



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

MIRYA REGINA DOS SANTOS

**ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA:
UMA BREVE ABORDAGEM BIBLIOGRÁFICA**

Mirya Regina dos Santos

**ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA:
UMA BREVE ABORDAGEM BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia

Prof.^a Orientadora: Ms. Sônia Carvalho de Santana

Ariquemes-RO
2017

Mirya Regina dos Santos

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA BREVE ABORDAGEM BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Orientadora: Ms. Sônia Carvalho de Santana
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^a Ms. Vera Lúcia Matias Gomes Geron
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^a Esp. Jucélia da Silva Nunes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, 23 de novembro de 2017.

Primeiramente, tributo a minha gratidão à Deus, fonte de amor, justiça e sabedoria, que na sua infinita bondade, atendeu os meus anseios e me deu forças e coragem para atingir meu objetivo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades, o que seria de mim sem a fé que eu tenho nele.

Aos meus pais, Maria Vieira dos Santos Mário dos Santos e por serem meu porto seguro. Agradeço a vocês pela educação que me deram pela visão sobre a vida de que sem luta e sem esforço nada acontece.

Aos meus filhos que dividiram este tempo e abriram mão dos momentos de convivência, compreendendo que era por uma causa nobre. Vítor Gabriel e Maria Júlia, vocês são a razão da minha vida.

Ao meu esposo, Edival Mota Monteiro pelo companheirismo, apoio, compreensão durante toda essa caminhada, e por acreditar que tudo na vida é possível e vale o sacrifício.

A esta instituição, e a todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica e no meu desenvolvimento desta monográfica.

A minha orientadora professora Ms. Sônia Carvalho de Santana, pelo suporte, incentivo, paciência nas correções e orientações, que tornaram possível a conclusão desta monografia.

E também a minha gratidão e o meu reconhecimento a minha cunhada amiga Janete Grassato que me deu a maior força cuidando e zelando carinhosamente dos meus filhos.

Enfim, Aos amigos e colegas pelo incentivo e apoio...

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, na qual acomete os neurônios motores superiores e inferiores ocasionando uma fraqueza muscular, impossibilitando o paciente de ter uma vida ativa e normal. As causas da ELA ainda são desconhecidas, e o que prevalece são as hipóteses em relação ao seu surgimento e de que forma ocorre a sua progressão. O tratamento da ELA é feito por meio do uso do medicamento Riluzol, no qual diminui o excesso de glutamato nos receptores, ocorrendo seu bloqueio. O objetivo desse trabalho foi relatar, de forma sucinta e objetiva, o que é a ELA, e de que forma se dá o seu diagnóstico, tratamento e quais os fatores de risco que facilitam o seu surgimento. Esse trabalho foi elaborado de acordo com a metodologia proposta para revisão de literatura, na qual exige uma leitura e interpretação dos textos escritos por outros autores. Esses artigos foram encontrados em bases de dados como a Scielo, BVS e Medline, bem como ocorreu a leitura de livros e outras fontes. Os pacientes com ELA precisam de acompanhamento psicológico, farmacoterapêutico, bem como de terapias, como a fisioterapia, que pode auxiliar na melhora dos sintomas e proporcionar um melhor conforto ao paciente.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Neurônios; Riluzol.

ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease, in which it affects the upper and lower motor neurons, causing muscle weakness, making it impossible for the patient to have an active and normal life. The causes of ALS are still unknown, and what prevails are the hypotheses regarding its occurrence and how it progresses. The treatment of ALS is done through the use of the drug Riluzole, in which it decreases the excess of glutamate in the receptors, occurring its blockade. The objective of this study was to describe, in a succinct and objective way, what is ALS, and how its diagnosis, treatment and risk factors are facilitated. This work was elaborated according to the methodology proposed for literature review, in which it requires a reading and interpretation of texts written by other authors. These articles were found in databases such as Scielo, BVS and Medline, as well as reading books and other sources. Patients with ALS need psychological, pharmacotherapeutic and therapeutic therapies, such as physical therapy, which can help improve symptoms and provide better patient comfort.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Neurons; Riluzole.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios <i>El Escorial</i> para diagnóstico quando ao tipo da ELA	24
Tabela 2: Critérios <i>Airl House</i> ou <i>El Escorial</i> modificado para diagnóstico quanto ao tipo de ELA.....	25
Tabela 3: Tratamentos farmacológicos e alternativos para reduzir os sintomas dos pacientes com ELA.	27

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 METODOLOGIA	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 HISTÓRICO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) E ETIOPATOGENIA.....	14
4.2 A ELA E SUAS CAUSAS	19
4.2.1 Histopatologia da ELA	20
4.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ELA.....	20
4.4 DIAGNÓSTICO DA ELA.....	22
4.5 TRATAMENTO DA ELA.....	25
4.6 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA ELA	27
4.6.1 Fatores de risco exógenos para o desenvolvimento da ELA	28
4.6.2 Fatores genéticos	29
4.6.3 Excesso de glutamato no Sistema Nervoso Central (SNC)	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
MEDLINE	National Library of Medicine
NMI	Neurônios Motores Inferiores
NMS	Neurônios Motores Superiores
SCIELO	Scientific Eletronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD1	Superóxido Dismutase 1
T CD4+	Grupamento de diferenciação 4

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma patologia neurodegenerativa de caráter progressivo, que causa a destruição dos neurônios responsáveis pela função motora do córtex cerebral, tronco encefálico e da medula espinhal. Os neurônios motores superiores e inferiores ficam comprometidos pela doença. (GARCIA et al., 2007; PONTES et al., 2010).

A ELA é considerada uma doença do sistema nervoso central e periférico de origem ainda não conhecida, que pode acometer qualquer pessoa em qualquer idade, contudo se torna mais incidente com o envelhecer. É denominada pela degeneração progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores que envolvem o sistema motor em níveis bulbar, cervical, torácico e lombar. ELA é a forma mais comum das doenças do neurônio motor e podemos descrevê-la como um defeito geral na maneira como um neurônio motor interage com seu musculo associado (SILVA et al, 2014).

A sintomatologia do início da progressão da ELA é bem esclarecida por parte da medicina, sendo possível diagnosticá-la em pouco tempo. Cerca de 60% dos pacientes são acometidos por uma fraqueza muscular. De imediato, as mãos e os pés são afetados, impossibilitando o paciente de andar e também de usar as mãos para outras atividades. Quando a fraqueza e a paralisia continuam a agir, a fala, a deglutição e até mesmo a respiração do paciente começam a serem afetadas. (PONTES et al., 2010).

Várias hipóteses da etiopatogenia de ELA têm sido levantadas, como a mutação da enzima que catalisa superóxido-dismutase (SOD-1), que aumenta os radicais livres e com isso ocorre a morte dos neurônios. A excitotoxicidade com aumento do glutamato e fatores virais tardios (poliomielite) também são fatores que desencadeiam a ELA. (BOILLÉE; VELDE; CLEVELAND, 2006).

Segundo Fleck et al., (2008), a ELA afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, pois a doença está relacionada com os aspectos físicos e psicológicos do indivíduo, o paciente passa a depender mais das pessoas ao redor e o convívio social é afetado.

Alguns estudos já sugeriram que a ELA pode ser uma doença autoimune. A teoria diz que as células da micróglia reconhecem antígenos presentes nos

neurônios, ativando as células T CD4+, diferenciação de linfócitos B e a produção de imunoglobulinas específicas contra auto antígenos. (PALLOTTA; ANDRADE, 2009).

