

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

LINDEN JUNIOR, Eduardo*
 LINDEN, Diego**
 MATHIA, Gisiane Baretta de***
 BROL, Angela Maria****
 HELLER, Patricia****
 TRAVERSO, Maria Esther Duran*****
 BECKER, Jefferson*****
 SILVA FILHO, Irenio Gomes da*****

Resumo

Esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurológica progressiva e fatal. É uma desordem devastadora para pacientes, familiares, cuidadores e profissionais envolvidos no seu tratamento. O objetivo com este estudo foi conhecer o estado da arte acerca da esclerose lateral amiotrófica. Para isso, foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE, utilizando os seguintes descritores: *amyotrophic lateral sclerosis*, *motor neuron disease* e *Lou Gehrig's disease*. Foram incluídos nessa revisão os artigos mais relevantes. Esclerose lateral amiotrófica é uma doença caracterizada por degeneração e morte dos neurônios motores no córtex, tronco cerebral e medula espinhal. De causa ainda desconhecida na maioria dos casos, é invariavelmente fatal, com morte do indivíduo afetado ocorrendo, comumente, dentro de dois a cinco anos após o início dos sintomas. Hipóteses atuais em relação aos mecanismos patológicos e possíveis fatores de risco sugerem que o processo degenerativo que ocorre nessa doença é complexo e multifatorial. O tratamento é multidisciplinar e busca prover qualidade de vida e ajudar na manutenção da autonomia do paciente. Entre as abordagens multidisciplinares, o suporte nutricional e respiratório tem demonstrado um importante papel na manutenção da qualidade de vida e aumento da sobrevivência. Apesar dos importantes avanços no conhecimento dos mecanismos patológicos e intervenções apropriadas, a esclerose lateral amiotrófica continua sendo uma doença inexoravelmente progressiva e fatal. São necessárias mais pesquisas tanto para entender os mecanismos patológicos quanto para encontrar estratégias de tratamento eficientes.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica. Doença do Neurônio Motor. Doença de Lou Gehrig.

* Mestre em Ciências da Saúde; Professor da Universidade do Oeste de Santa Catarina; Fisioterapeuta; Quiropraxista; eduardo.junior@unoesc.edu.br

** Fisioterapeuta; Prática privada; diego.linden@gmail.com

*** Mestre em Ciências da Saúde; Professora da Universidade do Oeste de Santa Catarina; Fisioterapeuta; gisiane.mathia@unoesc.edu.br

**** Especialista em Fisioterapia Neurofuncional; Professora da Universidade do Oeste de Santa Catarina; Fisioterapeuta; angela.brol@unoesc.edu.br

***** Especialização em Fisioterapia aplicada à Saúde da Mulher; Professora da Universidade do Oeste de Santa Catarina; Fisioterapeuta; patricia.heller@unoesc.edu.br

***** Mestre em Saúde Coletiva; Especialista em Docência para a Área da Saúde; Professora da Universidade do Oeste de Santa Catarina; Fisioterapeuta; mariaesther.traverso@unoesc.edu.br

***** Mestre e Doutor em Medicina e Ciências da Saúde; Especialista em Neurofisiologia Clínica; Professor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Médico Neurologista.

***** Pós-Doutorado pelo Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre; Doutor em Medicina e Saúde; Mestre em Biologia Molecular e Celular; Especialista em Neurofisiologia Clínica; Professor da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Médico Neurologista.

1 INTRODUÇÃO

Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a mais comum doença do neurônio motor. Também conhecida como doença de Lou Gehrig, foi primeiramente descrita como entidade patológica, por Jean Martin Charcot, em 1869. Entretanto, antes de Charcot, Bell (1824), Aran (1850), Duchenne (1851) e Cruveilhaier fizeram importantes observações que contribuíram para o entendimento dessa doença (WIJESEKERA; LEIGH, 2009).

ELA é uma doença neurológica fatal caracterizada pela degeneração dos neurônios motores localizados no córtex, tronco cerebral e medula espinhal (EISEN, 2009). Embora reconhecida e caracterizada primeiramente por alterações no sistema motor, a ELA é atualmente melhor conceituada como um distúrbio multissistêmico no qual o sistema motor é tipicamente o primeiro e o mais drasticamente afetado (AMATO; RUSSELL, 2008).

ELA é uma doença devastadora para pacientes, familiares, cuidadores e profissionais envolvidos no seu tratamento. É também uma das mais enigmáticas doenças em termos de entendimento da sua patogênese (MITCHELL; BORASIO, 2007). O objetivo com esta revisão é conhecer o estado da arte acerca da esclerose lateral amiotrófica.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE por artigos publicados entre os anos 2000 e 2015. Os descritores utilizados foram: *amyotrophic lateral sclerosis*, *motor neuron disease* e *Lou Gehrig's disease*. Foram incluídos nesta revisão os artigos mais relevantes. Foram excluídos os estudos que não apresentavam qualidade metodológica ou não abordavam diretamente o tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa relativamente rara. Nos últimos anos, um grande número de estudos epidemiológicos tem permitido a obtenção de uma ampla informação acerca de sua ocorrência. A incidência da ELA na população mundial é relativamente uniforme e está entre 1,5 e 2,5 casos por 100.000 habitantes por ano. Pesquisas mostram que a incidência aumenta após os 40 anos, alcançando um pico entre 60 e 75 anos, seguido por um rápido declínio. A prevalência dessa doença na população em geral é estimada em torno de seis casos por 100.000 habitantes (LOGROSCINO et al., 2008; MATÍAS GUIU et al., 2007). Os indivíduos do sexo masculino são levemente mais afetados que os do sexo feminino, em uma proporção em torno de 1,5:1 (CHANCELLOR; WARLOW, 1992; WORMS, 2001; OKAMOTO et al., 2005; LOGROS-

