

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

FLAVIANY CRISTINA SILVA TEODORO

**ASPECTOS CLÍNICOS, NUTRICIONAIS E
FARMACOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA: Um estudo bibliométrico**

CUITÉ – PB

2015

FLAVIANY CRISTINA SILVA TEODORO

**ASPECTOS CLÍNICOS, NUTRICIONAIS E
FARMACOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA: Um estudo bibliométrico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Orientador (a): Profa. Msc. Ana Paula de Mendonça Falcone.

Cuité – PB

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

T314a Teodoro, Flaviany Cristina Silva.

Aspectos clínicos, nutricionais a farmacológicos da esclerose lateral amiotrófica: um estudo bibliométrico. / Flaviany Cristina Silva Teodoro. – Cuité: CES, 2015.

67 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Nutrição) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientadora: Ana Paula de Mendonça Falcone.

1. Terapia nutricional. 2. Esclerose lateral amiotrófica. 3. Terapia farmacológica. 4. Bibliometria. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.874.2

FLAVIANY CRISTINA SILVA TEODORO

ASPECTOS CLÍNICOS, NUTRICIONAIS E FARMACOLÓGICOS DA ESCLEROSE
LATERAL AMIOTRÓFICA: Um estudo bibliométrico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Orientador (a): Prof^a. Msc. Ana Paula de Mendonça Falcone.

Aprovado em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Msc. Ana Paula de Mendonça Falcone
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Universidade Federal de Campina Grande
Examinador

Prof^a. Dra. Flávia Negromonte Souto Maior
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Cuité – PB
2015

Dedico este trabalho a Deus, por seu incomparável conforto em meio às dificuldades, seguidos de sinais de uma vitória triunfante ao fim dessa caminhada. Ao meu pai, meu grande exemplo de honradez, dignidade e perseverança, o grande amor da minha vida. E ao meu filho, anjo que Deus me confiou. A razão pela qual eu não desistirei nunca de vencer.

AGRADECIMENTOS

A Deus por seu infinito amor em todos os momentos e pela concessão de sua sabedoria divina em todas as minhas ações e pensamentos. Por cada graça que recebi e recebo diante de cada passo dado e por todas as orações atendidas.

A meus pais Moacir Calixto e Simone Teodoro pelo apoio nas situações mais difíceis, por todo cuidado e preocupação sempre demonstrada e praticada independente da distância. Pela educação e valores para que sejam reflexos em todos os ideais buscados e alcançados por mim. A vocês, tudo que sou hoje profissional e moralmente.

Ao meu marido Tulio Marinho pelo incansável incentivo que me passa sempre, me fazendo enxergar sempre que sou capaz de superar minhas dificuldades, mostrando cada capacidade possuída para isso e pela paciência e compreensão no tempo ausente. Agradeço também por ter sido você o grande amor da minha vida que me deu o meu maior presente, nosso filho. Sem você minha caminhada em Cuité não teria todo significado que tem hoje.

Aos meus irmãos Ana Luíza e Pedro Henrique pelo apoio e cumplicidade enviados de tão distante com todo carinho e firmeza, me fazendo entender que eu nunca estaria sozinha. Vocês são meu ponto de apoio.

Ao meu filho, em especial, que ainda não pode entender o que aqui está escrito, porém quero deixar registrado que você veio ao mundo para fazer com que tudo isso fizesse sentido, me trouxe vida e me tornou um ser humano melhor. Essa vitória é pra você. Te amarei eternamente.

A minha madrinha Norma Sueli, por nunca me desamparar e sempre se fazer presente em todos os momentos da minha vida, e por todas as vezes em que me ajudou e me amou como uma verdadeira mãe.

Aos meus amigos “Neidinha” e “Gugu” pela ajuda inigualável no momento mais delicado da minha vida. Eu não teria conseguido sem a mão amiga de vocês sempre estendida para me ajudar. São verdadeiro anjos que o Senhor me presenteou.

A minha cunhada “Inguinha” pela amizade e companheirismo para comigo, além de toda ajuda prestada.

As minhas queridas e inesquecíveis amigas Caroliny Mesquita, Laiane Nascimento, Amanda Alemida, Morganna Libânio e Carolina Moreira. Vocês foram o

maior presente que a graduação me deu, nunca esquecerei nossos momentos e a nossa cumplicidade. Foram vocês que viveram tudo comigo e dessa vivência nos foi permitido que uma família fosse formada, com apoio e experiências mútuas.

As minhas amigas Nathália Raíssa e Rafaela Oliveira, jamais esquecerei o apoio que vocês me deram, quando por muitas vezes me acolheram em sua casa e me mostraram que é possível nos sentirmos protegidos estando longe do nosso lar. Foram por 5 anos a minha família e serão sempre a minha doce lembrança de Cuité.

A minha orientadora e amiga Ana Paula de Mendonça Falcone pela confiança e disponibilidade em desenvolver esse trabalho, além de todo o ensinamento e ajuda. Meu exemplo de pessoa e profissional.

A banca examinadora composta pelo professor Fernando de Sousa e pela professora Flávia Negromonte, por aceitarem prontamente o convite, colaborando imensamente em tudo que fosse necessário para melhoria do meu trabalho.

A professora Maria Elieidy, pela atenção e carinho de sempre. Profissional mais humana e doce não há.

A professora Michelle Medeiros, por ter despertado em mim o interesse pelo tema estudado, além de toda paciência e compreensão para comigo em um momento delicado da minha vida.

Aos demais professores do curso de Nutrição pelos ensinamentos de importância sem igual em minha formação profissional.

A todos, o meu profundo agradecimento. Foram ajudas incomuns e enriquecedoras. Deus esteja com cada um de vocês.

“Lembre-se da minha ordem:
Seja forte e corajoso! Não fique
desanimado, nem tenha medo,
porque Eu, o Senhor, seu Deus,
estarei com você em qualquer
lugar para onde você for!”

Bíblia – Josué 1:9

RESUMO

TEODORO, F. C. S. **Aspectos clínicos, nutricionais e farmacológicos da esclerose lateral amiotrófica: Um estudo bibliométrico.** 2015. 67 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2015.

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, de caráter progressivo que afeta os neurônios motores superior e inferior, sem que haja acometimento sensorial e cognitivo. Sua etiopatogênese ainda não está totalmente esclarecida e seu diagnóstico é clínico, com sobrevida estimada de 3 a 5 anos, levando a morte por comprometimento da musculatura respiratória. O objetivo dessa pesquisa foi realizar uma análise bibliométrica dos estudos revisados, a fim de avaliar quantitativamente a produção científica acerca do tema proposto, bem como sua disseminação, além de caracterizar os aspectos clínicos da ELA e avaliar a qualidade das ações terapêuticas nutricionais e farmacológicas. O presente estudo utilizou dois tipos de ferramentas metodológicas, a de revisão de literatura integrativa e posteriormente realizou-se um estudo bibliométrico baseado nos estudos revisados. Foi constatado então que não há nenhuma terapia eficaz para evitar esta evolução inexorável e, dentre as inúmeras já testadas, a única que, conseguiu retardar a progressão da doença em apenas alguns meses, foi o riluzol (Rilutek®), um inibidor da via glutamatérgica no SNC. Apesar de não haver cura para essa enfermidade, existem tratamentos paliativos que visam minimizar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente. Dentre eles está a terapia nutricional, pois a desnutrição é bastante frequente nessa doença e aumenta o risco de morte dos pacientes. Assim, a terapia nutricional é imprescindível e deve estar integrada a uma assistência multidisciplinar. Além disso, relacionado aos dados bibliométricos, após compilação dos dados, constatou-se que 53,5% dos autores são médicos, seguidos de 26,7% de nutricionistas; em relação a titulação desses autores, 43% possuem doutorado e 22% são mestres. Em se tratando de publicações nacionais, a região que mais se destacou na produção científica relacionada ao tema foi a região sudeste com 21 artigos publicados. Por fim, analisou-se a produção anual, dentro do prazo estipulado para a revisão (2005 a 2015) percebendo que os anos que se destacaram foram 2006 com 13 artigos dos 86 analisados e 2005 e 2011 com 11 artigos publicados contemplando esse tema, em cada um. Portanto fica evidente a necessidade de condução de mais pesquisas relacionadas a ELA, e a real necessidade de mais estudos bibliométricos, pois essa metodologia mostrou-se eficiente e capaz de produzir dados valiosos, ao se tratar de uma enfermidade pouco estudada e de extrema complexidade, servindo para identificação de padrões e tendências, além de nortear quantitativamente a produção científica relacionada ao tema.

Palavras chave: Esclerose Lateral Amiotrófica. Terapia Nutricional. Terapia farmacológica. Bibliometria.

ABSTRACT

TEODORO, F. C. S. **Clinical, nutritional and pharmacological aspects of amyotrophic lateral sclerosis: A bibliometric study.** 2015. 67 f. Work Completion of course (Diploma in Nutrition) - Federal University of Campina Grande, Cuité, 2015.

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease of progressive character which affects the upper and lower motor neurons, without sensory or cognitive impairment. Its etiopathogenesis is still not completely understood and its diagnosis is clinical, with estimated survival 3-5 years, leading to death by impaired respiratory muscles. The objective of this research was to perform a bibliometric analysis of the studies reviewed in order to quantitatively evaluate the scientific literature about the proposed theme as well as its dissemination, and to characterize the clinical features of ALS and to evaluate the quality of nutritional and pharmacological therapeutic actions. This study used two types of methodological tools, the integrative literature review and later a bibliometric study based on the studies reviewed. Then it was found that there is no effective therapy to prevent this relentless evolution and, among the many already tested, the one that could slow the progression of disease in only a few months, was riluzole (Rilutek®), an inhibitor of glutamate in the CNS. Although there is no cure for this disease, there are palliative treatments aimed at minimizing the symptoms, improve quality of life and increase patient survival. Nutritional therapy is among these, since malnutrition is very common in this disease. Therefore, nutrition therapy is essential and must be integrated into a multidisciplinary care. Also, related to bibliometric data after compiling the data, it was found that 53.5% of the authors were doctors, followed by 26,7% of nutritionists; regarding the titling of these authors, 43% had a PhD and 22% were masters. When it comes to national publications, the region that stood out in the scientific production about the theme was the Southeast with 21 published articles. Finally, it was analyzed the annual production, within the deadline for the review (2005-2015) realized that the years that stood out were 2006 with 13 articles of the 86 analyzed and 2005 and 2011 with 11 articles published about the subject, each one. Therefore it is evident the need for conducting more research related to ALS, and the real need for more bibliometric studies because the methodology proved to be efficient and able to produce valuable data when it is a little studied pathology and extreme complexity, serving to identify patterns and trends, as well as quantitatively guide the scientific literature related to the topic.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis. Nutritional therapy. Pharmacological therapy. Bibliometrics.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fórmula de Harris-Benedict – fornece a estimativa do gasto metabólico basal (GEB).....	25
Quadro 2 – Fórmula de Mifflin-St Jeor – proposta para indivíduos saudáveis e em casos de hipermetabolismo por doença.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação da EMG normal com a EMG na ELA.....	22
Figura 2 – Estrutura química do Riluzol.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formação profissional dos autores dos artigos publicados no período de 2005 a 2015.....	40
Tabela 2 – Titulação acadêmica dos autores dos artigos publicados no período de 2005 a 2015.....	42
Tabela 3 – Quantitativo de titulação acadêmica por formação profissional.....	42
Tabela 4 – Regiões e instituições nacionais representadas nos artigos publicados no período de 2005 a 2015.....	44
Tabela 5 - Número de artigos publicados anualmente por periódico, no período de 2005 a 2015.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP- Atrofia Muscular Progressiva
ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica
EMG – Eletromiografia
IMC – Índice de Massa Corporal
NMS – Neurônio Motor Superior
NMI - Neurônio Motor Inferior
NP – Nutrição Parenteral
RDA – Recommended Dietary Allowances
SNC – Sistema Nervos Central
SOD1 – Superóxido Dismutase-1
TMR – Taxa Metabólica de Repouso
TNE – Terapia Nutricional Enteral
VET – Valor Energético Total
WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA.....	17
3.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA ELA.....	18
3.3 SUPORTE NUTRICIONAL NA ELA.....	22
3.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	29
3.5 FÁRMACOS VOLTADOS AO TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA ELA.....	32
4 METODOLOGIA	37
4.1 TIPO DE PESQUISA.....	37
4.2 LOCAL DA PESQUISA.....	37
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	38
4.4 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISES DE DADOS.....	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO DO ESTUDO BIBLIOMÉTRICO.....	40
5.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA.....	46
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma das principais doenças neurodegenerativas, ao lado da doença de Parkinson e Alzheimer. Esta doença apresenta um caráter progressivo envolvendo a degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. Essa degeneração se dá em níveis, sendo estes divididos de acordo com a região afetada, tais como: bulbar, cervical e lombar, sem que haja acometimento sensorial e cognitivo, levando a óbito de 3 a 5 anos após o surgimento dos sintomas (BRASIL, 2009).

Em 1869, Jean Martin Charcot, o pioneiro da neurologia do século XIX, descreveu pela primeira vez a doença na sua totalidade, tanto clínica como patologicamente (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007).

O termo "Amiotrófica" refere-se à atrofia das fibras musculares resultando em paralisia dos músculos afetados associada à fasciculações. "Esclerose Lateral" reporta-se à alteração degenerativa do trato cortico-espinhal anterior e lateral e, como consequência, os neurônios dessas áreas degeneram e são substituídos por gliose, resultando em um quadro clínico é caracterizado por fraqueza e atrofia muscular progressivas e generalizadas, com evolução para paralisia de quatro membros, disfagia, disfonia, dispnéia. O óbito ocorre, geralmente, por insuficiência respiratória que está frequentemente associada à disfagia com broncoaspiração (CLUSKEY; RAMSDEN, 2005; SILANI et al., 2011).

Atualmente, a hipótese etiológica mais aceita baseia-se na neurotoxicidade do glutamato, um neurotransmissor, que quando presente em quantidade excessiva ocasiona a morte dos neurônios motores.

Sua incidência na população varia de 1 a 3 indivíduos a cada 100.000 da população mundial. A idade é um dos fatores mais importante para a sua ocorrência, sendo mais prevalente em indivíduos entre 55 e 75 anos de idade, e a raça branca é atingida com maior frequência que a negra (MOSZCZYNSKI et al., 2012).

Dentre as diretrizes terapêuticas indicadas para o tratamento da ELA, está a terapia nutricional, pois objetiva a recuperação e manutenção do estado nutricional, sendo este um fator independente para o prognóstico. Uma vez que 16 a 50% dos pacientes apresentam um quadro de desnutrição que aliado ao catabolismo protéico inerente à enfermidade, resulta em um maior gasto energético, acelera a atrofia

muscular suprime o sistema imunológico, prejudicando a resposta aos tratamentos recebidos e diminuindo a sobrevida (TORINO et al., 2009; MARIN et al., 2011).

Outra diretriz terapêutica para essa doença é o tratamento farmacológico. Nesse caso, são utilizados fármacos neuroprotetores, que agem por meio de diversos mecanismos, de modo direto ou indireto, visando minimizar a lesão produzida por agentes excitatórios endógenos (RANG; DALE; RITTER, 2012).

Até o presente momento, apenas o Riluzol apresenta evidências terapêuticas na diminuição da progressão da ELA, que age inibindo a produção de glutamato e bloqueia os seus receptores. Esse medicamento, disponível na rede pública de saúde, aumenta a sobrevida dos pacientes especialmente quando utilizado desde os estágios iniciais da doença (DI MAURO; SOLER; CHOTOLLI, 2013).