O tratamento para a ELA consiste em métodos paliativos com o uso de medicamentos específicos, como por exemplo, o Riluzol (antagonista do Glutamato), que diminui a neurotoxicidade e a apoptose dos neurônios. A melhora na qualidade de vida do paciente é também de suma importância para garantir o tempo de sobrevivência do mesmo. (CASCON et al., 2010).

A ELA é uma doença de grande relevância, visto que diversos estudos foram realizados com o objetivo de entender o mecanismo de ação da patologia e também para verificar a qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, esse trabalho se justifica por ser importante para a classe acadêmica, visto que nele, contém informações a respeito da ELA e seus tratamentos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica e sua forma de ação.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comentar sobre os efeitos fisiopatológicos da ELA;
- Descrever os tipos de diagnósticos que auxiliam na identificação da patologia;
- Abordar sobre os tratamentos farmacológicos mais utilizados na ELA e os tratamentos complementares;
- Esclarecer os fatores de risco que podem desencadear a ELA.

3 METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido a partir de revisão de literatura realizada na base de dados indexada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que compreende a *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e documentos de referência dispostos em portais específicos, como Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (MS). O levantamento bibliográfico foi realizado de março a outubro de 2017, com delineamento temporal das referências publicadas de 2005 a 2016. Os descritores em saúde utilizados foram: Esclerose Lateral Amiotrófica, Neurônios e Riluzol. Os critérios de inclusão foram às referências pertinentes ao tema, disponíveis na íntegra e publicada em língua portuguesa ou inglesa. Já os critérios de exclusão foram publicações incompletas e que não abordassem a temática proposta.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 HISTÓRICO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) E ETIOPATOGENIA

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) foi descrita pela primeira vez em 1869 em Paris, por Jean-Martin Charcot, médico, professor e cientista. Na França, a doença é conhecida como “*maladie de Charcot*”. Nos Estados Unidos, a doença é conhecida como “doença de *Lou Gehring*”, nome associado a um jogador de beisebol que faleceu em 1941, em decorrência da ELA. A primeira descrição da doença no Brasil ocorreu em 1909, pelo médico Cypriano Freitas. Em 1919, o médico Gonçalves Viana, descreveu os sintomas da doença em dois pacientes. (ABRELA, 2015).

A ELA é uma abreviatura na qual está intrínseca sua própria denominação.

Conforme descrito no Instituto AbrELA (2017), a sigla trazendo o significado de Esclerose Lateral Amiotrófica, ainda abre-se deixando esclarecido os seguintes termos.

1. **Esclerose** significa endurecimento e cicatrização;
2. **Lateral** refere-se ao endurecimento da porção lateral da medula espinhal;
3. **Amiotrófica** é a fraqueza que resulta na atrofia do músculo. Ou seja, o volume real do tecido muscular diminui.

Assim, a Esclerose Lateral Amiotrófica, tem em seu significado fraqueza muscular secundária, por conta do comprometimento dos neurônios motores.

A etiologia da doença, ou seja, a forma como essa surge ainda é questionável. Dentre as causas mais possíveis, a hereditariedade autossômica, infecções virais tardias, atividade física intensa, doença autoimune, exposição a metais (chumbo e mercúrio) e outras, como o excesso de glutamato, vem sendo observadas quanto a sua relação no desenvolvimento da ELA. A duração e a evolução da doença variam de acordo com a forma clínica, e geralmente, os pacientes tem uma expectativa de vida de 3 a 4 anos. Se a ELA tiver início no bulbo, a expectativa de vida é ainda menor. (CHAVES et al., 2010; PALLOTA, 2012).

A relação entre a ELA e o excesso de glutamato vem sendo pesquisada há vários anos. O glutamato é um neurotransmissor que quando está em excesso

permite a entrada de cálcio nos neurônios o que resulta em morte neuronal, comprometendo assim os músculos responsáveis por movimentos voluntários e involuntários no corpo. Em primeiro instante os membros superiores e inferiores são afetados e em seguida outros movimentos são perdidos como dos músculos faciais e da região cervical, levando ao chamado “pescoço caído”. (CHAVES et al., 2010).

A ELA é uma doença de caráter neurodegenerativo que acomete os 1º e 2º neurônios motores superiores e inferiores, (figura 1) onde ocorre a deterioração em progressão das células do núcleo motor presente nos nervos do tronco encefálico. Ou seja, envolve o feixe motor cortico-espinal (piramidal) (figura 2) e de neurônios no corno anterior da medula espinal juntamente com os núcleos motores dos nervos cranianos bulbares. Segundo Rowland e Shneider (2001) os sintomas predominantemente clínico são: fraqueza e atrofiamento muscular acompanhados de fasciculações e espasticidade.

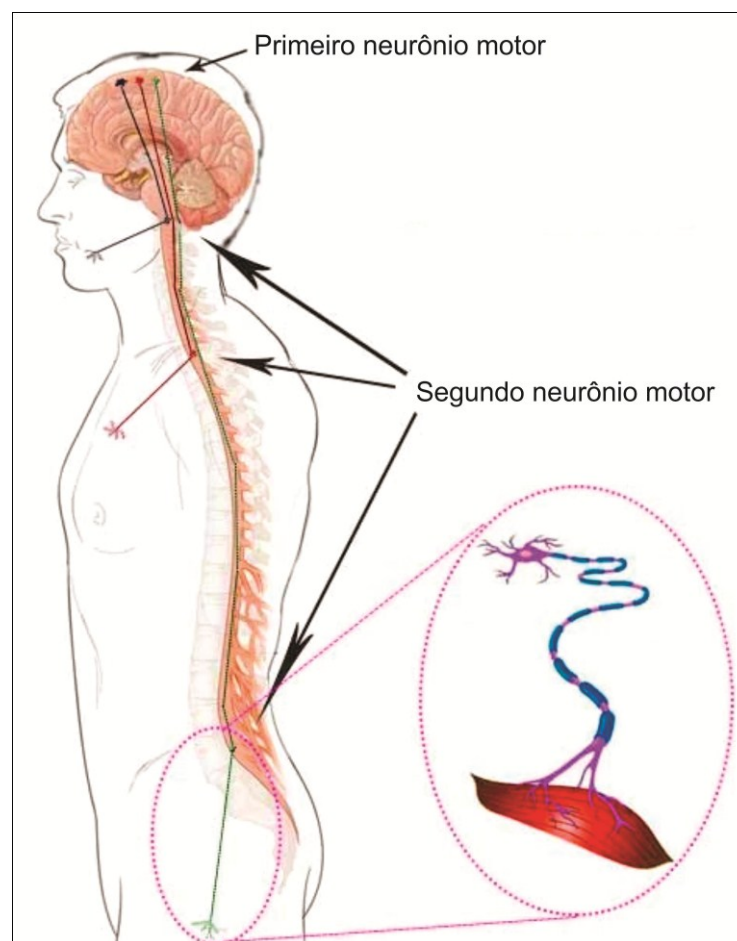


Figura 1 - 1º e 2º neurônios motores superiores e inferiores

Fonte: Pinheiro, 2014.

