evolução da doença e deve ser oferecido aos pacientes no momento do diagnóstico. Não existem evidências para uma resposta diferencial ao tratamento entre pacientes com ELA familiar versus esporádica.[21] O cuidado dos pacientes com ELA é mais bem oferecido em clínicas multidisciplinares, com uma equipe formada por um terapeuta respiratório, um fisioterapeuta e um terapeuta ocupacional, um nutricionista, um especialista em fala e deglutição e um psicólogo. Com essa abordagem, é possível otimizar os cuidados e a sobrevida global.[22] [54] [55] [56] [57] Imunizações, incluindo vacinação contra pneumococos e vacinação contra influenza sazonal anual, são recomendadas em pacientes com ELA, dada a disfunção pulmonar crônica subjacente. Informar os pacientes sobre o diagnóstico e o aconselhamento contínuo sobre prognóstico e problemas no final da vida, com ênfase especial em diretivas antecipadas de vontade, são aspectos extremamente importantes da relação médico-paciente.[58] [59]

### Terapia farmacológica

Todos os pacientes começam a tomar riluzol no momento do diagnóstico.[59] [60] [61] [62] O riluzol prolonga a sobrevida em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), com uma vantagem em potencial em pacientes com início bulbar.[60] 1[B]Evidence O benefício de sobrevida global com riluzol é de aproximadamente 10% e é extremamente comparável ao marco de muitos esquemas paliativos de quimioterapia em câncer. Toxicidade hepática significativa e neutropenia são associadas ao uso de riluzol, mas são raras.[64] Testes da função hepática e hemograma completo devem ser monitorados mensalmente nos primeiros 3 meses e a cada 3 meses depois.[60] [65] Náuseas e letargia são possíveis efeitos adversos do riluzol.[54]

Qualquer outra terapia modificadora da doença é considerada experimental.

### Tratamento sintomático

A ELA é uma doença progressiva do sistema motor e, como tal, produz sintomas relacionados principalmente ao local e ao grau da fraqueza. As necessidades exatas do tratamento quase nunca são idênticas de um paciente para outro e mudarão com o passar do tempo para cada paciente.[66]

- O apoio nutricional e respiratório é fundamental, com a intervenção real necessária dependendo do estado do paciente.
- As pessoas com fraqueza significativa da musculatura bulbar talvez precisem de tratamento para sialorreia, dificuldades de comunicação e secreções.
- Os pacientes com fraqueza nos membros talvez precisem de tratamento para manter a mobilidade, terapia para espasticidade ou aparelhos voltados para manter o funcionamento dos membros superiores.
- As alterações do estado mental que podem precisar de tratamento incluem depressão e ansiedade.

### Princípios gerais do tratamento de disfunção respiratória

Os pacientes com disfunção respiratória leve e moderada podem ser totalmente assintomáticos ou podem ter sintomas que são noturnos ou relacionados a exercícios. Recomenda-se o monitoramento

da capacidade vital forçada (CVF) a cada 3 meses. Como a CVF supina está correlacionada com sintomas de hipoventilação noturna, o monitoramento pode ser considerado, juntamente com a CVF ortostática.[61] A força inspiratória nasal máxima ao fungar (SNIF), como teste alternativo de força dos músculos respiratórios, provou ser útil no monitoramento da função respiratória.[67] Isso pode ser especialmente útil em pacientes com fraqueza bulbar que podem não ser capazes de formar um fecho completo ao redor do bocal para obter CVF. Descobriu-se que a SNIF <40 cm H<sub>2</sub>O está relacionada a hipóxia noturna. Ela também demonstrou maior sensibilidade na predição de mortalidade aos 6 meses quando comparada a CVF <50%. Além disso, a oximetria noturna e/ou o estudo do sono podem fornecer dados sobre hipóxia noturna.[61]

### **Pacientes sintomáticos ou assintomáticos com pelo menos um dos itens a seguir: valores de CVF 30% a 50% do valor predito ou SNIF <40 cm H<sub>2</sub>O, ou oximetria noturna anormal**

A ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) é indicada.[22] [68] [59] Quando a VNIPP é prescrita, a modificação nas configurações de pressão para garantir o máximo conforto costuma ser necessária, assim como a determinação individual da interface mais apropriada (contato entre ventilador e paciente). Medicamentos ansiolíticos, como lorazepam, podem ajudar no processo de ajuste a este tipo de tratamento. A princípio, a VNIPP geralmente é usada à noite, mas pode ser usada até 24 horas por dia com a progressão dos sintomas. O uso bem-sucedido da VNIPP tem tido um efeito positivo na qualidade de vida e na sobrevivência.[61] [69] No entanto, ela não substitui a ventilação invasiva.[70] [71]

### **Hipóxia e hipercapnia com CVF <30% do valor predito**

Quanto àqueles para os quais a ventilação invasiva em longo prazo poderia ser considerada, a traqueostomia e a ventilação por pressão positiva permanente prolongam a vida.[61] [72] [73] A consideração do tratamento deve ser precedida pela análise de diretivas antecipadas de vontade e por uma discussão detalhada sobre o tipo de cuidados necessários para pacientes com ventilação invasiva. Como o cuidado de um paciente com ventilação mecânica permanente requer um alto nível de habilidade, normalmente é necessário colocá-lo em uma instituição asilar. O estresse significativo dos cuidadores é outro fator que dificulta muito o tratamento do paciente em casa. Menos de 10% dos pacientes com ELA consideram a ventilação invasiva. Com a ventilação permanente no local, os pacientes podem sobreviver por um número variável de anos. A ventilação assistida pode ser retirada a qualquer momento mediante solicitação do paciente, embora isso possa ser uma tarefa reconhecidamente difícil. Isso é especialmente válido quando o paciente desenvolve comprometimento cognitivo ou evolui para um estado de encarceramento, ou seja, deixa de expressar suas vontades.[74]

Para quem não consideraria a ventilação invasiva em longo prazo e evoluiu para esse grau de gravidade da disfunção respiratória, o tratamento consiste em cuidados paliativos. Esse tratamento tem o objetivo de fornecer conforto, com ênfase especial em diminuir a ansiedade relacionada à falta de ar e diminuir as secreções mucosas espessas.[57] Para aliviar a ansiedade causada pela falta de ar, opiáceos e/ou benzodiazepínicos devem ser empregados.[54] [75]

### **Disfagia sintomática leve a moderada com leve perda de peso (<10%)**

A primeira etapa é a modificação da dieta. Um nutricionista deve ser envolvido para sugerir substituições nutricionais adequadas. A modificação da dieta geralmente é eficaz na manutenção do peso apenas por um período variável de tempo, após o qual outras opções devem ser discutidas.