A importância desse trabalho se dá frente à relevância da problemática levantada, por se tratar de uma doença progressiva e fatal, porém que necessita de cuidados, que embora sejam paliativos, promovem melhoria na qualidade de vida dos seus portadores. Se tornando útil para esclarecimento dessa enfermidade pouco conhecida e extremamente complexa.

Além disso, nas últimas décadas, acompanhando a expansão da ciência e da tecnologia, evidencia-se, cada vez mais, a necessidade de avaliar tais avanços e de determinar os desenvolvimentos alcançados pelas diversas disciplinas do conhecimento (FERREIRA 2010). Neste sentido, apontou-se para a medição das taxas de produtividade dos centros de pesquisa e dos investigadores individuais, para a detecção daquelas instituições e áreas com maiores potencialidades e para o estabelecimento das prioridades no momento da alocação de recursos públicos (VANTI, 2002). Ficando evidente a importância da bibliometria como ferramenta metodológica.

Nesse contexto, é de suma importância a realização de mais pesquisas sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica que abranjam as diversas áreas da saúde, pois trata-se de uma doença complexa e que necessita ser, cada vez mais, explorada, a fim de obtermos meios de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma análise bibliométrica dos estudos revisados, a fim de avaliar quantitativamente a produção científica acerca do tema proposto, bem como sua disseminação.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os aspectos clínicos da Esclerose Lateral Amiotrófica;
- Descrever as principais diretrizes para a terapia nutricional para a ELA;
- Descrever o tratamento farmacológico indicado para essa doença e avaliar sua eficácia;
- Avaliar a qualidade das ações terapêuticas nutricionais e farmacológicas em pacientes portadores de ELA.
- Delimitar a importância da presença do Nutricionista na equipe multidisciplinar e do suporte nutricional adequado para portadores de doenças neurodegenerativas;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Embora seja uma doença rara e complexa, a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) já vem sendo estudada desde o século passado. Por volta de 1830, surgiram vários indícios de uma enfermidade que causava paralisia progressiva dos membros e da língua nas pessoas, esse fato, que foi documentado pelo anatomista e cirurgião britânico, Sir Charles Bell, o qual relacionou as raízes nervosas com o movimento (OLIVEIRA; PEREIRA, 2009). Em um estudo anatomopatológico Sir Charles Bell, descreveu uma paciente, do sexo feminino, de meia idade, com paralisia progressiva dos membros e da língua, com sensibilidade normal, com isso, verificou-se que a porção anterior da medula encontrava-se amolecida, com preservação da porção posterior (KIERNAN et al, 2011).

Em 1848, François Aran, médico francês, descreveu uma nova síndrome, denominada de Atrofia Muscular Progressiva (AMP), esta era caracterizada por fraqueza muscular progressiva de natureza neurogênica (RADUNOVIC; MITSUMOTO; LEIGH, 2007). Em 1869, Jean Martin Charcot, o primeiro professor de neurologia na Salpêtrière, e Alix Joffroy, Professor de Psiquiatria na Faculdade de Medicina de Paris, descreveram dois pacientes com AMP com lesões associadas na porção antero-lateral da medula nervosa. Eles não deram nome de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) para esta entidade, mas eles determinaram as características essenciais para o seu reconhecimento, desde então pouco modificadas (OLIVEIRA; PEREIRA, 2009).

Nos Estados Unidos da América esta doença é conhecida como Doença de Lou Gehrig, famoso jogador de Beisebol das décadas de 1920 e 1930, que veio a óbito com ELA, em 1941, cerca de três anos após a instalação dos primeiros sintomas da doença, aos 38 anos de idade (FERRARI et al., 2011).

O número de casos existente mundialmente é de 5 - 8 casos por 100.000 habitantes, e tem uma incidência por ano (número de novos casos) de 2/100.000 habitantes (PEREIRA, 2006). Algumas seletas regiões no mundo chamam a atenção quanto à taxa de incidência por serem mais elevada, como na ilha de Guam (4 casos por 100.000 habitantes), e nos Estado Unidos, com a prevalência de de 3 a 8 casos pro 100.000 habitantes (SEJVAR et al., 2005).

No Brasil, a prevalência estimada varia de 1 a 2 casos/100.000 habitantes/ano e a incidência de 0,2 a 0,32 casos /100.000 habitantes/ano. Os homens são afetados com mais frequência que mulheres, na proporção de 1:2; outros relatos encontraram a incidência de 1,8:1 em série nacional (LIMA et al., 2009).

A idade média de acometimento inicial é em torno de 52 anos no Brasil, em discrepância com a idade média em países da Europa que se situa entre 59 à 65 anos, assim como na América do norte acima de 65 anos (WERNECK et al., 2007).

Sejvar et al. (2005) sugerem ainda que há uma maior prevalência de ELA em brancos ao comparar os latino-americanos e afro-americanos.

Devido à complexidade do diagnóstico e tratamento da ELA, o Ministério da Saúde, mediante portaria Nº 496, de 23 de Dezembro de 2009, aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para ELA e recomenda a criação de centros de referência para o diagnóstico e tratamento dessa enfermidade. Dentre as condições exigidas, a portaria aborda a exigência de uma equipe interdisciplinar e multiprofissional composta por, no mínimo, neurologista, psiquiatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo, assistente social, fonoaudiólogo e nutricionista.

Dessa forma, foi comprovado em diversos estudos que a assistência multidisciplinar é imprescindível para uma melhor qualidade de vida do paciente, sendo capaz de melhorar o prognóstico e aumentar a sobrevida dos mesmos (VAN DEN BERG et al., 2005).

3.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA ELA: DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA, EVOLUÇÃO E DIAGNÓSTICO

Pode-se caracterizar as doenças neuromusculares, de um modo geral, como doenças neurodegenerativas progressivas, causada pela morte dos neurônios motores do córtex motor, tronco cerebral e medula espinhal (PUSTAVOITAU; STEVENS, 2008). São variadas e caracterizam-se, geralmente, por distúrbios isolados raros, hereditários ou adquiridos, os quais levam à incapacidade física por perda de força. Primariamente há um envolvimento da unidade motora, que frequentemente determinam a perda dos movimentos nos membros inferiores,

relacionada, também, à diminuição da força dos músculos respiratórios, que, geralmente, leva à morte por insuficiência respiratória (PONTES et al., 2012)

A esclerose lateral amiotrófica é descrita como uma doença neurodegenerativa de neurônio motor superior (NMS) e/ou neurônio motor inferior (NMI) sem acometimento sensorial ou cognitivo, caracterizada pela perda de força muscular esquelética e atrofia devido ao processo degenerativo dos neurônios motores (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).

Estudos também revelaram que pode haver uma mutação no gene SOD1 (superóxido dismutase-1), situado no cromossomo 21, apresentando hiperexpressão, o que sugere que a proteína que sofreu mutação seja tóxica para os neurônios motores e cause sua morte (MAGALHÃES; ZATZ, 2006). Essa proteína normalmente é responsável pela neutralização de radicais livres produzidos pelo metabolismo oxidativo neuronal. Assim, o defeito genético levaria à morte neuronal por perda da função normal, causando estresse oxidativo por ação dos radicais livres (SILVA, 2006).

Dentre as hipóteses etiológicas, as evidências de neurotoxicidade do glutamato é a mais aceita, e serviu de base para os testes do Riluzol (primeira droga aprovada para o tratamento da ELA), cujo mesmo apresenta eficácia comprovada no aumento da sobrevida destes pacientes (BRASIL, 2009).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC de vertebrados (LIMA et al., 2007). Em condições de insuficiência na captação de glutamato, ele pode se acumular na fenda sináptica e desencadear um processo excitotóxico, que causa a despolarização excessiva do neurônio pós-sináptico e, conseqüentemente, distúrbios na homeostasia iônica e energética, ativação de enzimas líticas mediada pelo cálcio (Ca^{2+}), geração de radicais livres, lesão mitocondrial e edema osmótico, podendo levar à lise e morte celular (BARBOSA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2006).

A apresentação clínica depende do envolvimento predominante dos neurônios motores superiores ou dos neurônios motores inferiores (WANG et al., 2006). Quando afetam os neurônios motores superiores haverá alteração nas características pseudo-bulbares, causando instabilidade emocional, aumento do reflexo masseterino, disartria e disfagia, além de espasticidade, paresia, reflexos tendinosos aumentados e respostas patológicas, como: Sinal de Hoffmann e Sinal de Babinski (COSOTTINI et al., 2005). Quando a área afetada trata-se dos neurônios motores inferiores, as manifestações clínicas são: atrofia, fasciculações, reflexos tendinosos diminuídos e paresia (GARCIA et al., 2007)

Porto e Porto (2013) ao definirem Sinal de Hoffmann e Sinal de Babinski, afirmam que Sinal de Hoffmann é um sinal médico que indica a presença ou ausência de lesões no trato corticoespinal. Ele é realizado com o pinçamento da falange distal do dedo médio, exercendo pressão sobre a unha. Uma resposta positiva é observada com a flexão da falange distal. Já o Sinal de Babinski também indica de lesões no trato corticoespinal (também existe como reflexo primitivo e fisiológico em bebês) que refere-se ao sinal do reflexo plantar patológico, quando há a extensão do hálux (1º dedo do pé), em apenas um dos membros, indicando qual hemisfério cerebral foi lesionado.

Clinicamente, 60% a 80% dos pacientes apresentam como sintoma inicial fraqueza muscular e atrofia que iniciam-se com frequência unilateralmente e em região distal de membros superiores (LIMA et al., 2009). A perda de força inicialmente pode envolver também os músculos bulbares e membros inferiores.

Atualmente, não há um padrão estabelecido de acometimento, porém existe a divisão em regiões afetadas, tais como: bulbar, cervical e lombar (GORDON et al., 2006).

Quando se trata de acometimento na região bulbar, em geral, inicialmente os pacientes apresentam disartria - definida por Murdoch; Vitorino (2005) como: dificuldade em movimentar os músculos da fala, devido à paralisia - fraqueza ou falta de coordenação nessa musculatura; e posteriormente podem apresentar disfagia para sólidos ou líquidos (OLIVEIRA; PEREIRA, 2009).

Tratando-se de comprometimento na região cervical, os pacientes apresentam sintomas relacionados com a paresia, podendo iniciar-se nos segmentos distais ou proximais dos membros superiores ou inferiores. Geralmente,

as manifestações clínicas iniciais comprometem os membros superiores. A paresia proximal apresenta-se como limitação da abdução do ombro (como por exemplo, lavar e pentear o cabelo) e a paresia distal como limitação das atividades que exigem preensão (WIJESEKERA; LEIGH, 2009). Estudos comprovam que aproximadamente dois terços dos portadores da ELA são acometidos nessa região.

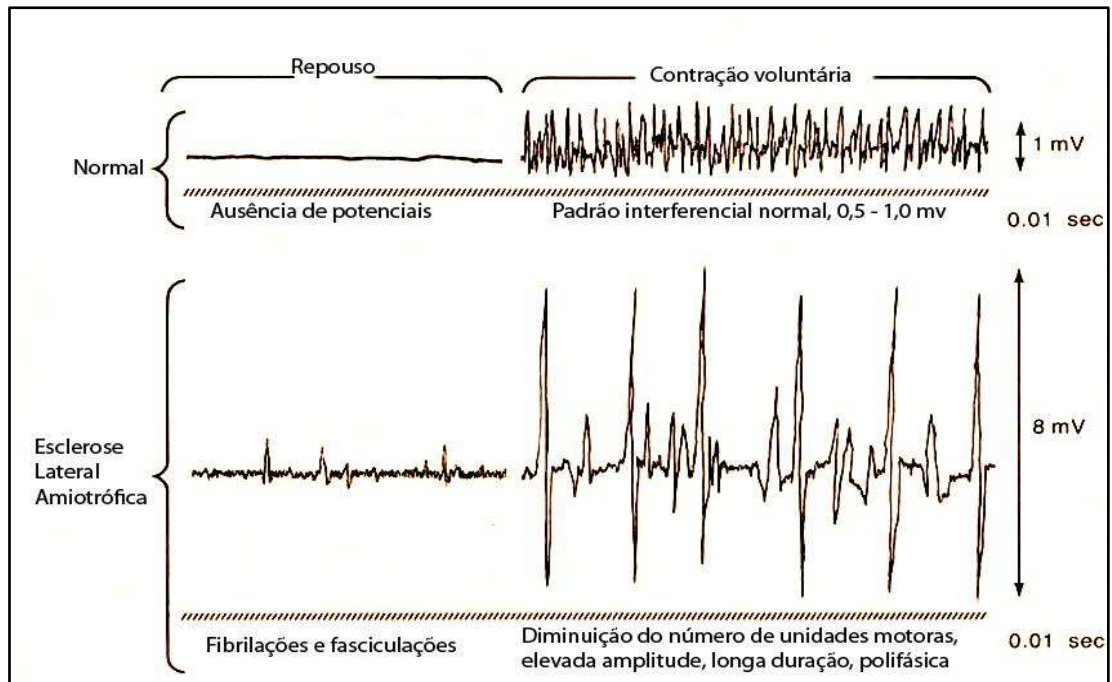
No entanto, quando a área afetada é a região lombar implica em manifestações clínicas nos membros inferiores, nomeadamente: tendência a tropeçar (paresia distal), ou dificuldade em subir escadas (paresia proximal) (CHIEIA et al., 2010).

Com a evolução da doença, os pacientes desenvolvem um quadro característico de combinação de sinais e sintomas de NMI e NMS, afetando por fim o território bulbar e medular. O declínio da função respiratória progride com o decorrer da doença, devido à fadiga diafragmática, fraqueza e broncoaspiração (SILVA et al., 2008). A insuficiência respiratória e outras complicações cardiopulmonares são a causa comum de morte na ELA (ALMEIDA et al., 2010).

O diagnóstico de ELA é baseado na história clínica do paciente, no exame físico, nas manifestações clínicas e confirmado por exames complementares de diagnóstico (VANIZELOS; PARK; FISHER, 2011). No entanto, o diagnóstico pode ser difícil, dada a variabilidade de manifestações clínicas e ausência de um único teste específico para a confirmação (KRAEMER; BUERGUER; BERLIT, 2010).

Os exames complementares de diagnóstico são: ressonância magnética (RM), espectroscopia por ressonância magnética (HMRS), tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), estes podem fornecer uma informação diagnóstica valiosa, apesar de serem procedimentos complexos e dispendiosos. No entanto, o exame mais influente para o diagnóstico de ELA é a eletromiografia (EMG) (SILANI, 2011). A figura 1 ilustra a EMG normal e a EMG na ELA.

Figura 1 - Comparação da EMG normal com a EMG na ELA.



Fonte: MADUREIRA, 2012 apud TABA; RALLMANN, 2010.

Em relação aos exames laboratoriais, há poucos exames usados na investigação da Esclerose Lateral Amiotrófica que podem ser considerados obrigatórios no acompanhamento destes pacientes. Os testes laboratoriais clínicos que podem estar alterados em caso típico de ELA, são: Enzimas musculares como: creatinofosfoquinase (CK sérica), ALT, AST, Lactato Desidrogenase (LDH), as quais funcionam como marcadores de lesão tecidual, utilizadas para acompanhar doenças progressivas (PICARELLI; KAISER; MUHLEN, 2005); Creatinina sérica (relacionado com a perda de massa muscular esquelética); Cloro e bicarbonato séricos, relacionados com comprometimento respiratório avançado (MADUREIRA 2012).

3.3 SUPORTE NUTRICIONAL NA ELA

Apesar de ainda não existir cura para essa enfermidade, existem tratamentos paliativos que têm por objetivo minimizar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência do paciente, dentre elas, destaca-se a terapia nutricional (BANDEIRA et al., 2010).

O tratamento nutricional específico tem sido valorizado nos portadores de ELA. Todavia, a literatura mostra que a assistência multidisciplinar é necessária,

sendo capaz de melhorar o prognóstico e aumentar a sobrevida dos pacientes em 7,5 meses (SALVIONI et al., 2009).

