

## ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

### CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Catarine de Lima Macedo Torezoni<sup>1</sup>  
Leonardo Guimarães de Andrade<sup>2</sup>

**RESUMO:** A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença motora neurodegenerativa que afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico é definido clinicamente e um de seus critérios é o local acometido pela doença: medula oblonga, coluna cervical, coluna torácica e neurônios motores lombossacrais. Vários eventos, como fatores genéticos, dano oxidativo, acúmulo de agregados intracelulares, disfunção mitocondrial, patologia das células gliais e defeitos de transporte axonal têm sido implicados no desenvolvimento de processos degenerativos que ocorrem na ELA. A apresentação clínica mais comum é caracterizada por disfunção do neurônio motor inferior e desnervação precoce, o que determina o início insidioso de fraqueza assimétrica distal a um dos membros. Geralmente, os pacientes podem sentir câibras nas primeiras horas da manhã antes que esses sintomas apareçam. O músculo bulbar também pode estar envolvido, causando dificuldade para engolir. Para reduzir o impacto da doença e prolongar a expectativa de vida dos pacientes, surgiram medicamentos com diferentes mecanismos de ação. Além de medicamentos, tratamentos de suporte nutricional e respiratório, bem como cuidados paliativos avançados, são tudo sobre o paciente. A insuficiência respiratória é tratada com suporte ventilatório e abordagens farmacológicas. Além disso, existem alguns cuidados multidisciplinares que podem melhorar a qualidade de vida dos acometidos.

1214

**Palavras-chave:** Esclerose Lateral Amiotrófica. Diagnóstico.tratamento.

**ABSTRACT:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative motor disease that seriously affects the quality of life of patients. The diagnosis is clinically defined and one of its criteria is the site affected by the disease: medulla oblongata, cervical spine, thoracic spine and lumbosacral motor neurons. Several events, such as genetic factors, oxidative damage, accumulation of intracellular aggregates, mitochondrial dysfunction, glial cell pathology and axonal transport defects have been implicated in the development of degenerative processes that occur in ALS. The most common clinical presentation is characterized by lower motor neuron dysfunction and early denervation, which determines the insidious onset of asymmetric weakness distal to one of the limbs. Patients can usually experience cramping in the early hours of the morning before these symptoms appear. The bulbar muscle may also be involved, causing difficulty swallowing. To reduce the impact of the disease and prolong the life expectancy of patients, drugs with different mechanisms of action have emerged. In addition to medications, nutritional and respiratory support treatments as well as advanced palliative care are all about the patient. Respiratory failure is treated with ventilatory support and pharmacological approaches. In addition, there are some multidisciplinary care that can improve the quality of life of those affected.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis. Diagnosis. treatment.

<sup>1</sup> Curso de Graduação em Farmácia pela UNIG - Universidade Iguazu, Nova Iguazu-RJ, Brasil. E-mail: catarinne.macedo@gmail.com.

<sup>2</sup>Mestre em ciências do meio ambiente na Universidade Veiga de Almeida (2016). Graduação em enfermagem na Universidade Nova Iguazu. Faz parte do corpo docente da Universidade Iguazu do Rio de Janeiro.

## INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda de neurônios motores na medula espinhal, tronco cerebral e córtex motor, o que reduz muito a expectativa de vida dos pacientes. A doença tem características progressivas envolvendo degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. Essa degeneração ocorre em graus variados, de acordo com as áreas afetadas: medular, coluna cervical e lombar, sem comprometimento sensorial e cognitivo, levando à morte 3 a 5 anos após o início dos sintomas. A doença foi descrita clinicamente e patologicamente pela primeira vez em 1869 por Jean-Martin Charcot, um pioneiro da neurologia do século XIX (NAGANSKA & MATYJA, 2011).

O termo "atrofia muscular" refere-se à atrofia das fibras musculares, resultando em paralisia dos músculos afetados associada a fasciculações. "Esclerose lateral" refere-se a alterações degenerativas nos tratos corticoespinhais anterior e lateral, onde os neurônios dessas áreas degeneram e são substituídos por gliose, levando a uma manifestação clínica caracterizada por fraqueza e atrofia muscular progressiva e generalizada, disfagia, disfonia, dispneia. A morte geralmente ocorre por insuficiência respiratória, que geralmente está associada à disfagia por broncoaspiração. (SILANI *et al.*, 2015).

O processo degenerativo desta doença tem etiologias complexas e multifatoriais. As hipóteses atuais sobre os mecanismos patológicos subjacentes a esta entidade sugerem uma complexa interação entre vários mecanismos, incluindo fatores genéticos, dano oxidativo, acúmulo de agregados intracelulares, disfunção mitocondrial, defeitos no transporte axonal, fisiologia de gliopatias e excitotoxicidade. (LINDEN-JUNIOR *et al.*, 2013).