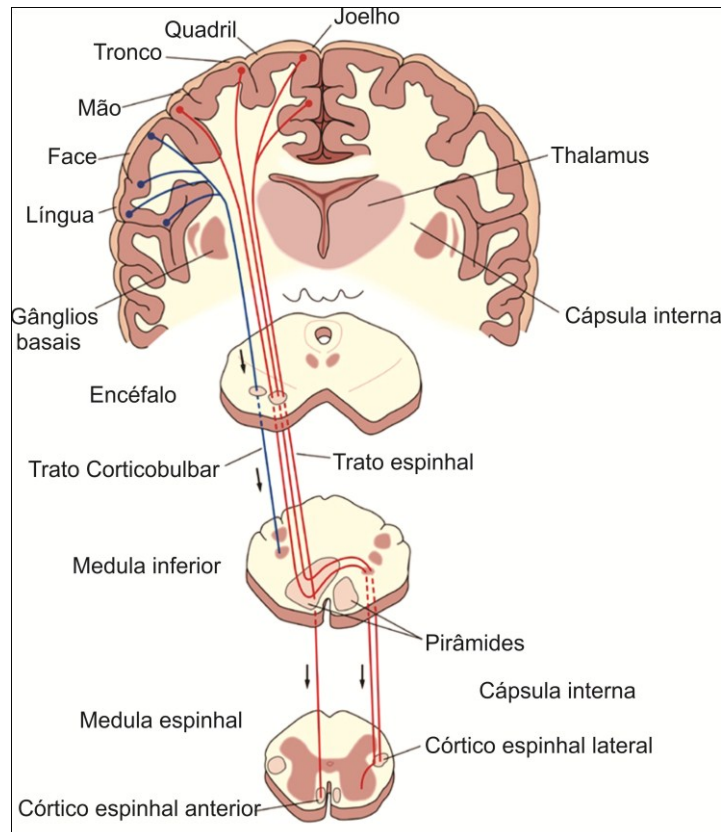


Figura 2 – Anatomia do córtico-espinhal

Fonte: Bear et al., 2012.

Os neurônios são células do Sistema Nervoso Central (SNC), responsáveis por controlar o movimento voluntário dos músculos. Os neurônios motores superiores (NMS) estão localizados na área motora do cérebro. Já os neurônios motores inferiores (NMI), se localizam no tronco cerebral e na porção anterior da medula espinhal. Os NMS são responsáveis por regular a atividade dos NMI através do envio de mensagens químicas. Após a ativação dos NMI ocorre a contração dos músculos voluntários do corpo, e no tronco cerebral, ocorre a ativação dos músculos da face, boca, garganta e língua. (FILHO; SILVA; ALMEIDA, 2016).

Grande parte dos pacientes é acometida primeiramente nos neurônio motores da medula espinhal, enquanto que para cada 4-5 indivíduos, o início se dá através do bulbo. (MITCHELL e BORASIO 2007).

Na maneira em que a doença tem sua progressão ataca os braços, pernas e músculos essenciais para a fala, deglutição e ainda a respiração, deixando-os em paralisia completa. Os músculos que compõem o sistema ocular em se tratando dos movimentos e esfíncteres urinários são preservados resguardados. Em alguns

pacientes podem ser apresentados quadro de demência frontotemporal (NEARY et al., 2000).

Nesta fase inicial da doença são sintomas específicos, as alterações e o enfraquecimento muscular (caracterizados inicialmente nos membros superiores); a perda de equilíbrio; o aparecimento de câibras musculares constantes e que demoram a passar; a dificuldade para usar uma das mãos; a dificuldade para subir e descer escadas e o cansaço sem motivo aparente (LIMA e GOMES, 2010; NELSON, 2000; CORREIA, 2016).

A ELA atinge cerca de 66% dos pacientes com doenças neuronais, tendo preferência por pessoas do sexo masculino e que sejam idosos, de acordo com estudos, mas há casos em que a doença pode aparecer em qualquer idade no adulto. (XEREZ, 2008).

Mitsumoto (2009) afirma que quando surgem os primeiros sintomas da ELA, cerca de 80% dos neurônios motores já foram afetados.

O quadro clínico da ELA se caracteriza pela presença de sinais que denotam o acometimento neuronal superior e inferior, além de outros sintomas como disfunção dos movimentos, contrações musculares visíveis, hiperreflexia, espasticidade, câibras e o mais característico dos sintomas, o sinal de Babinsky. A espasticidade é correspondente a progressão da atividade reflexa dos músculos que perderam o controle exercido pelos neurônios motores superiores (DURÁN, 2006; TEIVE et al, 1998). Desta forma pode ocasionar a perda do equilíbrio, tropeções e escorregões que são causas comuns de queda causando na maioria das vezes em contusões, fraturas, lacerações ou traumas cranianos. Embora, inúmeras quedas não resultem em nenhum dano físico, ainda que uma vez, pode deixar o paciente receoso e com medo intenso de participar de quaisquer atividades, inclusive sair de casa. Embora, nem todas as quedas possam ser prevenidas, existem inúmeras formas de eliminar os incidentes, seja a fim de manter o equilíbrio ou para evitar tropeções (ANEQUINI et al., 2006).

A musculatura respiratória dos pacientes com ELA sofrem grandes consequências, inclusive podendo evoluir a óbito, pois além da atrofia da musculatura esquelética, os pulmões ficam enrijecidos, ocasionando declínio na suficiência respiratória. (RESQUETI et al., 2011).

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).

O comprometimento no bulbo envolve sinais como: rouquidão, disfunção da musculatura da língua, atrofia e contrações, depressão, além de afetar a musculatura respiratória do paciente. (BOILLÉE; VELDE; CLEVELAND, 2006).

Nos momentos iniciais da doença, ocorrem os sintomas característicos, as variações e o esgotamento muscular, como citado anteriormente (começam nos membros superiores), equilíbrio sensibilizado; início das câibras nos músculos, de forma constante e se prolonga cada vez mais; a dificuldade de usar as mãos começa a aparecer; o ato de subir e descer escadas se torna difícil e cansaço de forma de repente sem que tenha tido qualquer esforço. (LIMA e GOMES, 2010; NELSON, 2000; CORREIA, 2016).

Como apontado, que inicialmente ocorrem a diminuição no quesito habilidades, em realizar tarefas consideradas básicas para qualquer pessoa, com o passar do tempo manifesta-se a diminuição da velocidade dos movimentos. Com o passar do tempo e a progressão das doenças, se torna impossível à realização de alguns movimentos dos quais dependem dos músculos afetados. Assim o paciente por sua natureza tende a adaptar-se para que desta forma possa realiza-los, ou seja, os movimentos são realizados de maneira mais lenta, adota posições ou faz uso de outros músculos para que assim possa compensar os afetados. (ANEQUINI *et al* 2006; ZINNI *et al*, 2004).

Com a progressão da doença, as mãos tomam forma do tipo cadavérica, causado pela atrofia muscular. As manifestações se iniciam nas mãos expandindo-se para os antebraços, braços e posteriormente a cintura escapular. A saber, os membros inferiores começam a sofrer os sintomas logo depois do comprometimento ter alcançado os músculos superiores. O caminhar ou marcha sofrem mudanças, provindo do início do comprometimento atrofico muscular como, por exemplo, o pé caído. A fragilidade muscular começar a surtir suas primeiras manifestações nos músculos da faringe, laringe e língua onde afetam ainda a deglutição e a fala deixando-as comprometidas. Em suma, a sensibilidade em geral não se torna afetada, as parestesias, são incomuns e quando ocorrem são devido a compressões nervosas posturais. (ZINNI *et al.*, 2004; JUNIOR, 2013).

