



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA nº 13, DE 13 DE AGOSTO DE 2020

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso das suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a esclerose lateral amiotrófica no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 519/2020 e o Relatório de Recomendação nº 527 – Junho de 2020 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Lateral Amiotrófica.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste art., que contém o conceito geral da esclerose lateral amiotrófica, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 1.151/SAS/MS, de 11 de novembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 216, de 12 de novembro de 2015, seção 1, página 65.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

1. INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença do neurônio motor (DNM) e uma das principais doenças neurodegenerativas ao lado das doenças de Parkinson e Alzheimer. Sua incidência na população é heterogênea e varia de 0,73 a 1,89 casos por 100.000 pessoas ao ano no sul da Ásia e no norte da Europa, respectivamente¹ (PMID: 27185810)^{2,3}. A idade é o fator preditivo mais importante para a sua ocorrência, sendo mais prevalente nos pacientes entre 55 e 75 anos de idade⁴. Trata-se de uma doença progressiva que envolve a degeneração do sistema motor em vários níveis: bulbar, cervical, torácico e lombar⁵.

A DNM é um termo genérico, frequentemente utilizado para incluir doenças que comprometem a função dos neurônios motores: neurônios motores superiores (NMS) ou primeiro neurônio (células de Betz), os quais estão localizados na área motora no cérebro (giro pré-central); neurônios motores inferiores (NMI), ou segundo neurônio, que estão localizados no tronco cerebral e na porção anterior da medula espinhal⁵.

Os NMS regulam a atividade dos NMI, através do envio de mensagens químicas (neurotransmissores). A ativação dos NMI permite a contração dos músculos voluntários do corpo. Os NMI no tronco cerebral ativam músculos da face, boca, garganta e língua. Os NMI na medula espinhal ativam todos os outros músculos voluntários do corpo, tais como aqueles dos membros (superiores e inferiores), tronco, pescoço, bem como do diafragma⁶.

Acredita-se que, por ocasião do primeiro sintoma de ELA, mais de 80% dos neurônios motores já tenham sido perdidos⁷. Mais de 90% dos casos são esporádicos e a maior parte dos casos familiares apresenta herança autossômica dominante, com vários genes e mutações já identificados^{8,9}. A sobrevida média da ELA é de 3 a 5 anos. Na ausência da ventilação mecânica prolongada, a porcentagem de sobreviventes em 10 anos é de 8% a 16%¹⁰, podendo chegar a 15 anos ou mais com a ajuda do suporte ventilatório¹¹.

O quadro clínico da ELA reflete a perda de neurônios motores localizados no córtex (NMS) e núcleos do tronco encefálico ou corno anterior da medula cervical torácica e lombossacra (NMI).

A **Tabela 1** traz os principais achados clínicos relacionados à perda de neurônios motores superiores e inferiores nessas regiões.

Tabela 1 - Achados clínicos relacionados à perda de NMS e NMI¹².

	Neurônio motor superior (NMS)	Neurônio motor inferior (NMI)
Bulbar	Incontinência emocional (choro e riso incontroláveis) Disartria espástica Disfagia (especialmente fase oral) Hiperreflexia (masseter, orbicular da	Disartria flácida Disfagia Atrofia e fasciculações da língua

boca, refluxo nauseoso exacerbado)

Espinhal	Hiperreflexia tendinosa Espasticidade Sinal de Babinsky Redução da agilidade	Fraqueza Atrofia muscular Fasciculações Câimbras
----------	---	---

Além dos sinais e sintomas diretamente causados pela perda neuronal, os pacientes apresentam uma série de achados clínicos indiretamente relacionados à doença, como alterações psicológicas e do sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor. A disfunção sensitiva (perda de sensibilidade) é incompatível com o diagnóstico de ELA, a não ser que faça parte de um distúrbio subjacente. Apesar de exames cognitivos detalhados poderem mostrar anormalidades em até 50% dos pacientes, quadros de demência propriamente dita são incomuns. Quando ocorre, tendem a ser semelhante à demência frontotemporal¹³.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da esclerose lateral amiotrófica. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

G12.2 Doença do neurônio motor

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Clínico

O diagnóstico da ELA é evidente nos pacientes com longa evolução da doença e sinais e sintomas generalizados. O diagnóstico precoce da doença, quando o paciente tem apenas sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membro superior, tronco ou membro inferior), pode ser difícil e dependerá da presença de sinais em outras regiões afetadas e de várias investigações seriadas^{14,15}. O tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica é de aproximadamente 10 a 13 meses¹⁶. O diagnóstico da ELA é feito com base na presença de sinais de acometimento do NMI e NMS concomitantes em diferentes regiões. Os critérios de *El Escorial* revisados classificam os diagnósticos em várias categorias¹⁷:

ELA DEFINITIVA

- Sinais de NMS e NMI em três regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

ELA PROVÁVEL

- Sinais de NMS e NMI em duas regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral) com algum sinal de NMS rostral aos sinais de NMI.

ELA PROVÁVEL COM SUPORTE LABORATORIAL

- Sinais de NMS e NMS em uma região ou sinais de NMS, em uma ou mais regiões, associados à evidência de desnervação aguda na eletroneuromiografia (ENMG) em dois ou mais segmentos.

ELA POSSÍVEL

- Sinais de NMS e NMI em uma região somente.

ELA SUSPEITA

- Sinais de NMI em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).
- Sinais de NMS em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).
- Em todas as modalidades deve haver evidência de progressão da doença e ausência de sinais sensitivos (a não ser que faça parte de um distúrbio subjacente).