A ELA é enfermidade modelo que permite o acompanhamento de diferentes prescrições dietéticas, quanto à consistência e à via de alimentação, ao considerar o período da evolução patológica em que o paciente se encontra (TORINO et al., 2009).

Por consequência da disfagia, os portadores de ELA envolvem em sua dieta, perpassando pelas dietas geral, branda, pastosa e líquida, e regridem a via de alimentação oral para a enteral. Assim sendo, a Terapia Nutricional Enteral é essencial na dietoterapia dessa enfermidade (SALVIONI et al., 2014).

As pesquisas mostram que o suporte nutricional adequado é capaz retardar a perda de peso e a atrofia muscular, pois a desnutrição nesses pacientes, exacerba o catabolismo e a atrofia dos músculos, suprime o sistema imunológico, contribui para infecção, prejudica a resposta aos tratamentos recebidos e diminui a sobrevida (ROSENFELD; ELLIS, 2008).

Para decisão da conduta nutricional a ser adotada é necessário uma avaliação do estado nutricional, no qual o mesmo deve considerar a história clínica do indivíduo, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência do braço - CB, circunferência abdominal - CA, circunferência da cintura - CC, dobra cutânea tricipital - DCT, dobra cutânea bicipital - DCB e em casos de paciente cadeirante ou acamado, altura do joelho e envergadura), história alimentar e exames laboratoriais.

O índice antropométrico adotado para classificação do estado nutricional é o índice de massa corporal (IMC), obtido pela divisão do peso pelo quadrado da altura e expressa em kg / m^2 . O estado nutricional é classificado em quatro categorias: a desnutrição ($\text{IMC} < 18,5$ para idade < 60 anos e $\text{IMC} < 22$ Se a idade ≥ 60 anos); eutrofia ou normalidade (se $18,5 \leq \text{IMC} < 25$ se idade < 60 anos e $22 \leq \text{IMC}$ se idade $< 27 \geq 60$ anos); excesso de peso (se $25 \leq \text{IMC} < 30$ se idade < 60 anos e $27 \leq \text{IMC} < 30$ se a idade ≥ 60 anos) e obesidade (se $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) (WHO, 1995).

A análise dos exames laboratoriais faz parte da avaliação nutricional, de modo que são de suma importância tanto para a tomada de decisão inicial quanto para o monitoramento da terapia nutricional. Dessa forma, os exames a serem avaliados são basicamente: glicemia de jejum, perfil lipídico, ferro sérico, ferritina sérica, sódio, potássio, proteínas totais e albumina sérica, transferrina e proteína ligada ao retinol (SALVIONI et al, 2014).

O suporte nutricional eficaz faz-se necessário a precoce detecção da diminuição da ingestão alimentar, principalmente em calorias, modificação da consistência da dieta associada a estratégias de deglutição, orientadas por uma equipe de fonoaudiologia, além de indicação precoce de via alternativa de alimentação (BRAUN; OSECHECK; JOYCE, 2012).

3.3.1 Recomendações nutricionais específicas na ELA

Em relação às recomendações dietéticas, diversos estudos demonstraram que esses pacientes apresentam ingestão proteico-calórica abaixo do recomendado, considerando a influência do período da evolução em que o indivíduo se encontra. Esse fato, associado ao aumento da demanda metabólica, sugere a necessidade de suplementação nutricional nos pacientes com ELA (STANICH et al., 2005).

Estima-se 100% dos pacientes com ELA de origem genética (nomeadamente familiar) e 52% dos pacientes com ELA esporádica apresentem hipermetabolismo (BRAUN; OSECHECK; JOYCE, 2012). Esses pacientes apresentam elevação do Gasto Energético de Repouso (GER) em cerca de 10%, quando comparados a uma população saudável do mesmo sexo e faixa etária (DESSPORT et al., 2005).

Várias hipóteses têm sido estudadas para explicar o hipermetabolismo na ELA, dentre elas, destacam-se o maior esforço respiratório devido à atrofia muscular, o desequilíbrio funcional das mitocôndrias devido à diminuição da produção de energia, a presença de fasciculações musculares e o aumento da produção de citocinas por leucócitos (BOUTELOUP et al., 2009). Uma hipótese recente é que o hipermetabolismo seja uma consequência ao aumento da demanda muscular de nutrientes (MUSCARITOLI et al., 2012).

Para o cálculo das necessidades energéticas desses pacientes, recomenda-se o uso de equações de predição tais como, Harris-Benedict (quadro 1) e Mifflin-St Jeor (quadro 2), essas equações produziram as melhores estimativas do GER em pacientes com ELA (ELLIS; ROSENFELD, 2011).

Quadro 1 - Fórmula de Harris-Benedict – fornece a estimativa do gasto metabólico basal (GEB)

$$\text{HOMEM: GEB} = 66,47 + (13,7 \times P \text{ atual}) + (5 \times A) - (6,755 \times I)$$

$$\text{MULHER: GEB} = 655 + (9,6 \times P \text{ atual}) + (1,85 \times A) - (4,676 \times I)$$

Onde: P = peso em kg; A = altura em cm; I = idade em anos

Fonte: http://www.hc.unicamp.br/servicos/emtn/manual_terapia_nutricional.pdf

Autores sugerem o uso da fórmula de Harris- Benedict, adicionando 10% para o hipermetabolismo, 10% para a termogênese e 10% para a atividade física, a fim de se obter o Gasto Energético Total (GET). Em caso de pacientes incapazes de deambular, os 10% adicionados para atividade física devem ser desconsiderados (GENTON et al., 2011)

Quadro 2 - Fórmula de Mifflin-St Jeor - proposta para indivíduos saudáveis e em casos de hipermetabolismo por doença

$$\text{HOMEM: TMR (Kcal/d)} = (PA \times 10) + (E \times 6.25) - (I \times 5) + 5$$

$$\text{MULHER: TMR (Kcal/d)} = (PA \times 10) + (E \times 6.25) - (I \times 5) + 5 - 166$$

Onde: TMR= Taxa Metabólica de Repouso; PA = peso atual, em Kg; E = altura, em centímetros; I= idade, em anos.

Fonte: http://www.hc.unicamp.br/servicos/emtn/manual_terapia_nutricional.pdf

Em casos de hipermetabolismo, como é o caso dos portadores de ELA, autores sugerem que ao final do cálculo pela fórmula de Mifflin-St Jeor, a TMR seja multiplicado pelo fator atividade para pacientes acamados de 1,2 (GENTON et al., 2011).

Além dessas fórmulas, a necessidade energética desses pacientes também pode ser calculada a partir da “Regra de bolso” que determina a utilização 25 a 35 kcal/kg/dia. Para isso, o nutricionista deve utilizar 35 kcal/kg/dia, seguindo a

recomendação para ganho de peso em pacientes com estresse metabólico (PIQUET, 2006).

A manutenção do balanço energético neutro evita desnutrição e suas complicações e pode melhorar a função física, qualidade de vida e sobrevida (MUSCARITOLI et al., 2012).

Em relação às necessidades proteicas na ELA, uma ingestão variando entre 1,0 e 1,5 g/kg/dia tem se mostrado satisfatório, reconhecendo que o valor de 1,5 g/kg/dia pode ser útil no caso de hipercatabolismo (PIQUET, 2006).

Em relação aos lipídeos, dietas contendo alto teor de gorduras têm efeito positivo na redução da perda de peso, pois apresentam elevada densidade energética, quando comparado aos outros macronutrientes (MUSCARITOLI et al., 2012). Entretanto, é de suma importância considerar a qualidade dos lipídios ofertados, e assim valorizar as gorduras monoinsaturadas e poliinsaturadas, pois elas fornecem uma quantidade considerável de ácidos graxos essenciais (como ômega 3 e 6), que por sua vez apresentam atividade neuroprotetora (DUPUIS et al., 2008).

Nesse sentido é recomendação é de 30% de lipídios na dieta para pacientes neurológicos em geral (REMIG; WEEDEN, 2012).

Alguns autores sugerem que teor de carboidratos na dieta para ELA deve ser diminuído para minimizar a produção de dióxido de carbono, especialmente em pacientes com insuficiência respiratória. Além disso, pacientes com ELA podem apresentar intolerância à glicose e resistência insulínica, em consequência à diminuição da massa muscular funcional e do armazenamento de glicose muscular (MUSCARITOLI et al., 2012; BRAUN; OSECHECK; JOYCE, 2012).

Portanto, na prática clínica, o percentual de carboidratos a ser prescrito, deve ser calculado posteriormente aos percentuais de proteínas e lipídios, para alcançar 100% do Valor Energético Total (VET) da dieta. Entretanto, é importante que essa distribuição esteja dentro da margem proposta pelo *Institute of Medicine* (IOM) para população sadia que é de 45 a 65% de carboidratos e 20 a 35% de lipídios (PADOVANI et al., 2006).

A constipação é um quadro frequente na ELA por vários motivos, dentre eles a baixa ingestão hídrica, desidratação, baixo consumo de fibras, uso de medicamentos anticolinérgicos e opióides, além da imobilidade progressiva decorrente da própria da doença (ROCHA et al., 2005). Destarte, uma dieta

adequada em fibras previne esse quadro. Nesse sentido, destaca-se a recomendação do IOM (2005), de 30g/dia e 21g/dia para homens e mulheres, respectivamente, entre 51 e 70 anos.

Entretanto, quando o paciente faz uso da nutrição enteral, a oferta de fibras na dieta pode ser inferior à recomendação, sobretudo se a dieta for artesanal ou industrializada sem fibras. Nesses casos, o uso de módulos de fibras pode ser útil, bem como a suplementação de simbióticos (BRITO et al., 2014).

Particularmente nos pacientes com ELA, fundamental uma adequada ingestão hídrica devido à disfagia frequente (GENTON et al., 2011). A necessidade hídrica para portadores de ELA é estimada em 30 a 35 mL/kg/dia, para adultos entre 18 e 65 anos e 25 mL/kg/dia para homens e mulheres >65 anos (SILVA, 2012). Para ingestão hídrica ofertada por sonda enteral, a recomendação é de 1mL/kcal (STEFANELLO; POLL, 2014) .

Ao considerar as necessidades hídricas dos pacientes com ELA, deve-se atentar para sua capacidade de deglutição. A desidratação pode ocasionar ou agravar a constipação intestinal. Assim, orientações devem ser feitas articuladas quanto à ingestão de líquidos, teor de fibras na dieta, consistência das preparações, orientação de técnicas de deglutição e massagem abdominal (GREENWOOD, 2013).

Quanto à recomendação de micronutrientes (vitaminas e minerais) para os pacientes com ELA, recomenda-se o consumo obedeça a Ingestão Diária Recomendada (*Recommended Dietary Allowances* - RDA) estabelecida para a população sadia, devido a inexistência de recomendações específicas para a doença (PADOVANI et al., 2006). Caso não seja possível a adequação dos micronutrientes pela alimentação, o uso de suplementos pode ser indicado.

Dentre os micronutrientes, vale ressaltar a importância das vitaminas E e C no tratamento da ELA, defendida cientificamente.

A Vitamina E é o principal antioxidante não enzimático existente no organismo humano. Trata-se de um antioxidante lipofílico que se acumula, sobretudo, nas membranas celulares protegendo-as do dano provocado pelos radicais livres (WALLERT et al., 2014). As funções da vitamina E são: eliminar os radicais livres, algumas formas têm um potente efeito anti-inflamatório e o congênere α -tocotrienol protege os neurónios corticais e do hipocampo da apoptose (RIZVI et al., 2014).

O déficit de vitamina E, nos seres humanos, manifesta-se primariamente sob a forma de uma neuropatia sensorial periférica, o que demonstra o seu papel essencial na formação e manutenção da função do SNC, o que justifica o uso potencial dessa vitamina na prevenção e tratamento das doenças neurodegenerativas (TRABER; STEVENS, 2011).

A vitamina C (ácido ascórbico) é um componente essencial envolvido em várias funções biológicas no organismo humano. Estudos mostram que a diminuição de sua concentração pode produzir inúmeras enfermidades, incluindo epilepsia (XAVIER et al., 2007).

Dados recentes demonstraram que o ácido ascórbico participa como um importante neuromodulador da transmissão glutamatérgica no SNC, contribuindo para a redução da excitotoxicidade mediada pelo glutamato nas terminações nervosas, ou seja, é comprovado que o ácido ascórbico tem a capacidade de reparar a lesão neuronal, juntamente com outras enzimas antioxidantes (glutathione peroxidase e glutathione reductase), sugerindo, assim, um papel neuroprotetor para a vitamina C (FREITAS; TOMÉ, 2010).

3.3.2 Vias de acesso para estabelecimento da terapia nutricional na ELA

As possíveis vias de acesso para terapia nutricional são: oral, enteral e parenteral. A via oral é a preferencial por ser a mais fisiológica. Entretanto, na prática clínica existem algumas situações onde o paciente não consegue ou está impossibilitado de se alimentar adequadamente por via oral. Nesses casos, a nutrição enteral torna-se essencial para a manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente (STEFANELLO; POLL, 2014). A nutrição parenteral, por sua vez, apesar de ter suas indicações, deve ser a última via de escolha, tanto pelo seu alto custo, quanto pelo maior risco de infecções (BRITO et al., 2014)

Os pacientes com ELA são candidatos potenciais para o uso da nutrição enteral devido à presença frequente de características como disfagia, hipermetabolismo e desnutrição (MILLER et al., 2009). A baixa ingestão alimentar (<75% do GET), um Índice de Massa Corporal (IMC) abaixo de 18,5 kg/m² (<22 kg/m² para idosos) ou uma perda de peso acima de 10% são parâmetros recomendados para a indicação da nutrição enteral nos pacientes com ELA (SATHASIVAM, 2009).

As vias de acesso mais encontradas nesses pacientes são a nasogástrica e a gastrostomia (TEXEIRA; CARUSO; SORIANO, 2006). Para sucesso na implantação da nutrição enteral, é necessário considerar que a sonda nasogástrica é indicada para curtos períodos (<4 semanas), enquanto que a gastrostomia é indicada para períodos mais longos (>4 semanas) (LEANDRO-MERHI; MORETE; OLIVEIRA, 2009).

Como a ELA apresenta um quadro clínico progressivo e irreversível, o uso da nutrição enteral será prolongado, deixando clara a indicação preferencial da gastrostomia. Em consonância, nos pacientes com ELA, a Gastrostomia Endoscópica Percutânea (PEG) contribui para o aumento da sobrevida e a melhora do estado nutricional, mediante diminuição da perda de peso e aumento do IMC (SANTOS et al., 2011).

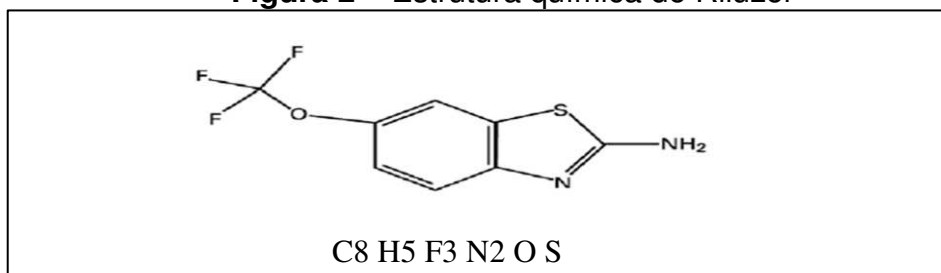
Em relação ao uso da nutrição parenteral, embora não frequente nesses pacientes, pode servir de alternativa na impossibilidade da nutrição enteral por prejuízos na absorção, dismotilidade intestinal e fístula enterocutânea, como também nos casos de pacientes com ELA em estado terminal ou com função respiratória seriamente comprometida (GREENWOOD, 2013).