4.2 A ELA E SUAS CAUSAS

A ELA é uma doença onde as suas causas são desconhecidas, embora se levante a hipótese de que a patologia surge a partir de problemas genéticos. (SMELTZER; BARE, 2005).

Autores como Francis et al., (1999); Festoff, (1996); Erickson, (1989), corroboram com a mesma ideia, de que as causas da ELA são ainda desconhecidas, somente se tem conhecimento das suas consequências que por sinal a principal é a atrofia progressiva da musculatura do corpo do indivíduo, atingindo primeiramente membros superiores seguidos dos inferiores, fala e deglutição.

A ELA esporádica, ou seja, aquela considerada sem causa aparente é responsável por 80% dos casos de doença nos neurônios. Entre todas as causas sugeridas, o excesso do neurotransmissor glutamato seja o de maior relevância para a medicina. Em outros casos, têm-se avaliado e em hipótese relacionado com a ELA, situações de morte neuronal, presença de filamentos, alterações na imunidade do indivíduo, traumas físicos, infecções virais persistentes e fatores ambientes químicos, como o uso de inseticidas, e físicos como o contato com produtos radioativos. (SILVA, 2006).

Pallota, Andrade e Bispo (2012) conseguiram afirmar em seus estudos que a ELA esporádica é uma doença autoimune e que a partir desse achado, novos caminhos terapêuticos seriam traçados, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente. Outra hipótese levantada em relação a ELA é de que a doença seja autoimune.

A ELA é uma doença irreversível e incapacitante, mas que não afeta a mente do indivíduo, ou seja, por fora a pessoa se encontra limitada, deixando de ser independente por não conseguir realizar movimentos como pentear o cabelo, mas por dentro, a pessoa sente, percebe, entende como se não tivesse qualquer tipo de doença. (VIANNA, 2011).

Algumas hipóteses para a etiopatologia da ELA são descritas por Boilleé, Velde e Cleveland (2006), sendo elas: A) mutação da enzima catalisadora superóxido-dismutase (SOD-1), responsável por aumentar os radicais livres que induz a morte do neurônio motor; B) excesso de toxicidade pelo aumento do glutamato; C) fatores virais tardios em decorrência de infecção por poliovírus

(poliomielite); D) estresse oxidativo; E) fatores ambientais e exposição a determinadas substâncias químicas, que agem no receptor do glutamato, como o chumbo, mercúrio e alumínio.

4.2.1 Histopatologia da ELA

Sabe-se que a ELA é uma patologia que surge em decorrência da degeneração e da perda dos neurônios motores e do córtex motor, do tronco encefálico, tratos corticoespinhais, medula espinhal e feixes nervosos. Diante do processo de degeneração, as células destruídas são substituídas por processos de proliferação de astroglia e ativação da microglia. (DAROFF et al., 2012).

A perda de tecido celular atinge também as células piramidais do córtex motor do giro pré-frontal, bem como também atinge as fibras mielinizadas espessas das colunas anterior e lateral da medula espinhal, tronco encefálico e cerebelo. Além da proliferação da astroglia e ativação da microglia, outras partes de destruição do neurônio podem ser identificadas em pacientes com ELA. A partir do uso do microscópio ótico e eletrônico, são observados a presença de estruturas como pigmentos lipídicos (Lipofuscina), esferoides (acúmulo de neurofilamentos, proteínas e outras estruturas), corpúsculos de Bunina (estruturas eosinofílicas redondas) e estruturas semelhantes aos corpos de Lewy. (GODINHO, 2013).

Conforme a destruição neuronal acontece, as fibras musculares vão ficando mais enfraquecidas podendo comprometer toda a atividade muscular, levando a uma atrofia de diversos músculos. (DAROFF et al., 2012).

4.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ELA

A ELA é uma doença progressiva e que se manifesta de diferentes formas, dependendo da localização do neurônio motor afetado. O paciente com ELA sofre com uma deterioração motora e progressiva, nos quais os sinais e sintomas se manifestam quando os neurônios superiores e inferiores são afetados. Geralmente, alguns sinais são responsáveis por demonstrar os primeiros indícios da patologia no paciente, sendo esses sinais, fraqueza excessiva e fadiga, acompanhados de reflexos vivos e patológicos. (DAROFF et al., 2012).

Os sintomas de fraqueza se manifestam de acordo com a localização inicial da doença. Quando a ELA atinge as extremidades superiores e inferiores, os sintomas são câimbras nas primeiras horas da manhã, abalos espontâneos dos membros ou contrações musculares, nos quais esses sintomas se tornam mais intensos em temperaturas baixas.

Na maioria dos casos as extremidades superiores são mais acometidas do que as extremidades inferiores, sendo que nesse caso, a doença é conhecida como ELA espinhal ou clássica. Em 25% dos casos, a doença pode se manifestar primeiramente na musculatura ligada ao bulbo, dando origem a ELA de início bulbar. Em alguns casos, cerca de 1 a 2%, a ELA já se manifesta na região torácica e atinge todos os músculos respiratórios. (GODINHO, 2013).

A fraqueza que se inicia em decorrência da doença, tem início em apenas uma região e vai se estendendo para a musculatura próxima de onde surgiu. Em seguida, a fraqueza começa a se manifestar em regiões mais distantes. A ELA primeiramente se manifesta através da fraqueza de um membro em que a sua musculatura deriva do mesmo nervo periférico. (TURNER et al., 2013). Devido a fraqueza extensora nas mãos, é comum observar a atrofia dos nervos das falanges dando origem as “mãos em garra”. A manifestação mais comum da ELA nos membros inferiores é a perda da capacidade extensora do pé, perda do equilíbrio e instabilidade na marcha. Com a progressão da doença, outras funções do corpo vão perdendo a estabilidade devido a ELA atingir grandes grupos musculares. A fraqueza dos músculos paraespinhais promove a “queda da cabeça” para frente, sem a possibilidade de o paciente conseguir levantá-la. (VINCETI et al., 2012).

Apesar do acometimento da doença acontecer de forma assimétrica, é inevitável que outros membros sejam atingidos, e os pacientes começam a sentir os efeitos da ELA à nível bulbar e respiratório. (TURNER et al., 2013).

Quando a ELA é a nível bulbar, os membros superiores são mais afetados. Nesses casos, os pacientes apresentam dificuldades na deglutição de alimentos sólidos ou líquidos, na mastigação e acabam produzindo muita saliva devido a essas dificuldades, o que causa acúmulo e provoca grande desconforto. Outro problema, é a diminuição dos movimentos da região inferior da face, nos quais são responsáveis por movimentar a boca e a língua. Com isso, contribui para uma maior dificuldade na mastigação e deglutição, além de comprometer os movimentos fonéticos da comunicação, e a partir disso, o paciente apresenta um som de voz nasalada. É

possível observar essas manifestações clínicas na grande maioria dos portadores da ELA. (VINCETI et al., 2012).

Quando a ELA compromete as vias corticoespinhais, ocorre um aumento dos reflexos tendinosos que podem ser evidentes no local onde teve início os primeiros sintomas, bem como nos locais onde aparentemente não foram atingidos. Em pacientes com a ELA mais avançada é possível observar uma movimentação passiva dos membros acometidos, que pode estar acompanhada ou não de rigidez muscular. (GODINHO, 2013).