3.2. Exames complementares

Deverão ser realizados exames complementares para auxiliar no diagnóstico da ELA e na exclusão de outras doenças sistêmicas que possam mimetizá-la. Para o correto diagnóstico, todo o paciente com suspeita de ELA deve possuir os seguintes exames complementares com resultados compatíveis com essa doença¹⁸:

- ENMG de quatro membros com presença de desnervação em mais de um segmento e neurocondução motora e sensitiva normais (exceto quando houver uma polineuropatia associada);
- hemograma completo, ureia, creatinina, aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) séricas e tempo de protrombina devem estar dentro da normalidade.

Além, podem, em casos especiais e a critério do médico assistente, ser solicitados os respectivos exames:

- Ressonância magnética (RM) de encéfalo e junção crânio-cervical, que não deve mostrar lesão estrutural que expliquem os sintomas;
- proteína C-reativa e eletroforese de proteínas séricas, cujo resultado deve estar dentro da normalidade.

3.3. Diagnóstico diferencial

Nos estágios iniciais da doença, em que podem haver sinais mínimos de disfunção dos NMS e NMI, a ELA pode ser confundida com uma série de outras doenças ou condições, reclamando diagnósticos diferenciais (**Tabela 2**¹⁹).

Tabela 2 - Diagnóstico diferencial da ELA

Bulbar	Espinal
--------	---------

Neurônio motor superior	Doença cerebrovascular Esclerose múltipla Irradiação do sistema nervoso central	Adrenomieloneuropatia Ataxia espino-cerebelar Deficiência de hexosaminidase A Deficiência de vitamina B12 ou cobre Doença cerebrovascular Esclerose múltipla Hipertireoidismo Infecção por HIV, HTLV, Sífilis Irradiação do sistema nervoso central Latirismo Malformação de Arnold-Chiari Mielopatia (compressiva, pós-irradiação, inflamatória, tumoral) Paraparesia espástica hereditária
Neurônio motor inferior	Miastenia gravis Seringobulbia Distrofia óculo-faríngea	Hipertireoidismo Hiperparatireoidismo Intoxicação por metais pesados Deficiência de hexosaminidase A Fasciculações benignas Atrofia monomélica Atrofia muscular espinhal Neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica Miopatia inflamatória Doença de Pompe

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem os critérios diagnósticos para ELA definitiva, ELA provável ou ELA provável com suporte laboratorial, avaliados por médico especialista em neurologia e com laudo médico detalhado. Também serão incluídos os pacientes que apresentarem ELA suspeita pelos critérios de *El Escorial* revisados e se incluam entre os Casos Especiais (ver o item 6).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem uma das seguintes condições: ELA possível ou suspeita pelos critérios de *El Escorial* que não se enquadram nos Casos Especiais (vide item 6).

6. CASOS ESPECIAIS

Quando o paciente tiver um familiar de primeiro grau afetado pela ELA, o exame genético focado nas alterações mais prevalentes na população brasileira é indicado, bem como o aconselhamento genético^{18,20}.

Pacientes com doenças do neurônio motor e ELA suspeita pelos critérios de *El Escorial* revisados – atrofia muscular progressiva (AMP), esclerose lateral primária (ELP), paralisia bulbar progressiva (PBP) e atrofia muscular bulboespinal (doença de Kennedy) – também devem ser tratados, visto que podem se beneficiar do tratamento específico com riluzol e demais medidas terapêuticas preconizadas neste Protocolo²¹.

6.1. Atrofia muscular progressiva (AMP)

A AMP, doença pura do NMI, é incomum, representando cerca de 5% a 10% dos casos de DNM. Manifesta-se clinicamente com fraqueza, atrofia e fasciculações, geralmente de início nos membros superiores, envolvendo, progressivamente, membros inferiores e região bulbar. Inexistem indícios de liberação piramidal. Os reflexos profundos são abolidos. O principal diagnóstico diferencial deve ser feito com neuropatia motora pura. Os dois grupos de doenças são difíceis de se distinguir sob critérios puramente clínicos ou até de ENMG. A única forma de distinção é no *post mortem*, pela demonstração da perda de células do corno anterior da medula²¹.

6.2. Esclerose lateral primária (ELP)

A ELP, doença pura do NMS, caracteriza-se por surto insidioso, de evolução lenta, sem história ou evidência de acometimento de qualquer outra parte do sistema nervoso exceto os tratos córtico-bulbar e córtico-espinal. Inexiste evidência, pelo menos nas etapas iniciais da doença, de acometimento, tanto clínico quanto eletroneuromiográfico, do NMI. Clinicamente manifesta-se com quadriparesia espástica, reflexos tendíneos profundos exaltados, sinal de Babinski bilateral, disartria espástica e labilidade emocional (quadro pseudobulbar)²¹.

6.3. Paralisia bulbar progressiva (PBP)

A PBP, relacionada a acometimento dos neurônios do tronco cerebral, caracteriza-se por comprometimento predominante da musculatura de inervação bulbar, com ou sem lesão do NMS. Disartria e disfagia são os sintomas predominantes, acompanhando-se de fraqueza, atrofia e fasciculações de língua. Comprometimento moderado da musculatura do pescoço pode ser encontrado. Associadamente, sinais de acometimento do NMS ou labilidade emocional são frequentes²¹.

6.4. Atrofia muscular bulboespinal (doença de Kennedy)

Os principais aspectos que diferenciam a doença de Kennedy da ELA são a quase exclusividade da ocorrência entre homens, a progressão lenta dos sintomas e a ausência de sinais do NMS. A proeminência de fasciculações em musculatura bulbar e sinais de insensibilidade androgênica promove ginecomastia, resistência à insulina, diabetes melito e doenças da tireoide. O fenômeno conhecido como ativação aleatória do cromossomo X torna possível o achado de mulheres heterozigotas oligossintomáticas. Cerca de 1 entre 25 pacientes inicialmente diagnosticados como ELA pode ter a doença de Kennedy²¹.