CINO et al., 2008). No Brasil, em um estudo conduzido na Cidade de Porto Alegre, a prevalência estimada foi de 5,0 casos a cada 100.000 pessoas (95% CI, 3,9-6,2), sendo maior para os homens (5,2/100.000; 95% CI, 3,6-7,2) do que para as mulheres (4,8/100.000; 95% CI, 3,4-6,5). Nesse mesmo estudo, a prevalência aumentou com a idade, atingindo um pico entre os 70 e 79 anos em ambos os sexos (LINDEN-JUNIOR et al., 2013).

Em algumas partes do mundo, no entanto, há um aumento na ocorrência de ELA. Populações das Ilhas Guam e Marianas, da península Kii na Ilha Honshu, e do sudoeste da Nova Guiné apresentam alta prevalência e incidência da doença quando comparadas com a população mundial. No entanto, a causa desse aumento da ocorrência ainda é desconhecida (WIJESEJERA; LEIGH, 2009; STEELE; MCGEER, 2008).

Na Europa, a incidência anual de ELA está em torno de 2,16 casos por 100.000 habitantes. Entre os países Europeus que apresentam estudos epidemiológicos, a Irlanda é a que apresenta maior incidência, com 2,7 casos por 100.000 habitantes, enquanto Lancashire, no Reino Unido, revela a menor incidência, com 1,5 casos por 100.000 habitantes (LOGROSCINO et al., 2010). Na América do Norte, em províncias estudadas no Canadá, a incidência reportada pelos estudos varia entre 2,0 e 2,6 casos por 100.000 habitantes (WOLFSON et al., 2009).

3.2 QUADRO CLÍNICO

As características clínicas da ELA são indicativas de degeneração e morte dos neurônios motores, tanto dos neurônios motores superiores quanto dos neurônios motores inferiores. Sinais e sintomas físicos dessa doença envolvem, portanto, achados de degeneração em ambos os neurônios motores. As características clínicas podem ser consideradas, segundo o nível ou região neurológica e o local de início dos sintomas, bulbar ou espinhal (MITCHELL; BORASIO, 2007). Cãibras e fasciculações são as queixas iniciais mais comuns em pacientes com ELA. Fraqueza e atrofia muscular progressiva são sintomas comuns. Geralmente, a fraqueza muscular inicial é unilateral, distal e em um único segmento. Em princípio, não há alterações sensitivas e disfunção vesical associada (FERGUSON; ELMAN, 2007).

Aproximadamente dois terços dos pacientes com ELA têm a forma espinhal da doença, ou seja, os sinais e sintomas se devem à degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores responsáveis pela motricidade dos membros superiores, tronco e membros inferiores. Comumente, esses indivíduos se apresentam inicialmente com sintomas de fraqueza muscular focal no local onde tiveram início os sintomas, seja nos membros superiores seja nos inferiores, distalmente ou proximalmente. Os pacientes podem, também, relatar fasciculações ou cãibras precedendo o início da fraqueza (MITCHELL; BORASIO, 2007; WIJESEKERA; LEIGH, 2009).

A fraqueza focal que ocorre na ELA é tipicamente de início insidioso, assimétrica, e os outros membros são acometidos mais tarde. Com a progressão da doença, a maioria dos pacientes desenvolvem também sintomas bulbares e respiratórios. Ocasionalmente, pode ocorrer a presença de sintomas que incluem disfunção vesical, sintomas sensitivos, sintomas cognitivos e envolvimento de outros sistemas (MITCHELL; BORASIO, 2007; WIJESEKERA; LEIGH, 2009).

Cerca de um terço dos pacientes com ELA apresentam, primeiramente, comprometimento bulbar (HIGO, TAYAMA; NITO, 2004). Disartria e disfagia são os sintomas bulbares mais comuns em indivíduos com essa doença. Um recente estudo mostrou a presença de disartria em 93% e disfagia em 86% dos pacientes com ELA que apresentaram sintomas bulbares (CHEN; GARRETT, 2005). Outros sintomas de comprometimento bulbar são disfonia, fraqueza ou atrofia dos músculos faciais, do palato e da língua, fasciculações na língua e reflexo mandibular anormal (CHEN; GARRETT, 2005; MITCHELL; BORASIO, 2007).

Os sintomas bulbares ocorrem pelo envolvimento do neurônio motor superior, do neurônio motor inferior, ou de ambos. Envolvimento do neurônio motor superior é caracterizado por espasticidade dos músculos inervados pelos neurônios motores que tem origem no tronco cerebral e reflexo mandibular anormal. Em alguns pacientes, pode haver um quadro de labilidade emocional, descrito como afeto pseudobulbar. Envolvimento do neurônio motor inferior está associado à fraqueza, atrofia muscular e fasciculações (MITCHELL; BORASIO, 2007; KUHNLEIN et al., 2008).