## Disfagia sintomática moderada com perda de peso significativa (>10%)

Em pacientes que não conseguem manter um peso estável, a colocação do tubo de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) deve ser sugerida. A colocação do tubo de GEP deve ser discutida como parte da tomada de decisões relacionadas aos cuidados em longo prazo. A nutrição pelo tubo de GEP permite a estabilização do peso e, no geral, pode ter um impacto benéfico na sobrevivência.[22] [59] [61] Ela tem um impacto incerto na qualidade de vida do paciente com base nos dados atuais.[61] [76] A cirurgia deve ser considerada antes que a CVF fique abaixo de 50% do valor predito para reduzir os riscos de morbidade perioperatória associados à disfunção respiratória, mesmo se, no momento, o paciente não tiver disfagia significativa.[61] [77] Se o tubo de GEP for colocado antes dos sintomas aparecerem, os pacientes serão incentivados a manter a ingestão oral conforme tolerada, enquanto o tubo de GEP é apenas lavado com soro fisiológico normal diariamente para manter a patência. Mesmo com alimentação pelo tubo de GEP, as precauções contra aspiração devem ser mantidas.

O estudo ProGas, que analisou o momento ideal da gastrostomia e o método de inserção em termos de segurança e desfechos clínicos, revelou que a GEP, a gastrostomia radiológica percutânea (GRP) e a gastrostomia peroral guiada por imagem (GPI) foram igualmente seguras em relação a sobrevivência e complicações de procedimento, com a GPI e a GRP permitindo a inserção em indivíduos com insuficiência respiratória mais avançada. Descobriu-se que os tubos de GRP apresentam alta taxa de bloqueio, vazamento e necessidade de serem substituídos nos meses após a inserção. Os resultados também sugeriram que a gastrostomia precoce, antes de uma perda de peso substancial (>5%), pode ser benéfica.[78]

## Disartria

A maioria, mas não todos os pacientes com ELA, apresenta disartria significativa que evolui para anartria. A fonoterapia geralmente não é uma intervenção eficaz, de modo que a intervenção mais efetiva consiste em achar estratégias de comunicação apropriadas para substituir a fala normal. Isso pode incluir a escrita e o uso de diversos aparelhos de comunicação que podem ser ativados com movimentos da mão, movimentos faciais, piscadas ou qualquer movimento que um determinado paciente tenha à disposição.[54] Como a mobilidade também é um atributo que muda progressivamente, o monitoramento rígido é necessário para manter uma habilidade de comunicação efetiva.

## Sialorreia

Os pacientes com disfagia normalmente apresentam sialorreia por causa da incapacidade de engolir a saliva. Os tratamentos sintomáticos geralmente consistem em medicamentos anticolinérgicos, como hidrobrometo de hiosciamina, amitriptilina, atropina ou glicopirrônio. Em pacientes com sialorreia refratária, a toxina botulínica do tipo B pode ser considerada.[54] Se injetada em cada glândula parótida e submandibular, ela pode interromper a liberação da saliva; no entanto, a localização das injeções é variável e a resposta às injeções de toxina botulínica também é variável. Quando efetivas, injeções repetidas geralmente são necessárias em intervalos de aproximadamente 3 meses. O benefício máximo geralmente é obtido em 4 semanas.[79] A radioterapia de dose baixa também pode ser efetiva em pacientes com sialorreia clinicamente refratária.[54] Pode diminuir a secreção da saliva por até 6 meses.[54] [79] [80]



## Dificuldade com secreções mucosas

A redução do volume e da intensidade da tosse pode resultar na incapacidade de expelir secreções mucosas. Aparelhos que ajudam a tossir podem ser muito úteis;<sup>[61]</sup> a carbocisteína é um mucolítico que pode fluidificar o muco, facilitando sua limpeza.<sup>[81]</sup> Ocasionalmente, os pacientes podem optar por serem submetidos à traqueostomia para permitir a aspiração mais completa das vias aéreas, mas essa etapa é incomum.

## Afeto pseudobulbar

Ocasionalmente, os pacientes com sinais significativos do neurônio motor superior bulbar também apresentarão afeto pseudobulbar, manifestado por riso ou choro inapropriado ou em excesso. Normalmente, a explicação da etiologia desses sintomas e a tranquilização são suficientes para que os pacientes saibam lidar com esse sintoma. A combinação de dextrometorfano e quinidina tem sido eficaz no controle do afeto pseudobulbar e é bem tolerada.<sup>[82]</sup> A amitriptilina também pode ser útil.

## Fisioterapia para fraqueza muscular

O objetivo é manter a elasticidade do músculo e a amplitude de movimento da articulação para evitar contraturas e determinar o nível da colocação de órteses e a necessidade de aparelhos de deambulação. Esses aparelhos incluem órteses tornozelo-pé, colares cervicais (fraqueza no pescoço), bengalas, andadores e cadeiras de rodas. Para todos esses tipos, diversos modelos estão disponíveis, e a escolha deve ser feita por um profissional experiente.

O declínio funcional é uma característica inevitável dessa doença, de modo que avaliações em série feitas por fisioterapeutas serão necessárias durante toda a evolução da doença. Programas de exercícios personalizados de intensidade moderada são considerados seguros em pacientes no estágio inicial da doença.<sup>[83]</sup> <sup>[84]</sup>

## Terapia ocupacional para fraqueza muscular

O objetivo é avaliar as necessidades do paciente para dar suporte a sua independência na realização de atividades da vida diária e ajudar nos cuidados dos pacientes com doença avançada. Estão incluídos, por exemplo, aparelhos para ajudar na transferência de e para uma cadeira de rodas (por exemplo, trilhos de leito e guindaste Hoyer) e a adaptação do ambiente (por exemplo, rampas, cadeira de banho, comadre, leito hospitalar, modificação de teclados, utensílios).

Avaliações em série de terapeutas ocupacionais serão necessárias à medida que a doença evolui para definir as necessidades do paciente em momentos diferentes.