7. TRATAMENTO

7.1. Tratamento não medicamentoso

Entre todas as condutas terapêuticas não medicamentosas, o suporte ventilatório não invasivo, nas suas várias modalidades, é a que mais aumenta a sobrevida e a qualidade de vida do paciente com ELA, sendo inclusive possivelmente

superior ao uso de riluzol²². Outra prática com benefícios prováveis no aumento da sobrevida e da qualidade de vida é o treinamento muscular inspiratório²³. Exercícios físicos de leve intensidade parecem ser benéficos e não prejudiciais como se acreditava anteriormente²⁴. Inexistem evidências suficientes para a recomendação do uso de equipamentos com interfaces cérebro-computador²⁵ ou estimulação magnética transcraniana repetitiva²⁶ que possam atenuar os sinais e sintomas motores da doença. Da mesma forma, a suplementação de creatina parece não auxiliar os pacientes com ELA²⁷.

7.1.1. Suporte ventilatório

A principal causa de morte por ELA é a insuficiência respiratória²⁸. A fraqueza muscular acomete a musculatura respiratória, tendo como consequência a ventilação inadequada dos pulmões (hipoventilação), que causa aumento dos níveis de dióxido de carbono (PaCO₂) no sangue, caracterizando a hipercapnia. Esta fraqueza leva a uma respiração cada vez mais superficial e rápida com sintomas crônicos de hipoventilação alveolar. Os sinais de hipoventilação ocorrem durante o sono REM, e em uma fase mais avançada da doença manifestam-se no período diurno. A fraqueza da musculatura expiratória combinada com inadequadas insuflações dos pulmões impede a eficácia da tosse e limpeza de vias aéreas, alterando a resistência das vias aéreas e aumentando o risco de desenvolvimento de atelectasias e pneumonia. A fraqueza da musculatura bulbar (musculatura de orofaringe e laringe) pode afetar a habilidade da fala, deglutição e limpeza de secreções de vias aéreas aumentando a possibilidade de aspirações e, conseqüentemente, quadros de infecções respiratórias. Há evidência de que o percentual da capacidade vital lenta se correlaciona moderadamente com progressão funcional da doença medida pela *ALS Functional Rating Scale*: r de Pearson = 0,55 ($p = 0,0001$)²⁹.

7.1.1.1. Empilhamento de ar

A terapia de hiperinsuflação manual é um método para a prevenção ou tratamento das microatelectasias ou atelectasias, proporcionando melhora da complacência pulmonar, da caixa torácica e auxiliando no aumento do fluxo da tosse. Quando os pacientes perdem a capacidade espontânea para insuflar os pulmões até a capacidade máxima, é necessária assistência. Estudos recomendam iniciar a terapia com empilhamento de ar o mais precoce possível, antes da capacidade vital atingir 70% do previsto.³⁰

Para pacientes com comprometimento da musculatura bulbar foi demonstrada a importância de realizar a insuflação passiva dos pulmões por meio de reanimador manual, mesmo que tenham comprometimento grave da função glótica e da musculatura de inervação bulbar. Os pacientes com capacidade vital baixa são os que mais obtêm benefícios com a técnica de insuflação, com um aumento significativo do volume corrente. O exercício de empilhamento de ar melhora a efetividade da tosse, aumenta a intensidade da voz, melhora ou aumenta a complacência pulmonar e evita as microatelectasias³⁰.

7.1.1.2. Ventilação mecânica não invasiva

A redução da força muscular inspiratória, que resulta em ventilação alveolar ineficaz, e a fraqueza dos músculos expiratórios, que leva a uma remoção ineficaz de secreções, são causas de insuficiência respiratória crônica, que é potencialmente fatal. Os benefícios da ventilação mecânica (VM) são: a resolução dos sinais e sintomas de hipoventilação noturna (má qualidade do sono, cefaleia matinal,

hiperssonolência diurna, fadiga, ortopneia), a melhora das trocas gasosas, o aumento do fluxo de ar, a melhora ou manutenção da complacência pulmonar, a redução dos quadros de infecções respiratórias, o aumento da sobrevida e a melhora da qualidade de vida²⁸.

As diretrizes atuais da Academia Americana de Neurologia sugerem iniciar suporte ventilatório em situações de capacidade vital abaixo de 50% do previsto³¹. A *American Thoracic Society* recomenda que sejam seguidos os seguintes critérios: sintomas de hipoventilação, hipercapnia (>45 mmHg), dessaturação de oxigênio no período noturno com índices menores que 88% por 5 minutos consecutivos, pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) menor que 60 cmH₂O e capacidade vital forçada (CVF) menor que 50% do predito³².

Na prática clínica, os sinais e sintomas de hipoventilação alveolar são soberanos para a indicação da ventilação.

Recomenda-se inicialmente a ventilação noturna por meio de ventiladores pressóricos de dois níveis de pressão e frequência respiratória, conhecidos como suporte ventilatório. Com a evolução da doença, os pacientes passam a fazer uso da ventilação em alguns períodos diurnos. Os equipamentos disponíveis no mercado têm a classificação de uso e aprovação da ANVISA de acordo com o dependência ventilatória e número de horas de uso³³.

Um aspecto a ser considerado é que em situações de intercorrência, como intervenções cirúrgicas, gastrostomia endoscópica e outros, os pacientes com DNM/ELA que estejam intubados não necessariamente devem ser traqueostomizados. Há a possibilidade de manter os pacientes em ventilação mecânica não invasiva desde que sejam submetidos ao protocolo de extubação³⁴.