As dificuldades respiratórias como hipoventilação noturna com dispneia, dificuldade em respirar deitado (ortopneia), e outros sintomas como o sono agitado, cefaleias, anorexia, sonolência diurna exacerbada, irritabilidade e alterações bruscas de humor estão presentes em 5% dos casos. (VINCETI et al., 2012).

4.4 DIAGNÓSTICO DA ELA

O diagnóstico da ELA é evidente nos pacientes com longa evolução da doença e sinais e sintomas generalizados. O diagnóstico precoce da doença, quando o paciente tem apenas sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membros superiores, tronco ou membro inferior), pode ser difícil e vai depender da presença de sinais em outras regiões afetadas e de várias investigações seriadas. (WILBOURN; MEININGER apud, BRASIL, 2009).

O tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica é de aproximadamente 10-13 meses (CHIÒ; BROOKS apud BRASIL, 2009).

O diagnóstico da ELA é feito com base na presença de sinais de neurônio motor e superior concomitantes em diferentes regiões. (BROOK apud SBRASIL, 2009). Consiste na avaliação eletrofisiológica ou neuropatológica da degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, associada a evolução progressiva dos sintomas em uma ou mais regiões do corpo. (BRASIL, 2011). É baseado em aspectos clínicos, sendo utilizado como exame fundamental o eletroneuromiograma para caracterização do diagnóstico. Realizam-se outros exames considerados subsidiários com a intenção de afastar outros diagnósticos clínicos que podem disfarçar a ELA.

Em 1990 a Federação Mundial de Neurologia determinou critérios para o diagnóstico da ELA baseado em alterações nos exames usados para identificar a

doença de forma definitiva. Hoje em dia, esses critérios são complementados com diagnóstico clínicos, eletrodiagnósticos e patológicos, nos quais são utilizados para diagnosticar a doença, bem como incluir ou excluir pacientes de em ensaios clínicos. (CORTEZ, 2006; DOUGLAS et al., 2010).

Segundo Abrela (2015), até a atualidade não existe nenhum exame que possa definitivamente ser o marcador da ELA, inúmeros exames são apresentados com frte potencial marcador diagnóstico ou de acompanhamento da mesma, dando a oportunidade de diferenciar comprometimento predominantes do NMS ou do NMI. conforme se aponta a seguir:

Ressonância Magnética com técnica MTC/ST1: é útil para a demonstração de envolvimento do trato córtico-espinhal quando os pacientes apresentam comprometimento de NMS.

Ressonância Magnética com espectroscopia: a diminuição da relação NAA/Cr é indicativa de comprometimento do NMS.

Imagem por tensão de difusão (DTI – diffusion tensor imaging): que analisa a presença de anisotropia de difusão, resultante da preferência das moléculas da água de difundirem-se ao longo dos axônios em vez de cruzá-los, permite diagnosticar, precocemente, comprometimento do axônio no Sistema Nervoso Central. Esta técnica permite, ainda, a realização do estudo de todo o trato córtico-espinhal (tractografia), associando-se análise volumétrica deste trato, permitindo-se não só diagnóstico topográfico, mas também estudo longitudinalmente em ensaios (“trials”) clínicos.

Estimulação magnética transcutânea: permite a exploração da função inibitória cortical, útil para o diagnóstico de envolvimento do trato córtico-espinhal (NMS), mesmo na ausência clínica de sinais de comprometimento desta via.

Teste eletrofisiológico com contagem de unidades motoras (MUNE – motor unit number estimation): é útil para acompanhamento de pacientes com ELA, com envolvimento do NMI. Este teste tem sido recomendado para a realização dos “trials” medicamentosos. (ABRELA, 2015).

Como se observa, mesmo diante do grande potencial existente nesses exames, é necessário um período de espera entre os sintomas iniciais e o diagnóstico. Em grande parte dos pacientes só conseguem o diagnóstico quando os estágios estão avançados. Com isso muitos médicos ficam relutantes em dar a confirmação deste, por conta da limitação terapêutica, sendo que a média entre os sintomas iniciais até o diagnóstico leva cerca de 12 meses. (ABRELA, 2015).

Segundo Godinho (2013) é importante ressaltar que o critério clínico da patologia, divide os pacientes em quatro grupos de acordo com a região avaliada e acometida pela ELA, sendo tais: bulbar, cervical, torácica e lombossagrada. O quadro 1 exhibe quais são os critérios de diagnósticos da ELA.

QUADRO 1: Critérios para diagnóstico da ELA.

PRESENÇA	AUSÊNCIA
<ul style="list-style-type: none"> • Degeneração do neurônio motor inferior (NMI) por exame clínico, eletrofisiológico e neuropatológico; • Degeneração do neurônio motor superior por exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico; <p>Progressão da síndrome motora dentro de uma região ou para outras regiões, determinado pela histórica clínica ou exame objetivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência eletrofisiológica ou patológica de outros processos patológicos que possam explicar os sinais de degeneração nos neurônios; • Evidência de neuroimagem de outros processos patológicos que possam explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos observados.

Fonte: Madureira, 2012.

De acordo com a ELA do pacientes, estes são divididos em dois grupos: *El Escorial* e *Airl House* ou *El Escorial* modificado. O critério *El Escorial* reúne os tipos de ELA definitiva, ELA provável, ELA possível e ELA suspeita. Já o critério *Airl House* reúne a ELA clinicamente definitiva, ELA clinicamente provável, ELA clinicamente provável com suporte laboratorial e ELA possível. A seguir, as Tabelas 1 e 2 mostram esses critérios e como são definidos. (DOUGLASS et al., 2010).

Tabela 1: Critérios *El Escorial* para diagnóstico quando ao tipo da ELA

<i>Critérios El Escorial</i>	
ELA Definitiva	Atingimento do NMS e do NMI em três regiões.
ELA Provável	Atingimento do NMS e NMI em duas regiões com sinais de NMS em NMI.
ELA Possível	Atingimento do NMS e NMI numa região, ou atingimento do NMS em duas regiões, ou ainda, atingimento do NMI superior ao do NMS.
ELA Suspeita	Atingimento do NMI apenas em duas ou mais regiões.

Fonte: Godinho, 2013.

Tabela 2: Critérios *Airl House* ou *El Escorial* modificado para diagnóstico quanto ao tipo de ELA

Critérios <i>Airl House</i>	
ELA clinicamente definitiva	Evidência clínica isolada de atingimento do NMS e NMI em três regiões.
ELA clinicamente possível	Evidência clínica isolada de atingimento do NMS e NMI em pelo menos duas regiões com alguns sinais do NMS de nível acima ao NMI.
ELA clinicamente provável – com suporte laboratorial	Atingimento clínico de disfunção do NMS e NMI em apenas um região, ou atingimento isolado do NMS numa região com atingimento do NMI definido por critérios de eletromiografia em pelo menos dois membros.
ELA possível	Atingimento clínico de disfunção de NMS e NMI em apenas uma região, ou atingimento do NMS isolado em duas ou mais regiões.

Fonte: Linden Junior (2012, p. 71).

4.5 TRATAMENTO DA ELA

O termo Esclerose Lateral direciona-se principalmente a rigidez na coluna lateral da medula espinhal, causada em razão da gliose que segue a degeneração da medula espinhal. Porém a denominação Amiotrófica aponta-se à atrofia muscular. (ROWLAND; SHNEIDER, 2001).

A projeção crescente e fatal da ELA realça a importância do apropriado e urgente diagnóstico. Porém, sabe-se que o diagnóstico pode ser dificultoso de ser obtido comparando-se aos mínimos sinais e sintomas e às outras possibilidades diagnósticas. (FUGLSANG-FREDERIKSEN et al., 2008).