O diagnóstico da doença é baseado nos sinais clínicos, observando-se que envolve neurônios motores superiores, inferiores ou do tronco encefálico, distinguindo suas diferentes formas: Esclerose Lateral Primária, Paralisia Bulbar Progressiva e Esclerose Lateral Amiotrófica de Fanca. Portanto, os sintomas clínicos (distinguidos por sua localização e origem) associados a

testes diagnósticos – geralmente: ressonância magnética, neuroeletromiografia e estudos de condução nervosa – são tabulados para gerar uma distinção entre algoritmos diagnósticos suspeitos, prováveis e determinísticos (QUADROS *et al.*, 2008).

As diretrizes de tratamento para esse distúrbio incluem medicamentos. Nesse cenário, são utilizadas drogas neuroprotetoras, que atuam direta ou indiretamente por meio de múltiplos mecanismos para minimizar os danos produzidos por estimulantes endógenos (RANG *et al.*, 2012).

Infelizmente, este tratamento consiste em um medicamento específico - Riluzol - embora vários outros medicamentos, tanto experimentais quanto sintomáticos, sejam usados no tratamento da ELA. Dentre as classes de medicamentos podemos citar: anti-inflamatório; anti-apoptótico; anti-citotóxico; antioxidante; inibidor da enzima zinco/cobre-dependente superóxido dismutase (SOD<sub>1</sub>) (VIEIRA *et al.*, 2015)

Os cuidados de suporte baseiam-se no controle dos principais sintomas, como salivação, efeitos medulares na labilidade do humor, distúrbios do sono, insuficiência respiratória, dor, fadiga, câibras musculares, laringoespasmo e constipação crônica (ATATLAND *et al.*, 2015)

Portanto, a importância deste trabalho está na relevância das questões levantadas, por se tratar de uma doença progressiva e fatal, mas que requer cuidados que, embora paliativos, podem contribuir para uma melhora na qualidade de vida do paciente. Ajude a esclarecer esta doença pouco conhecida e extremamente complexa. Além disso, à medida que a ciência e a tecnologia se desenvolveram nas últimas décadas, tornou-se cada vez mais evidente a necessidade de avaliar esses avanços e determinar os desenvolvimentos alcançados por várias disciplinas intelectuais (FERREIRA, 2010).

## OBJETIVO GERAL

Realizar uma análise bibliométrica dos estudos revisados para avaliar quantitativamente os resultados científicos sobre o tema apresentado, compreender os tipos de tratamentos da Esclerose Lateral Amiotrófica, coletar informações sobre as terapias farmacológicas e não farmacológicas.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar aspectos epidemiológicos e neurofisiológicos e sua associação com o prognóstico da Esclerose Lateral Amiotrófica.
- Descrever as características clínicas da Esclerose Lateral Amiotrófica.
- Descrever as principais diretrizes de tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica.
- Abordar as atuais estratégias de tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica, destacando os tratamentos não farmacológicos e farmacológicos.
- Avaliar a eficácia farmacológica no tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica.

## JUSTIFICATIVA

A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença que se inicia entre a quinta e a sexta década de vida e provoca a degeneração e morte dos neurônios motores superiores e inferiores. Quando os músculos responsáveis pela ventilação são acometidos, o paciente evolui para o óbito em alguns anos em decorrência da insuficiência respiratória.

## METODOLOGIA

Este artigo incluiu inicialmente um extenso levantamento bibliográfico baseado em material publicado selecionado de artigos científicos. Na seleção dos artigos, adota-se a tecnologia de revisão bibliográfica e adotam-se dados eletrônicos de artigos científicos e periódicos científicos que de forma a ampliar a pesquisa processo de revisão a saber: os critérios de inclusão foram artigos de pesquisas que apresenta resumos e textos completos publicados 2015 à 2022 que relatam a Esclerose Lateral Amiotrófica uma doença neurológica progressiva e fatal, como uma desordem devastadora para pacientes, familiares, cuidadores e profissionais envolvidos no seu tratamento. Essas informações podem ser encontradas nas seguintes plataformas: Medline, Scielo, Pubmed, LILACS e Ministério da Saúde.

## REVISÃO DE LITERATURA

### HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Embora seja uma doença rara e complexa, a esclerose lateral amiotrófica (ELA) vem sendo estudada desde o século passado. Por volta de 1830 havia vários indícios de uma doença que causava paralisia progressiva dos membros e da língua, fato documentado pelo anatomista e cirurgião britânico Sir Charles Bell, que ligava as raízes nervosas ao movimento (OLIVEIRA & PEREIRA, 2010).

Em estudo anatomopatológico, Sir Charles Bell descreveu uma paciente do sexo feminino de meia-idade com paralisia progressiva das extremidades e língua com sensibilidade normal, demonstrando assim amolecimento da medula espinhal anterior, poupando a região posterior (KIERNAN *et al*, 2011).