7.1.1.3. Ventilação mecânica invasiva

Os pacientes com DNM/ELA, principalmente os com comprometimento da musculatura de inervação bulbar, com quadro de moderado a grave, podem apresentar sialorreia excessiva, disfagia grave com broncoaspiração e consequentes infecções pulmonares de repetição. Nestes casos, há indicação de traqueostomia que vai prolongar a sobrevida do paciente e melhorar a qualidade de sua vida. Ventilação mecânica invasiva por meio de traqueostomia deve, obrigatoriamente, ser feita utilizando traqueostomia com *cuff* de alto volume e baixa pressão, supra *cuff* e endocânula. Esta medida é fundamental para a segurança do paciente no domicílio, uma vez que a cânula plástica sem endocânula pode ocasionar aumento silencioso da resistência, insuficiência respiratória e até morte. Recomenda-se que a ventilação invasiva seja feita exclusivamente por meio de ventiladores classificados como de suporte à vida¹⁸.

7.1.1.4. Remoção das Secreções

As secreções brônquicas associam-se ao desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda, especialmente em pacientes com DNM/ELA. São responsáveis por quadros emergenciais, muitas vezes seguido de intubação e, posteriormente, traqueostomia, processos que podem ser evitados ou postergados, se as secreções forem controladas adequadamente¹⁸.

Para auxiliar na eliminação da secreção é necessário fazer inalação com soro fisiológico a 0,9% de 2 a 3 vezes ao dia com o objetivo de fluidificação das secreções. Após a fluidificação, é preciso remover a secreção, por meio de medidas de higiene brônquica, evitando, assim, quadros de infecção pulmonar¹⁸.

7.1.2. Suporte nutricional

As alterações nutricionais e a deficiente ingestão alimentar desenvolvem-se com a progressão da ELA, tendo como consequências perda de peso e alteração da composição corporal. As causas da depleção nutricional são múltiplas e incluem a ingestão inadequada de nutrientes, principalmente pelo quadro de disfagia, inapetência, dificuldade de alimentar-se, depressão e hipermetabolismo¹⁸.

A piora do estado nutricional tem implicações diretas no tempo de evolução da doença. Há evidências que associam a perda de peso, redução do índice de massa corporal (IMC) e de massa muscular com a menor sobrevivência em pacientes com ELA. Em estudo recente, postulou-se que a diminuição de 10% do peso corporal aumentaria em 45% o risco de morte nessa população³⁵. Para o IMC, a redução de 1 kg/m² estaria associado a um aumento de 20% desse risco³⁶.

O quadro de disfagia é inerente à piora do estado nutricional e ao aumento do risco de desidratação nessa população. Em 17% a 30% dos pacientes com ELA os músculos bulbares são os primeiramente afetados; além disso, com a progressão da doença, a maior parte dos pacientes desenvolve os sintomas bulbares que resultam em disfagia progressiva com dificuldade na ingestão de alimentos e líquidos³⁷⁻³⁹.

A orientação nutricional por profissional habilitado, portanto, deve ser precoce, com adaptações apropriadas na dieta, objetivando-se aumentar a gordura corporal e a gordura subcutânea e manter a hidratação e o hábito intestinal adequados. Diante do desenvolvimento da ELA, a via oral torna-se ineficiente para suprir as necessidades nutricionais com indícios clínicos de aspiração e necessidade de modificação de consistência. Logo, uma via alternativa de alimentação pode ser considerada¹⁸.

7.1.2.1. Via alternativa de alimentação: Gastrostomia endoscópica percutânea (GEP)

A GEP representa uma opção no tratamento sintomático proporcionando nutrição adequada e contribui para a manutenção do peso corporal. Além disso, é uma alternativa para a administração de líquidos e medicamentos, permitindo ainda a nutrição por via oral, quando possível. A GEP já se revelou superior à gastrostomia radiológica percutânea quanto a complicações relacionadas à inserção da sonda de gastrostomia, sendo a modalidade de escolha⁴⁰.

Segundo o Consenso Europeu para o tratamento de doenças neurológicas, a GEP deve ser discutida em estágio inicial da doença, em intervalos regulares à medida que a ELA progride e de acordo com a evolução da segurança e eficácia da deglutição⁴¹. A detecção de disfagia, longa duração das refeições, perda de peso, função respiratória deficiente, risco de asfixia e desejo dos pacientes devem orientar a decisão de indicação da gastrostomia⁴².

Os critérios de indicação GEP consideram o monitoramento clínico baseado nos indicadores de avaliação multidisciplinar, que incluem: avaliação nutricional, enfatizando a queda de 10% do peso corporal nos últimos três meses, presença de disfagia moderada e avaliação da função respiratória, destacando a medida da capacidade vital forçada (CVF) em torno de 50% do predito. A indicação do procedimento deve acontecer na presença de um ou mais critérios associados⁴³. A medida de CVF seria a variável de escolha para o êxito do procedimento, pois, na

presença de valores inferiores a 50% do predito, existem riscos de hipóxia durante o procedimento⁴⁴⁻⁴⁶.

Durante a realização da GEP, sobretudo nos pacientes com paralisia bulbar progressiva, recomenda-se o uso concomitante de VNI, objetivando-se maior segurança, uma vez que a sedação pode ocasionar apneia e fraqueza em região orofaríngea, favorecendo a intubação traqueal e consequente traqueostomia. Há evidência de que o uso de ventilação mecânica não invasiva usada antes, durante e depois a GEP pode reduzir taxas de complicações respiratórias em pacientes com ELA⁴⁷.

Um estudo de coorte, prospectivo, longitudinal e multicêntrico com 330 doentes de ELA avaliou a mortalidade em 30 dias após a gastrostomia por três técnicas diferentes (grupos): endoscópica percutânea, inserção radiológica e por via oral guiada por exame de imagem. Os autores encontraram que a gastrostomia evitou a perda de peso na metade dos pacientes e levou ao ganho de peso em 25% dos analisados. Os três grupos apresentaram mortalidade similar de aproximadamente 3%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles⁴⁸.