3.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Devido ao fato de ainda não haver um protocolo terapêutico específico para o tratamento farmacológico, a abordagem terapêutica segue em duas vertentes, a primeira com a utilização de fármacos neuroprotetores, cuja primeira escolha é a administração do Riluzol, objetivando a diminuição da progressão da doença; a segunda vertente é o tratamento sintomático que é multimedamentoso e objetiva melhorar a qualidade de vida dos pacientes (BEGHI et al.; 2011).

Foram testadas diversas drogas dentre elas o carbonato de lítio que se mostrou promissor, porém os dados ainda são insuficientes para a comprovação de seus efeitos (MILLER et al., 2009).

Atualmente, há apenas um medicamento aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da ELA, o riluzol, um benzodiazol (Figura 2) com efeito bloqueador na neurotransmissão glutamatérgica, ou seja, ele inibe a liberação de glutamato e bloqueia receptores tipo *N-metil D-Aspartato* (NMDA) e cainato (receptores de glutamato), e conseqüentemente que diminui a progressão da lesão aos neurônios motores (BARBER; SHAW, 2010).

Figura 2 – Estrutura química do Riluzol

Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/riluzole#section=Top>

3.4.1 Propriedades farmacocinéticas do riluzol

O Riluzol é rapidamente absorvido após administração oral com concentrações plasmáticas máximas ocorrendo entre 60 a 90 minutos. Cerca de 90% da dose é absorvida. A velocidade e a extensão da absorção são reduzidas quando riluzol é administrado com alimentos contendo alto teor de gordura. Quando absorvido, ele liga-se às proteínas em torno de 97%, principalmente à albumina sérica e às lipoproteínas, sendo extensivamente distribuído pelo organismo. Então ele será metabolizado pelo citocromo P450, sofrendo subseqüentemente glicuronidação (VAN KAN et al., 2008)

Estudos in vitro demonstraram que o citocromo P450 1A2 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo de riluzol. A principal via metabólica para riluzol é a oxidação inicial pelo citocromo P450 1A2 produzindo N-hidroxi- riluzol, cujo o mesmo é o principal metabólito ativo do riluzol. Este metabólito é rapidamente glicuronoconjugado em O-glicuronídeo e N-glicuronídeo (BACKMAN et al., 2006).

A meia-vida de eliminação varia de 9 a 15 horas. Riluzol é eliminado principalmente na urina. A excreção urinária total representa cerca de 90% da dose. Os glicuronídeos representam mais de 85% dos metabólitos na urina. Apenas 2% da dose de riluzol foi recuperada na urina sob a forma inalterada. (RILUZOL, 2014)

3.4.2 Posologia e modo de usar

O Ministério da Saúde do Brasil, através da portaria Nº 496, de 23 de dezembro de 2009 determina a administração de 1 comprimido de 50 mg a cada 12 horas com líquido, por via oral. Devendo ser ingerido pelo menos uma hora antes ou duas horas após a refeição, para evitar a diminuição da biodisponibilidade

relacionada à ingestão de alimentos. Além disso, é importante que haja rigidez nos horários de administração.

3.4.3 Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* com preparados de microsomas hepáticos humanos sugerem que o CYP 1A2 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo oxidativo inicial do riluzol (VAN KAN et al., 2005). Nesse caso, medicamentos como cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina e quinolonas atuam inibindo o CYP 1A2, podendo assim diminuir potencialmente a taxa de eliminação de riluzol, enquanto que os indutores de CYP 1A2 (ex.: rifampicina e omeprazol) podem aumentar a taxa de eliminação de riluzol (MARTIGNONI; GROOTHUIS; KANTER, 2006).

O tabaco também é uma substância química que agirá como indutor de CYP 1A2, e por consequência aumentar a taxa de eliminação do riluzol (BACKMAN; SCHRODER; NEUVONEN, 2007). Além disso, acredita-se também que alimentos grelhados em carvão agem como indutores do CYP 1A2 e assim aumentar a taxa de eliminação de riluzol (RILUZOL, 2014).

3.4.4 Contraindicações

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade grave ao riluzol ou a qualquer um dos componentes do comprimido, como também à grávidas e lactantes (RILUZOL, 2014). Além disso, não é indicado para pacientes que apresentam hepatopatias ou que apresentam valores iniciais de transaminases 3 vezes maiores que o limite superior da normalidade (LSN), pois acredita-se que o riluzol pode causar lesões hepáticas à longo prazo, o que reforça a necessidade do acompanhamento clínico e laboratorial ao longo do tratamento, a fim de monitorar a dosagem de enzimas hepáticas (ZARATE JUNIOR et al., 2005).

3.4.5 Reações adversas

Dentre as reações adversas mais comuns a mais preocupante trata-se da alteração nos testes da função hepática. De modo que o aumento dos níveis de alanina-aminotransferase (ALT) geralmente apareceram dentro de 3 meses após o

início do tratamento com riluzol, sendo geralmente transitórios e ocorrendo diminuição dos níveis para valores inferiores a 2 vezes o LSN após 2 a 6 meses durante o tratamento. Estas elevações foram associadas à icterícia. Em casos de aumentos na TGP maiores do que 5 vezes o LSN, o tratamento deve ser interrompido e os níveis regressam para valores inferiores a 2 vezes o LSN dentro de 2 a 4 meses (TOKLU et al., 2009).

As demais reações desfavoráveis são: astenia, náuseas, vômito, tontura, dor de cabeça, rinite, dor abdominal, taquicardia, diarreia, sonolência e parestesia oral (CHEAH et al., 2010).

3.5 FÁRMACOS VOLTADOS AO TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA ELA

Na ausência de terapias curativas, todo o esforço é direcionado para melhorar o conforto, autonomia e qualidade de vida dos portadores de ELA (DOURADO JUNIOR, 2014). Abaixo estão listados alguns sintomas que possuem um tratamento farmacológico determinado, porém não se pode excluir a o tratamento multidisciplinar, pois este quando aliado ao tratamento farmacológico promove bons resultados na gestão dos sintomas dos pacientes com ELA (SALVIONI et al., 2014).

3.5.1 Sialorréia

Sialorréia refere-se a uma condição patológica pela inabilidade muscular da região oral em manter o ritmo de deglutição de saliva, decorrente de lesões neurológicas, causando desconforto e limitação social ao paciente, acentuando os quadros de depressão e de dificuldade de reabilitação (SENNER et al., 2007).

Para esse sintoma indica-se a administração de hioscina oral ou transdérmica, atropina em gotas, glicopirrolato (fármacos anticolinérgicos, ou seja, impedem a produção e liberação de acetilcolina) ou amitriptilina (inibidor da recaptação de norepinefrina) (ANDERSEN et al., 2012; MIER et al., 2007)

Fármacos com efeito anticolinérgico bloqueiam a inervação parassimpática das glândulas salivares, permitindo assim controlar a produção de saliva (DE LUCIA et al., 2014)

Além disso, Manrique (2005) mostrou que a aplicação de toxina botulínica tipo A (Botox®) nas glândulas salivares demonstrou efeito positivo na redução da

salivação na maioria dos pacientes da amostra, sendo uma alternativa para aqueles que apresentam intolerância aos efeitos adversos das drogas utilizadas. Entretanto, até o momento não existem evidências suficientes a respeito da segurança e efeitos em longo prazo, permanecendo, portanto, classificada como experimental.

3.5.2 Secreções brônquicas

Esses pacientes geralmente não tem aumento da produção de secreções brônquicas, o que ocorre é um acúmulo de fluido pela não eliminação dos mesmos, além do aumento de sua viscosidade, como consequência do tratamento da sialorréia (JENKINS; HOLLINGER; MCDERMOTT, 2014). O uso de mucolíticos, por exemplo a carbocisteína (5 a 10 ml, 3 vezes ao dia), que associado as técnicas de auxílio à tosse (manual ou mecânica), melhoram o fluxo da tosse e consequente expectoração (DOURADO JUNIOR, 2014) Estudos em animais e em humanos demonstram que a carbocisteína é capaz de alterar a síntese das glicoproteínas do muco, aumentando proporcionalmente a produção de sialoglicoproteínas, o que torna a secreção mais fluida e assim melhora a depuração mucociliar, tornando a tosse mais efetiva (CARBOCISTEÍNA, 2010).

Além disso, como alternativa ao tratamento desse sintoma deve-se considerar o uso de acetilcisteína 200mg três vezes ao dia ou 600mg uma vez ao dia (XEREZ, 2008). Esse fármaco modifica as características da secreção respiratória (muco) reduzindo sua consistência e elasticidade, tornando-a mais fluida ou mais liquefeita, o que facilita a sua eliminação das vias respiratórias (ZUIN et al., 2005).

3.5.3 Dor

Os pacientes portadores de ELA sofrem constantemente de dor, principalmente as causadas pelas câimbras e atrofias, espasticidade, rigidez nas articulações, cólicas abdominais. (LIMA et al., 2009; TREED et al., 2008). O tratamento é iniciado com paracetamol e posteriormente, os fármacos opióides, como o tramadol, são introduzidos lentamente em doses progressivas (OLIVER; BORASIO; JOHNSTON, 2014). A limitação desse tratamento é a constipação que ocorre em mais da metade dos pacientes que recebem opióides para tratamento paliativo, sendo quase sempre

refratária ao uso de laxativos, o que pode limitar o controle eficaz da dor (PORTENOY et al., 2008).

Paralelo a esse impasse, Siqueira et al. (2013) em um estudo recente e pioneiro, propôs o uso de simbióticos no tratamento desses pacientes obstipados, em que concluíram que o uso de simbiótico melhorou o funcionamento intestinal de portadores de ELA, obstipados, mediante da melhora na presença de evacuação e consistência das fezes.

Outra alternativa é a utilização de terapias combinadas e a administração de Gabapentina, um antiepiléptico que também age reduzindo a hiperalgesia e consequente diminuição do componente neuropático da dor (CODERRE et al., 2007). A dose inicial preconizada para dor neuropática é de 900 mg/dia administrada em 3 doses igualmente divididas, e aumentada se necessário com base na resposta até uma dose máxima de 3600 mg/dia. O esquema de administração inicial deve ser gradativo, iniciando com uma dose de 300 mg/dia e assim sucessivamente, até atingir 3 doses diárias de 300mg. (GABAPENTINA, 2013)

3.5.4 Espasticidade

A espasticidade é definida como uma alteração patológica motora do tônus muscular, caracterizada pela hiperatividade do reflexo miotático, causada pelo aumento da velocidade de resposta muscular ao estiramento (ROGANO; GREVE; TEXEIRA, 2005).

De acordo com o estudo de Segura et al. (2007), após avaliar 20 pacientes portadores de espasticidade, constatou-se que os medicamentos mais utilizados foram o baclofeno, utilizado por cinco dos analisados, em segundo lugar o diazepam, com três usuários e a tizanidina, utilizada por dois, os demais realizavam apenas fisioterapia.

O baclofeno é uma droga que provoca inibição pré-sináptica, pela ativação dos receptores do Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), diminuindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, inibindo assim os reflexos mono e polissinápticos, exercendo sua função anti-espástica, porém, com o inconveniente de ser altamente sedante, levar à hipotonia e causar confusão mental e alucinações, devendo ser indicado apenas para casos mais graves de espasticidade (VEIROS; MARTINS; MARTIN, 2006).

Já o diazepam, em suma, é um benzodiazepínico que produz inibição pré-sináptica, através da facilitação dos efeitos do neurotransmissor GABA, principalmente sobre as fibras aferentes, tendo assim efeito anti-espástico, porém, apresenta um grande efeito sedante, produz uma redução da capacidade intelectual e da coordenação motora (QUAGLIATO et al., 2006). A dose inicial de diazepam é de 5 mg, administrada ao deitar, podendo chegar a 60 mg/ dia, sempre em doses divididas (VALIUM, 2014).

Já a tizanidina é um adrenérgico de ação central, de modo que inibe preferencialmente os mecanismos polissinápticos responsáveis pelo tono muscular excessivo, através da atuação pré-sináptica capaz de inibir a liberação do glutamato e aspartato, aminoácidos excitatórios interneurais, apresentando efeito clínico equivalente ao Baclofen e ao Diazepam, porém, é melhor tolerado devido à intensidade reduzida de efeitos indesejáveis (QUAGLIATO et al., 2006). A dose inicial de tizanidina é de 4 mg/d, podendo chegar a 36 mg/dia, divididos em 2 a 4 tomadas (SIRDALUD, 2007).

Além disso, é indispensável a suporte da equipe de fisioterapia, pois tratamento fisioterapêutico visa evitar e combater os padrões de movimento e posturas relacionadas aos mecanismos reflexos liberados, adotando posições e guias adequadas e empregando os métodos inibidores para normalizar o tônus muscular e facilitar o movimento normal, devendo ser iniciado o mais breve possível (FRANCO et al., 2006).

3.5.5 – Labilidade pseudobulbar

Também chamando de transtorno da expressão emocional involuntária (TEED ou *involuntary emotional expression disorder* - IEED) em que o paciente apresenta um descontrole emocional, que se mostra por meio de episódios de riso e/ou de choro incontrolável, configurando uma desinibição emocional, que pode estar completamente dissociada ao estado de humor do paciente e tende a ser desproporcional ou mesmo contraditória ao estímulo que a produziu (PARVIZI et al., 2006). São chamados pseudobulbares porque nesses casos não há de fato acometimento no território bulbar e conseqüentemente não há sinais motores bulbares (PRESECKI; MIMICA, 2007).

Em um estudo dirigido por Brooks e colaboradores (2005) foi possível revelar a eficácia da terapia combinada de quinidina (30mg) e dextromorfan (30mg) para o tratamento do TEED.

Em 2010, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro tratamento farmacológico para o TEED, uma combinação de dextrometorfano e quinidina, comercializada com o nome comercial de Nuedexta® (PIORO et al, 2010).

O dextrometorfano é um antitussígeno não narcótico agonista do receptor sigma-1 e antagonista não-competitivo do receptor NMDA (receptor ionotrópico ativado pelo glutamato). Na dose de 30 mg por dia, é neuroativo, aumentando o limiar para choro/riso pela liberação de glutamato, dopamina e serotonina. Já a quinidina é uma enzima que inibe o metabolismo do dextrometorfano pelo citocromo P-450, nesse caso, utilizada em dose 10 a 20 vezes menor que a dose antiarrítmica habitual (VOSBURG; SULLIVAN; COMER, 2011; PANITCH et al., 2006).

No Brasil, essa medicação ainda não se encontra disponível e por essa razão a terapia utilizada são antidepressivos tricíclicos ou, em menor expressão, os agentes dopaminérgicos (PIORO et al., 2010). Entre eles, citam-se amitriptilina, nortriptilina, desipramina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, levodopa e amantadina, que em suma, bloqueiam a recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), em menor proporção dopamina (DA) (STROWD et al., 2010; WORK et al., 2011).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

O presente estudo utiliza o a pesquisa bibliométrica como ferramenta metodológica.

Inicialmente foi realizada uma revisão literária integrativa, de caráter descritivo e análise qualitativa, a fim de abarcar estudos relevantes relacionados ao tema para proporcionar maior esclarecimento sobre tal doença e subsidiar um estudo bibliométrico de qualidade.

Revisão de literatura é o processo de busca, análise e descrição de um corpo do conhecimento em busca de resposta a uma pergunta específica. “Literatura” compreende todo o material relevante que é escrito sobre um tema: livros, artigos de periódicos, artigos de jornais, registros históricos, relatórios governamentais, teses e dissertações e outros tipos (CASTRO; CLARK, 2001). A revisão integrativa é uma alternativa para revisar rigorosamente e combinando estudos com metodologias diferentes, a fim de integrar resultados referentes ao tema. Tem o potencial de promover os estudos de revisão em diversas áreas do conhecimento, mantendo o rigor metodológico das revisões sistemáticas e amplia às possibilidades de análise da literatura (GANONG, 2007).