Em 1848, o médico francês François Aran descreveu uma nova síndrome chamada atrofia muscular progressiva (PMA), caracterizada por fraqueza muscular progressiva neurogênica. Em 1869, Jean Martin Charcot, o primeiro professor de neurologia em Salpêtrière, e Alix Joffroy, professor de psiquiatria na Escola de Medicina de Paris, descreveram dois pacientes com AMP com lesões associadas na parte anterolateral do cordão nervoso. Eles não nomearam a entidade esclerose lateral amiotrófica (ELA), mas identificaram as características básicas de sua identificação, que desde então foram pouco modificadas (OLIVEIRA & PEREIRA, 2010).

Conhecida como doença de Lou Gehrig nos Estados Unidos da América, o famoso jogador de beisebol das décadas de 1920 e 1930 morreu de ELA em 1941, aos 38 anos, cerca de três anos após o aparecimento dos primeiros sintomas da doença (FERRARI *et al.*, 2011).

O número de casos existentes em todo o mundo é de 5-8 por 100.000 habitantes, e a incidência anual (número de novos casos) é de 2 por 100.000 habitantes. Algumas regiões específicas do mundo apresentam taxas mais elevadas, como Guam (4 casos por 100.000 habitantes) e os Estados Unidos, que variam de 3 a 8 casos por 100.000 habitantes (SEJVAR *et al.*, 2005).

No Brasil, a prevalência estimada varia de 1 a 2 casos/100.000 habitantes/ano, e as taxas de incidência variam de 0,2 a 0,32 casos/100.000

habitantes/ano. Os homens são mais propensos a serem afetados do que as mulheres em uma proporção de 1:2, e outros relatos encontraram uma taxa de incidência de 1,8:1 em séries nacionais (LIMA *et al.*, 2009).

A idade média de participação pela primeira vez no Brasil é de cerca de 52 anos, o que difere da idade média de 59 a 65 anos nos países europeus e 65+ na América do Norte (WERNECK *et al.*, 2007).

Eles também mostraram que a prevalência de ELA foi maior entre brancos ao comparar latinos e afro-americanos. Devido à complexidade do diagnóstico e tratamento da ELA, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 496 de 23 de dezembro de 2009, aprovou protocolos clínicos e diretrizes de tratamento para ELA e recomendou a criação de centros de referência para diagnóstico e tratamento desta condição da doença. Entre as condições exigidas, o regulamento contempla requisitos de equipe interdisciplinar e multiprofissional. Como resultado, vários estudos demonstraram que o cuidado multidisciplinar é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, melhorar os resultados e melhorar a sobrevida (VAN DEN BERG *et al.*, 2005).

## CLÍNICOS DA ELA: DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA, EVOLUÇÃO E DIAGNÓSTICO

Os distúrbios neuromusculares podem frequentemente ser caracterizados como distúrbios neurodegenerativos progressivos causados pela morte do neurônio motor no córtex motor, tronco cerebral e medula espinhal (PUSTAVOITAU & STEVENS, 2008).

São variadas e muitas vezes caracterizadas por raras doenças isoladas, hereditárias ou adquiridas, que resultam em incapacidades físicas devido à perda de força. Principalmente o envolvimento da unidade motora, que geralmente determina a perda do movimento dos membros inferiores, também está associado ao declínio da força muscular respiratória, que muitas vezes leva à morte por insuficiência respiratória (PONTES *et al.*, 2012).

A esclerose lateral amiotrófica é descrita como uma doença neurodegenerativa dos neurônios motores superiores (LMN) ou neurônios motores inferiores (LMN) sem comprometimento sensorial ou cognitivo,

caracterizada pelo processo degenerativo dos neurônios motores. Perda da força muscular esquelética e atrofia (D'OTTAVIANO *et al.*, 2013).

A etiologia da ELA não é conhecida, vários fatores genéticos, ambientais e endógenos parecem contribuir para o desencadeamento e evolução da neurotoxicidade na doença, que poderia ser mediada por múltiplos mecanismos: radicais livres oxidativos, incluindo o óxido nítrico, agregados protéicos intracitoplasmáticos, apoptose devido à lesão mitocondrial, acúmulo exacerbado de neurofilamentos, excitotoxicidade mediada pelo glutamato, anormalidades e transporte axonal retrógrado (MARRONE, 2006).

O estudo também mostrou que pode haver uma mutação no gene SOD<sub>1</sub> (superóxido dismutase-1), localizado no cromossomo 21, que está super expresso, sugerindo que a proteína mutante é tóxica para os neurônios motores e faz com que eles morram. Esta proteína é normalmente responsável por neutralizar os radicais livres produzidos pelo metabolismo oxidativo neuronal. Assim, o defeito genético faz com que os neurônios morram por perda da função normal, causando estresse oxidativo pela ação dos radicais livres (SILVA, 2012).