Em 1995 a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do fármaco Riluzol, um antagonista do glutamato que diminui a velocidade da degeneração neuronal. O Riluzol é o medicamento de primeira escolha usado no tratamento de ELA e deve ser administrado 50 mg do comprimido duas vezes ao dia, cerca de 1 a 2 horas antes das refeições. (ANDERSEN *et al.*, 2012; SMELTZER e BARE, 2005).

O Riluzol é considerado um agente antiglutamato e permanece sendo a única alternativa de tratamento farmacológico que demonstrou certa eficácia nos ensaios clínicos realizados com pessoas portadoras do ELA. (BENSIMON; LACOMBLEZ; MEININGER, 1994; NIRMALANANTHAN; GREENSMITH, 2005). Recomenda-se o uso via oral, duas vezes ao dia de Riluzol 50mg, prorroga provavelmente a sobrevivência do paciente por cerca de dois meses, contudo deve ser iniciado precocemente, e em especial nos casos denominado início Bulbar (MILLER *et al.*, 2003).

Esse fármaco possui propriedades anti-excitotóxicas e que reduz drasticamente a progressão da doença, aumentando a sobrevida do paciente em cerca de 2 a 3 meses. É importante mencionar que além do uso do Riluzol, é preciso que o paciente receba acompanhamento psicológico permanente e também que receba tratamento de fisioterapia. (VINCETI *et al.*, 2012).

O fármaco Riluzol é absorvido por via oral e se liga às proteínas plasmáticas. O metabolismo ocorre no fígado e é excretado pela urina. Esse fármaco inibe a liberação do glutamato e bloqueia seus receptores. (BRUM; SILVA, 2013).

O aparecimento de câibras na ELA é muito comum e causa incômodos aos pacientes. Geralmente, o tratamento para alívio das câibras não é medicamentoso, mas consistem em massagens, fisioterapia, hidroginástica e exercícios. Quando esse tipo de tratamento não mostra efeito de melhora, o uso da gabapentina é recomendado aos pacientes. (ANDERSEN, 2012).

A Tabela 3 reúne informações a cerca dos tratamentos farmacológicos recomendados aos pacientes com ELA e que apresentam diversos sintomas clínicos.

Tabela 3: Tratamentos farmacológicos e alternativos para reduzir os sintomas dos pacientes com ELA.

SINTOMAS	FÁRMACOS	OUTROS TRATAMENTOS ALTERNATIVOS
Cãibras	Carbamazepina Fenitoína	Fisioterapia Massagens Hidroterapia
Espasticidade	Bacoflen Toxina Botulínica A	Fisioterapia Hidroterapia
Sialorreia	Atropina Glicopirrolato	Aspiração Nebulização Irradiação das glândulas salivares
Salivação persistente e secreções nos brônquios	Carbocisteína Propranolol	Aspiração Reidratação
Bocejo Excessivo	Baclofen	
Laringospasmo	Lorazepam	
Dor	Analgésicos Opióides AINES	Medidas de conforto
Dificuldades na fonação		Técnicas de linguagem Material auxiliar da comunicação Hidratação
Constipação	Lactulose	Aumento da ingestão de fibras

Fonte: Godinho, 2013.

4.6 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA ELA

Muitos autores defendem a ideia de que existem diferentes fatores de risco para o desenvolvimento da ELA e que esses fatores podem ser endógenos ou exógenos. Em alguns casos, devido ao aumento dessa patologia em alguns grupos

populacionais, esses fatores estão relacionados a prováveis agentes etiológicos ou apenas fatores desencadeantes. (PALLOTA, 2012).

Os fatores considerados genéticos tem apresentado ainda mais relevância no seio da etiologia da ELA, e a cada dia estão sendo alvos de pesquisas e estudos. Embora, os estudos tenham sido esperançosos, ainda se considera um pequeno passo, para que desta forma possa descobrir o verdadeiro mecanismo patológico desta doença que é progressiva e leva a um fim fatal. (GODINHO, 2013).

4.6.1 Fatores de risco exógenos para o desenvolvimento da ELA

Diante da desconhecida etiologia da doença, muitos pesquisadores afirmam que existam fatores de risco exógenos presente na patogênese desta doença que acomete o neurônio motor. Uma das primeiras hipóteses foi o surgimento da ELA em profissionais do esporte. A doença foi descrita pela primeira vez na década de 30, quando o jogador de beisebol Lou Gehrig foi diagnosticado como sendo portador da mesma. Logo após esse caso, surgiram outros atletas apresentando fraqueza muscular nos Estados Unidos e que, mais tarde, foram diagnosticados com ELA. (TURNER et al., 2013).

Um estudo realizado em ex-jogadores de futebol da Liga Italiana que foram diagnosticados com ELA mostrou que a incidência da doença foi maior nos antigos atletas do que na população em geral. Um dado a ser considerado nesse estudo é que nenhum desses pacientes apresentava um histórico familiar para a ELA ou para alguma outra patologia neurodegenerativa. (TURNER et al., 2013).

O traumatismo craniano e o traumatismo muscular também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da ELA. As lesões das fibras nervosas e musculares, durante o processo de cicatrização podem gerar uma inflamação. A ativação do sistema imunológico frente a esta inflamação pode desencadear um dano neuronal, levando a apoptose celular. Esse fator de risco ainda é inconclusivo. (GODINHO, 2013).

O tabagismo é considerado como um fator de risco para doenças cardiovasculares e também pulmonares. Alguns estudos apontam uma correlação entre essa prática e o desenvolvimento da ELA. Porém, esses estudos ainda não são suficientes para evidenciar com mais precisão essa correlação. (ARMON, 2010).

4.6.2 Fatores genéticos

Os fatores genéticos assumem cada vez mais uma maior importância na patogênese da doença. A primeira mutação genética estudada relacionada a ELA foi a do gene SOD1, que é um codificador da proteína cobre-zinco superóxido dismutase. Essa mutação está localizada no cromossomo 1 e com isso altera a função do gene SOD1 que é transformar o Ânion Superóxido (O_2^-) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Com o acúmulo do radical livre Ânion, o dano celular é maior. Em pacientes que apresentam causa genética, cerca de 20% advém desse fator e dessa mutação. (GODINHO, 2013).

4.6.3 Excesso de glutamato no Sistema Nervoso Central (SNC)

O glutamato é um neurotransmissor que está em grande proporção no SNC e na medula espinhal. Em grande parte das doenças neuronais, esse neurotransmissor se apresenta alterado. Estudos realizados em pacientes diagnosticados com ELA apontaram uma grande quantidade de glutamato presente no plasma e no líquido cefalorraquidiano. O medicamento Riluzol inibe liberação de glutamato no neurônio pré-sináptico e com isso ocorre a progressão da doença. A degeneração dos neurônios pelo excesso de glutamato ocorre quando os receptores pré-sinápticos são estimulados de forma exagerada. (TURNER et al., 2013).

Esse mecanismo ou fator de risco para o desenvolvimento da ELA é um dos fatores mais estudados e de extrema importância para a compreensão da patologia, bem como serve de ponto de partida para a descoberta de novas hipóteses e tratamentos para que haja um combate dessa doença que trás tanto desconforto para o paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ELA é uma das doenças neurodegenerativas que traz consigo muitas mudanças drásticas ao paciente e aos familiares. Aos poucos ela vai acometendo a musculatura de todo o corpo, a ponto de atingir a musculatura respiratória, deixando o paciente preso em seu corpo sem movimento.