O estudo bibliométrico por sua vez, trata-se de uma técnica quantitativa e estatística de medição dos índices de produção e disseminação do conhecimento científico (ARAÚJO, 2006). Elaborado a partir de estudos publicados em bases de dados bibliográficas, indexadores e resumos, em diretórios e catálogos de títulos de periódicos e em referências e citações. Em síntese, a pesquisa bibliométrica se dá através do estudo dos aspectos quantitativos da produção, disseminação e uso da informação publicada.

4.2 LOCAL DA PESQUISA

Foram levantados e compilados dados de artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados: Lilacs, Pubmed, Bireme, Scielo, e Capes. Também foram selecionados livros de acervos particulares e/ou encontrados na biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

Também foram utilizados artigos produzidos pelo Centro de Pesquisa em Esclerose Lateral Amiotrófica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Durante a realização da pesquisa, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para seleção e análise dos estudos, visando à organização e sistematização do estudo.

Dentre os critérios de inclusão estão: estudos publicados nos últimos 10 anos encontrados a partir dos descritores utilizados, artigos originais associados a estes descritores, estudos nacionais/internacionais (inglês e espanhol), artigos on-line na íntegra, além de dissertações, teses e monografias, com a temática estudada.

Os critérios de exclusão foram todos os demais tipos de publicação (editoriais, comentários, reflexão, relato de experiência e revisão da literatura) , artigos originais que não apresentavam algum dos descritores acima citados, além de trabalhos realizados fora do período estabelecido por esse estudo e os demais estudos que não se enquadravam nos critérios de inclusão.

4.4 PROCEDIMENTOS E ANÁLISE DE DADOS

A busca e a coleta dos dados foram realizadas no período de fevereiro a abril de 2015 e a análise de dados e discussão dos resultados ocorreu nos meses de maio a novembro do mesmo ano.

Inicialmente foi realizada uma consulta nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), para localizar estudos que tivessem os seguintes descritores: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Sinais e sintomas da esclerose lateral amiotrófica; Terapia Nutricional na Esclerose lateral amiotrófica; Fármacos neuroprotetores, Tratamento farmacológico na Esclerose Lateral Amiotrófica, Riluzole e Uso do Riluzol na Esclerose Lateral Amiotrófica.

Para a revisão de literatura integrativa foram, selecionados 127 estudos, que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão propostos.

Dentre os 127 estudos selecionados para revisão de literatura integrativa, 86 foram analisados bibliometricamente, pois foram excluídos ainda, autores de livro, bula de remédio e autores de pesquisas não direcionadas especificamente a ELA.

Os artigos selecionados foram analisados conforme dados bibliométricos relativos à: formação profissional e titulação acadêmica dos autores, titulação acadêmica por formação profissional, região e instituição de desenvolvimento de cada pesquisas, bem como o número de publicações acerca do tema anualmente, no período de 2005 a 2015. Os dados foram obtidos a partir do acesso a cada um dos artigos e, simultaneamente, organizados em um instrumento no formato de tabela, com os respectivos campos: título do artigo, ano de publicação, nome do autor principal, formação, titulação, instituição representante e sua região. Os dados referentes à formação profissional, titulação acadêmica (acadêmico, graduado, especialista, mestre, doutor ou PhD) e instituição representante foram coletados diretamente nos artigos, através de consulta no currículo Lattes dos autores, pelo link Curriculum ScienTI da página dos artigos na SciELO. Caso um desses critérios não fosse atendido, o estudo foi automaticamente excluído da análise.

5.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO DO ESTUDO BIBLIOMÉTRICO

Após seleção dos 85 estudos, que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão previamente propostos, foi realizada a leitura de todos os títulos e resumos, bem como análise detalhada do material produzido.

A análise do perfil dos autores foi distribuída em três categorias: formação profissional, titulação acadêmica e quantitativo da titulação acadêmica por formação profissional. Foram identificados pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento (tabela 1). Todos autores possuíam formação na área da saúde, destacando-se em maior número os Médicos (53,5%) seguido dos Nutricionistas (26,7%).

Tabela 1 – Formação profissional dos autores dos artigos publicados no período de 2005 a 2015

Profissão	N	%
Médico	46	53,5%
Nutricionista	23	26,7%
Farmacêutico	07	8,0%
Fisioterapeuta	06	7,0%
Biólogo	02	2,3%
Enfermeiro	01	1,2%
Químico	01	1,2%
Total	86	100

A importância do nutricionista na equipe multidisciplinar vem sendo cada vez mais valorizada, devido a evidências de desnutrição e inadequação da dieta, bem como da diminuição da ingestão alimentar. De acordo com Silva e colaboradores (2008), após realizar pesquisa que avaliou qualitativamente e quantitativamente a ingestão alimentar de 23 pacientes portadores da ELA, observou-se que todos eles apresentaram inadequação energética (verificando que os homens tiveram baixa ingestão calórica, de aproximadamente 1600 kcal/dia e as mulheres em torno de 1700 kcal/dia), de fibras, cálcio e vitamina E.

Kasarkis et al. (2007) e Slowie et al. (2005) também avaliaram a ingestão alimentar de pacientes portadores de ELA e constataram respectivamente que 70% dos pacientes apresentam ingestão alimentar abaixo da *Recommended Dietary Allowances* (RDA) e 84% dos pacientes apresentam ingestão de proteínas acima da RDA.

Outro fato relevante a ser discutido é a grande quantidade de estudos sobre o tratamento farmacológico realizado por médicos com especialização em farmacologia clínica e farmacoterapia, em detrimento a quantidade de artigos produzidos por farmacêuticos, que nos evidencia a participação ativa da medicina dentro das pesquisas voltadas a ELA, além de possibilitar uma discussão importante com relação aos impasses que permeiam a atuação farmacêutica na clínica.

O Relatório 2001 - 2002, intitulado “Atenção Farmacêutica no Brasil: Trilhando Caminhos”, realizado pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS)/OMS, Conselho Federal de Farmácia (CFF), Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (Sbrafh), Federação Nacional dos Farmacêuticos (Fenafar), Rede Unida e Secretaria Estadual de Saúde do Ceará (SESA/CE), propõe estratégias de ação para harmonização e promoção da atenção farmacêutica no país (OPAS, 2002).

Os gestores da proposta visam estabelecer a prática plena da atenção, ancorada na excelência técnica e na valorização do farmacêutico como profissional de saúde, bem como tornar obrigatória a participação deste na equipe multiprofissional.

Chaude, Gremião e Freitas (2004) propõe a reflexão de que o que se percebe é que a tendência da formação farmacêutica tem como principais vertentes a formação do analista clínico e do farmacêutico industrial, com enfoque tecnicista na pesquisa com desenvolvimento e utilização de tecnologias e processos para atender ao meio empregador da categoria, a indústria farmacêutica.

Em entrevista a concedida à revista do Conselho Federal de Farmácia, Pharmacia Brasileira (2003), a Coordenadora da Área de Medicamentos e Tecnologias da OPAS/OMS, Nelly Marin Jaramillo afirma que para se realizar atenção farmacêutica, é preciso que haja uma mudança no paradigma da prática farmacêutica, mudando o objeto central de sua atuação, que deixa de ser o medicamento propriamente dito e passa a ser o usuário e a comunidade como um todo.

Quanto aos resultados relacionados à titulação dos autores dos artigos, foi identificado que a maioria destes possuem doutorado (41%), seguido de autores com titulação de mestre (25,3%), evidenciando a complexidade da enfermidade, além de deixar claro a necessidade de maiores pesquisas acerca do tema, tanto por

parte de estudantes de graduação como também pós-graduados. Outra possível explicação para o fato é que as agências fomentadoras de pesquisas solicitam o doutorado como titulação mínima para execução de algumas pesquisas. Outro fato relevante, em relação à titulação dos autores é a iniciativa de PHD's (10%) em desenvolverem pesquisas voltada a essa doença, reforçando sua complexidade. A tabela 2 apresenta o perfil dos autores quanto à titulação acadêmica.

Tabela 2 – Titulação acadêmica dos autores dos artigos publicados no período de 2005 a 2015

Titulação	N	%
Aluno de graduação	03	3,5%
Graduado	09	10,5%
Especialista	06	7,0%
Mestre	19	22,0%
Doutor	37	43,0%
PHD	12	14,0%
Total	86	100

Para traçar melhor o perfil desses autores foi utilizado o dado bibliométrico voltado à titulação por formação acadêmica (tabela 3), baseando-se nas três principais áreas da saúde abordadas no levantamento bibliográfico, medicina, nutrição e farmacologia.

Tabela 3 – Quantitativo da titulação acadêmica por formação profissional

Titulação	Médico	Nutricionista	Farmacêutico
Aluno de graduação	-	1	-
Graduado	03	03	2
Especialista	-	03	-
Mestre	09	07	-
Doutor	28	06	1
PhD	06	03	4
Total	46	23	7

Após traçar o parâmetro de quantitativo da titulação por formação profissional, constatamos que dentre os autores médicos a maioria (58,7%) do total de 46 médicos, possuem grau de doutorado, além de que, nenhum dos estudos contemplavam a participação do acadêmico de medicina. Em relação aos nutricionistas, a produção científica sobre a doença proposta se manteve um tanto quanto homogêneas entre as titulações, com destaque para os nutricionistas com

título de mestres, representando 30,4% do total de nutricionistas. Já no que diz respeito à titulação dos farmacêuticos envolvidos com a produção científica com a temática proposta, percebe-se que 4 dos 7 farmacêuticos, possuem PhD, representando 57,1% desse total.

Esse parâmetro de avaliação do perfil profissional do autor reforçou a idéia de que os médicos com título de Doutor possuem participação expressiva nas pesquisas que envolvem as doenças neurodegenerativas, como é o caso da ELA.

Entretanto, outro fato que chama à atenção é a participação inexpressiva do aluno de graduação, ficando evidente a necessidade de criação de Centros de Pesquisa nas Universidades, voltados ao cuidado do paciente portador de ELA, para que assim seja encorajado o desenvolvimento de projetos de pesquisa e extensão, a fim de aproximar o aluno à realidade dessa enfermidade, para que ele possa relacionar e aplicar os conhecimentos adquiridos em sala de aula, e assim desenvolver meios para melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

É de suma importância traçar o perfil dos autores para elaboração de dados bibliométricos consistentes, porém a falta de informação nos artigos ou indisponibilidade de Currículo Lattes de muitos dos autores, expressa um fator dificultador para essa bibliometria. Por outro lado, reforça a importância de inclusão de dados completos e padronizados em todos os periódicos disponibilizados nas bases de dados, de modo a facilitar o desenvolvimento de estudos bibliométricos mais vastos.

No que diz respeito às regiões e instituições nacionais mais representadas nos artigos selecionados (tabela 4), a região sudeste se destacou, totalizando a produção de 24 artigos, advindos de instituições de ensino e pesquisa (destacando-se a Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina com 14 artigos) bem como de hospitais. Esse destaque pode ser justificado pelo fato de que as pesquisas produzidas pela UNIFESP-EPM ocorrem em parceria com a Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA), que atua tanto na esfera nacional quanto internacional, com o objetivo de oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica, através de divulgação de informações e assistência social aos pacientes e familiares.

A região nordeste foi representada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) em parceria com o Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), que possui um Centro de Referência em Assistência aos Portadores de Esclerose

Lateral Amiotrófica, e dessa forma subsidiou o desenvolvimento de diversas pesquisas com esses pacientes, gerando dados valiosos para o direcionamento terapêutico, principalmente no que diz respeito à terapia nutricional. E além da UFRN, a região nordeste também foi representada pela Universidade Federal do Piauí e pela Faculdade Católica Rainha do Sertão, pelo desenvolvimento de pesquisas de extrema relevância relacionada às ações neuroprotetoras da vitamina C no SNC.

Esses resultados dão subsídios para o reconhecimento do desenvolvimento de pesquisas voltadas à formação de recursos humanos na área, bem como para a identificação de tendências.

Tabela 4 – Regiões e instituições nacionais representadas nos artigos publicados no período de 2005 a 2015

Região	Instituição	Número de artigos	Total
Norte	Universidade Federal do Pará (UFPA)	1	1
Nordeste	Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)	4	6
	Universidade Federal do Piauí (UFPI)	1	
	Faculdade Católica Rainha do Sertão	1	
Sudeste	Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP - EPM)	14	24
	Universidade de São Paulo (USP)	2	
	Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)	3	
	Pontifícia Universidade Católica de Campinas	1	
	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)	1	
	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	1	
	Hospital Santa Marcelina	1	
	Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)	1	
Centro-Oeste	UNICETREX	1	1
Sul	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	1	3
	Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC)	1	
	Universidade Federal do Paraná	1	

Dentre os estudos internacionais, os países representados foram: Estados Unidos, Canadá, Itália, Inglaterra, Alemanha, Irlanda, França, Portugal, Finlândia, Holanda, Turquia, Austrália e Índia, com destaque para os Estados Unidos (25 estudos dentre os selecionados).

O grande número de estudos realizados nos Estados Unidos, pode ser justificado pelo estudo de Pereira (2006), em que ao estudar a epidemiologia da ELA mundialmente, destaca que a América do norte se destaca pelos altos dados epidemiológicos de ELA, onde 5.000 novos casos são diagnosticados por ano, correspondendo, aproximadamente, a 13 novos casos por dia, com incidência de 3 a 8 casos/100.000 nos Estados Unidos.

Outro dado bibliométrico relevante é quantificação de estudos publicados anualmente dentro do prazo estipulado para revisão literária (do ano de 2005 a 2015). Pois, analisar a ocorrência das publicações expressa perspectivas de pesquisa dos profissionais de saúde, dando origem a necessidade e interesse de investigação dessa doença complexa e pouco difundida. Abaixo, a tabela 5 expõe o número de estudos publicados anualmente, dentro do prazo analisado.

Tabela 5 – Número de artigos publicados anualmente por periódico, no período de 2005 a 2015.

Ano	Quantidade de artigos publicados
2005	12
2006	13
2007	07
2008	08
2009	10
2010	07
2011	11
2012	07
2013	05
2014	06
2015	00
Total	86

Podemos observar que os anos 2005, 2006, 2009 e 2011 apresentaram maiores números de produção, com destaque para o ano de 2006 (13 artigos). Uma possível explicação para o grande número de artigos publicados no ano de 2006 é que nesse ano ocorreu o V Simpósio brasileiro de DNM/ELA, com o tema: “Esclerose Lateral Amiotrófica: sua manifestação no Brasil”, esse evento proporcionou a publicação de diversos estudos relacionados à ELA, na conceituada revista Neurociências, de veiculação exclusivamente eletrônica.

Além disso, outro fato que merece ser discutido é a diminuição da produção científica a certa do tema a partir de 2012, de modo que essa quantidade se manteve baixa nos anos seguintes e chegando a zero (nenhum estudo produzido) no ano de 2015, contradizendo o fato de atualmente possuímos um vasto arsenal tecnológico capaz de subsidiar pesquisas inovadoras voltadas a novas estratégias para aumento da sobrevida e melhoria da qualidade de vida desses pacientes. Dessa forma, novos estudos devem ser encorajados por parte dos docentes e profissionais de saúde, para que possamos alcançar a excelência no tratamento da ELA, pois até hoje muitas dúvidas permeiam o campo da neurociência acerca dessa doença.