Das hipóteses etiológicas, a evidência de neurotoxicidade do glutamato foi a mais aceita e serviu de base para o teste do riluzol, o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da ELA, que demonstrou melhorar a sobrevivência desses pacientes (BRASIL, 2009).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central de vertebrados. Na presença de captação insuficiente de glutamato, ele se acumula na fenda sináptica e inicia processos excitotóxicos, levando à despolarização excessiva dos neurônios pós-sinápticos, resultando em distúrbios na homeostase iônica e energética, clivagem mediada pelo cálcio. Ativação da enzima (Ca<sup>2+</sup>), geração de radicais, danos mitocondriais e edema osmótico levando à lise celular e morte (LIMA *et al.*, 2009).

As manifestações clínicas dependem do envolvimento do neurônio motor superior primário ou do neurônio motor inferior. As alterações nas propriedades pseudobulbares ocorrem quando afetam os neurônios motores superiores, causando labilidade emocional, aumento dos reflexos masseter,

disartria e disfagia, além de espasticidade, paresia, aumento dos reflexos tendinosos e reações patológicas, tais como: sinal de Hoffman e sinal de Babinski. Quando os neurônios motores inferiores estão envolvidos, as manifestações clínicas são: atrofia, fasciculações, hiporreflexia e paralisia (GARCIA *et al.*, 2007).

Portanto, ao definir o sinal de Hoffman e o sinal de Babinski, apontam que o sinal de Hoffman é um sinal médico que indica a presença ou ausência de lesões no trato corticoespinal. É realizado por pinçamento da falange distal do dedo médio, aplicando pressão na unha. Uma reação positiva é observada na flexão distal da falange. O sinal de Babinski também indica lesões do trato corticoespinal (existe também como reflexo fisiológico primitivo em lactentes), que se refere a um sinal de reflexo plantar patológico, quando o dedão do pé (primeiro dedo) se estende em apenas um membro, indicando qual hemisfério está lesionado. Clinicamente, 60% a 80% dos pacientes apresentam fraqueza muscular e atrofia como primeiros sintomas, frequentemente de início unilateral nas extremidades superiores distais (LIMA *et al.*, 2009).

A perda inicial de força também pode envolver os músculos bulbares e as extremidades inferiores. Atualmente, não há um padrão de acometimento estabelecido, mas pode ser dividido em regiões de acometimento, como: medular, cervical e lombar (GORDON *et al.*, 2006).

Geralmente, quando a região da medula oblonga é acometida, os pacientes desenvolvem inicialmente disartria - definida por Murdoch como: Dificuldade em movimentar os músculos da fala devido à paralisia - fraqueza ou falta de coordenação neste tecido muscular; posteriormente pode ocorrer deglutição difícil sólido ou líquido (OLIVEIRA & PEREIRA, 2010).

Tratando-se de comprometimento na região cervical, os pacientes apresentam sintomas relacionados à paralisia que podem começar distal ou proximalmente nas extremidades superiores ou inferiores. Geralmente, a apresentação clínica inicial envolve as extremidades superiores. A paralisia proximal se manifesta como abdução limitada do ombro (p. A pesquisa mostra que cerca de dois terços dos pacientes com ELA são afetados nesta região. No entanto, quando a parte afetada é a cintura, sugere manifestações



clínicas dos membros inferiores, a saber: tendência a cair (paralisia distal) ou dificuldade em subir escadas (paralisia proximal) (CHIEIA *et al.*, 2016).

À medida que a doença progride, os pacientes desenvolvem a combinação característica de sinais e sintomas de NMI e NSM, afetando finalmente a medula e a medula oblongata. A função respiratória diminui à medida que a doença progride devido à fadiga diafragmática, fraqueza e aspiração brônquica. Insuficiência respiratória e outras complicações cardiopulmonares são causas comuns de morte na ELA (ALMEIDA *et al.*, 2017).

O diagnóstico da ELA é baseado na história clínica do paciente, exame físico, apresentação clínica e confirmação por exames complementares de diagnóstico. No entanto, dada a variabilidade na apresentação clínica e a falta de um único teste específico para confirmar, o diagnóstico pode ser difícil (KRAEMER *et al.*, 2014).

Os exames complementares de diagnóstico são: Imagem por Ressonância Magnética (RM), Espectroscopia de Ressonância Magnética (HMRS), Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), que podem fornecer informações diagnósticas valiosas apesar de procedimentos complexos e caros. No entanto, o teste mais influente para o diagnóstico de ELA é a eletromiografia (EMG) (SILANI, 2015).

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Como ainda não existe um esquema de tratamento específico para a terapia medicamentosa, a abordagem de tratamento segue duas, a primeira é o uso de drogas neuroprotetoras, sendo a primeira escolha a administração de riluzol, visando diminuir a progressão da doença, e a segunda é um tratamento sintomático, combinação de vários medicamentos projetada para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (BEGHI *et al.*; 2011).

Atualmente, existe apenas um medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da ELA, o riluzol, um benzodiazol que bloqueia a neurotransmissão glutamatérgica, ou seja, inibe a liberação de glutamato e bloqueia os receptores N-metil D-aspartato

(NMDA) e ácido caínico (receptores de glutamato), por isso retarda a progressão do dano do neurônio motor (BARBER & SHAW, 2010).