Em alguns casos, indivíduos com ELA apresentam, primeiramente, comprometimento respiratório sem sintomas espinhais ou bulbares (CHEN et al., 1996). Esses pacientes podem apresentar sintomas de falência respiratória ou hipoventilação noturna, como dispnéia, ortopnéia, distúrbios do sono, dor de cabeça pela manhã, sonolência excessiva nas horas do dia, anorexia, diminuição da concentração e mudanças no humor (POLKEY et al., 1999).

Distúrbios que afetam o neurônio motor são tradicionalmente classificados em quatro subtipos principais: degeneração combinada dos neurônios motores superiores, bulbares e inferiores (ELA), degeneração pura do neurônio motor superior (esclerose lateral primária), degeneração pura do neurônio motor inferior bulbar (paralisia bulbar progressiva) e degeneração pura do neurônio motor inferior espinal (atrofia muscular progressiva) (INCE, 2003). A ELA é o mais comum deles, sendo os outros subtipos comumente chamados de síndromes variantes da ELA (WIJESSEKERA; LEIGH, 2009).

A atrofia muscular progressiva contribui para 5-10% dos pacientes com doença do neurônio motor. A relação entre a atrofia muscular progressiva e a ELA tem sido amplamente debatida. Mais de 50% dos indivíduos que apresentam atrofia muscular progressiva a desenvolvem ao longo do tempo (MITCHELL; BORASIO, 2007).

Charcot e Heinrich Erb foram os primeiros a descrever características clínicas e patológicas de um distúrbio com degeneração somente do neurônio motor superior, que foi denominado esclerose lateral primária. Passados mais de 100 anos, ainda se debate se a esclerose lateral primária e a ELA são distúrbios distintos ou manifestações de uma mesma doença. Estudos recentes sugerem que a esclerose lateral primária pura pode ser definida clinicamente se houver somente sinais de degeneração dos neurônios motores superiores após três a quatro anos do início dos sintomas (LE FORESTIER et al., 2001; GORDON et al., 2006; TARTAGLIA et al., 2007).

Embora a degeneração que ocorre na ELA envolva predominantemente o sistema motor, sintomas cognitivos e comportamentais têm sido descritos ao longo do tempo (PHUKAN; PENDER; HARDIMAN, 2007). Muitos estudos têm mostrado déficits cognitivos em 30-50% dos pacientes com ELA (ELMAN; GROSSMAN, 2007). O declínio cognitivo nos indivíduos com ELA é caracterizado por mudança de personalidade, irritabilidade, obsessão, discernimento deficiente e déficits na função

executiva do lobo frontal. Essas características são consistentes com mudanças que ocorrem na demência frontotemporal, doença que está presente em, aproximadamente, 5% dos indivíduos com ELA e é evidenciada por estudos clínicos, radiológicos e neuropatológicos (PHUKAN; PENDER; HARDIMAN, 2007; ELMAN; GROSSMAN, 2007).

Ainda que a progressão da doença possa variar, a ELA é invariavelmente fatal, com morte geralmente ocorrendo dentro de dois a cinco anos (FERGUSON; ELMAN, 2007). Cerca de 50% dos pacientes morrem dentro de três anos após o início dos sintomas (MITCHELL; BORASIO, 2007). Entretanto, nos últimos anos, um aumento na sobrevivência dos pacientes diagnosticados tem sido descrita, principalmente em decorrência dos cuidados paliativos (EISEN et al., 2009).

3.3 DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

O termo esclerose lateral refere-se ao endurecimento na coluna lateral da medula espinhal que ocorre em razão da gliose que segue a degeneração do trato corticoespinhal. Por sua vez, o termo amiotrófica refere-se à atrofia muscular (ROWLAND; SHNEIDER, 2001). O curso progressivo e fatal da ELA enfatiza a importância de um correto e rápido diagnóstico. Entretanto, esse diagnóstico pode ser difícil de ser obtido frente aos poucos sinais e sintomas e às outras possibilidades diagnósticas (FUGLSANG-FREDERIKSEN et al., 2008).

O padrão clínico atual para o diagnóstico de ELA é baseado em critérios propostos pela *World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Motor Neuron Diseases* em 1994 e revisados em 1998 (BROOKS et al., 2000; FERGUSON; ELMAN, 2007). Originalmente, esses critérios foram formulados para facilitar e padronizar o diagnóstico no contexto da pesquisa, especialmente, em estudos clínicos (DE CARVALHO; SWASH, 2009).

Os critérios de *El Escorial/Airlie House* revisados divide o corpo em quatro regiões: o tronco cerebral (bulbar) e as regiões da medula espinhal cervical, torácica e lombossacra. Esses critérios ainda classificam o paciente em quatro níveis de probabilidade diagnóstica: ELA clinicamente definida, clinicamente provável, clinicamente provável com suporte laboratorial e clinicamente possível (DOUGLASS et al., 2010).

O diagnóstico de ELA requer:

(A) a presença de:

- (A: 1) evidência de degeneração do neurônio motor inferior (NMI) através de exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico,
- (A: 2) evidência de degeneração do neurônio motor superior (NMS) através de exame clínico, e
- (A: 3) expansão progressiva dos sintomas e sinais dentro de uma região ou por outras regiões, determinada pela história ou exame, junto com:

(A) e ausência de:

- (B: 1) evidência eletrofisiológica e patológica de outras doenças que expliquem os sinais de degeneração do NMI e/ou NMS, e

- (B: 2) evidência de neuroimagem de outras doenças que expliquem a observação clínica e sinais eletrofisiológicos (BROOKS et al., 2000).