A possível razão da dificuldade em encontrar artigos sobre essa temática, pode ser explicada devido a ineficiência de alguns títulos, por não representarem de o conteúdo da pesquisa, o que torna difícil a procura por seus indexadores. Dessa forma, Duarte (2007) colabora com essa informação quando afirma que um título de um artigo de periódico científico, tanto da área de saúde quanto das demais áreas especializadas, seja claro, conciso e preciso, com termos que possam servir como palavras chave significativas, de modo a facilitar inclusive o processo de indexação das publicações.

5.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

Além de traçar dados bibliométricos pertinentes ao estudo do tema, esse trabalho também visa caracterizar a Esclerose Lateral Amiotrófica trazendo tanto a abordagem patológica propriamente dita, como também o enfoque nutricional e farmacológico da mesma, visando disseminar o conhecimento acerca dessa enfermidade, ainda, pouco conhecida.

Em termos de definição Attarian e os demais colaboradores (2008) apontam a ELA como uma doença neuromuscular progressiva e fatal, caracterizada pelo comprometimento dos neurônios motores superiores e inferiores. Além disso, reforçam a afirmação de Ravits, Paul e Jorg (2007) que o curso da doença é progressivo, sem períodos de remissão, e platôs de estabilização são geralmente raros.

Entretanto, não há estudos que esclareçam totalmente a etiopatogênese da ELA, muitas dúvidas ainda permeiam sua patologia.

Andrews (2008) ao estudar o manejo clínico da ELA, afirma que embora o processo de desenvolvimento da ELA seja imprevisível e sem um padrão de acometimento, a fadiga é um resultado inicial e previsível, proveniente da fraqueza muscular e espasticidade, que geralmente marcam o início da doença. Vanizelos, Park e Fisher (2011) colaboram para tal informação, ao concluírem, com base em um estudo de caso, que em mais de 70% dos pacientes a sintomatologia é focal com fraqueza muscular principalmente nos membros superiores e inferiores trazendo complicações significativas no seu nível de independência funcional.

O mecanismo de morte neuronal é complexo, havendo evidências que implicam a excitotoxicidade pelo glutamato (KILLESTEIN; KALKERS; POLMAN, 2005). Dessa forma, a utilização do Riluzol, baseia-se na inibição da produção do glutamato e bloqueio dos seus receptores. E até o presente momento, esse é o único fármaco aprovado pela FDA para o tratamento da ELA, sendo capaz de retardar a progressão da neurodegeneração (PAILISSE et al., 2005).

Entretanto, esse fármaco possui algumas limitações de uso, uma delas se dá frete ao seu efeito hepatotóxico, comprovado, que ao considerar que o paciente portado de ELA deverá fazer uso de outras drogas (voltadas ao tratamento sintomático), é de extrema importância o monitoramento da dosagem de transaminases, a fim de evitar futuros danos hepáticos (TOKLU et al., 2009; LANDWEHRMEYER et al., 2007). Outras reação desfavoráveis comuns a esse medicamento e que merecem ser discutidas são as náuseas, vômito e diarreia e parestesia oral, que podem acelerar o processo de desnutrição, pois tais sintomas causam apatia e diminuem o apetite do paciente, dificultam o processo de deglutição, além disso, a depender do grau da diarreia, a absorção dos nutrientes pode ser seriamente prejudicada (CHEAH et al., 2010).

Porém novos fármacos vêm sendo estudados e estão em fase de teste em ensaios clínicos. Em relação aos ensaios clínicos, vale a pena relatar de forma sucinta que existem 04 fases para avaliar a droga em estudo. A fase I que verifica a tolerância e o metabolismo do fármaco. A fase II que procura doses adequadas, geralmente com poucos pacientes, uma espécie de estudo piloto. A fase III que determina, em um número bem maior de enfermos a eficácia e a segurança através da comparação e, posteriormente ao lançamento no mercado, a farmacovigilância, sendo a fase 4 (nem sempre realizada) (MARRONE, 2006).

O tamoxifeno, que encontra-se em fase II de teste, e vem se mostrando promissor na diminuição da progressão da ELA, por inibir a proteína quinase C (PKC) (MARRONE, 2006). Essa enzima é encontrada principalmente no cérebro, sendo essencial nos aspectos de neurotransmissão pré e pós-sináptica, regulando a excitabilidade neuronal, a liberação de neurotransmissores e a plasticidade celular, e foi constatado que sua ação está anormalmente aumentada na medula de pacientes com ELA (ZARATE; MANJI, 2009). Esse fármaco vem mostrando, em resultados preliminares, que doses de 20 mg/dia, 73% dos pacientes apresentam sobrevida em 02 anos, contra 48% com doses menores, e assim, vem sendo indicado, mesmo que ainda não tenha sido estudada a fase III (OLIVEIRA et al., 2013)

O carbonato de lítio também vem se mostrando promissor como agente neuroprotetor, pois acredita-se que ele é capaz de reduzir substancialmente a apoptose induzida pelo glutamato, de modo que tal efeito protetor parece estar relacionado a inibição das correntes de Ca^{2+} mediadas por receptores NMDA (AGGARWAL et al., 2010; CASTRO et al., 2009). Em coerência como tal resultado, em um estudo envolvendo cultura de células hipocâmpais, Wilot e colaboradores (2007), observaram que o carbonato de lítio preveniu a morte celular induzida pela presença de ATP extracelular em concentrações citotóxicas.

Fornai et al. (2008) ao realizar um ensaio clínico com 20 pacientes portadores de ELA, perceberam que pacientes recebendo o carbonato de lítio (na dose terapêutica de 2 a 6 comprimidos, ajustado de acordo com cada a necessidade de cada paciente) por 15 meses apresentaram uma diminuição marcante na deterioração clínica quando comparados ao grupo controle que a mantiveram a esperada progressão da doença.

O suporte nutricional vem se apresentando como um diferencial de extrema relevância no tratamento da ELA. Entretanto não existem recomendações

nutricionais específicas para a ELA previstas nos seu protocolo clínico e terapêutico, além de que faltam de diretrizes brasileiras que abordem profundamente a terapia nutricional nessa enfermidade. Por essa razão percebeu-se o interesse por parte dos nutricionistas em realizarem pesquisas visando melhoria na qualidade da assistência nutricional. A exemplo do estudo de Brito et al. (2011), que propõe um protocolo diferenciado de atendimento e tratamento nutricional realizado pela equipe de Nutrição do Ambulatório Multidisciplinar de Esclerose Lateral Amiotrófica do Hospital Universitário Onofre Lopes (Ambulatório ELA/HUOL) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Entretanto, ao analisar o acompanhamento nutricional ambulatorial, percebeu-se que alguns fatores dificultam o acompanhamento nutricional ao paciente do ambulatório, dentre eles estão a progressão do grau de disfagia, impossibilitando a manutenção da alimentação por via oral, as complicações respiratórias com início de ventilação invasiva, a dificuldade de locomoção do paciente para o atendimento ambulatorial e os quadros depressivos foram as principais causas da desistência do acompanhamento por parte dos pacientes, dificultando a condução de estudos precisos (STANICH et al., 2005; BRITO et al., 2014; SILVA et al., 2008; SALVIONI et al., 2009).

Stanich et al. (2005) instituiu e analisou a suplementação nutricional (durante 6 meses consecutivos) em 20 pacientes portados de ELA em atendimento no Setor de Doenças Neuromusculares do Departamento de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, porém apenas 10 pacientes concluíram a pesquisa. Nesse estudo a conclusão obtida foi favorável à terapia nutricional de suplementação alimentar, em que a aceitação do suplemento nutricional (suplemento oral em pó capaz de cobrir o déficit da alimentação para o alcance de 100% das necessidades nutricionais) utilizado foi total.

Entretanto, um dos achados clínicos provenientes dessa suplementação foi o aumento da ingestão protéica, de modo que alguns pacientes chegaram a ingerir dietas hiperprotéicas, com aproximadamente 2,0 gramas de proteína/kg/dia, que é o valor considerado limítrofe destinado a indivíduos hipercatabólicos graves (REMIG; WEEDEN, 2012), que não é o caso desses pacientes. Estudos experimentais demonstraram que ingestões elevadas de proteínas podem causar lesões renais (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Outra dificuldade para o cumprimento das recomendações de macronutrientes é a intolerância a glicose que muitos pacientes portadores de ELA apresentam, pois o balanço insulina/glucagon encontra-se fora dos padrões de homeostase e conseqüentemente há um bloqueio indireto nas ações da insulina, principalmente seus efeitos anabólicos (MUSCARITOLI et al., 2012). Além disso, a grande quantidade de dipeptídeos circulantes, devido ao catabolismo muscular, bloqueiam de forma direta às ações periféricas da insulina. Frente a essa situação, a utilização da glicose pelos tecidos será bloqueada (BRAUN; OSECHECK; JOYCE, 2012). Esse quadro repercute na necessidade prática de utilização de outras fontes calóricas distintas dos carboidratos nesses pacientes, durante a elaboração do planejamento dietético pelo nutricionista. Tal necessidade também é evidenciada devido a necessidade de minimização da produção de dióxido de carbono (exacerbada por dietas hiperglicídicas), principalmente no que diz respeito ao paciente com complicações respiratórias (SILVA, 2012).

Salvioni e colaboradores (2014) ao estipular padrões para à assistência nutricional voltada ao paciente portador da ELA, destaca a importância do monitoramento da terapia nutricional utilizada, principalmente por meio do acompanhamento periódico dos exames bioquímicos.

Dentre os parâmetros utilizados para monitoramento vale discutir a importância e eficácia do monitoramento a proteína ligada ao retinol, uma proteína bastante eficaz no monitoramento nutricional, por ser um indicador extremamente sensível, principalmente no reconhecimento do estágio agudo de desnutrição proteico-calórica, pois apresenta meia vida de apenas algumas horas (12 horas), principalmente no reconhecimento do estágio agudo de desnutrição proteico-calórica (INFANTE et al., 2011).

Todavia, não existem recomendações gerais quanto à frequência de avaliação de marcadores de seguimento nutricional, em especial os bioquímicos, existindo apenas a prática de solicitação com periodicidade semanal durante o tempo de permanência em UTI (MONTEJO et al., 2006)

Dentre as complicações da ELA, assim como na maioria das doenças neuromusculares, ocorre o aumento do catabolismo muscular, afetando diretamente na síntese proteica e na excreção de minerais (SILVA et al., 2008). Com a evolução da ELA, a via de alimentação deverá ser modificada, pois a disfagia pode resultar em ingestão e absorção inadequada de alimentos, levando à desnutrição e à várias

deficiências nutricionais, além da progressão do catabolismo proteico (SOUZA et al., 2005). Frente a esse quadro dá-se a importância do acompanhamento nutricional para esses pacientes.

Existe um consenso que a Terapia Nutricional Enteral deve-se iniciar nos primeiros sintomas disfágicos, neste caso há uma involução da terapia nutricional deixando de ser oral para o meio artificial de terapia nutricional enteral (OLIVEIRA et al., 2008).

Considerando que a terapia nutricional enteral precoce e adequada no paciente portador de ELA é um importante fator na promoção da qualidade de vida, diminuição do estresse metabólico e manutenção da imunidade, avaliar a eficácia desse tratamento é fundamental (ARANJUES et al., 2008).

Os fatores que impedem o adequado aporte nutricional enteral incluem os relacionados à intolerância da dieta (vômitos, diarreia, resíduo gástrico, distensão abdominal, entre outros), os associados às práticas de rotina de enfermagem (manipulação do paciente, administração de medicamentos, etc.) e outras rotinas (procedimentos, exames) (FERREIRA, 2007).

Em casos de pacientes que fazem uso de uso de inotrópicos, sedativos e realizam drenagem nasogástrica ou quando há risco de regurgitação e aspiração, há um alto risco de intolerância à nutrição enteral, nesses casos a nutrição enteral pós-pilórica deve ser considerada (LIMA et al., 2005).

Devido ao fato da aspiração pulmonar ser uma complicação temida nesses pacientes, muitas estratégias são utilizadas para prevenir a aspiração, Borges e colaboradores (2005) após realizarem essa afirmação, propõem tais cuidados: assepsia oral, posição supina, uso de sondas de fino calibre, elevação da cabeceira em 45º e cuidados de enfermagem.

Além disso, Lima et al. (2005) citam, como uma importante complicação da TNE, a contaminação da fórmula, que pode estar associada a distúrbios gastrintestinais e contribuir para infecções mais graves. Em seu estudo com análise de 20 amostras de dietas enterais, 25% apresentaram contaminação por coliformes totais e 10% estavam contaminadas com *Escherichia coli*. A primeira medida para reverter essa complicação é a tentativa de substituição da fórmula utilizada. Caso essa medida não apresente resultados, deve-se, então, controlar de forma mais criteriosa (com bomba de infusão) a velocidade de administração da dieta, principalmente se o posicionamento da sonda for pós-pilórico (TEXEIRA; CARUSO;

SORIANO, 2006). DESACHY et al. (2008) em consonância com tais achados, afirmam que paralelamente a esses procedimentos, devem ser realizados exames laboratoriais para a detecção de infecção por *Clostridium difficile* e de hipoalbuminemia, para correção desses achados .

Brito e colaboradores (2014) ao estabelecer o protocolo dietoterápico para a ELA, reconhece a elegibilidade da Gastrostomia Endoscópica Percutânea (PEG) para os pacientes esses pacientes, porém concorda com MILLER et al. (2009) que o quadro respiratório desses pacientes precisa ser avaliado antes do procedimento, pois o prejuízo progressivo da capacidade respiratória pode ser um fator influenciador para colocação da gastrostomia por endoscopia, uma vez que os pacientes são sedados durante esse procedimento. Frente a tal impasse, Castrao, Freitas e Zabam (2009) propõem que em casos de Capacidade Vital Forçada (CFV) < 50% deve-se considerar a possibilidade da gastrostomia inserida radiologicamente.

Quando não há mais possibilidade de Terapia Nutricional Enteral (TNE), para a administração da alimentação ou mesmo para complementar o déficit da TNE é instalada a Terapia Nutricional Parenteral. Esta por sua vez, embora não seja tão completa nutricionalmente quanto a TNE, atinge os objetivos nutricionais mais rápido (SOBREIRA et al, 2006).

Além disso, deve atentar para a complicação que envolve a Nutrição Parenteral (NP) citado por VIEIRA et al. (2010) e Sobreira et al. (2006), em que elegem o alto risco de infecção no local do cateter, cuja tal complicação pode levar a sepse, associada a aumento da morbidade, mortalidade e maiores custos. Propondo assim, a remoção do cateter para tratamento da sepse associado a terapia com antibióticos apropriados para o quadro. Uma possível solução para esse impasse pode ser a infusão pelo Cateter Central de Inserção Periférica (PICC), que reduz a infecção (CASTRAO; FREITAS; ZABAM, 2009).

Outras complicações provenientes da NP são: hiperglicemia eminente à NP, devido ao fato da glicose ser administrada diretamente na corrente sanguínea, e assim necessita de atenção para a quantidade administrada, além da possibilidade de embolia gordurosa, explicada pelo fato de que a emulsão lipídica é administrada diretamente na corrente sanguínea e em alguns casos a proporção lipídica é alta compara ao agente emulsificante, não formando uma perfeita emulsão e

consequentemente ocorrerá formação de êmbolos gordurosos (TEXEIRA; CARUSO; SORIANO, 2006).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora descrita pela primeira vez nos meados do século XIX, a Esclerose Lateral Amiotrófica continua a ser uma das doenças neurodegenerativas mais intrigantes e sem um tratamento eficaz.

É dever do profissional de saúde buscar estratégias humanizadas para o acolhimento adequado desses pacientes, enxergando além da doença, de modo a compreender todo seu contexto de vida, para então superar a visão apenas voltada ao processo de cura. Pois, ao trata-se de uma doença progressiva e inexoravelmente fatal, porém sem acometimento sensorial e cognitivo, entende-se que esse paciente necessita de suporte não apenas físico, mas também, psicológico e emocional.