## FÁRMACOS VOLTADOS AO TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA ELA

Na ausência de terapias curativas, todos os esforços visam melhorar o conforto, autonomia e qualidade de vida dos pacientes com ELA. Alguns dos sintomas com terapia medicamentosa estabelecida estão listados abaixo, mas a terapia multidisciplinar não pode ser descartada, pois, quando associada à terapia medicamentosa, pode promover bons resultados no manejo dos sintomas em pacientes com ELA (SALVIONI *et al.*, 2014).

### SALIVAÇÃO

A salivação é um estado patológico em que os músculos orais não conseguem manter o ritmo de deglutição da saliva devido ao dano nervoso, resultando em desconforto do paciente e limitações sociais, agravando a depressão e a dificuldade de recuperação. Para este sintoma, hiosciamina oral ou transdérmica, gotas de atropina, glicopirrolato (medicamentos anticolinérgicos, ou seja, bloqueiam a produção e liberação de acetilcolina) ou amitriptilina (inibidor da recaptação de norepinefrina) são recomendados) (ANDERSEN *et al.*, 2012).

Fármacos com efeitos anticolinérgicos bloqueiam a inervação parassimpática das glândulas salivares, controlando assim a produção de saliva. Além disso, estudos têm demonstrado que a aplicação de toxina botulínica tipo A (Botox®) nas glândulas salivares tem demonstrado efeitos positivos na redução da secreção salivar na maioria dos pacientes, sendo esta uma alternativa (DE LUCIA *et al.*, 2014).

### SECREÇÕES BRÔNQUICAS

Alguns pacientes normalmente não apresentam aumento da produção de secreções brônquicas e, além do aumento da viscosidade devido ao tratamento da salivação, ocorre acúmulo de líquido por falta de eliminação. O uso de agente mucolítico associado a técnicas assistivas de tosse (manuais ou mecânicas), como carboximetilcisteína (5 a 10 mL 3 vezes ao dia), melhora o

fluxo da tosse e consequente expectoração. Estudos em animais e humanos mostraram que a carboxicisteína altera a síntese de mucoglicoproteínas, aumentando proporcionalmente a produção de glicoproteínas salivares, resultando em secreções mais suaves, melhorando assim a depuração mucociliar e tornando a tosse mais eficaz. Além disso, a acetilcisteína 200mg 3 vezes ao dia ou 600mg uma vez ao dia deve ser considerada como alternativa para o tratamento desse sintoma. Este medicamento altera as propriedades das secreções respiratórias (muco), reduzindo sua consistência e elasticidade, tornando-a mais fluida ou liquefeita, ajudando assim a expulsá-la das vias aéreas (XEREZ, 2008).

## DOR

Pacientes com ELA muitas vezes sofrem de dor, principalmente causada por câibras e atrofia, câibras, rigidez articular, cólicas abdominais. O tratamento começa com paracetamol, seguido pela introdução lenta de um opioide (por exemplo, tramadol) em doses progressivas. Uma limitação desse tratamento é a constipação, que ocorre em mais da metade dos pacientes que recebem opioides para cuidados paliativos, e quase sempre é ineficaz com o uso de laxantes, o que limita o controle efetivo da dor. Paralelamente a esse impasse, em um estudo recente ele propôs o uso de bactérias comensais no tratamento de pacientes constipados, e eles concluíram que o uso de bactérias comensais poderia melhorar a função intestinal e melhorar os movimentos intestinais em pacientes com ELA constipada a consistência do intestino. Intestino, fezes. Outra opção é usar a terapia combinada e administrar a gabapentina, um medicamento antiepiléptico que também atua reduzindo a hiperalgesia e a consequente redução dos componentes neurológicos. A dose inicial recomendada para dor neuropática é de 900 mg/dia em 3 doses divididas igualmente, que pode ser aumentada para uma dose máxima de 3600 mg/dia com base na resposta, se necessário. O regime posológico inicial deve ser gradual, iniciando com uma dose de 300 mg/dia e assim sucessivamente até atingir 3 doses de 300 mg/dia (OLIVER *et al.*, 2014).

## ESPASTICIDADE

A espasticidade é definida como uma alteração patológica nos tônus muscular caracterizada por reflexos musculares hiperativos, que é causada por um aumento da taxa de resposta muscular ao estiramento. O baclofeno é um fármaco que causa inibição pré-sináptica, ao ativar os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e reduzir a liberação de neurotransmissores excitatórios, inibindo assim os reflexos monossinápticos e polissinápticos e exercendo suas propriedades anti-inflamatórias. Altamente sedativo, causando hipotonia e causando confusão e alucinações, apenas para espasticidade mais grave (VEIROS *et al.*, 2006).