A partir desses critérios, pode-se classificar o paciente como tendo esclerose lateral amiotrófica:

- Clinicamente definida: quando há somente evidência clínica de disfunção nos NMS e NMI na região bulbar e no mínimo em duas regiões espinhais, ou a presença de sinais no NMS e NMI em três regiões da medula espinhal.
- Clinicamente provável: quando há somente evidência clínica de disfunção nos NMS e NMI no mínimo em duas regiões com alguns sinais bulbares.
- Clinicamente provável com suporte laboratorial: quando há sinais clínicos de disfunção nos NMS e NMI somente em uma região, ou quando há somente sinais clínicos de disfunção no NMS e sinais de disfunção no NMI definidos por um exame eletrofisiológico presentes em no mínimo duas regiões com adequada aplicação de exames de imagem e laboratoriais para excluir outras doenças.
- Clinicamente possível: quando há sinais clínicos de disfunção nos NMS e NMI são encontrados em somente uma região ou sinais de disfunção no NMS são encontrados sozinhos em duas ou mais regiões.
- Clinicamente suspeito: quando há suspeita, mas o diagnóstico não pode ser dado com certeza segundo os critérios propostos.

3.4 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A causa exata da seletiva degeneração dos neurônios motores que ocorre na ELA permanece desconhecida. Entre 5 e 10% dos casos dessa doença têm origem familiar com um padrão de herança autossômico dominante. Contudo, nenhum componente genético é evidente em 90 a 95% dos indivíduos acometidos (BELEZA-MEIRELES; AL-CHALABI, 2009; ROTHSTEIN, 2009). As causas genéticas da ELA estão sendo cada vez mais examinadas em detalhes com a ajuda dos recentes avanços da tecnologia genética (BELEZA-MEIRELES; AL-CHALABI, 2009). Vários genes têm sido identificados nos casos familiares da doença. Cerca de 20 a 25% de todos os casos familiares resultam de uma mutação no gene que codifica a enzima superóxido dismutase 1 (*SOD1*) (PASINELLI; BROWN, 2006). A mutação da *SOD1* adquire propriedades que são seletivamente tóxicas aos neurônios motores, causando diversos e inesperados efeitos na estrutura, atividade e estado natural destes (BELEZA-MEIRELES; AL-CHALABI, 2009; PASINELLI; BROWN, 2006).

Diversas pesquisas têm sido realizadas buscando encontrar associações entre fatores de risco ambientais e ELA. Entretanto, recentes revisões sobre o papel desses fatores de risco têm concluído que não existem associações consistentes entre um único fator de risco e o desenvolvimento dessa doença (WIJESEKERA; LEIGH, 2009). A atividade física rigorosa tem sido sugerida como um fator de risco para o desenvolvimento de ELA. A ideia de que a atividade física pode estar relacio-

nada com a ELA não é nova. Relatos dessa doença em atletas profissionais, como Lou Gehrig, Matt Hazeltine e Ezzard Charles, contribuíram para o conceito de que atividade física rigorosa poderia ser um fator de risco (LONGSTRETH et al., 1998). Estudos mais recentes utilizando análise estatística mostram que não existe associação forte entre atividade física e o risco de desenvolvimento de ELA. Entretanto, alguns resultados obtidos no estudo de populações com essa doença sugerem que um alto nível de atividade física nos momentos de lazer no período pré-morbididade acelera o início da doença (VELDINK et al., 2005).

Estudos abrangentes, principalmente de caso-controle, têm sugerido associações entre dieta e ELA, incluindo diminuição do risco de desenvolvimento da doença com a ingestão de fibras, magnésio, licopeno e vitamina E, e aumento no risco com a ingestão de gordura e glutamato (MOROZOVA et al., 2008; NELSON et al., 2000; LONGNECKER et al., 2000; VELDINK et al., 2007; ASCHERIO et al., 2005). Contudo, as evidências ainda não são consistentes (MOROZOVA et al., 2008).

Pesquisadores têm, também, verificado a associação entre ELA e história de traumas físicos, como fraturas esqueléticas, choques elétricos e cirurgias (CRUZ et al., 1999). Observações clínicas e estudos de caso-controle têm sugerido que trauma físico pode estar associado com o aumento no risco de desenvolvimento de ELA (CHEN et al., 2007). Entretanto, recentes revisões têm mostrado que as evidências disponíveis nos estudos acerca da associação entre ELA e traumas físicos não são conclusivas e mais estudos devem ser feitos (CHEN et al., 2007; ARMON, 2007; ABHINAV et al., 2007).

Entre os fatores de risco ambientais, o fumo é provavelmente o que está mais associado com o risco de desenvolvimento de ELA (WIJESEKERA; LEIGH, 2009). Estudos recentes têm mostrado um aumento no risco de ELA em indivíduos que fumam em relação aos que não fumam (WEISSKOPF et al., 2004; FANG et al., 2006; SUTEDJA et al., 2007).

3.5 PATOGENIA

O aspecto patológico mais evidente dessa doença é a lesão progressiva e morte celular dos neurônios motores inferiores na medula espinhal e tronco cerebral e dos neurônios motores superiores no córtex motor (SHAW, 2005).