Após a condução dessa pesquisa, fica evidente a necessidade de criação de Centros de Pesquisa nas Universidades, voltados ao cuidado do paciente portador de ELA, para que assim seja encorajado o desenvolvimento de projetos de pesquisa e extensão, a fim de aproximar o aluno à realidade dessa enfermidade, para que ele possa relacionar e aplicar os conhecimentos adquiridos em sala de aula, e assim desenvolver meios para melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Alem disso, os achados clínicos reforçam a importância do nutricionista para o planejamento dietético, bem como para o acompanhamento da terapia nutricional, evidenciando a necessidade real do desenvolvimento de mais pesquisas com esses pacientes, por parte do profissional de Nutrição, para assim qualificar cada vez mais a terapia nutricional individualizada para pacientes críticos.

Os dados obtidos no presente estudo apontam uma forte qualificação dos pesquisadores envolvidos com essa temática. Entretanto, futuros estudos devem ser encorajados, acentuando a necessidade de uma intervenção multidisciplinar precoce, para conscientizar os cuidadores e/ou pacientes da importância do tratamento efetivo com toda a equipe, possibilitando não apenas o aumento da sobrevida, mas também, e sobretudo, mais qualidade de vida.

Tendo em vista a estratégia de busca dos artigos nas bases de dados, um fator dificultador para realização da bibliometria é falta de informação consistente relacionada à formação e titulação acadêmica dos autores, bem como a indisponibilidade de Currículo Lattes de muitos deles. Outro fator dificultador para a realização do levantamento bibliográfico é a ineficiência de alguns títulos de

pesquisas, enaltecendo a ideia de que alguns títulos nem sempre representam o que de fato o trabalho objetiva.

Dessa forma, as análises bibliométricas podem se configurar uma ferramenta metodológica importante para a saúde, por desvelar padrões de pesquisa e identificação de tendências, principalmente ao se tratar de uma doença fatal e pouco explorada como a ELA, justificando assim, a importância desse trabalho.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, S.; ZINMAN, L.; SIMPSON, E.; MCKINLEY, J.; JACKSON, K. E.; PINTO, H.; KAUFMAN, P.; CONWIT, R. A.; SCHOENFELD, D.; JEREMY, S.; CUDKOWICZ, M. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Neurology**. v. 9, n. 5, p. 481-488, 2010.

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, 2010.

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.

ANDREWS, J. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical management and research update. **Current Neurology and Neuroscience Reports**. v. 9, n. 1, p. 59-68, 2008.

ARANJUES, A. L.; TEIXEIRA, A. C. C.; CARUSO, L.; SORIANO, F. G. Monitoração da terapia nutricional enteral em UTI: indicador de qualidade? **O Mundo da Saúde**. v. 32, n. 1, p. 16-23, 2008.

ARAÚJO, C. A. Bibliometria: evolução histórica e questões atuais. **Em Questão**. v. 12, n. 1, p. 11-32, 2006.

ATTARIAN, S.; VEDEL, J. P.; POUGET, J.; SCHMIED, A. Progression of cortical and spinal dysfunctions over time in amyotrophic lateral sclerosis. **Muscle Nerve**. v. 37, n. 3, p. 364-375, 2008.

BACKMAN, J. T.; KARJALAINEN, M. J.; NEUVONEN, M.; LAITILA, J.; NEUVONEN, P. J. Refecoxib is a potent inhibitor of cytochrome P450 1A2: studies with tizanidine and caffeine in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**.v. 62, n. 3, p. 345-357, 2006.

BACKMAN, J. T.; SCHRÖDER, M. T.; NEUVONEN, P. J. Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 64, n. 1, p. 17-24, 2007.

BANDEIRA, F. M.; QUADROS, N. N. C. L.; ALMEIDA, K. J. Q.; CALDEIRA, R. M. Avaliação da qualidade de vida de pacientes portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) em Brasília. **Revista de Neurociências**.v. 18, n. 2, p. 133-138, 2010.

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.

BARBOSA, L. F.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Danos Oxidativos e Neurodegeneração: o que aprendemos com animais transgênicos e nocautes? **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1352-1360, 2006.

BEGHI, E.; CHIÒ, A.; COURATIER, P.; ESTEBAN, J.; HARDIMAN, O.; LOGROSCINO, G.; MILLUL, A.; MITCHELL, D.; PREUX, P.M.; 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. **Amiopathic Lateral Sclerosis**. v. 12, ed. 1, p. 1-10, 2011.

BORGES, R. M.; NONINO-BORGES, C. B.; CAMPOES, A. D.; BASILE-FILHO, A. incidência de complicações em Terapia Nutricional Enteral de pacientes em estado grave. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 17, n. 2, p. 98-103, 2005.

BOUTELOUP, C.; DESPORT, J. C.; CLAVELOU, P.; GUY, N.; DERUMEAUX-BUREL, H.; FERRIER, A., Hypermetabolism in ALS patients/: an early and persistent phenomenon. **Journal of Neurology**. v. 256, n. 8. P. 1236-1242, 2009.

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.

BRAUN, M. M.; OSECHECK, M.; JOYCE, N. C., Nutrition assessment and management in amyotrophic lateral sclerosis. **Physical Medicine Rehabilitation Clinics of North America**. v. 23, n. 4, p. 751-771, 2012.

BROOKS, B. R.; THISTED, R. A.; APPEL, S. H.; BRADLEY, W. G.; OLNEY, R. K.; BERG, J. E.; POPE, L. E.; SMITH, R. A. AVP-923 ALS study group: Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. **Neurology**. v. 63, n. 8, p. 1364-1370, 2005.

BRITO, A. N. A.; VALE, S. H. L.; ALVES, C. X.; CASTRO, J. L.; DOURADO JÚNIOR, M. E. T.; LEITE, L. D. Protocolo diferenciado para terapia nutricional na esclerose lateral amiotrófica. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 18, n. 1, p. 79-86, 2014.

CARBOCISTEÍNA. Responsável Técnico Alberto Jorge Garcia Guimarães. Guarulhos - SP: Aché Laboratorios Farmacêuticos S. A., 2010, Bula de Remédio. Disponível em:
<http://www.ache.com.br/Downloads/LeafletText/56/bu_carbocisteina_abr2010.pdf>
Acesso em: 2 de novembro de 2015.

CASTRAO, D. L. L.; FREITAS, M. M.; ZABAN, A. L. R. S. Terapia nutricional enteral e parenteral: complicações em pacientes críticos. *Comunicação em Ciências da Saúde*, v. 20, n. 1, p. 65 – 74, 2009.

CASTRO, A. A.; CASAGRANDE, T. S.; MORETTI, M.; CONSTANTINO, L.; PETRONILHO, F.; GUERRA, G. C.; CALO', G.; GUERRINI, R.; DAL-PIZZOL, F.; QUEVEDO, J.; GAVIOLI, E. C. Lithium attenuates behavioral and biochemical effects of neuropeptide S in mice. **Peptides**. v. 30, n. 10, p. 1914-1920, 2009.

CASTRO A. A.; CLARK O. A. C. Planejamento da pesquisa. In: Castro AA. **Planejamento da pesquisa**. São Paulo: AAC; 2001. p.13-15. Disponível em: <<https://www.univates.br/media/Etica/leituras/Planejamento-da-pesquisa.pdf>> Acesso em: 22 de maio de 2015.

CLUSKEY, S.; RAMSDEN, D. B. Mechanisms of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology**. v. 54, n. 6, p. 386-392, 2005.

CHAUD, M.; GREMIÃO, M. P. D.; FREITAS, O. Reflexão sobre o ensino farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas**. v. 25, n. 1, p. 65-68, 2004.

CHEAH, B. C.; VUCIC, S.; KRISHNAN, A. V.; KIERNAN, M. C. Riluzole, Neuroprotection and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Current Medicinal Chemistry**. v. 17, n. 18, p. 1942-1959, 2010.

CHEN, A.; GARRETT, C. G. Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateral sclerosis. **Otolaryngology – Head and Neck Surgery**. v. 132, n. 3, p. 500-504, 2005.

CHIEIA, M. A.; OLIVEIRA, A. S. B.; SILVA, H. C. A.; GABBAI, A. A. Esclerose Lateral Amiotrófica: considerações sobre critérios diagnósticos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. v. 68, n. 6, 2010.

CODERRE, T. J.; KUMAR, N.; LEFEBVRE, C. D.; YU, J. S. A comparison of the glutamate release inhibition and anti-allodynic effects of gabapentin, lamotrigine, and riluzole in a modelo f neuropathic pain. **Journal of Neurochemistry**. v. 100, n. 5, p. 1289-1299, 2007.

COSOTTINI, M.; GLANNELL, M.; SICILIANO, G.; LAZZAROTTI, M. C.; CORONA, A. D.; BARTOLOZZI, C.; MURRI, L. Diffusion-Tensor MR Imaging of Corticospinal Tract in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Progressive Muscular Atrophy. **Radiology**, v. 10, p. 258-264, 2005.

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.

DESACHY, A.; CLAVEL, M.; VUAGNAT, A.; NORMAND, S.; GISSOT, V.; FRANÇOIS, B. Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. **Intensive Care Medicine.** v. 34, ed. 6, p. 1054-1059, 2008.

DESPOINT, J. C.; PREUX, P. M.; MAGY, L.; BOIRIE, Y.; VALLAT, J. M.; BEAUFRÈRE, B.; COURATIER, P. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **The American Journal of Clinical Nutrition.** v. 74, n. 3, p. 328-334, 2005.

DI MAURO, J. M. B.; SOLER, Z. A. S. G.; CHOTOLLI, M. R. Ela – Esclerose Lateral Amiotrófica: “A prisioneira do corpo?” **Arquivos de Ciências da Saúde.** v. 20, n. 3, p. 101-107, 2013.

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.

DOURADO JUNIOR, M. E. Tratamentos Sintomáticos na Esclerose Lateral Amiotrófica. **Boletim Neuro Atual,** v. 6, n. 5, 2014.

DUARTE, E. A. **Comparação entre termos de indexação e palavras dos títulos dos artigos do periódico "Cadernos de Saúde Pública (2000/2005)"** 2007.123 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Informação) - Escola de Ciência da Informação, Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

DUPUIS, L.; CORCIA, P.; FERGANI, A.; AGUILAR, J. G. D. E., BONNEFONT-ROUSSELOT D.; BITTAR, R. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurology.** v. 13, n. 70, p. 1004-1009, 2008.

E CASTRAO, D. L. L.; FREITAS, M. M.; ZABAN, A. L. R. S. Terapia nutricional enteral e parenteral: complicações em pacientes críticos – uma revisão de literatura. **Com Ciências Saúde.** v. 20, n. 1, p. 65-74, 2009.

ELLIS, A. M. Y. C.; ROSENFELD, J., Which equation best predicts energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis? **Journal of the American Dietetic Association.** v. 111, n. 11, p. 1680-1687, 2011.

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.

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

FERREIRA, I. K. C. Terapia Nutricional em Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 19, n. 1, p. 90-97, 2007.

FORNAI, F.; LONGONE, P.; CAFARO, L.; KASTSIUCHENKA, O.; FERRUCCI, M.; MANCA, M. L.; LAZZERI, G.; SPALLONI, A.; BELLIO, N.; LENZI, P.; MODUGNO, N.; SICILIANO, G.; ISIDORO, C.; MURRI, L.; RUGGIERI, S.; PAPARELLI, A. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 105, n. 6, p. 2052-2057, 2008.

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.

FREITAS, R. M.; TOMÉ, A. R. Ações neuroprotetoras da vitamina C no corpo estriado de ratos após convulsões induzidas pela pilocarpina. **Revista de psiquiatria clínica**. v. 37, n. 3, 2010.

GABAPENTINA. Responsável técnico Luis Carlos de Oliveira. Rio de Janeiro - RJ: Actavis Farmacêutica Ltda, 2013. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10847062013&pIdAnexo=1915607> Acesso em: 03 de novembro de 2015.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Research in nursing & health**. v. 10, ed. 1, p. 1-11, 2007.

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-espinhal através de ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65, n. 3-B, 2007.

GENTON, L.; VIATTE, V.; JANSSENS, J. P.; HÉRITIER, A. C.; PICHARD, C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. **Clinical Nutrition**. v. 30, ed. 5, p. 553-559, 2011.

GREENWOOD, D. I., Nutrition Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Nutrition in Clinical Practice**. v. 3, n. 28, p. 392-399, 2013.

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.

INFANTE, B.; CORDERO, R.; HAGEL, I.; CABRERA, A. Transtirretina y Proteína Ligadora de Retinol Plasmáticas en Niños de Peso Normal, Sobrepeso y Desnutrición. **Informe Médico**. v. 13, ed. 10, p. 361-368, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. **DC: National Academies Press**. 2005.

JARAMILLO, N. M. Uma proposta de consenso para a Atenção Farmacêutica. **Revista Pharmacia Brasileira**. n. 37 p. 14-19, 2003.

JENKINS, T. M.; HOLLINGER, H.; MCDERMOTT, C. J. The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. **Current opinion in neurology**, v. 27, n. 5, p. 524-531, 2014.

KASARSKIS, E. J.; BERRYMAN, S.; VANDERLEEST, J. G.; SCHNEIDER, A. R.; MCCLAIN, C. J., Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. **The American journal of clinical nutrition**. v. 63, n. 1, p. 130-137, 2007.

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.

KILLESTEIN, J.; KALKERS, N. F.; POLMAN, C. H. Glutamate inhibition in MS: The neuroprotective properties of riluzol. **Neurological Sciences**. v. 233, ed. 1-2, p. 113-115, 2005.

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, 2010.

LEANDRO-MERHI, V. A.; MORETE, J. L.; OLIVEIRA, M. R. M., Avaliação do estado nutricional precedente ao uso de nutrição enteral. **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 46, n. 3, p. 219-224, 2009.

LIMA, A. R. C.; BARROS, L. M.; ROSA, M. S.; CARDONHA, A. M. S.; DANTAS, M. A. M. Avaliação microbiológica de dietas enterais manipuladas em um hospital. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 20, 2005.

LIMA, R. R.; COSTA, A. M. R.; DE SOUZA, R. D.; GOMES-LEAL, W., Degeneração Neuronal Secundária e Excitotoxicidade. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n.1, 2007.

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.

LIORESAL. Responsável técnico Flávia Regina Pegorer. São Paulo-SP: Novartis Biociências S. A., 2014. Bula de remédio. Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2796.pdf>> Acesso em: 03 de novembro de 2015.

MADUREIRA, C. D. P. V. G. **Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica** – A propósito de um caso clínico. 2012. 25 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

MAGALHÃES, M. L.; ZATZ, M. Aspectos genéticos da Esclerose Lateral Amiotrófica. **Revista Neurociências**. v. 14, n. 2, p. 43-47, 2006.

MANRIQUE, D., Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**.v. 71, n. 5, p. 566-569, 2005.

MARIN, B.; DESPORT, J. C.; KAJEU, P.; JESUS, P.; NICOLAUD, B.; NICOL, M., Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**.v. 82, n. 6, p. 628-634, 2011.

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

MARTIGNONI, M.; GROOTHUIS, G. M. M.; KANTER, R., Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**.v. 2, n. 6, p. 857-894, 2006.

MIER, R. J.; BACHRACH, S.J.; LAKIN, R. C.; BARKER, T.; CHILDS, J.; MORAN, M. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**. v. 154, n. 12, p. 1214-1218, 2007.

MILLER, R. G.; JACKSON, C. E.; KASARSKIS, E. J.; ENGLAND, J. D.; FORSHEW, D.; JOHNSTON, W.; KARLA, S.; KATZ, J. S.; MITSUMOTO, H.; ROSENFELD, J.; SHOESMITH, C.; STRONG, M. J.; WOOLLEY, S. C. The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies. **Neurology**. v. 73, n. 15, p. 1218-1226, 2009.