## Terapia para pacientes totalmente paralisados

Os objetivos do tratamento visam manter a integridade da pele e o conforto. Leitos motorizados e colchões de água e ar podem diminuir a pressão e variar os locais de contato com a pele, evitando úlceras por pressão e ajudando a fornecer controle adequado da dor.<sup>[85]</sup>

## Espasmos musculares e espasticidade

Os espasmos musculares geralmente são um reflexo da espasticidade e são tratados com exercícios e medicamentos antiespasmódicos. Eles incluem principalmente lioresal e tizanidina, embora os benzodiazepínicos ocasionalmente possam ser úteis.<sup>[54]</sup> <sup>[86]</sup>

## Depressão e insônia

Os sintomas de depressão devem ser procurados em cada consulta do paciente. A incidência de depressão em ELA não é bem estudada, mas pode ser maior que na população em geral, especialmente na doença avançada.[87] A depressão normalmente é bem tratada farmacologicamente com os mesmos medicamentos usados na depressão endógena.[54]

## Comprometimento cognitivo e comportamental

Os pacientes podem apresentar comprometimento cognitivo e comportamental associado. Alguns podem apresentar demência frontotemporal de acordo com os critérios Neary (diretrizes de consenso para o diagnóstico clínico de demência frontotemporal)[3] [4] que pode aparecer antes do início dos sintomas da doença do neurônio motor ou pode ficar evidente posteriormente na evolução da doença. O rastreamento de disfunções comportamentais, cognitivas e de linguagem deve ser considerado em pacientes com ELA.[22] [54]

## Cuidados no final da vida

A consulta das diretivas antecipadas de vontade do paciente deve ser feita antes da discussão sobre hospice e tratamento paliativo na fase terminal.[54] [57] [58] As diretivas antecipadas de vontade e os desejos quanto aos cuidados terminais devem ser discutidos com o paciente assim que possível e bem antes que os cuidados terminais sejam realmente necessários. Nesse momento, a equipe de cuidados deve envolver o médico especializado em cuidados paliativos, o especialista em psicologia e a equipe dos cuidados terminais. O objetivo dos cuidados paliativos é fornecer conforto para o paciente terminal.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Em curso   |            | ( resumo )   |
|--|------------|--|
| todos os pacientes                               |            |  |
| ■ com sintomas respiratórios                     | 1a<br>mais | riluzol + cuidados de suporte<br>ventilação não invasiva com dois níveis de pressão positiva (BiPAP) ou ventilação invasiva crônica ou cuidados paliativos |
| ■ com dificuldade para expelir secreções mucosas | mais       | carbocisteína ± tratamento respiratório de suporte   |
| ■ com disfagia e perda de peso                   | mais       | modificação da dieta ou tubo de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP)  |
| ■ com disartria                                  | mais       | métodos de comunicação alternativos  |
| ■ com sialorreia                                 | mais       | farmacoterapia ou radioterapia   |
| ■ com fraqueza muscular                          | mais       | fisioterapia e terapia ocupacional ou tratamento paliativo   |

| Em curso |                        | ( resumo ) |                                      |
|----------|------------------------|------------|--------------------------------------|
| .....■   | com espasticidade      | mais       | músculos esqueléticos + fisioterapia |
| .....■   | com depressão          | mais       | terapia com antidepressivos          |
| .....■   | com afeto pseudobulbar | mais       | tranquilização ± farmacoterapia      |

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### todos os pacientes

todos os pacientes

1a

**riluzol + cuidados de suporte**

#### Opções primárias

» **riluzole**: 50 mg por via oral duas vezes ao dia

» O riluzol prolonga a sobrevida em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), com uma vantagem em potencial em pacientes com início bulbar.<sup>1</sup> [B]Evidence

» Considerado para todos os pacientes diagnosticados com ELA no momento do diagnóstico.<sup>[61] [60] [63] [88]</sup>

» Testes da função hepática monitorados mensalmente nos primeiros 3 meses e depois a cada 3 meses;<sup>[65]</sup> neutropenia também pode ocorrer, mas é raro.<sup>[64]</sup>

» Os cuidados de suporte incluem aconselhamento contínuo sobre prognóstico e problemas no final da vida, com ênfase especial em diretivas antecipadas de vontade. Esses são aspectos extremamente importantes da relação médico-paciente.<sup>[58]</sup>

■ com sintomas respiratórios

mais

**ventilação não invasiva com dois níveis de pressão positiva (BiPAP) ou ventilação invasiva crônica ou cuidados paliativos**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **cuidados paliativos**

-e-

» **sulfato de morfina**: 2-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 2-6 horas quando necessário

#### Opções secundárias

» **cuidados paliativos**

--E--

» **lorazepam**: 0.5 a 2 mg por via oral/intravenosa a cada 4-8 horas quando necessário, máximo de 10 mg/dia

## Em curso

-ou-

» **midazolam**: 0.5 a 4 mg por via intravenosa ao longo de 15 minutos, pode-se repetir a dose a cada 10-15 minutos até obter o efeito desejado, máximo de 10 mg/dia Reservado para dispneia grave.

» Para pacientes com capacidade vital forçada (CVF) de 30% a 50% do predito, ou força inspiratória nasal máxima ao fungar (SNIF) <40 cm H<sub>2</sub>O, ou oximetria noturna anormal, o tratamento com ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP), como BiPAP, é recomendado. A BiPAP geralmente é usada a princípio à noite, mas pode ser usada até 24 horas por dia com a progressão dos sintomas. O uso da ventilação não invasiva tem tido um efeito positivo na qualidade de vida e na sobrevivência.[61] [69] No entanto, ela não substitui a ventilação invasiva.[70] [71]

» Os pacientes com dispneia grave (por exemplo, CVF <30% do predito; com hipóxia e hipercapnia) não bem tratados com VNIPP podem optar pela ventilação invasiva crônica. Quanto àqueles para os quais a ventilação invasiva em longo prazo poderia ser considerada, a traqueostomia e a ventilação por pressão positiva permanente prolongam a vida.[61] [72] [73]

» Se houver interesse em ventilação invasiva em longo prazo, os pacientes devem se submeter à traqueostomia antes de ter insuficiência respiratória aguda, provavelmente quando precisarem de VNIPP durante a maioria do tempo em que caminham.[72]

» Muitos pacientes não optam pela ventilação invasiva, e os cuidados paliativos são a modalidade recomendada neste estágio.

» Os cuidados paliativos têm o objetivo de fornecer conforto, com ênfase especial em diminuir a ansiedade relacionada à falta de ar e diminuir as secreções mucosas espessas.[57] Para aliviar a ansiedade causada pela falta de ar, opiáceos e/ou benzodiazepínicos devem ser empregados.[54] [75]

■ com dificuldade para expelir secreções mucosas

mais

**carbocisteína ± tratamento respiratório de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

## Em curso

..... ■ com disfagia e perda de peso

mais

» **carbocisteína:** 2.25 g/dia por via oral administrados em doses fracionadas inicialmente, reduzir para 1.5 g/dia à medida que o quadro clínico melhorar

» O aumento no consumo de líquidos e o uso de um umidificador de ar podem ajudar.

» Os aparelhos provocadores de tosse se mostram úteis em alguns pacientes.[61] A tosse é aumentada por aparelhos mecânicos de insuflação/exsuflação. Ciclo(s) curto(s) que consistem em insuflação do pulmão com pressões positivas (40 cm H<sub>2</sub>O) seguida pela rápida expiração induzida por pressões negativas (-40 cm H<sub>2</sub>O) desencadeiam uma tosse eficiente.