Resumidamente, o diazepam é um benzodiazepínico que produz inibição pré-sináptica, promovendo a ação do neurotransmissor GABA, atuando principalmente nas fibras aferentes e, portanto, possui efeitos antiespasmódicos, porém, possui efeito sedativo muito bom, produz uma redução na coordenação mental e motora. O diazepam é administrado inicialmente na dose de 5 mg ao deitar, até 60 mg/dia, sempre em doses fracionadas. Já a tizanidina é uma epinefrina de ação central, portanto inibe preferencialmente a hipertonia causadora da hipertonia por ação pré-sináptica capaz de inibir a liberação de glutamato e aspartato, aminoácidos excitatórios interneurônios. Mecanismo polissináptico, com efeitos clínicos equivalentes ao do baclofeno e diazepam, no entanto, foram mais bem tolerados devido à redução da intensidade dos efeitos adversos. A dose inicial de tizanidina é de 4 mg/d, até 36 mg/d, administrada em 2 a 4 doses (VALIUM, 2014).

Além disso, o apoio da equipe de fisioterapia é essencial, pois a fisioterapia visa evitar e combater padrões de movimento e posturas associadas aos mecanismos reflexos de liberação, empregar posicionamento e orientação adequados e empregar métodos inibitórios para normalizar os tônus muscular e promover o movimento comece o quanto antes (FRANCO *et al.*, 2006).

## LABILIDADE PSEUDOBULBAR

Também conhecido como Transtorno de Expressão Emocional Involuntária (TEED ou Transtorno de Expressão Emocional Involuntária -

IEED), no qual o paciente apresenta uma perda do controle emocional, manifestada como riso ou choro incontroláveis, constituindo inibição emocional, e dissociação completa das emoções do paciente, e muitas vezes é desproporcional ou mesmo contraditório ao estímulo que produz a emoção. Eles são chamados de pseudobulbares porque, nesses casos, a região medular não está realmente envolvida, então não há sinal de movimento medular. (PRESECKI & MIMICA, 2007).

Em um estudo, foi possível revelar a eficácia de uma combinação de quinidina (30 mg) e dexmorfano (30 mg) no tratamento do TEED. Em 2010, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o primeiro tratamento medicamentoso para TEED, uma combinação de dextrometorfano e quinidina vendida sob o nome comercial Nuedexta®. O dextrometorfano é um antitússico não narcótico, agonista do receptor sigma-1 e antagonista não competitivo do receptor NMDA (receptor ativado por glutamato ionotrópico). Na dose diária de 30 mg, é neuroativo e aumenta o limiar de choro/riso pela liberação de glutamato, dopamina e serotonina. A quinidina, por outro lado, é uma enzima que inibe o metabolismo do dextrometorfano via citocromo P-450 e, neste caso, é utilizada em doses 10 a 20 vezes inferiores às doses antiarrítmicas usuais (PIORO *et al*, 2010).

No Brasil, essa droga ainda não está disponível, portanto, os tratamentos utilizados são os antidepressivos tricíclicos ou, em menor grau, as drogas dopaminérgicas. Estes incluem amitriptilina, nortriptilina, desipramina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, levodopa e amantadina, que, em menor grau, bloqueia a recaptção de monoaminas, principalmente norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) (STROWD *et al.*, 2010).

## CONCLUSÃO

Embora rara, a Esclerose Lateral Amiotrófica, devido à sua progressão implacável, implica enorme sacrifício social e econômico, resultando em comprometimento motor absoluto nos pacientes. A comunidade científica se encanta com a complexidade e variabilidade genética associada à doença, usando esse mistério como combustível para novas descobertas.

Como tal, a ELA representa um desafio para os profissionais e cuidadores envolvidos na pesquisa e no cuidado ao paciente com a doença. Portanto, o tratamento da ELA requer o envolvimento de uma equipe multidisciplinar, incluindo tratamento não farmacológico, farmacológico e sintomático. Apesar dos avanços significativos no conhecimento dos mecanismos patológicos e intervenções apropriadas, a ELA continua sendo uma doença aterrorizante, inexoravelmente progressiva e fatal.

No entanto, o mecanismo fisiopatológico consiste em uma série de alterações celulares e bioquímicas que desencadeiam a degeneração do neurônio motor, incluindo estresse oxidativo, excitotoxicidade do glutamato, disfunção mitocondrial, disfunção axonal, agregação proteica, estrelado Alteração da função das células gliais, alterações neurovasculares e processos inflamatórios.

Logo, as pesquisas são necessárias, como evidências consistentes, que busquem estratégias de tratamento que aumentem a sobrevida e melhorem a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S. R. M.; SILVA, L. B. C.; GUERREIRO, C. A. M.; NUCCI, A. **Amyotrophic lateral sclerosis: Prospectivestudyonrespiratoryparameters.** Arquivos de Neuropsiquiatria. v. 68, n. 2, p. 258-262, 2017.

ANDERSEN, P. M.; ABRAHAMS, S.; BORASIO, G. D.; CARVALHO, M.; CHIO, A.; VAN DAMME, P.; HARDIMAN, O.; KOLLEWE, K.; MORRISON, K. E.; PETRI, S.; PRADAT, P-F.; SILANI, V.; TOMIK, B.; WASNER, M.; WEBER, M. **EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force.** European journal of neurology. n. 19, p. 360-375, 2012.