O tratamento para estabilizar a progressão da doença é o Riluzol, um fármaco que tem como mecanismo de ação bloquear a liberação de glutamato no SNC, evitando um excesso desse neurotransmissor que ocasiona danos celulares.

Para auxiliar o tratamento farmacológico, os pacientes com ELA precisam estar dispostos a enfrentar fisioterapias, hidroterapias entre outras, que são tratamentos alternativos que consistem em trazer alívio ao paciente, e que tenta, por vezes, impedir a paralisação da musculatura que não foi atingida.

A ELA é uma doença que ainda esconde muitos mistérios, não se sabe ao certo como ela se desenvolve, mas o que se sabe já é o suficiente para diagnosticá-la e iniciar o tratamento.

Esse trabalho abordou sobre a ELA bem como colaborou para a expansão do conhecimento de acadêmicos e docentes no que diz a respeito sobre essa patologia devastadora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como premissa, deixa-se claro que as bibliografias encontradas a respeito da ELA, não satisfazem o contexto de um estudo aprofundado, dado ao fato de que nem mesmo profissionais, estudiosos, cientistas e outras atuantes na área trazem algo concreto a respeito desse mal que tem um fim letal ao paciente.

Importante deixar esclarecido que a ELA, não é somente uma doença que debilita o paciente, ela faz com que o mesmo perca sua identidade, levando a um estado mais vulnerável físico e emocionalmente.

A ELA é uma das doenças neurodegenerativas que traz consigo muitas mudanças drásticas ao paciente e aos familiares. Aos poucos ela vai acometendo a musculatura de todo o corpo, a ponto de atingir a musculatura respiratória, deixando o paciente preso em seu corpo sem movimento.

A utilização de medicamentos, exercícios fisioterapêuticos, cuidados com a saúde respiratória, fonatórios, nutricionais e outros permitem ao paciente uma estabilidade paliativa, ou seja, apenas uma manutenção da vida, contudo deixa o paciente limitado fisicamente.

O tratamento para estabilizar a progressão da doença é o Riluzol, um fármaco que tem como mecanismo de ação bloquear a liberação de glutamato no SNC, evitando um excesso desse neurotransmissor que ocasiona danos celulares.

Para auxiliar o tratamento farmacológico, os pacientes com ELA precisam estar dispostos a enfrentar fisioterapias, hidroterapias entre outras, que são tratamentos alternativos que consistem em trazer alívio ao paciente, e que tenta, por vezes, impedir a paralisação da musculatura que não foi atingida.

A ELA é uma doença que ainda esconde muitos mistérios, não se sabe ao certo como ela se desenvolve, mas o que se sabe já é o suficiente para diagnosticá-la e iniciar o tratamento.

Esse trabalho abordou sobre a ELA bem como colaborou para a expansão do conhecimento de acadêmicos e docentes no que diz a respeito sobre essa patologia devastadora

REFERÊNCIAS

ABRELA. **Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica**, 2015. Disponível em: <<http://www.abrela.org.br/>>. Acesso: 12 de set. 2017.

ANDERSEN, P. M. et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. **European Journal of Neurology**, v. 19, p. 360-375, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914052>>. Acesso em: 20 de mai. 2017.

ANEQUINI, Isabela P; PALLESI, Juliana B; FERNANDES, Élica; FÁVERO, Francis M; FONTES, Sissy V; QUADROS, Abrahão AJ; SILVA, Helga CA; OLIVEIRA, Acary SB. Avaliação das atividades da ABRELA: Orientações oferecidas, expectativas atingidas?. **Anais do V Simpósio Brasileiro de DNM/ELA “Esclerose Lateral Amiotrófica: sua manifestação no Brasil, 2006**. Disponível em: <http://www.hsp.epm.br/dneuro/neurociencias/neurociencias_v14_02_suplemento.pdf#page=65> Acesso em 29 de out. 2017.

ARMON, C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic. **ALS Neurology**, v. 73, n. 20, p. 1693-8, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917993>>. Acesso em 27 de jul. 2017.

BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W; PARADISO, Michael A. **Neurociências - desvendando o sistema nervoso**. 2. ed., Porto Alegre: Artemed, 2002.

BOILLÉE, S; VELDE, C. V; CLEVELAND, D. W. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. **Neuron**. v. 52, p. 39-59, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015226>>. Acesso em: 11 de jul. 2017.

BRASIL. Portal Da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esclerose Lateral Amiotrófica**. 2011. Disponível em:<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_e16_01.pdf>. Acesso em: 11 de set. 2017.

_____. Portaria SAS/MS nº 496, de 23 de dezembro de 2009. Esclerose Lateral Amiotrófica. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**: Ministério da Saúde: Secretaria de atenção à saúde. 2009. Disponível em: <http://pedroschestatsky.com.br/_files/livroeditado/4/58cc558924285.pdf>. Acesso em 28 de nov. 2017.

BRUM, K. B. G; SILVA, E. R. Revisão sobre o uso de gabapentina e outros fármacos para tratamento sintomático de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). **Trabalho De Conclusão De Curso**. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo – Curso de Bacharelado em Farmácia, 2013. Disponível em: <<http://revistascientificas.ifrj.edu.br:8080/revista/index.php/saudeeconsciencia/article/view/347>>. Acesso em: 22 de ago. 2017.

CASCON, R. et al. Exercícios de Força na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): Atualização. **Revista de Neurociências**, v. 18, n. 1, p.116-121, 2010. Disponível em: <http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/variedades/esclerose_lateral.htm>. Acesso em: 11 de mai. 2017.

CASSEMIRO, Cesar Rizzo; ARCE, Carlos G. **Comunicação visual por computador na esclerose lateral Amiotrófica**. Arq. Bras. Oftalmo. v. 67, p. 295-300, 2004.

CHAVES, A. C. et al. Hidrocinesioterapia para pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (Ela): relato de caso, **Revista de Neurociências**, v. 18, n. 1, 2010, p. 55-59. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1801/328%20relato%20de%20caso.pdf>>. Acesso em: 20 de mai. 2017.

COMOLI, Eliane. **Fisiologia do Sistema Nervoso Motricidade Somática II: Córtex, Cerebelo e N. da Base I**. Departamento Fisiologia FMRP-USP, 2017. Disponível em

CORREIA, MC. **Esclerose Lateral Amiotrófica**. Disponível em: <<http://www.mccorreia.com/cerebro/esclerolateral.htm>> Acesso em 27 de nov. 2017.

CORTEZ, J. M. **Vivendo com E.L.A.** São Paulo: Parábola Editorial, 2006.

DAROFF, R. B. et al. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**. Ed. Filadélfia, 6 ed. Elsevier-Saunders, 2012.

DOUGLAS, C. P. KANDLER RH, SHAW PJ, MCDERMOTT CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 81, p. 646-9, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522872>>. Acesso em 22 de ago. 2017.

ERICKSON, R. P.; LIE, M. R. Wineinger MA. **Rehabilitation in multiple sclerosis**. Mayo Clin Proc 1989;64:818-28.

FESTOFF, B. W. **Amyotrophic lateral sclerosis: current and future treatment strategies** [published in erratum *Drugs* 1996;51:28-44]. **Drugs** 1996;51:28-44.