O processo degenerativo que ocorre na ELA é complexo e multifatorial (SHAW, 2005). Hipóteses atuais acerca da patologia subjacente dessa doença indicam que há uma complexa interação entre vários mecanismos, incluindo fatores genéticos, dano oxidativo, acúmulo de agregados intracelulares, disfunção mitocondrial, defeitos no transporte axonal, patologia de células da glia e excitotoxicidade (ROTHSTEIN, 2009).

3.6 TRATAMENTO

O tratamento da ELA tem mudado consideravelmente nas últimas duas décadas, tendo como ênfase o cuidado multidisciplinar. O tratamento de pessoas com ELA é complexo para ambos, pacientes e profissionais da saúde, pois requer o manejo dos diversos problemas de saúde decorrentes da doença, severas incapacidades e assuntos psicossociais. Consequentemente, o conhe-

cimento especializado que provém de uma abordagem multidisciplinar é preferível (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007).

Embora essa condição seja considerada incurável, muitos dos sintomas que surgem durante o curso da doença podem ser tratados, e todo esforço deve ser feito para prover qualidade de vida e ajudar na manutenção da autonomia do paciente pelo maior tempo possível. Suporte nutricional e respiratório, bem como cuidados avançados no fim da vida, são assuntos importantes e devem ser discutidos com os pacientes e cuidadores o mais cedo possível (WIJESEKERA; LEIGH, 2009).

3.7 TRATAMENTO MODIFICADOR DA DOENÇA

Nos últimos anos, o significativo progresso acerca do conhecimento dos mecanismos celulares da degeneração do neurônio motor na ELA não tem sido acompanhado pelo desenvolvimento de estratégias terapêuticas para prevenir a progressão da doença. As múltiplas potenciais causas e a relativa raridade dessa doença são dois importantes fatores que tornam difíceis o desenvolvimento e a avaliação de estudos clínicos (VINCENT et al., 2008).

Riluzole, um agente antiglutamato, permanece sendo o único tratamento farmacológico com alguma eficácia demonstrada em ensaios clínicos controlados para pacientes com ELA (BENSIMON; LACOMBLEZ; MEININGER, 1994; NIRMALANANTHAN; GREENSMITH, 2005). A utilização de riluzole 50 mg via oral duas vezes ao dia prolonga, provavelmente, por aproximadamente dois meses a sobrevivência de pacientes com ELA, quando iniciado precocemente e, especialmente, nos casos de início bulbar (MILLER et al., 2003).

3.8 ABORDAGENS MULTIDISCIPLINARES

Pessoas com ELA apresentam sintomas que estão diretamente relacionados com o processo da doença, como fraqueza, fasciculações, câibras, espasticidade, dificuldade na comunicação, dispneia, hipoventilação crônica, sialorreia excessiva, disfagia e labilidade emocional, além de sintomas indiretamente relacionados, como depressão, ansiedade, insônia, fadiga, constipação, dor e desconforto. Esses sintomas devem ser tratados, quando prejudicam a qualidade de vida, usando medidas farmacológicas, abordagens não farmacológicas, ou uma combinação de ambas (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007).

Entre os tratamentos multidisciplinares, estudos recentes têm demonstrado a importância do suporte nutricional e respiratório na manutenção da qualidade de vida e aumento da sobrevivência em pacientes com ELA.

3.9 SUPORTE RESPIRATÓRIO

Insuficiência respiratória é comum em pacientes com ELA e ocorre em razão da fraqueza dos músculos respiratórios. É a principal causa de morte dos indivíduos com essa doença, e o manejo dos sintomas é determinante para uma melhor qualidade de vida e maior sobrevivência (WIJESEKERA; LEIGH,

2009; SIMONDS, 2006). O tratamento do prejuízo respiratório é um dos pontos-chave no manejo da ELA. O resultado da diminuição na capacidade respiratória relacionada à fraqueza dos músculos respiratórios resulta em dificuldades na tosse, mecanismo fundamental para a higiene brônquica, a qual favorece a infecção no trato respiratório e comumente resulta em morte (CORCIA; MEININGER, 2008).

Hipoventilação noturna é comumente o primeiro sinal de disfunção respiratória. Outros sinais e sintomas incluem excessiva sonolência diária, dor de cabeça pela manhã, dificuldades de concentração, fadiga, dispneia, taquipneia, uso de musculatura acessória, movimento abdominal paradoxal e diminuição do movimento do tórax (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007; PIEPERS et al., 2006). Avaliação da função pulmonar é uma etapa obrigatória a cada três meses. No exame clínico podem ser evidenciados sinais de disfunção diafragmática e hipoventilação. Fraqueza do músculo diafragma resulta em dispneia e respiração paradoxal. Hipoventilação deve ser uma suspeita na presença de dor de cabeça pela manhã, sonolência diária e perda de concentração relacionada à hipercapnia (CORCIA; MEININGER, 2008; BOURKE; GIBSON, 2004).

Avaliações laboratoriais são necessárias para mensurar a função respiratória, por intermédio de espirometria e análise dos gases sanguíneos, a força dos músculos inspiratórios e expiratórios, por meio da manovacuometria, e a qualidade do sono, por oximetria noturna e polissonografia (CORCIA; MEININGER, 2008).

O manejo da insuficiência respiratória em pacientes com ELA inclui suporte ventilatório, o qual pode ser invasivo ou não invasivo, e abordagens farmacológicas. Assistência respiratória é comumente proporcionada por ventilação mecânica não invasiva, por meio de um dispositivo de BiPAP (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007; WIJESEKERA; LEIGH, 2009).