A sobrevida também parece ser afetada com a indicação tardia da gastrostomia. Os pacientes com perda de peso maior de 5 kg, no momento da inserção da GEP, apresentaram sobrevida de 15,3 meses quando comparada com 21,5 meses do grupo com perda menor do peso corporal⁴⁹. A qualidade de vida dos pacientes é outro ponto de destaque: a alimentação assistida por GEP demonstrou estabilizar ou aumentar o peso corporal, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida^{42,49-52}.

7.1.3. Suporte de mobilidade e acessibilidade

A fisioterapia motora tem o objetivo de otimizar as funções motoras do paciente, minimizando ou mesmo prevenindo as contraturas, deformidades, dores articulares e encurtamentos musculares, pressão por longos tempos em decúbitos, compressões nervosas e mesmo quedas, ao maximar a força muscular, a mobilidade, a funcionalidade e a autonomia para as atividades de vida diária do paciente¹⁸.

Complicações secundárias a imobilidade, como constipação intestinal, edema, atelectasias, dores localizadas ou generalizadas, também são possíveis de ser amenizadas com o tratamento. Por isso, a cada etapa, é importante que avaliações sejam realizadas para adequar a conduta terapêutica¹⁸.

É importante que seja feita a correta prescrição de exercícios, sejam eles movimentos ativos, ativo-assistidos ou passivos, sem gerar fadiga no paciente. Deve ser ainda aplicado um programa de conservação de energia, em meio à rotina do paciente, pois exercícios excessivos e com carga podem levar à fadiga e à maior progressão da doença, com aumento da degeneração neuronal, segundo estudos. Por este motivo, não são recomendados exercícios com qualquer tipo de resistência ou mesmo uso de estimulação elétrica funcional¹⁸.

Além dos exercícios, outras medidas que auxiliam o paciente: uso de ergonomia para melhoria de funções, avaliação de acessibilidade e possibilidades de deslocamento, avaliação das atividades de vida diária e treinamento de novos meios de realizá-las, entre outros¹⁸.

Outro recurso bastante utilizado são as órteses, dispositivos que têm por objetivo apoiar, auxiliar e proteger o sistema locomotor. Podem ser utilizadas para

imobilização, mobilização, correção, alívio e estabilização de uma parte do corpo. Desta forma, é possível utilizar a órtese para corrigir a postura e o movimento, ou mesmo devolver funções perdidas, dentro da proposta de trabalho de Reabilitação Neurofuncional¹⁸.

Em Neurologia, as órteses podem ser utilizadas para compensar as funções do corpo perdidas e são prescritas por um fisioterapeuta, terapeuta ocupacional ou médico após avaliação detalhada da funcionalidade, força muscular e flexibilidade do paciente. O tempo e a forma de uso dependem do tipo de doença e do quadro clínico de cada paciente¹⁸.

Durante a progressão da doença, havendo piora da função de marcha e equilíbrio, o paciente com ELA pode necessitar da prescrição e adaptação de cadeiras de rodas para garantir-lhe melhora postural, prevenção de quedas e maior autonomia, com ganhos de deslocamento¹⁸.

No Brasil, desde 1993 o Sistema Único de Saúde (SUS) dá acesso a órtese AFO (*ankle foot orthesis*) a todos os cidadãos que dela precisarem. E, em 2013, incluiu-se cadeira de rodas e adaptação postural em cadeiras de rodas, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) do SUS.

7.1.4. Suporte de comunicação

Sabendo-se que, no decorrer da doença, disfagia, hipersialorreia, disfonia, disartria e laringoespasma são muito frequentes, a atuação do fonoaudiológico é necessária desde o início do tratamento. Objetiva-se a promoção de cuidados que auxiliem o paciente a se adaptar a cada etapa de progressão da doença⁵³.

A fraqueza dos músculos orofaciais e laríngeos, em conjunto com a alteração de respiração, pode fazer com que o paciente com ELA apresente redução da inteligibilidade e compreensibilidade da sua produção fonoarticulatória, pela presença de um quadro de disartria combinado ou não com um quadro de disfonia. Tais alterações ocorrem em 80% a 95% dos pacientes com ELA, em algum momento durante a progressão da doença⁵⁴.

Na medida em que esta produção se torna mais deficitária, os interlocutores passam a ter mais dificuldade em compreender a mensagem e a tendência do paciente é a de se isolar, por falta de comunicação. Há um declínio da fala natural e a consequente necessidade de indicação de um recurso de Comunicação Suplementar e Alternativa (CSA)⁵⁵.

Esta indicação deve ser feita pelo fonoaudiólogo e a adaptação ao acesso ao dispositivo, pelo terapeuta ocupacional. É importante que seja feita uma avaliação clínica por uma equipe especializada, a fim de que a indicação do recurso de comunicação seja individualizada e mais assertiva às necessidades e às possibilidades motoras e cognitivas do paciente⁵⁶.

A indicação, a escolha e o sucesso da implantação do recurso de comunicação dependem de uma série de fatores, tais como: quadro clínico motor, a partir do qual é feita a definição do melhor dispositivo de acesso ao equipamento/recurso de comunicação; usabilidade; treino funcional da comunicação em diferentes contextos; treinamento da família e cuidadores para uso do recurso; e, por fim, a presença de eventuais comprometimentos de cognição e de linguagem, que comprometam o sucesso desta terapêutica⁵⁷.

A perda da comunicação efetiva é considerada um dos piores aspectos da doença e pode levar o paciente a apresentar dificuldades no âmbito psicológico, com repercussão no campo emocional, laboral, social e familiar – com consequente piora da sua qualidade de vida e, inclusive, com redução da sua sobrevivência⁵⁸.