FILHO, A. F. O; SILVA, G. A. M; ALMEIDA, D. M. X. **Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica: revisão de literatura**. Einstein, v. 14, n. 3, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v14n3/pt_1679-4508-eins-14-03-0431.pdf>. Acesso em: 11 de set. 2017.

FLECK, Marcelo Pio de Almeida (org.) **A avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais da saúde** Porto Alegre, Artmed, 2008.

FRANCIS, K.; BACH, J.R.; DELISA, J.A. Evaluation and rehabilitation of patients with adult motor neuron disease. **Arch Phys Med Rehabil**, 1999.

GARCIA, L. N. et al. Relação entre degeneração do trato córtico-espinal através de ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Arq. Neuropsiquiatr.** v. 65, n. 3-B, p. 869-874, 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/anp/v65n3b/29.pdf>>. Acesso em: 11 de set. 2017.

GODINHO, Vanda Cristina Ng Esclerose Lateral Amiotrófica: revisão bibliográfica da patofisiologia. **Dissertação**. 46f. Mestrado em Medicina. Universidade da Beira Interior. Ciências da Saúde. Covilhã, maio, 2013. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1402/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Mestrado%20Vanda%20Godinho.pdf>>. Acesso em: 11 de set. 2017.

JUNIOR, Eduardo Linden. Abordagem Fisioterapêutica na Esclerose Lateral Amiotrófica: Artigo de Atualização. **Rev Neurocienc**, Taquara, p. 313-318, 2013.

LIMA, S. R.; GOMES, K. B. Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células-tronco. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, 2010 nov-dez;8(6):531-7.

LINDEN JUNIOR, Eduardo. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no estado do Rio Grande do Sul. Porto Alegre 2012. **Dissertação** 98f. Mestrado em Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em medicina e ciências da saúde. Disponível em: <<http://repositorio.pucrs.br:8080/dspace/bitstream/10923/10884/1/000486673-Texto%2BCompleto-0.pdf>>. Acesso em 14 de nov. 2017.

MADUREIRA, Duarte Pinto Valente Gomes. Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica. A propósito de um caso clínico. **Dissertação**. 24f. Mestre em Medicina. Universidade da Beira Interior Clínicas da Saúde. Covilhã, maio, 2012. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1098/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Cristina%20Madureira.pdf>>. Acesso em: 11 de set. 2017.

MILLER, R. G., J. D. MITCHELL, M. LYON, et al. (2007). **Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)**. Cochrane Database Syst Rev(1): CD001447.

MITSUMOTO, Hiroshi. **Amyotrophic Lateral Sclerosis: a guide for patients and families**. 3 ed. New York: Demos Medical Publishing, 2009.

NEARY, D., J. S. SNOWDEN and D. M. Mann (2000). **Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS)**. J Neurol Sci 180(1-2): 15-20.

NELSON, L. M.; MATKIN, C.; LONGSTRETH, W. T.; MCGUIRE, V. Population - based case - control study of amyotrophic lateral sclerosis in Western Washington State. *Am J Epidemiol* 2000;151(2): 164-173.

PALLOTTA, Ronald; ANDRADE, Antonio; BISPO, Ohana Caroline Machado **Bone Marrow Immune Reactivity in Amiotrophic Lateral Sclerosis Patients**. *RBNP*, v. 6, p. 13-14, 2009. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/71/17/1326.short>>. Acesso em: 30 de out. 2017.

_____, A Esclerose Lateral Amiotrófica como Doença Autoimune. **Revista Neurociencia**. 2012; 20 (1):144-152. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2012/RN2001/revisao%2020%2001/633%20revisao.pdf>>. Acesso em 30 de out. 2017

PINHEIRO, Pedro. **Esclerose Lateral Amiotrófica**. Doença do Neurônio Motor - MD. Saúde. 2014. Disponível em: <<https://plus.google.com/+PedroPinheiro/posts/ayMUu3fR17C>>. Acesso em 01 de nov. 2017.

PONTES, T. R. et al. Alterações da fonação e deglutição na Esclerose Lateral Amiotrófica: Revisão de Literatura. **Rev Neurocienc**. v. 18, n. 1, p. 69-73, 2010. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1801/251%20revisao.pdf>>. Acesso em: 22 de jul. 2017.

RESQUETI, V. et al. **Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e músculos respiratórios**. *Ter Man.*, v. 9, n. 43, p. 297-303, 2011. Disponível em: <[https://www.google.com.br/search?sclient=psyab&site=&source=hp&btnG=Pesquisar&q=fda#q=.Esclerose+Lateral+Amiotr%C3%B3fica+\(ELA\)+e+m%C3%BAsculos+r+espirat%C3%B3rios](https://www.google.com.br/search?sclient=psyab&site=&source=hp&btnG=Pesquisar&q=fda#q=.Esclerose+Lateral+Amiotr%C3%B3fica+(ELA)+e+m%C3%BAsculos+r+espirat%C3%B3rios)>. Acesso em: 11 de set. 2017.

ROWLAND, L. P., and SHNEIDER, N. A., 2001. **Amyotrophic lateral sclerosis**. *N Engl J Med* 344, 1688-1700.

SILVA, Almeida H.C. Etiopatogenia da ELA: causa única ou várias causas? **Revista Neurociência**. Suplemento, 2006.

SILVA, Nathalia Priscilla Oliveira, et al. Correlação entre independência funcional e qualidade de vida de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. **Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar**. 2014. Disponível em: <http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/0c4664123d653dd99899adb08da5e84a.pdf>. Acesso em 28 de nov. 2017.

SMELTZER, Suzanne C; BARE, Brenda. **Tratado de enfermagem médico cirúrgica**. 10. ed. Pennsylvania: Guanabara Koogan, 2005.

TURNER, M. R. et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet Neurology**, v. 12, p. 310-322, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415570>>. Acesso em: 30 de out. 2017.

VIANNA, R. R. A. A. Viver com ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Uma doença terminal que paralisa os músculos, mas preserva a mente. **Universidade de Brasília**. Faculdade de Comunicação. 2011. Disponível em: <http://bdm.unb.br/bitstream/10483/2401/1/2011_RafaellaRibeirodeAzevedoAbreuVianna.pdf>. Acesso em: 30 de out. 2017.

VINCETI, M. et al. Are environmental exposures to selenium, heavy metals and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. **Reviews on Environmental Health**, v. 27, p. 19-41, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22755265>>. Acesso em: 11 de set. 2017.

XEREZ, D. R. Reabilitação na esclerose lateral amiotrófica: revisão da literatura. **Acta Fisiatr.**, v. 15, p. 182-8, 2008. Disponível em: <<http://www.ipg.org.br/ipg/project/ipg/public/uploads/site/downloads/ee63006941780db5ab3d929d906408bd.pdf>>. Acesso em: 22 de ago. 2017.

ZANOTELI, E. et al. Biologia molecular nas doenças do neurônio motor. **Revista Neurociencia**. v. 2, p. 24-9, 2005. Disponível em: <<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN%2012%2001/Pages%20from%20RN%2012%2001-4.pdf>>. Acesso em: 29 de ago. 2017.

ZINNI, Juliana V. S; PUSSI F, lávia Ap.; COMIN, Alex T.; MOURA, Cibele de; FERRONATO, Evanilde; PRUDENCIO, Jessica; TESSARIM, Elaine. **Esclerose Lateral Amiotrófica**. Disponível em: <http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/neuro/esclerose_lat_amiotrofica.htm> Acesso em: 29 de nov. 2017.