» A carbocisteína é um mucolítico que fluidifica o muco, o que facilita sua limpeza.[81]

#### **modificação da dieta ou tubo de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os sintomas relatados com frequência incluem sufocamento, prolongamento do tempo de refeição e mudanças na dieta devido à maior dificuldade para engolir.

» Para esses sintomas, a modificação dietética sob o cuidado de um nutrólogo ou nutricionista pode estabilizar o peso do paciente por um período variável de tempo.[89]

» Em pacientes com significativa perda de peso (>10%), a nutrição pelo tubo de GEP permite a estabilização do peso e, no geral, pode ter um impacto benéfico na sobrevida.[22] [59] [61] Ela tem um impacto incerto na qualidade de vida do paciente com base nos dados atuais.[61] [76]

» A colocação do tubo de GEP deve ser discutida como parte da tomada de decisões relacionadas aos cuidados de longo prazo, deve ser considerada quando a modificação alimentar não é suficiente para manter um peso estável e também deve ser considerada quando a CVF diminuir para 50% do valor predito, mesmo sem disfagia significativa, para reduzir os riscos de morbidade perioperatória associada à disfunção respiratória.[61] [77]

» O estudo ProGas, que analisou o momento ideal da gastrostomia e o método de inserção em termos de segurança e desfechos clínicos,

## Em curso

## ■ com disartria

mais

revelou que a GEP, a gastrostomia radiológica percutânea (GRP) e a gastrostomia peroral guiada por imagem (GPI) foram igualmente seguras em relação a sobrevida e complicações de procedimento, com a GPI e a GRP permitindo a inserção em indivíduos com insuficiência respiratória mais avançada. Descobriu-se que os tubos de GRP apresentam alta taxa de bloqueio, vazamento e necessidade de serem substituídos nos meses após a inserção. Os resultados também sugeriram que a gastrostomia precoce, antes de uma perda de peso substancial (>5%), pode ser benéfica.[78]

**métodos de comunicação alternativos**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes devem passar por avaliações seriadas da fala. Técnicas de comunicação alternativas devem ser adaptadas de acordo com a capacidade de cada paciente para proporcionar um meio de expressão. Os exemplos incluem escrever com papel e caneta, aparelhos de aumento de voz e dispositivos computadorizados com controle manual ou ocular.[54]

## ■ com sialorreia

mais

**farmacoterapia ou radioterapia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **hiosciamina**: (0.125 mg/5 mL) 0.125 a 0.25 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 1.5 mg/dia

**OU**

» **amitriptilina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 75 mg/dia

**OU**

» **atropina**: 0.4 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário

**OU**

» **brometo de glicopirrônio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**Opções secundárias**



## Em curso

» **toxina botulínica tipo B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções medicamentosas incluem anticolinérgicos ou toxina botulínica tipo B.

» Os anticolinérgicos diminuem as secreções faríngeas e devem ser ajustados para fornecer conforto.

» A toxina botulínica tipo B pode diminuir a secreção da saliva por até 3 meses.[54] [79] [80] [90] Um ensaio clínico de toxina botulínica injetada nas glândulas salivares (dividida entre glândulas submandibulares e parótidas bilaterais) é indicado em pacientes que não toleram efeitos adversos anticolinérgicos ou para quem o medicamento anticolinérgico não atinge o benefício sintomático apropriado. Raramente, os efeitos adversos podem incluir agravamento da disfagia, dor cervical e distúrbio da fala. Os efeitos adversos mais graves incluem dispneia com comprometimento respiratório.[91] Pode ser repetido em 3 a 6 meses. O benefício máximo geralmente é obtido em 4 semanas.[79]

» Radioterapia de dose baixa nas glândulas salivares pode ser eficaz em pacientes com sialorreia clinicamente refratária.[54] Pode diminuir a secreção da saliva por até 6 meses.[54] [79] [80] Uma única dose de 7 Gy a 12.5 Gy nas glândulas salivares pode ser eficaz em pacientes com sialorreia refratária. Os efeitos adversos podem incluir faringite, náuseas, eritema e xerostomia persistente.[54] [79]

■ com fraqueza muscular

mais

#### **fisioterapia e terapia ocupacional ou tratamento paliativo**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A fisioterapia é administrada para manter a elasticidade do músculo e a amplitude de movimentos da articulação para evitar contraturas. Programas de exercícios personalizados de intensidade moderada são considerados seguros em pacientes no estágio inicial da doença.[83] [84]

» Órtese tornozelo-pé, coletes, bengalas, andadores e cadeiras de rodas provavelmente serão necessários em vários estágios da deficiência funcional.

## Em curso

## ■ com espasticidade

mais

- » A terapia ocupacional fornece serviços, aparelhos e exercícios para manter o funcionamento dos membros superiores.
- » Alterações em casa podem facilitar a realização de atividades da vida diária e resultam no prolongamento da independência.
- » Em pacientes com fraqueza generalizada grave, o tratamento paliativo deve ser considerado. O conforto pode ser proporcionado mantendo-se a integridade da pele, com mudanças frequentes de posição, e aliviando a dor com meios farmacológicos e não farmacológicos.[85] Isso é possível com o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), não narcóticos ou opioides e relaxantes musculares.[68]

**músculos esqueléticos + fisioterapia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

- » **baclofeno**: 5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dose a cada 3 dias de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dia

**OU**

- » **tizanidina**: 4 mg por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 2-4 mg/dose a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia

- » Os relaxantes musculares baclofeno e tizanidina são moderadamente eficazes para o tratamento de espasticidade.[86]

- » A fisioterapia visa reduzir o tônus muscular, manter a amplitude de movimentos e a mobilidade e aumentar o conforto. As modalidades incluem exercícios de fortalecimento, alongamento e postura. Programas de exercícios personalizados de intensidade moderada são considerados seguros em pacientes no estágio inicial da doença.[83] [84] A terapia para manter a amplitude de movimentos passiva ou ativamente reduzirá o tônus tão efetivamente quanto a terapia farmacológica, mas é demorada e normalmente requer a ajuda de membros da família ou terapeutas para a realização de movimentos passivos.

## ■ com depressão

mais

**terapia com antidepressivos**

## Em curso

■ com afeto pseudobulbar

mais

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Sintomas de depressão devem ser procurados em cada consulta do paciente. A incidência de depressão em ELA não é bem estudada, mas pode ser maior que na população em geral, especialmente na doença avançada.[87]

» A depressão normalmente é bem tratada farmacologicamente com os mesmos medicamentos usados na depressão endógena.[54]

#### tranquilização ± farmacoterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **dextrometorfano/quinidina**: 20 mg/10 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, seguidos por 20 mg/10 mg duas vezes ao dia daí em diante

#### OU

» **amitriptilina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, ajustar a dose até obter alívio sintomático, máximo de 75 mg/dia

» Ocasionalmente, os pacientes com sinais significativos do neurônio motor superior bulbar também apresentarão afeto pseudobulbar, manifestado por riso ou choro inapropriado ou em excesso.