Existe evidência que mais de 50% dos pacientes com Doença do Neurônio Motor tenham alterações em sua função cognitiva, variando desde uma alteração leve até um franco quadro de demência frontotemporal. Tais alterações têm uma grande implicação na comunicação, no comportamento, no cuidado, nas tomadas de decisões, na sinalização dos sintomas, na adesão e na aceitação dos cuidados e das condutas clínicas definidas pela equipe⁵⁹.

Por este motivo, a indicação de uma avaliação e terapia fonoaudiológica, desde os primeiros sintomas bulbares, é essencial, seja em âmbito terapêutico ambulatorial ou domiciliar; uma vez que o fonoaudiólogo reconhecerá eventuais alterações de cognição e linguagem e também disponibilizará ao paciente técnicas que melhorem a sua produção fonoarticulatória, garantindo a ele que se mantenha comunicativo em seu meio, apesar da dificuldade ou mesmo da ausência de fala⁶⁰.

7.1.5. Suporte multidisciplinar

Alguns estudos comprovaram que há maior sobrevivência de pessoas com ELA tratadas por uma equipe especializada quando comparadas com os pacientes tratados por uma equipe geral de reabilitação não especializada na área⁶¹.

Isto se deve ao fato de a equipe especializada compreender e promover a necessária integração entre todas as áreas, mantendo o paciente, de forma ativa, no centro de todas as decisões. Portanto, o suporte multidisciplinar especializado tem sido apontado como um dos principais fatores de melhoria de qualidade de vida, melhora de saúde mental, funcionamento social e aumento da sobrevivência dos pacientes com diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica. Este acompanhamento pode se dar no âmbito ambulatorial, na rede de atendimento de reabilitação oferecido pelo SUS, ou em ambiente hospitalar, durante uma eventual internação do paciente, ou ainda em ambiente domiciliar, no âmbito do Programa de Atendimento Domiciliar do SUS “Melhor em Casa”⁶².

Terapia de dignidade, uma forma de psicoterapia breve, parece reduzir sintomas de depressão e ansiedade tanto em pacientes com DNM assim como na sua família e cuidadores⁶³.

A combinação de todas as intervenções terapêuticas não medicamentosas propostas pela equipe multidisciplinar especializada, somadas ao tratamento medicamentoso, permitem uma visão do tratamento como um todo, integrado, o que, por sua vez, possibilita promover a alta hospitalar do paciente e melhorar a sua habilidade para realizar as atividades de vida diária, garantindo-lhe maior autonomia, funcionalidade e qualidade de vida, além de aumentar a sua sobrevivência.

As emoções vividas se não forem faladas, ou seja, se não saírem pela boca, sairão pelo corpo, manifestando-se como sintomas ou manifestações psicossomáticas. Antes que isso venha acontecer, o apoio emocional tem a possibilidade de evitá-los. Essa é uma das razões de psicólogos fazerem parte de uma equipe multiprofissional, dando suporte psicológico não só ao paciente com ELA, mas também para a sua família, cuidador e para a própria equipe de saúde encarregada pelo atendimento e

acompanhamento do paciente ⁶⁴. A depressão tem uma correlação direta com a mortalidade de pacientes com ELA. Quanto mais grave, menor a sobrevida ⁶⁵.

7.1.6. Atendimento domiciliar

Com a progressão da doença e a diminuição da função motora, a mobilidade e os autocuidados básicos tornar-se-ão progressivamente mais difíceis para o paciente. Eles, eventualmente, ficarão incapazes de trabalhar, exigirão maior auxílio para as atividades tanto fora quanto dentro de casa, e perderão a sua independência. Neste ponto, o auxílio dado pelo atendimento domiciliar torna-se uma opção terapêutica, especialmente por propiciar um custo menor e com melhores resultados quando comparado às internações hospitalares. A missão do atendimento domiciliar deve ser a melhora da qualidade de vida, sobrevida, independência e autonomia e conforto psicológico.

7.2. Tratamento específico

Várias terapias modificadoras da doença têm sido testadas em ensaios clínicos ⁶⁶⁻⁸⁵, mas apenas um medicamento – o riluzol – comprovou-se eficaz, além de ser o único tratamento específico registrado pela ANVISA até o momento ⁸⁶⁻⁸⁸.

Bensimon *et al.* ⁸⁹ publicaram o primeiro estudo duplo-cego randomizado avaliando o papel do riluzol no tratamento da ELA. Após 573 dias, 58% dos pacientes do grupo placebo estavam vivos, em contraste com 74% do grupo riluzol. O subgrupo mais beneficiado apresentava doença em nível bulbar na fase inicial, com um aumento de sobrevida de aproximadamente 2-3 meses. Um estudo publicado dois anos mais tarde, envolvendo centros americanos e um número maior de pacientes, confirmou esses achados ⁹⁰. Especula-se a respeito dos efeitos neuroprotetores do riluzol, porém, mais estudos são necessários para definir o caráter preventivo do fármaco ⁹¹.

São contraindicações ao uso de riluzol neste PCDT:

- Insuficiência renal ou hepática;
- outra doença grave ou incapacitante, incurável ou potencialmente fatal;
- outras formas de doenças do corno anterior medular;
- demência, distúrbios visuais, autonômicos, esfinterianos;
- gravidez ou amamentação;
- ventilação assistida;
- hipersensibilidade ao medicamento.

A terapia celular ainda não possui comprovação de eficácia, tendo apenas quatro ensaios clínicos sobre o tema em andamento ⁹². O lítio já se provou ineficaz na redução de progressão de ELA, segundo resultado de revisão sistemática ⁹³, embora possa haver resposta diferenciada favorecendo pacientes com ELA genótipo UNC13A, segundo análises de subgrupo de três ECR ⁹⁴. Visto que essa hipótese ainda não foi devidamente testada em estudo clínico randomizado, este PCDT não preconiza o uso de lítio para tratamento de ELA ou DNM.