O melhor momento para iniciar a ventilação mecânica não invasiva em pacientes com ELA não é um consenso entre pesquisadores e profissionais. Mensurações da capacidade vital forçada (CVF) ou capacidade vital (CV) são as principais medidas disponíveis para detectar o declínio da função respiratória (WIJESEKERA; LEIGH, 2009). Comumente, uma diminuição na capacidade vital em 50% está associada a sintomas respiratórios (HEFFERNAN, 2006). Entretanto, muitos pacientes podem desenvolver sintomas respiratórios, quando a capacidade vital forçada está acima de 70% do valor predito (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007). Critérios recentes recomendam considerar o uso da ventilação mecânica não invasiva, quando a capacidade vital forçada estiver abaixo de 50% (CORCIA; MEININGER, 2008). Critérios propostos em favor da ventilação mecânica não invasiva incluem $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg ou $\text{HCO}_3 > 30$ mmol/L, capacidade vital forçada $< 50\%$ e $\text{SaO}_2 < 90\%$ por mais de cinco minutos de registro (CORCIA; MEININGER, 2008).

Pacientes com ELA que iniciam e podem tolerar ventilação mecânica não invasiva no início da insuficiência respiratória têm uma vantagem significativamente maior de sobrevivência, quando comparados aos que não a utilizam (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007).

3.10 SUPORTE NUTRICIONAL

O estado nutricional e o peso corporal são importantes preditores de sobrevivência na ELA (ROCHA et al., 2005). Comprometimento da nutrição, levando à perda de peso, é um problema

comum e significativo na população de pacientes com ELA. O benefício de uma precoce terapia nutricional pode influenciar profundamente o curso da doença, a qualidade de vida e a sobrevivência (ROSENFELD; ELLIS, 2008).

A causa do prejuízo nutricional, levando à perda de peso, é multifatorial e inclui disfagia, fraqueza das extremidades, dificuldades na mastigação e possibilidade de um estado de hipermetabolismo, resultado do aumento da energia gasta (DESPOIT et al., 2001; SHERMAN et al., 2004). É obrigatório observar o estado nutricional em intervalos regulares, focando no peso corporal, duração e saciedade das refeições, bem como avaliação da dieta, checando a ingestão calórica (CORCIA; MEININGER, 2008).

Intervenções para manter um adequado estado nutricional podem incluir alteração da consistência dos alimentos, alimentação assistida e suplementos nutricionais de alta caloria (ROSENFELD; ELLIS, 2008). Entretanto, mesmo com o uso de equipamentos adaptados, de estratégias e da alteração na consistência da comida e líquidos, má nutrição e desidratação podem prevalecer. Para isso, um tubo de alimentação pode providenciar um meio alternativo, suplementar ou completo de nutrição, hidratação e medicação (GOLASZEWSKI et al., 2007).

O uso de um meio alternativo de nutrição é geralmente indicado quando o paciente tem episódios frequentes de aspiração, envolvimento bulbar significativo, ou mais que 10% de perda do peso corporal normal antes do diagnóstico (ROCHA et al., 2005). Há três opções disponíveis para alimentação entérica, incluindo gastrostomia endoscópica percutânea, gastrostomia radiológica percutânea, ou gastrostomia inserida radiologicamente e alimentação por tubo nasogástrico. A gastrostomia endoscópica percutânea é o procedimento padrão para alimentação enteral, embora o procedimento envolva sedação, e, portanto, tem implicações em pacientes com fraqueza respiratória (WIJESEKERA; LEIGH, 2009; ROCHA et al., 2005).

O momento certo para a colocação do tubo de gastrostomia varia muito entre os profissionais envolvidos no tratamento. A Academia Americana de Neurologia recomenda que o procedimento seja realizado antes que a capacidade vital do paciente caia abaixo de 50%. Esse momento é para evitar o risco de comprometimento respiratório durante o procedimento (ROSENFELD; ELLIS, 2008; GOLASZEWSKI et al., 2007). Há evidências que a colocação de gastrostomia prolonga a sobrevivência, aumenta o índice de massa corporal e diminui a perda de peso (ROCHA et al., 2005).

3.11 EXERCÍCIO TERAPÊUTICO

O exercício é amplamente promovido para a população em geral em razão dos seus benefícios. Entretanto, a recomendação de exercícios para pacientes com distúrbios neuromusculares ainda é discutida. Mais especificamente, a indicação de exercícios terapêuticos em pacientes com ELA e seus potenciais benefícios e efeitos adversos têm sido um assunto de grande interesse para os profissionais que atendem pacientes com essa doença. Existem poucos estudos em humanos e animais sobre o efeito do exercício na ELA. Grande parte se deve às particularidades dessa doença, como relativa raridade e progressão rápida dos sintomas (CHEN; MONTES; MITSUMOTO, 2008).

Duas revisões sistemáticas envolvendo o efeito do exercício terapêutico em pacientes com ELA sugerem que exercício moderado não está associado a efeitos adversos, e programas adaptados podem ser realizados com segurança para esses pacientes (DAL BELLO-HAAS; FLORENCE; KRIVICKAS, 2008; LUI; BYL, 2009).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

ELA é um desafio para os profissionais e cuidadores envolvidos na pesquisa e assistência ao paciente com essa doença. Apesar dos importantes avanços no conhecimento dos mecanismos patológicos e de intervenções apropriadas, a ELA continua sendo uma doença assustadora, inexoravelmente progressiva e fatal.