» Normalmente, a explicação da etiologia desses sintomas e a tranquilização são suficientes para que os pacientes saibam lidar com esse problema.

» A combinação de dextrometorfano/quinidina tem sido eficaz no controle do afeto pseudobulbar e é bem tolerada.[82] A amitriptilina também pode ser útil.

## Novidades

### Filme solúvel oral de riluzol

Uma formulação de filme solúvel oral de riluzol recebeu a designação de medicamento órfão da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da ELA. Esta nova formulação fornecerá uma opção para pacientes que têm dificuldade de deglutição. Espera-se que esteja disponível comercialmente em 2019.

### Edaravone

O edaravone é um varredor de radicais livres que demonstrou exercer efeitos neuroprotetores por meio da redução do estresse oxidativo nos neurônios motores. Foi aprovado pela FDA dos EUA para uso em todos os pacientes com ELA. A aprovação da FDA foi baseada em um ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3 no qual se observou um atraso no declínio funcional de 2 pontos no Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) em um subconjunto de pacientes com ELA.<sup>[92]</sup> O efeito do edaravone na sobrevida não foi avaliado no estudo. O esquema de tratamento para o edaravone é muito intenso, com uma infusão intravenosa necessária por 14 dias inicialmente, seguida por infusões por mais 10 dias consecutivos ao mês como terapia de manutenção. Como a fase de tratamento no estudo de fase 3 durou 24 meses, não há dados sobre eficácia e segurança em longo prazo disponíveis e mais estudos são necessários para a obtenção dessas informações. É o primeiro tratamento para ELA a ser aprovado pela FDA em mais de 20 anos, e está disponível para pacientes nos EUA. O edaravone também é aprovado para tratamento de ELA no Japão e na Coreia do Sul. Ele recebeu a designação de medicamento órfão na Europa.

### Ozanezumab

O ozanezumabe (também conhecido como GSK 1223249) é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente a uma proteína transmembrana, Nogo-A (um inibidor do crescimento de neuritos associado à mielina), e antagoniza sua função biológica, permitindo a recuperação funcional do neurônio. Um ensaio clínico de fase 3 está em andamento. [\[ClinicalTrials.gov\]](https://clinicaltrials.gov)

### Arimoclomol

Um coindutor da proteína de choque térmico que reduz os agregados proteicos em vários modelos e que ocorre em altas concentrações no sistema nervoso central. Estudos de fase 2 mostraram que ele é bem tolerado em humanos. Ensaio adicional em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) familiar estão em andamento. [\[ClinicalTrials.gov\]](https://clinicaltrials.gov)

### Mexiletina

A mexiletina é um bloqueador dos canais de cálcio uso-dependente que tem mostrado efeitos neuroprotetores nos neurônios, principalmente por bloquear a hiperexcitabilidade e excitotoxicidade neuronais. Um ensaio clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com o objetivo de determinar a segurança e a tolerância do medicamento em pacientes com ELA foi finalizado. A mexiletina foi considerada segura e bem tolerada pelos participantes do estudo; além disso, o medicamento apresentou um impacto positivo significativo nas câibras musculares.<sup>[93]</sup> Mais estudos estão sendo considerados. [\[ClinicalTrials.gov\]](https://clinicaltrials.gov)

### NP001

O NP001 é clorito de sódio purificado que, por meio de seu mecanismo proposto de ação direcionado para os macrófagos inflamatórios, que normaliza alguns marcadores inflamatórios anormais, pode ter um impacto na progressão de ELA. Resultados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de fase 2 que avalia a eficácia, a segurança e a tolerância do NP001 não atingiram seu endpoint primário.

No entanto, a análise das respostas sugere um possível benefício do medicamento, e estudos adicionais estão sendo considerados. [ClinicalTrials.gov]

## Acetil-L-carnitina

Um estudo de fase 2 em pacientes com ELA definida/provável comparou acetil-L-carnitina com placebo.[94] Os resultados sugerem um possível benefício do tratamento, conforme refletido pela mudança na ALSFRS. Um estudo de fase 3 mais amplo está sendo planejado. [ClinicalTrials.gov]

## Marca-passo diafragmático

Em um estudo aberto de pacientes com ELA, um sistema de marca-passo diafragmático foi testado e pareceu ser seguro, com resultados sugerindo um possível efeito benéfico. Após a realização desse estudo, a FDA dos EUA aprovou o uso deste dispositivo de acordo com o programa Humanitarian Device Exemption (HDE). No entanto, ensaios clínicos randomizados e controlados do mesmo sistema de marca-passo diafragmático no Reino Unido e na França demonstraram menor sobrevida para pacientes usando marca-passo diafragmático.[95] [96]

## Células-tronco

Um ensaio clínico de fase 1 de células-tronco neurais derivadas de uma medula espinhal humana implantadas no corno ventral tanto da coluna cervical quanto da coluna lombar foi concluído em pacientes com ELA. O estudo mostrou que injeções podem ser realizadas com segurança. Um estudo de fase 2 está em andamento. Realizaram-se estudos sobre injeções periféricas e intratecais de células estromais mesenquimais derivadas da medula óssea de adultos tratados desenvolvidas para produzir uma variedade de fatores neurotróficos. Os resultados de um pequeno estudo adicional realizado em Israel sugerem que o procedimento é seguro; mais ensaios clínicos estão sendo planejados nos EUA. [ClinicalTrials.gov] Uma revisão sistemática concluiu que há falta de evidências de alta qualidade para recomendar terapias baseadas em células-tronco e que são necessários estudos adicionais.[97]

## Masitinibe

O masitinibe, um agente anti-inflamatório direcionado aos mastócitos e macrófagos, está sendo investigado em um estudo de fase 3. O desfecho primário no estudo foi a redução no declínio funcional (ALSFRS-R).[98] Os resultados dos ensaios completos não estão disponíveis atualmente.

## Ibudilaste

O ibudilaste é uma fosfodiesterase oral de moléculas pequenas e um inibidor do fator inibidor da migração de macrófagos, que suprime citocinas pró-inflamatórias e promove fatores neurotróficos. Foi avaliado em um estudo de fase 2 na ELA,[99] mas os resultados completos ainda não foram publicados.