Uma revisão sistemática da Cochrane que estudou o uso de moduladores GABA (e.g., gabapentina e baclofeno) concluiu que esses não são eficazes para redução da progressão da doença ⁹⁵.

7.2.1. Fármaco

Riluzol: comprimidos de 50 mg.

7.2.2. Esquema de administração

01 comprimido de 50 mg, por via oral, a cada 12 horas, 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

7.2.3. Tempo de tratamento

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado e depende da tolerabilidade do paciente ao medicamento.

7.2.4. Benefícios esperados⁶⁶

- Leve melhora de sintomas bulbares e da função dos membros;
- aumento da sobrevida.

7.3. Tratamento medicamentoso sintomático

Na ausência de um tratamento curativo, as intervenções sintomáticas e cuidados de suporte permanecem a pedra angular do cuidado ao paciente com ELA. Todos os esforços devem ser feitos para melhorar-lhe a qualidade de vida e auxiliá-lo a manter a autonomia durante todo o tempo possível. Nos estágios iniciais da ELA, o foco se concentra na maximização da função, promovendo a independência e tratando os sintomas que se apresentem. Com a progressão da doença, o cuidador também deve receber atenção e tratamento. O envolvimento de equipe multidisciplinar e a adoção de cuidados paliativos o mais precocemente possível são cruciais para se alcançar esses objetivos, melhorando os cuidados gerais, bem como aumentando a sobrevida do paciente.

Numa doença progressiva e devastadora como a ELA, devem-se seguir os princípios básicos do cuidado: paciente bem informado, respeito à autonomia, disponibilizar equipe multidisciplinar, atenção ao tempo apropriado para decisões especiais e manutenção da esperança.

O estadiamento clínico da doença torna-se importante nas tomadas de decisões, inclusive quanto ao tratamento. Uma forma prática de realizá-la é utilizando o estadiamento do *King's College*⁹⁶. Como a doença se inicia focal, numa determinada região, e depois progride, pode-se estadiar segundo as regiões acometidas (**Quadro 1**). Existe uma correlação entre a progressão da doença e a escala, podendo ser calculado o tempo do início até chegar a cada estágio. Por exemplo, o uso de sonda para alimentação ocorreu após 27,3 meses e a ventilação não invasiva após 30,3 meses⁹⁷. A escala também possibilita estimar a qualidade de vida dos pacientes à medida que ela declina com progressão da doença. Por fim, a escala oferece a possibilidade de estimar o custo real da doença, que aumenta com a progressão da doença.

Quadro 1 - Escala de estadiamento do *King's College*⁹⁶

Estágio	Definição
Estágio 1	Uma região funcionalmente acometida (sintoma inicial).

Estágio 2	Duas regiões funcionalmente acometidas.
Estágio 3	Três regiões funcionalmente acometidas.
Estágio 4	Qualquer dos estágios acima <u>mais</u> : necessidade de gastrostomia (4A); ventilação não invasiva (4B).
Estágio 5	Morte.

O atendimento multidisciplinar especializado prolonga a sobrevivência de 7 a 24 meses⁹⁸⁻¹⁰⁰. Esse modelo de atendimento, tendo no centro o paciente e sua família, integra médicos (neurologista, pneumologista e gastroenterologista) enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, fonoaudiólogos, assistentes sociais, com ação antecipatória e proativa, para obter os melhores cuidados. **Na Tabela 3**, encontram-se os medicamentos e outras medidas terapêuticas, conforme as situações apresentadas pelos pacientes, sem medicamentos ou intervenções não registrados pela ANVISA. Deve-se ressaltar que, para o alívio da dispnéia, há notória escassez de evidências que suportem o uso de benzodiazepínicos conforme concluiu revisão sistemática da Cochrane¹⁰¹.

Tabela 3 - Medicamentos e outras medidas terapêuticas, conforme as situações apresentadas pelos pacientes.

Situação	Medicamentos 1ª linha	Medicamentos 2ª linha	Outros tratamentos	Comentários
Fasciculações	Carbamazepina 100-200 mg 2x dia, VO.	Clonazepam 0,5 a 2 mg/dia, VO. Diazepam (5-10 mg/dia).	- Fisioterapia e hidroterapia em piscina aquecida (32 a 34 °C).	Ocorre na fase inicial da doença e raramente incomoda. Não há necessidade de tratamento, na maioria das vezes. Efeitos adversos dos medicamentos: fadiga e náusea.
Espasticidade e (vide o PCDT de espasticidade¹⁰²)				
Sialorreia	Amitriptilina 25 a 75 mg/dia, VO ou Nortriptilina 10 a 100 mg/dia, VO.	Butilbrometo de escopolamin a 10 mg 6/6h, VO.	Aspirações.	EA associado a anticolinérgico: sedação, obstipação, fadiga, impotência, retenção urinária, visão turva, taquicardia, hipotensão ortostática e tontura. Contraindicações: glaucoma, hipertrofia benigna da próstata ou distúrbios cardíacos de condução.
Laringoespasmo	Ranitidina 150 mg 2x/dia, VO Metoclopramida solução oral 4 mg/mL, 50 gotas, VO.	-	Mudança rápida da parte superior do corpo (sentado), respiração através do nariz, engolir repetidamente e respirando lentamente, com expiração pela boca.	Ocorre por fechamento súbito das cordas vocais resultando em apneia, é curta duração e é seguido de pânico. Precipitantes: contato de líquido (saliva) na laringe, fumo, álcool, refluxo gástrico, alimentos picantes.