Mais pesquisas são necessárias, com evidências consistentes, buscando estratégias de tratamentos que aumentem a sobrevivência e melhorem a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

Amyotrophic lateral sclerosis: update article

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis is a progressive and fatal neurological disease. It is a devastating condition with enormous impact on patients, family members, caregivers and professionals involved in the treatment. The objective with this study was to review the state of the art in relation to the amyotrophic lateral sclerosis. A literature search was conducted on Scielo, LILACS and MEDLINE databases. This review included the most relevant articles on the topic. Amyotrophic lateral sclerosis is a disorder characterized by degeneration and cell death of neurons in the motor cortex, brainstem and spinal cord. In most cases the cause of the disease is unknown, and it is invariably fatal, with the death of the individual usually occurring within two to five years after onset of symptoms. The current hypotheses regarding the pathological mechanisms and possible risk factors suggest that the degenerative process of this disease has a complex and multifactorial etiology. The treatment is multidisciplinary and is focused on ensuring quality of life and maintaining patient autonomy. The current multidisciplinary approaches include nutritional and respiratory support, which were found to significantly contribute to the maintenance of quality of life and prolongation of survival. Despite significant advances in knowledge about the pathological mechanisms and clinically relevant interventions, amyotrophic lateral sclerosis is still a disease with symptoms that progress inexorably culminating in death. More research is needed to better understand the disease mechanisms and develop more effective treatment strategies.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis. Motor neuron disease. Lou Gehrig's disease.

REFERÊNCIAS

ABHINAV, K. et al. Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, i. 78, p. 450-453, 2007.

AMATO, A. A.; RUSSELL, J. A. **Neuromuscular disorders**. New York: McGraw-Hill, 2008.

- ARMON, C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. **Journal of the Neurological Sciences**, Holanda, i. 262, p. 45-53, 2007.
- ASCHERIO, A. et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. **Annals of Neurology**, Estados Unidos, i. 57, p. 104-110, 2005.
- BELEZA-MEIRELES, A.; AL-CHALABI, A. Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, Inglaterra, i. 10, p. 1-14, 2009.
- BENSIMON, G.; LACOMBLEZ, L.; MEININGER, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, Estados Unidos, i. 330, p. 585-591, 1994.
- BOURKE, S. C.; GIBSON, G. J. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders**, Inglaterra, i. 5, p. 67-71, 2004.
- BROOKS, B. R. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders**, Inglaterra, i. 1, p. 293-299, 2000.
- CHANCELLOR, A. M.; WARLOW, C. P. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, i. 55, p. 1106-1115, 1992.
- CHEN, H. et al. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. **American Journal of Epidemiology**, Estados Unidos, i. 166, p. 810-816, 2007.
- CHEN, R. et al. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, Inglaterra, i. 60, p. 455-58, 1996.
- CHEN, A.; GARRETT, C. G. Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateral sclerosis. **Otolaryngology Head and Neck Surgery**, Inglaterra, i. 132, p. 500-504, 2005.
- CHEN, A.; MONTES, J.; MITSUMOTO, H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, Estados Unidos, i. 19, p. 545-557, 2008.
- CORCIA, P.; MEININGER, V. Management of amyotrophic lateral sclerosis. **Drugs**, i. 68, p. 1037-1048, 2008.
- CRUZ, D. C. et al. Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. **Neuroepidemiology**, Suíça, i. 18, p. 101-110, 1999.
- DAL BELLO-HAAS, V.; FLORENCE, J.M.; KRIVICKAS, L. S. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. **Cochrane review**, 2008.

- DE CARVALHO, M.; SWASH, M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, Inglaterra, i. 10, p. 53-57, 2009.
- DESPOIT, J. C. et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Estados Unidos, i. 74, p. 328-334, 2001.
- DOUGLASS, C. P. et al. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, i. 81, p. 646-49, 2010.
- EISEN, A. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. **Journal of Clinical Neuroscience**, Austrália, i. 16, p. 505-512, 2009.
- ELMAN, L. B.; GROSSMAN, M. Neuropsychiatric features of amyotrophic lateral sclerosis. **NeuroRehabilitation**, Holanda, i. 22, p. 425-29, 2007.
- FANG, F. Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective cohort study. **Neuroepidemiology**, Suíça, i. 27, p. 217-221, 2006.
- FERGUSON, T. A.; ELMAN, L. B. Clinical presentation and diagnosis de amyotrophic lateral sclerosis. **NeuroRehabilitation**, Holanda, i. 22, p. 409-416, 2007.
- FUGLSANG-FREDERIKSEN, A. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. **Clinical Neurophysiology**, Holanda, i. 119, p. 495-496, 2008.
- GOLASZEWSKI, A. Nutrition throughout the course of ALS. **NeuroRehabilitation**, Holanda, i. 22, p. 431-34, 2007.
- GORDON, P. H. et al. The natural history of primary lateral sclerosis. **Neurology**, Estados Unidos, i. 66, p. 647-653, 2006.
- HEFFERNAN, C. et al. Management of respiration in MDN/ALS patients: an evidence based review. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, Inglaterra, i. 7, p. 5-15, 2006.
- HIGO, R.; TAYAMA, N.; NITO, T. Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. **Auris Nasus Larynx**, Holanda, i. 31, p. 247-54, 2004.
- INCE, P. G. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. **Neurology**, i. 60, p. 1252-1258, 2003.
- KÜHNLEIN, P. et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. **Nature Clinical Practice. Neurology**, Inglaterra, i. 4, p. 366-374, 2008.
- LE FORESTIER, N. et al. Primary lateral sclerosis: further clarification. **Journal of the Neurological Science**, i. 185, p. 95-100, 2001.
- LINDEN-JUNIOR, E. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre, in Southern Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, Brasil, i. 71, i. 12, p. 959-962, 2013.