## AMX0035

O AMX0035 é uma combinação de duas moléculas pequenas, fenilbutirato de sódio e ácido tauroursodesoxicólico, que demonstrou eficácia em modelos celulares e animais de ELA. Um estudo de fase 2 nos EUA está em andamento para avaliar a segurança e a eficácia do AMX0035 em pessoas com ELA. [ClinicalTrials.gov. AMX0035 in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (CENTAUR): NCT03127514. <http://clinicaltrials.gov>]

## Ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA)

Modelos in vivo e in vitro de ELA mostraram que o TUDCA apresenta efeitos antioxidantes, antiapoptóticos e neuroprotetores no sistema nervoso central. O efeito da adição de TUDCA ao riluzol em pacientes com ELA está atualmente sendo investigado em um estudo europeu avaliando a segurança e a eficácia do TUDCA. [ClinicalTrials.gov. Efficacy and Tolerability of Tauroursodeoxycholic Acid in Amyotrophic Lateral Sclerosis (TUDCA-ALS): NCT00877604. <http://clinicaltrials.gov>]

## BIIB067

O BIIB067 é um medicamento em investigação que reduz os níveis da proteína anormal dismutase do superóxido 1 (SOD1) por ligação ao RNAm de SOD1 (terapia antissenso) em algumas pessoas com o subtipo de ELA familiar. No momento, um estudo de fase 1 está em andamento para investigar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de BIIB067 em adultos com ELA.<sup>[100]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

O monitoramento do declínio respiratório (capacidade vital forçada) é recomendado a cada 3 meses. O monitoramento do déficit nutricional (medida do peso) deve ser feito em cada consulta clínica. Em pacientes que tomam riluzol, o monitoramento de hepatotoxicidade (testes de função hepática) e neutropenia (hemograma completo) deve ser feito todo mês nos primeiros 3 meses e a cada 3 meses depois.

### Instruções ao paciente

Os pacientes são aconselhados a manter o estado nutricional. Exercícios aeróbios moderados e alongamentos para evitar contraturas são recomendados. Os pacientes são instruídos a procurar avaliação médica imediata com sintomas de disfunção respiratória grave, especialmente quando associada à febre.

Informações online de fontes recomendadas podem ser úteis para os pacientes. [[Motor Neurone Disease Association](#)] [[MND Scotland](#)]

## Complicações

| Complicações  | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| <b>insuficiência respiratória</b>   | <b>variável</b>     | <b>alta</b>   |
| A insuficiência respiratória é uma consequência inevitável de esclerose lateral amiotrófica (ELA). Os sintomas iniciais podem ser tratados efetivamente com ventilação não invasiva, embora a insuficiência respiratória grave em estágio terminal exija traqueostomia, com ventilação assistida permanente, ou cuidados paliativos.                                    |                     |               |
| <b>deficit nutricional</b>  | <b>variável</b>     | <b>média</b>  |
| Deve-se fazer todo esforço possível para garantir que os pacientes com ELA recebam nutrição adequada durante a evolução da doença. Um paciente bem cuidado não terá deficiência nutricional.  |                     |               |
| <b>pneumonia por aspiração</b>  | <b>variável</b>     | <b>média</b>  |
| Em pacientes com disfagia e dificuldade de manutenção das vias aéreas, sufocamento e pneumonia por aspiração podem se desenvolver em qualquer momento. O risco de pneumonia por aspiração persiste em pacientes alimentados por sonda; assim, é necessário manter as precauções contra aspiração após a colocação do tubo de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP). |                     |               |



| Complicações  | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| <b>hepatotoxicidade relacionada ao riluzol</b>  | <b>variável</b>     | <b>baixa</b>  |
| Existe o risco de hepatotoxicidade associada ao uso de riluzol; no entanto, com monitoramento rigoroso dos testes de função hepática, esse efeito adverso pode ser evitado. O medicamento deverá ser descontinuado se houver um aumento persistente nos testes de função hepática, ou com alanina aminotransferase (ALT) sendo 5 vezes maior que os limites máximos normais. <a href="#">[65]</a> |                     |               |
| <b>neutropenia relacionada ao riluzol</b>   | <b>variável</b>     | <b>baixa</b>  |
| Existe o risco de neutropenia associada ao uso de riluzol. O monitoramento rigoroso do hemograma completo todo mês pelos primeiros 3 meses e a cada 3 meses depois é necessário durante o tratamento. O medicamento deverá ser descontinuado se a neutropenia for identificada. <a href="#">[64]</a>  |                     |               |

## Prognóstico

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) tem uma evolução progressiva sem intervalos de remissões, recidivas ou estabilização, causando deficiência progressiva e, por fim, morte. A doença varia muito entre os indivíduos afetados em termos de quadro clínico e curso temporal. A sobrevida mediana é de 3 a 5 anos, mas a sobrevida de até 10 anos ou mais (embora seja rara, ocorrendo em aproximadamente 10% a 20% dos casos) tem sido relatada.[\[101\]](#) [\[102\]](#)

### Fatores de prognóstico

Os fatores prognósticos associados ao impacto positivo na sobrevida incluem:

- Tratamento com ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP)[\[102\]](#)
- Nutrição enteral[\[76\]](#)
- Idade mais jovem no diagnóstico
- Início nos membros[\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#)
- Capacidade vital forçada (CVF) inicial de >75% (sobrevida mediana de 5 anos).[\[105\]](#)

Os fatores prognósticos associados ao pior desfecho incluem:

- Idade avançada no diagnóstico
- Início bulbar
- Comorbidade com demência frontotemporal
- CVF inicial de <75%.

A taxa de progressão dos sintomas é considerada um fator prognóstico independente.[\[102\]](#)

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Motor neurone disease: assessment and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases

**Publicado por:** European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

**Última publicação em:**  
2010

### Internacional

#### El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

**Publicado por:** World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases

**Última publicação em:**  
2000

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Motor neurone disease: assessment and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence source

**Última publicação em:**  
2016

#### EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases

**Publicado por:** European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

**Última publicação em:**  
2010

#### Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines

**Publicado por:** European ALS Consortium Working Group

**Última publicação em:**  
2007

## América do Norte

### Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment

**Publicado por:** American Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2009

### Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies

**Publicado por:** American Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2009

## Recursos online

1. [US National Library of Medicine: amyotrophic lateral sclerosis](#) (*external link*)
2. [ClinicalTrials.gov](#) (*external link*)
3. [ClinicalTrials.gov. AMX0035 in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis \(CENTAUR\): NCT03127514. http://clinicaltrials.gov](#) (*external link*)
4. [ClinicalTrials.gov. Efficacy and Tolerability of Tauroursodeoxycholic Acid in Amyotrophic Lateral Sclerosis \(TUDCA-ALS\): NCT00877604. http://clinicaltrials.gov](#) (*external link*)
5. [Motor Neurone Disease Association](#) (*external link*)
6. [MND Scotland](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Melhora da sobrevida, índices de alteração do estado funcional e força muscular: existem evidências de qualidade moderada, de um ensaio clínico controlado de 155 pacientes ambulatoriais com esclerose lateral amiotrófica (ELA), de que o riluzol estava associado a uma taxa de sobrevida de 1 ano de 73% em pacientes com a doença de início bulbar em comparação com 35% com placebo, e 74% nas pessoas com doença de início nos membros em comparação com 64% com placebo. O riluzol também foi associado ao alentecimento da progressão da doença e a uma deterioração significativamente mais lenta na força muscular em comparação com o placebo em 12 meses.[\[63\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