ATATLAND, J.; BAROHON, R.; MCVEY, A.; KATZ, J. Patterns of Weakness, **Classification of Motor Neuron Disease & Clinical Diagnosis of Sporadic ALS.** Neurol Clin, v. 57, n. 6, p. 742-768, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS n. 496, de 23 de dezembro de 2009. Institui o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica.** Diário Oficial da União, Brasília, 2009.

BARBER, S. C.; SHAW, P. J. **Oxidative stress in ALS: Key role in motor neuron injury and therapeutic target.** Free Radical Biology and Medicine. v. 48, ed. 5, p. 629-641, 2009.

BEGHI, E.; CHIÒ, A.; COURATIER, P.; ESTEBAN, J.; HARDIMAN, O.; LOGROSCINO, G.; MILLUL, A.; MITCHELL, D.; PREUX, PM.; PUPILLO, E.; STEVIC, Z.; SWINGLER, R.; TRAYNOR, B. J.; VAN DEN BERG, L. H.; VELDINK, J. H.; ZOCCOLELLA, S. **The epidemiology and treatment of ALS: Focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials.** *Amiotrophic Lateral Sclerosis.* v. 12, ed. 1, p. 1-10, 2011.

CHIEIA, M. A.; OLIVEIRA, A. S. B.; SILVA, H. C. A.; GABBAI, A. A. **Esclerose Lateral Amiotrófica: considerações sobre critérios diagnósticos.** *Arquivos de NeuroPsiquiatria.* v. 68, n. 6, 2016.

DE LUCIA, R.; MUNHOZ, C. M.; KAWAMOTO, E. M.; SCAVONE, C. **Fármacos usados no tratamento de doenças neurodegenerativas.** In: DE LUCIA, R. *Farmacologia Integrada.* p.279-291, 2014.

D'OTTAVIANO, F. G.; LINHARES FILHO, T. A.; ANDRADE, H. M. T.; ALVES, P. C. L.; ROCHA, M. S. G., **Fiberoptic endoscopy evaluation of swallowing in patients with amyotrophic lateral sclerosis.** *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* v. 79, n. 3, p. 349-353, 2013.

FERREIRA, A. G. C. **Bibliometria na avaliação de periódicos científicos.** *Revista de Ciência da Informação.* v. 11, n. 3, 2010.

FERRARI, R; KAPOGIANNIS, D.; HUEY, E. D.; MOMENI, P., **FTD and ALS: a tale of two diseases.** *Current Alzheimer Research.* v. 8, n. 3, p. 273-294, 2011.

FRANCO, C. B.; PIRES, L. C.; PONTES, L. S.; SOUSA, E. J. **Avaliação da amplitude articular do tornozelo em crianças com paralisia cerebral após aplicação de toxina botulínica seguida de fisioterapia.** *Revista Paraense de Medicina.* v. 20, n. 3, 2006.

GARCIA, L. N.; SILVA, A. V.; CARRETE JÚNIOR, H.; FAVERO, F. M.; FONTES, S. V.; MONEIRO, M. T.; OLIVEIRA, A. S. B. **Relação entre degeneração do trato córtico-espinal através de ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.** *Arquivos de NeuroPsiquiatria,* v. 65, n. 3-B, 2007.

GORDON, P. H.; CHENG, B.; KATZ, I. B.; PINTO, M.; HAYS, A. P.; MITSUMOTO, H.; ROWLAND, L. P. **The natural history of primary lateral sclerosis.** *Neurology.* v. 66, n. 5, p. 647-653, 2006.

KIEMAN, M. C.; VUCIC, S.; CHEAH, B. C.; TURNER, M. R.; EISEN, A; HARDIMAN, O.; BURRELL, J. R.; ZOING, M. C., **Amyotrophic lateral sclerosis.** *Lancet.* v. 377. n. 9769, p. 942-955, 2011.

KRAEMER, M.; BUERGER, M.; BERLIT, P., **Diagnostic problems and delay of diagnosis in a amyotrophic lateral sclerosis.** *Clinical Neurology and Neurosurgery.* v. 112, n. 2, p. 103-105, 2014.



LIMA, N. M. F. V.; GUERRA, C. C.; TEIXEIRA, L. C.; SILVA, L. B. C.; DI SORDI, M.; MOURÃO, L.; NUCCI, A., **Tradução e validação da versão brasileira da escala de gravidade na esclerose lateral amiotrófica (Egela)**. *Fisioterapia e Pesquisa*. v. 16, n. 4, p. 316-322, 2009.

LINDEN-JUNIOR, E.; BECKER, J.; SCHESTATSKY, P.; *et al.* **Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre**, in Southern Brazil. *Arq neuropsiquiatr*, n. May, p. 959-962, 2013.