MOSZCZYNSKI, A. J.; TANDON, A.; COELHO, F. M. S.; ZINMAN, L.; MURRAY, B., Mortalidade associada aos movimentos periódicos de membros durante o sono em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Einstein**. v. 10, n. 4, p. 428-432, 2012.

MURDOCH, B. E; VITORINO, J. Disartria: uma abordagem fisiológica para avaliação e tratamento. Lovise, 2005. p. 486.

MUSCARITOLI, M.; KUSHTAI, I.; MOLFINO, A.; INGHILLERI, M.; SABATELLI, M.; FANELLI, F. R.; Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Nutrition**. v. 28, n. 10, p. 959-966, 2012.

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, 2009.

OLIVEIRA, M. M. G.; TERUEL, S. L.; LIMA, J. L.; BERGAMASCO, C. M.; AQUINO, R. C., Terapia Nutricional em Disfagia: a importância do acompanhamento nutricional. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. n 16, p. 71-76, 2008.

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.

ONDANI, A. C.; CARVALHO, M. B.; GALVÃO, A. L. B. N-acetilcisteína – Ação antioxidante e utilização na clínica de pequenos animais. **Archives of Veterinary Science**. v. 16, n. 2, p. 18-25, 2011.

OPAS – Organização Pan-americana da Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. p. 23, 2002.

PADOVANI, R. M.; AMAYA-FARFAN, J.; COLUGNATI, F. A. B.; DOMENE, S. M. A., Dietaryreferenceintakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Revista de Nutrição**.v. 6, n. 19, p. 741-760, 2006.

PAILLISSE, C.; LACOMBLEZ, L.; BENSIMON, G.; GARCIA-ACOSTA, S.; MEININGER, V. Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. **Amyotroph Lateral Scler**. v. 6, n. 1, p. 37-44, 2005.

PANITCH, H. S.; THISTED, R. A.; SMITH, R. A.; WYNN, D. R.; WYMER, J. P.; ACHIRON, A.; VOLLMER, T. L.; MANDLER, R. N.; DIETRICH, D. W.; FLETCHER, M.; POPE, L. E.; BERG, J. E.; MILLER, A. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. **Ann Neurology**. v. 59, n. 5, p. 780-787, 2006.

PARVIZI, J.; ARCINIEGAS, D. B.; BERNARDINI, G. L.; HOFFMANN, M. W.; MOHR, J. P.; RAPOPORT, M. J.; SCHMAHMANN, J. D.; SILVER, J. M.; TUHRIM, S. Diagnosis and Management of Pathological Laughter and Crying. **MAYO CLINICS PROCEEDINGS**. v. 81, ed. 11, p. 1482-1486, 2006.

PEREIRA, R. D. B., Epidemiologia: ELA no Mundo. **Revista Neurociências**. v. 14, n. 2, p. 9-13, 2006.

PICARELLI, M. M.; KAISER, G. R. R. F.; VON MÜHLEN, C. A. Dosagem Laboratorial de Enzimas Musculares e Diagnóstico Equivocado de Polimiosite Juvenil: Problemas na Avaliação Clínica e na Fase Pré-Analítica. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 44, n. 3, 2005.

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.

PIQUET, M. A., Nutritional approach for patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Revue Neurologique (Paris)**. v. 2, n. 162, p. 4S177-4S187, 2006.

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.

PORTENOY, R. K.; THOMAS, J.; BOATWRIGHT, M. L. M.; TRAN, D.; GALASSO, F. L.; STAMBLER, N.; VON GUNTEN, C. F.; ISRAEL, R. J. Subcutaneous Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Illness: A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Dose-Ranging Study. **Journal of Pain and Symptom Management**. v. 35, ed. 5, p. 458-468, 2008.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L., **Semiologia Médica**. 7. ed. São Paulo: GUANABARA KOOGAN. 2013. p. 127-129.

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.

QUAGLIATO, E.; BANG, G.; BOTELHO, L. A.; GIANINI, M. A. C.; SPÓSITO, M. M. M.; LIANZA, S. Espasticidade: Tratamento Medicamentoso. **Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, 2006. Disponível em: http://projetodiretrizes.org.br/5_volume/21-Espasti.pdf Acesso em: 02 de novembro de 2015.

RADUNOVIC, A.; MITSUMOTO, H.; LEIGH, P. N., Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet Neurology**. v. 6, n. 10, p. 913-925, 2007.

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

RAVITS, J.; PAUL, P.; JORG, C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. **Neurology**. v. 68, n. 19, p. 1571-1575, 2007.

REMIG, V. M.; WEEDEN, A. Tratamento Clínico Nutricional para Distúrbios Neurológicos. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia**. p. 1032-1067, 2012.

RILUZOL. Responsável técnico Claudia Larissa S. Montanher. Cambé: Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, 2014. Bula de remédio. Disponível em: <<http://www.sandoz.com.br/cs/www.sandoz.com.br/produtos/genericos/PS-Riluzol.pdf>> Acesso em: 14 de outubro de 2015.

RIZVI, S.; RAZA, S. T.; AHMAD, A.; ABBAS, S.; MAHDI, F. The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. **Sultan Qaboos University Medical Journal**. v. 14, n. 2, p. 157-165, 2014.

ROCHA, J. A.; REIS, C.; SIMÕES, F.; FONSECA, J.; MENDES, R. J. Diagnostic investigation and multidisciplinary management motor neuron disease. **Journal of Neurology**.v. 12, n. 252, p. 1435-1447, 2005.

ROGANO, L. A.; GREVE, J. M.; TEIXEIRA, M. J. Uso de morfina intratecal para tratamento de espasticidade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. v. 62, n. 2b, 2005.

ROSENFELD, J.; ELLIS, A. Nutrition and Dietary Supplements in Motor Neuron Disease. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**. v. 19, n. 3, p. 573-589, 2008.

SALVIONI, C. C. S.; STANICH, P.; SHINTAKU, R. C. O.; OLIVEIRA, A. S. B. Importância do atendimento multidisciplinar a pacientes com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica. **Con Scientiae Saúde**, v. 8, n. 2, p. 211-217, 2009.

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.

SANTOS, J. S.; KEMP, R.; SANKARANKUTTY, A. K.; SALGADO JUNIOR, W.; TIRAPELLI, L. F.; SILVA JÚNIOR, O. C. Gastronomia e jejunostomia: aspectos da evolução técnica e da ampliação das indicações. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**. v. 44, n. 1, p. 39-50, 2011.

SATHASIVAM, S. Managing patients with amyotrophic lateral sclerosis. **European Journal of Internal Medicine**, v. 20, n. 4, p. 355-358, 2009.

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.

SENNER, J.; LOGEMANN, J.; ZECKER, S.; GAEBLER-SPIRA, D. Drooling, saliva production, and swallowing in cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**. v. 46, ed. 12, p. 801-806, 2007.

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, 2011.

SILVA, L. B. C.; MOURÃO, L. F.; SILVA, A. A.; LIMA, N. M. F. V.; FRANCA JÚNIOR, M.; NUCCI, A.; AMAYA-FARFÁN, J. Avaliação da ingestão alimentar de indivíduos com esclerose lateral amiotrófica. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 23, n. 1, p. 5-12, 2008.

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.

SILVA, H. C. A. Etiopatogenia da ELA: causa única ou várias causas? **Revista Neurociências**. v. 14, n. 2, p. 35-42, 2006.

SILVA, L. B. C. Nutritional Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Alternative for the Maximization of the Nutritional State. In: MAURER MH. **Amyotroph Lateral Sclerosis**. ed. 1, p. 595-612, 2012.

SIQUEIRA, M. L. O. D.; CASTRO, J. L.; BARONI, S. H. N.; VALE, S. H. L.; ALVES, C. X.; DANTAS, M. M. G.; VERMEULEN, K. M.; LEITE, L. D. Uso de simbiótico no tratamento de pacientes obstipados com esclerose lateral amiotrófica. **Revista Ciência & Saúde**. v. 6, n. 3, p. 142-148, 2013.

SIRDALUD. Responsável Técnico Marco A. J. Siqueira. Taboão da Serra-SP: Novartis Biociências S. A., 2007. Bula de remédio. Disponível em: <<http://www.netfarma.com.br/geraBula.asp?NomeArquivoBula=P00686NVT00.pdf>> Acesso em: 03 de novembro de 2015.

STEFANELLO, M. D.; POLL, F. A., Estado nutricional e dieta enteral prescrita e recebida por pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva. **ABCS Health Sciences**.v. 39, n. 2, p. 71-76, 2014.

SLOWIE, L. A.; PAIGE, M. S., ANTEL, J. P. Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Journal of the American Dietetic Association**, v. 83, n. 1, p. 44-47, 2005.

SOBREIRA, R. S.; TURCO, C. M. LO.; PATRÍCIO, C. E.; WAITZBERG, D. L.; SILVA, M. L. T.; SAPUCAHY, M. V.; BERTEVELLO, P. L.; DANTAS JÚNIOR, J. P.; TEIXEIRA, E. M. Gastronomia endoscópica: indicações, técnicas e complicações. **GED: gastroenterologia endoscopia digestiva**. v. 25, n. 2, p. 37-41, 2006.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

SOUZA, B.B.; MARTINS, C.; CAMPOS, D. J.; BALSINI, I.; MEYER, L.R., Nutrição & Disfagia. **Guia para Profissionais. Nutroclinica**. n. 1, p. 60, 2005.

STANICH, P.; PEREIRA, A. M. L.; CHIAPPETTA, A. L. M. L.; NUNES, M.; OLIVEIRA, A. S. B.; GABBAI, A. A., Suplementação nutricional em pacientes com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. v. 19, n. 2, p. 70-78, 2005.

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.

TABA, P.; RALLMANN; K. Diagnosis of motor neuron disease. 2010. Disponível em: <http://www.els.ee/user/Motorneuron_Haapsalu.pptx> Acesso em: 22 de maio de 2015.

TEIXEIRA, A. C. C.; CARUSO, L.; SORIANO, F. G. Terapia Nutricional Enteral em Unidade de Terapia Intensiva: Infusão *Versus* Necessidades. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 18, n. 4, p. 331-337, 2006.

TOKLU, H. Z.; UYSAL, M. K.; KABASAKAL, L.; SIRVANCI, S.; ERCAN, F.; KAYA, M. The Effects of Riluzole on Neurological, Brain Biochemical, and Histological Changes in Early and Late Term of Sepsis in Rats. **Journal of Surgical Research**. v. 152, ed. 2, p. 238-248, 2008.

TORINO, V. C. L.; STANICH, P.; SALVIONI, C.; UETA, E. Y.; ANTONIO, M.; OLIVEIRA, A. S. B., Ingestão alimentar de pacientes com Doença do Neurônio Motor/Esclerose Lateralamiotrófica (ELA). **Revista Neurociências**. n. 17. P. 81-83, 2009.

TRABER, M. G.; STEVENS, J. F., Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 51.ed. 5. p. 1000-1013, 2011.

TREEDE, R. D.; JENSEN, T. S.; CAMPBELL, J. N.; CRUCCU, G.; DOSTROVSKY, J. O.; GRIFFIN, J. W.; HANSSON, P.; NURMIKKO, T.; SERRA, J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**. v. 70, n. 18, p. 1630-1635, 2007.

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/Bulas-Valium-Paciente.pdf> Acesso em: 10 de novembro de 2015.

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.

VAN KAN, H. J. M.; GROENEVELD, G. J.; KALMIJN, N.; SPIEKSMAN, M.; VAN DEN BERG, L. H.; GUCHELAAR, H.J., Association between CYP1A2 activity and riluzole clearance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v. 59, n. 3, p. 310-313, 2005.

VAN KAN, H. J.; VAN DEN BERG, L. H.; GROENEVELD, G. J.; VAN DER STRAATEN, R. J.; VAN VUGHT, P. W.; LIE-A-HUEN, L.; GUCHELAAR, H. J., Pharmacokinetics of riluzole: evidence for glucuronidation as a major metabolic pathway not associated with UGT1A1 genotype. **Biopharmaceutics & drug dispositions**. v. 3, n. 29, p. 139-144, 2008.

VANTI, N. A. P. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. **Revista de Ciência da Informação**. v. 31, n. 2, p. 152-162, 2002.

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

VENIZELOS, A.; PARK, Y.; FISHER, M. A., A patient with amyotrophic lateral sclerosis and atypical clinical and electrodiagnostic features. **Journal of Medical Case Reports**. v. 5, n. 1, p. 538, 2011.

VIEIRA, J. P.; ARAÚJO, G. F.; AZEVEDO, J. R. A.; GOLDENBERG, A.; LINHARES, M. M. Parenteral nutrition versus enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 25, n. 5, 2010.

VOSBURG, S. K.; SULLIVAN, M. A.; COMER, S. D. Evaluation of the reinforcing and subjective effects of heroin in combination with dextromethorphan and quinidine. **J Opioid Manag**. v. 7, n. 6, p. 451-461, 2011.

WALLERT, M.; SCHMÖLZ, L.; GALLI, F.; BIRRINGER, M.; LORKOWSKI, S., Regulatory metabolites of vitamin E and their putative relevance for atherogenesis. **Redox Biology**. v. 2, p. 495-503, 2014.

WANG, S.; POPTANI, H.; WOO, J. H.; DESIDERIO, L. M.; ELMAN, L. B.; MCCLUSKEY, L. F.; KREJZA, J.; MELHEM, E. R., Amyotrophic Lateral Sclerosis: Diffusion-Tensor and Chemical Shift MR Imaging at 3.0 T¹. **Radiology**. v. 239, n. 3, p. 831-838, 2006.

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.

WIJESEKERA, L. C.; LEIGH, P. N., Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet **Journal of Rare Diseases**. v. 4, n. 3, p. 1750-1172, 2009.

WILOT, L. C.; BERNARDI, A.; FROZZA, R. L.; MARQUES, A. L.; CIMAROSTI, H.; SALBEGO, C.; ROCHA, E.; BATTASTINI, A. M. Lithium and valproate protect hippocampal slices against ATP-induced cell death. **Neurochem Res**. v. 32, n. 9, p. 1539-1546, 2007.

World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series nº 854. Geneva: World Health Organization, 1995. Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf> Acesso em: 15 de setembro 2015.

WORK, S. S.; COLAMONICO, J. A.; BRADLEY, W. G.; KAYE, R; E. Pseudobulbar affect: an under-recognized and under-treated neurological disorder. **Adv Ther**. V. 28, n. 7, p. 586-601, 2011.

XAVIER, S. M. L.; BARBOSA, C. O.; BARROS, D. O.; SILVA, R. F.; OLIVEIRA, A. A.; FREITAS, R. M., Vitamin C antioxidant effects in hippocampus of adult Wistar rats after seizures and status epilepticus induced by pilocarpine. **Neuroscience Letters**, v. 10, p. 1-10, 2007.

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

ZARATE, C. A.; MANJI, H. K. Protein Kinase C Inhibitors:Rationale for Use and Potential in the Treatment of Bipolar Disorder. **PCN Drugs**. v. 23, ed. 7, p. 569-582, 2009.

ZARATE JÚNIOR, C. A.; QUIROZ, J. A.; SINGH, J. B.; DENICOFF, K. D.; DE JESUS, G.; LUCKENBAUGH, D. A.; CHARNEY, D. S.; MANJI, H. K. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. **Biological Psychiatry**. v. 57, ed. 4, p. 430-432, 2005.

ZUIN, R.; PALAMIDESE, A.; NEGRIN, R.; CATOZZO, L.; SCARDA, A.; BALBINOT, M. Alta dose de N-acetilcisteína em Pacientes com Exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Clinical Drug Investigation**, v. 25, n. 6, p. 401-408, 2005.