## Artigos principais

- Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1:293-299. [Resumo](#)
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review). Neurology. 2009;73:1227-1233. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). Neurology. 2009;73:1218-1226. [Errata in: Neurology. 2009;73:2134; Neurology. 2010;74:781.] [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. Neurology. 2006;66:647-653. [Resumo](#)
2. Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, et al. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. Arch Neurol. 2007;64:232-236. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998;51:1546-1554. [Resumo](#)
4. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. Lancet Neurol. 2005;4:771-780. [Resumo](#)
5. Beck M, Giess R, Magnus T, et al. Progressive sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:68-70. [Resumo](#)
6. Shimizu T, Kawata A, Kato S, et al. Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. Neurology. 2000;54:1534-1537. [Resumo](#)
7. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. J Neurol Sci. 2001;191:3-9. [Resumo](#)
8. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. Neurology. 2007;68:1002-1007. [Resumo](#)
9. Lin CL, Bristol LA, Jin L, et al. Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. Neuron. 1998;20:589-602. [Resumo](#)

10. Kawahara Y, Ito K, Sun H, et al. Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature*. 2004;427:801. [Resumo](#)
11. Rockenstein E, Crews L, Masliah E. Transgenic animal models of neurodegenerative diseases and their application to treatment development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59:1093-1102. [Resumo](#)
12. Okado-Matsumoto A, Fridovich, I. Amyotrophic lateral sclerosis: a proposed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:9010-9014. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Urushitani M, Kurisu J, Tsukita K, et al. Proteasomal inhibition by misfolded mutant superoxide dismutase 1 induces selective motor neuron death in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2002;83:1030-1042. [Resumo](#)
14. Rakhit R, Cunningham P, Furtos-Matei A, et al. Oxidation-induced misfolding and aggregation of superoxide dismutase and its implications for amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem*. 2002;277:47551-47556. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Lipton SA, Gu Z, Nakamura T. Inflammatory mediators leading to protein misfolding and uncompetitive/fast off-rate drug therapy for neurodegenerative disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2007;82:1-27. [Resumo](#)
16. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362:59-62. [Resumo](#)
17. Borchelt DR. Amyotrophic lateral sclerosis - are microglia killing motor neurons? *N Engl J Med*. 2006;355:1611-1613. [Resumo](#)
18. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2005;58:495-505. [Resumo](#)
19. Lin H, Schlaepfer WW. Role of neurofilament aggregation in motor neuron disease. *Ann Neurol*. 2006;60:399-406. [Resumo](#)
20. van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084-2098. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Benatar M, Kurent J, Moore DH. Treatment for familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006153. [Resumo](#)
22. Lee CN. Reviewing evidences on the management of patients with motor neuron disease. *Hong Kong Med J*. 2012;18:48-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Andersen PM, Sims KB, Xin WW, et al. Sixteen novel mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene in amyotrophic lateral sclerosis: a decade of discoveries, defects and disputes. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003;4:62-73. [Resumo](#)
24. Rowland LP. Hereditary and acquired motor neuron diseases. In: Rowland LP, ed. *Merritt's Neurology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000:708-714.



25. Pablo J, Banack SA, Cox PA, et al. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:216-225. [Resumo](#)
26. Kuzuhara S. Revisit to Kii ALS - the innovated concept of ALS-Parkinsonism-dementia complex, clinicopathological features, epidemiology and etiology. *Brain Nerve*. 2007;59:1065-1074. [Resumo](#)
27. Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, et al. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology*. 2005;64:32-37. [Resumo](#)
28. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, et al. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology*. 2005;64:241-245. [Resumo](#)
29. Chio A, Benzi G, Dossena M, et al. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*. 2005;128:472-476. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, et al. Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 1999;18:194-202. [Resumo](#)
31. Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT Jr, et al. Population-based case control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Epidemiol*. 2000;151:156-163. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Alonso A, Logroscino G, Hernán MA. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1249-1252. [Resumo](#)
33. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*. 2009;73:1693-1698. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:1076-1088. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, et al. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*. 2002;13:311-319. [Resumo](#)
36. Mitsumoto H, Chad DA, Pioro EP. Amyotrophic lateral sclerosis. In: *Contemporary neurology series*, volume 49. Philadelphia, PA: FA Davis; 1998:480.
37. Rowland LP, Muscular Dystrophy Association. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. In: *Advances in neurology*, volume 56. New York, NY: Raven Press; 1991:569.
38. Brooks BR, Sanjak M, Belden D, et al. Natural history in amyotrophic lateral sclerosis - impairment, disability, handicap. In: Brown RH Jr., Meininger V, Swash M, eds. *Amyotrophic lateral sclerosis*. London: Dunitz; 2000:31-58.
39. Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:629-631. [Resumo](#)

40. Filippi M, Agosta F, Abrahams S; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol*. 2010;17:526-e20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Shipe C, Zivkovic SA. Electrodiagnostic evaluation of motor neuron disorders. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2004;44:30-36. [Resumo](#)
42. de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2000;23:344-352. [Resumo](#)
43. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve*. 2000;23:1488-1502. [Resumo](#)
44. Raaphorst J, de Visser M, Linssen WH, et al. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:27-37. [Resumo](#)
45. Lomen-Hoerth C. Characterization of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:337-341. [Resumo](#)
46. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59:1077-1079. [Resumo](#)
47. Kornberg, AJ, Pestronk A. The clinical and diagnostic role of anti-GM1 antibody testing. *Muscle Nerve*. 1994;17:100-104. [Resumo](#)
48. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988;24:73-78. [Resumo](#)
49. Gourie-Devi M, Nalini A. Long-term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:215-220. [Resumo](#)
50. Blexrud MD, Windebank AJ, Daube JR. Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol*. 1993;34:622-625. [Resumo](#)
51. Chasens ER, Umlauf MG. Post-polio syndrome. *Am J Nurs*. 2000;100:60-63;65;67. [Resumo](#)
52. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994 Jul;124 Suppl:96-107. [Resumo](#)
53. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293-299. [Resumo](#)
54. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2009;73:1227-1233. [Texto completo](#) [Resumo](#)

55. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology*. 2005;65:1264-1267. [Resumo](#)
56. Chio A, Bottacchi E, Buffa C, et al. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:948-950. [Resumo](#)
57. Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin*. 2001;19:829-847. [Resumo](#)
58. Munroe CA, Sirdofsky MD, Kuru T, et al. End-of-life decision making in 42 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care*. 2007;52:996-999. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19:360-375. [Resumo](#)
60. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD001447. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). *Neurology*. 2009;73:1218-1226. [Errata in: *Neurology*. 2009;73:2134; *Neurology*. 2010;74:781.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Jia H, Xu YM. Evidence-based evaluation of therapeutic measures for amyotrophic lateral sclerosis [in Chinese]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*. 2012;12:275-281. [Texto completo](#)
63. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V; ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 1994;330:585-591. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Weber G, Bitterman H. Riluzole-induced neutropenia. *Neurology*. 2004;62:1648. [Resumo](#)
65. Sanofi-Aventis. Rilutek® (riluzole) tablets: prescribing information. November 2012. <http://products.sanofi.us> [Texto completo](#)
66. National Institute for Health and Care Excellence. Intramuscular diaphragm stimulation for ventilator-dependent chronic respiratory failure caused by motor neurone disease. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
67. Morgan RK, McNally S, Alexander M, et al. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:269-274. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. National Institute for Health and Care Excellence. Motor neurone disease. July 2016 [internet publication] [Texto completo](#)
69. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 6;10:CD004427. [Texto completo](#) [Resumo](#)

70. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, et al. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med.* 1997;127:450-453. [Resumo](#)
71. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology.* 2006;67:761-765. [Resumo](#)
72. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Semin Neurol.* 2003;23:97-104. [Resumo](#)
73. McKim DA, Road J, Avendano M, et al; Canadian Thoracic Society Home Mechanical Ventilation Committee. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2011;18:197-215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Moss AH, Casey P, Stocking CB, et al. Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology.* 1993;43:438-443. [Resumo](#)
75. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(10):CD007354. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Katzberg, HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD004030. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Chio A, Finnochiario E, Meineri P, et al; ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. *Neurology.* 1999;53:1123-1125. [Resumo](#)
78. ProGas Study Group. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2015;14:702-709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Stone CA, O'Leary N. Systematic review of the effectiveness of botulinum toxin or radiotherapy for sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:246-258. [Resumo](#)
80. Tysnes OB. Treatment of sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2008;188:77-81. [Resumo](#)
81. McGeachan AJ, Mcdermott CJ. Management of oral secretions in neurological disease. *Pract Neurol.* 2017;17:96-103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol.* 2010;68:693-702. [Resumo](#)
83. Lui AJ, Byl NN. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Physical Therapy.* 2009;33:68-87. [Resumo](#)
84. Dal Bello-Haas V, Florence JM. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD005229. [Texto completo](#) [Resumo](#)

85. Newrick PG, Langton-Hewer R. Pain in motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48:838-840. [Resumo](#)
86. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. J Pain Symptom Manage. 2004;28:140-175. [Resumo](#)
87. Rabkin JG, Albert SM, Del Bene ML, et al. Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. Neurology. 2005;65:62-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with riluzole: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1997;49:657-659. [Resumo](#)
89. Dorst J, Cypionka J, Ludolph AC. High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective interventional study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013;14:533-536. [Resumo](#)
90. Costa J, Rocha ML, Ferreira J, et al. Botulinum toxin type-B improves sialorrhea and quality of life in bulbar onset amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2008;255:545-550. [Resumo](#)
91. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, et al. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. Neurology. 2003;61:1279-1281. [Resumo](#)
92. Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16:505-512. [Resumo](#)
93. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al; Mexiletine ALS Study Group. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. Neurology. 2016;86:1474-1481. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Beghi E, Pupillo E, Bonito V, et al; Italian ALS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013;14:397-405. [Resumo](#)
95. DiPALS Writing Committee; DiPALS Study Group Collaborators, McDermott CJ, 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. 2015;14:883-892. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. Lancet Neurol. 2016;15:1217-1227. [Resumo](#)
97. Abdul Wahid SF, Law ZK, Ismail NA, et al. Cell-based therapies for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 8;11:CD011742. [Texto completo](#) [Resumo](#)

98. ClinicalTrials.gov. The objective is to compare the efficacy and safety of masitinib in combination with riluzole in the treatment of patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis (ALS): NCT02588677. <http://clinicaltrials.gov> [Texto completo](#)
99. ClinicalTrials.gov. Ibudilast (MN-166) in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (IBU-ALS-1201): NCT02238626. <http://clinicaltrials.gov> [Texto completo](#)
100. ClinicalTrials.gov. Single and multiple dose study of BIIB067 in adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): NCT02623699. <http://clinicaltrials.gov> [Texto completo](#)
101. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, et al. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:995-997. [Resumo](#)
102. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, et al; Eurals Consortium. Prognostic factors in ALS: a critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10:310-323. [Resumo](#)
103. Jablecki CK, Berry C, Leach J. Survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 1989;12:833-841. [Resumo](#)
104. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, et al. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. Muscle Nerve. 1993;16:27-32. [Resumo](#)
105. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:390-392. [Resumo](#)



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice |        |
|-----------------------------|--------|
| Numerais de 5 dígitos       | 10,000 |
| Numerais de 4 dígitos       | 1000   |
| Numerais < 1                | 0.25   |

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Christopher J. McDermott, MBChB, FRCP, PhD**

Professor of Translational Neurology and Honorary Consultant Neurologist  
University of Sheffield, Faculty of Medicine, Dentistry and Health, Department of Neuroscience, Sheffield  
Institute for Translational Neuroscience, Sheffield, UK

DIVULGAÇÕES: CJM has received fees for membership of data monitoring committees from Orion Pharma and Orphazyme.

### // Reconhecimentos:

Professor Christopher J. McDermott would like to gratefully acknowledge Dr Laura Simionescu and Dr Jeremy Shefner, previous contributors to this topic. LS and JS declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**David S. William, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology  
Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: DSW declares that he has no competing interests.

---

**Leo McCluskey, MD MBE**

Associate Professor of Neurology  
University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: LM declares that he has no competing interests.

---

**Martin R. Turner, MA, MBBS, PhD, MRCP**

MRC/MNDA Lady Edith Wolfson Clinician Scientist & Honorary Consultant Neurologist  
Oxford University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: MRT is a co-author of "Motor Neuron Disease – A Practical Manual" (Oxford University Press, 2010), which is a summary of his own understanding and practice, and which strongly influenced the recommendations for revision of the current article. He receives a proportion of royalties derived from sales of this book.