- LOGROSCINO, G. et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. **J Neurol Neurosurg Psychiat**, Inglaterra, i. 79. p. 6-11, 2008.
- LOGROSCINO, G. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, i. 81, p. 385-90, 2010.
- LOGROSCINO, G.; TRAYNOR, B. J.; HARDIMAN, O. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, Inglaterra, i. 79, p. 6-11, 2008.
- LONGNECKER, M. P. et al. Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. **Neuroepidemiology**, Suíça, i. 19, p. 210-216, 2000.
- LONGSTRETH, W. T. et al. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity. **Archives of Neurology**, Estados Unidos, i. 55, p. 201-206, 1998.
- LUI, A. J.; BYL, N. N. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, Estados Unidos, i. 33, p. 68-87, 2009.
- MATÍAS-GUIU J. et al. Epidemiología descriptiva de la sclerosis lateral amiotrófica. **Neurologia**, i. 22, p. 368-380, 2007.
- MILLER, R. G. et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders**, Inglaterra, i. 4, p. 191-206, 2003.
- MITCHELL, J. D.; BORASIO, G. D. Amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet**, Inglaterra, i. 369, p. 2031-2041, 2007.
- MOROZOVA, N. et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. **Epidemiology**, i. 19, p. 324-337, 2008.
- NELSON, L. M. et al Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. **American Journal of Epidemiology**, Estados Unidos, i. 151, p. 164-173, 2000.
- NIRMALANANTHAN, N.; GREENSMITH, L. Amyotrophic lateral sclerosis: recent advances and future therapies. **Current Opinion in Neurology**, Inglaterra, i. 18, p. 712-719, 2005.
- OKAMOTO, K. et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. **Journal of Epidemiology**, Japão, i. 15, p. 20-23, 2005.
- PASINELLI, P.; BROWN, R. H. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetic. **Nature Reviews. Neuroscience**, Inglaterra, i. 7, p. 710-23, 2006.

- PIEPERS, S. et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, Inglaterra, i. 7, p. 195-200, 2006.
- POLKEY, M. I. et al. Respiratory aspects of neurological diseases. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, i. 66, p. 5-15, 1999.
- PHUKAN, J.; PENDER, N. P.; HARDIMAN, O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet Neurology**, Inglaterra, i. 6, p. 994-1003, 2007.
- RADUNOVIC, A.; MITSUMOTO, H.; LEIGH, P. N. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet. Neurology**, Inglaterra, i. 6, p. 913-925, 2007.
- ROCHA, J. A. et al. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. **Journal of Neurology**, Alemanha, i. 252, p. 1435-1447, 2005.
- ROSENFELD, J.; ELLIS, A. Nutrition and dietary supplements in motor neuron diseases. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics North America**, Estados Unidos, i. 19, p. 573-589, 2008.
- ROTHSTEIN, J. D. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. **Annals of Neurology**, Estados Unidos, i. 65, Suppl:S3-9, 2009.
- ROWLAND, L. P.; SHNEIDER, N. A. Amyotrophic lateral sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, Estados Unidos, i. 344, p. 1688-1700, 2001.
- SHAW, P. J. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neuron disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, i. 76, p. 1046-1057, 2005.
- SHERMAN, M. S. et al. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Estados Unidos, i. 28, p. 442-446, 2004.
- SIMONDS, A. K. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. **Chest**, Estados Unidos, i. 130, p. 1879-1886, 2006.
- STEELE, J.C.; MCGEER, P. L. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. **Neurology**, Estados Unidos, i. 70, p. 1984-1990, 2008.
- SUTEDJA, N. A. et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. **Neurology**, Estados Unidos, i. 69, p. 1508-1514, 2007.
- TARTAGLIA, M. C. et al. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. **Archives of Neurology**, Estados Unidos, i. 64, p. 232-236, 2007.
- VELDINK, J. H. et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Inglaterra, i. 78, p. 367-371, 2007.

VELDINK, J. H. et al. Physical activity and the association with sporadic ALS. **Neurology**, Estados Unidos, i. 64, p. 241-245, 2005.

VINCENT, A. M. et al. Strategic approaches to developing drug treatments for ALS. **Drug Discovery Today**, Inglaterra, i. 67, p. 67-72, 2008.

WEISSKOPF, M. G. et al. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. **American Journal of Epidemiology**, Estados Unidos, i. 160, p. 26-33, 2004.

WIJESEKERA, L. C.; LEIGH, P. N. Amyotrophic lateral sclerosis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, Inglaterra, i. 4, n. 1, p. 1-22, 2009.

WOLFSON, C. et al. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Canada: a systematic review of the literature. **Neuroepidemiology**, Suíça, i. 33, p. 79-88, 2009.

WORMS, P. M. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. **Journal of the Neurological Sciences**, Holanda, i. 191, p. 3-9, 2001.