MARRONE, C. D. **Drogas com maior potencial de uso na Esclerose Lateral Amiotrófica**. *Revista Neurociências*, v. 14, n. 2, 2006.

NAGANSKA, E.; MATYJA, E. **Amyotrophic lateral sclerosis - Looking for pathogenesis and effective therapy**. *Folia Neuropathologica*, v. 49, n. 1, p. 1-13, 2011.

OLIVEIRA, A. S. B.; PEREIRA, R. D. B., **Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life**. *For ever*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. v. 67, n. 3, 2010.

OLIVER, D.; BORASIO, G. D.; JOHNSTON, W. **Pain, psychological distress and other symptoms**. In: **Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: from diagnosis to bereavement**. 2014. p.127-143.

PIORO, E. P.; BROOKS, B. R.; CUMMINGS, J.; SCHIFFER, R.; THISTED, R. A.; WYNN, D.; HEPNER, A.; KAYE, R. **Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect**. *Annals of Neurology*. v. 68, n. 5, p. 693-702, 2010.

PONTES, J. F.; FERREIRA, G. M. H.; FREGONEZI, G.; SENA-EVANGELISTA, K. C. M.; DOURADO JÚNIOR, M. E., **Força muscular respiratória e perfil postural e nutricional em crianças com doenças neuromusculares**. *Fisioterapia em Movimento*, v. 25, n. 2, p. 253-261, 2012.

PRESECKI, P.; MIMICA, N. **Involuntary emotional expression disorder – new/old disease in psychiatry and neurology**. *Psychiatria Danubina*. v. 19, n. 3, p. 184-188, 2007.

PUSTAVOITAU, A.; STEVENS, R. D., **Mechanisms of Neurologic Failure in Critical Illness**. *Critical Care Clinics*. v. 24, ed. 1, p. 1-24, 2008.

QUADROS, A. A. J.; OLIVEIRA, A. S. B.; FERNANDES, É.; *et al.* **Esclerose Lateral Amiotrófica**. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA) - Livretos - Informativo, p. 1-48, 2013.

RANG, H. P; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; *et al.* **Rang And Dale - Farmacologia**. ed. 7, 2012.

SALVIONI, C. C. S.; STANICH, P.; ALMEIDA, C. S.; OLIVEIRA, A. S. B. **Nutritional care in motor neurone disease/ amyotrophic lateral sclerosis**. *Arquivos de Neuropsiquiatria*.v. 72, n. 2, p. 157-163, 2014.



SILANI, V.; MESSINA, S.; POLETTI, B.; MORELLI, C.; DORETTI, A.; TICOZZI, N.; MADERNA, L. **The diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Archives Italiennes de Biologie.** v. 149, n. 1, p. 5-27, 2015.

SEJVAR, J. J.; HOLMAN, R. C.; BRESSE, J. S.; KOCHANNEK, K. D.; SCHONBERGER, L. B. **Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979-2001.** Neuroepidemiology. v. 25, n. 3, p. 144-152, 2005.

SILVA, L. B. C. **Nutritional Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Na Alternative for the Nutritional State.**In: AMURER, M. H, Amyotrophic Lateral Sclerosis. p. 595-612, 2012.

STROWD, R. E.; CARTWRIGHT, M. S.; OKUN, M. S.; HAG, I.; SIDDIQUI, M. S. **Pseudobulbar affect: prevalence and quality of life impact in movement disorders.** J Neurol. v. 257, n. 8, p. 1382-1387, 2010.

VALIUM. Responsável técnico Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro-RJ: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A**, 2014. Bula de remédio. Disponível em <[http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt\\_br/Bulas/V/Valium/BulasValium-Paciente.pdf](http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/V/Valium/BulasValium-Paciente.pdf)>

VAN DEN BERG, J. P.; KALMIJN, S.; LINDEMAN, E.; VELDINK, J. H.; VISSER, M.; VAN DER GRAAFF, M. M.; WOKKE, J. H. J.; VAN DEN BERG, L. H., **Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS.** Neurology. v. 65, n. 8, p. 1264-1267, 2005.

1230

VEIROS, I.; MARTINS, L.; MARTINS, F. **O baclofeno intratecal no tratamento da espasticidade.** Acta Médica Portuguesa. v. 19, p. 217-224, 2006.

VIEIRA, F. G.; PING, Q.; MORENO, A. J.; *et al.* **Guanabenz treatment accelerates disease in a mutant SOD1 mouse model of ALS.** (T. H. Gillingwater, Ed) PLoS ONE, v.10,n.8,p.e0135570,2015.Disponível em:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288094>

WERNECK, L. C.; BEZERRA, R.; SILVEIRA NETO, O.; SCOLA, R. H. **Estudo clínico epidemiológico de 251 casos de esclerose lateral amiotrófica no sul do Brasil.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria. v. 65, n. 2, 2007.

XEREZ, D. R. **Reabilitação na Esclerose Lateral Amiotrófica.** Acta Fisiátrica. v. 15, n. 3, p. 182-188, 2008.