Saliva espessa/secreção brônquica		Cloridrato de propranolol 10mg 2xdia/VO. Nebulizar com solução salina e ipratrópio 0,25 mg/mL, 40 gotas 3 a 4x dia.	Umidificar o ar. Aumentar a ingestão de líquidos (incluindo, sucos de mamão ou abacaxi) e reduzir cafeína, leite ou álcool). Técnicas de empilhamento de ar.	A saliva espessa pode ser indicador de desidratação.
Dor	Dipirona, paracetamol ou ibuprofeno.	Paracetamol + codeína. Morfina.	Massagem; calor local; movimentos passivos; mudança de decúbito. TENS. Cama hospitalar.	Múltiplas causas (rigidez articular; pressão cutânea em única área; neuropática; cãibras).
Labilidade emocional	Antidepressivos tricíclicos: Amitriptilina 25-75 mg/dia, VO ou Nortriptilina 10-100 mg/dia, VO. ISRS: Fluoxetina 10-30 mg/dia, VO.	-		EA dos ISRS: disfunção sexual, acatisia, distúrbio do sono e ansiedade.
Constipação	Lactulose 15 a 30ml/dia, VO.	Supositório retal de glicerol 72mg. Enema de	Hidratação. Dieta rica em fibras, frutas, vegetais. (por exemplo, mamão, tamarindo, laranja, ameixa, manga, folhas em geral).	Causas: mobilidade reduzida, redução da ingestão de líquidos/alimentos, efeitos colaterais de medicamentos. EA da lactulona: distensão abdominal, diarreia, flatulência e náusea.

glicerol 120 mg/mL
 Remoção manual caso
 impactação fecal (fecaloma).
 solução retal.

Depressão	Amitriptilina 25-75 mg/dia, VO ou Nortriptilina 10-100 mg/dia, VO ou Fluoxetina 10-30 mg/dia, VO.		Suporte psicológico para o paciente e sua família. Práticas integrativas como a meditação, massoterapia, por exemplo.	A escolha do antidepressivo será segundo os sintomas associados.
Insônia	Amitriptilina 12,5 a 75 mg/dia, VO.		Cama hospitalar. Colchão pneumático. VNI.	Comum. Causas: depressão, ansiedade, hipoventilação noturna, dificuldade de se mover na cama, dor.
Ansiedade	Diazepam 2,5 a 10 mg 12/12 h, VO.	Clonazepam 0,5-2mg, à noite, VO.	Psicoterapia. Práticas integrativas como a meditação, massoterapia, por exemplo.	Os benzodiazepínicos apresentam risco de agravar a insuficiência respiratória, provocar tolerância e sintomas de abstinência.
Fadiga¹⁰³	-	-	Fisioterapia motora.	Descartar causas secundárias: insuficiência respiratória, desnutrição, anemia, efeitos adversos de medicamentos e outras comorbidades.
Frequência/urgência urinária.	Amitriptilina 12,5-75 mg/dia, VO.	-	Evitar cafeína e álcool.	Não ocorre na fase inicial da doença. Alguns pacientes precisam urinar a cada 1-2 horas. Para pacientes com muita fraqueza, transferi-lo ao banheiro frequentemente pode ser difícil e demorado. Observar EA da oxibutinina e amitriptilina.

Saúde bucal	Digliconato de clorexidina 0,12% solução bucal 12/12h, nos pacientes em ventilação invasiva (traqueostomizados).	Escovação dos dentes e língua com escova macia. Utilizar raspador de língua, especialmente na língua saburrosa. Substituir a escova a cada 3-4 meses. Numa fase da doença pode ser necessária utilizar adaptadores na escova (exemplo, os engrossadores de cabo). Uso de fio dental. Massagear as gengivas com gaze umedecida em pacientes que não mastigam. Umidificar a boca durante o uso de VNI.	Motivos para manter a saúde bucal: evitar ou reduzir mau hálito, doenças na gengiva e pneumonia; maximizar o prazer associado a mastigar alimentos e beber líquidos; ajudar a gerenciar a saliva. Visitas regulares com o dentista.
Edema nos pés		Elevação das pernas (cadeira de rodas reclinável com elevação das pernas acima do nível do coração e cama hospitalar). Movimentação passiva várias vezes ao dia.	Evitar diuréticos. No edema assimétrico, pensar em TVP)
Prevenção de TVP	Fisioterapia, elevação das pernas e meias compressivas.	-	Não há trabalhos que demonstrem benefícios com uso de anticoagulação para prevenção de TVP.
Tratamento da fase final de vida em ELA	Morfina (2,5 a 5,0 mg a cada 4h) e clorpromazina para dispneia. Midazolam para ansiedade.	Considerar, com a família, internamento hospitalar ou não.	

Analgésicos para dor.
Oxigênio para hypoxemia.

VO: por via oral. ISRS: inibidores seletivos da recaptação da serotonina. EA: efeitos adversos. AINE: anti-inflamatório não esteroidal. TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea. VNI: ventilação noturna não invasiva. TVP: trombose venosa profunda.

8. MONITORAMENTO

O acompanhamento em longo prazo deverá ser realizado por neurologista^{104,105}. Os seguintes exames devem ser realizados: hemograma, plaquetas e enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento, no primeiro, no segundo, nos 3º, 6º, 9º e 12º meses e, após, quando indicado(s).

Os pacientes devem ser reavaliados a cada 3 ou 4 meses ou conforme orientação médica. O riluzol deve ser administrado até que o paciente não mais o tolere ou o momento em que necessitar de uso de ventilação mecânica⁸⁶. Cabe salientar que o efeito nocebo é frequente nos pacientes com DNM, haja vista a elevada incidência de efeitos adversos nos grupos placebo conforme resultado de meta-análise de ECR: 78,3% (IS-95%: 74,3% a 82,0%)¹⁰⁶.

8.1. Critérios para suspensão do tratamento

- Quando a dosagem de aminotransferase/transaminase estiver cinco vezes acima do limite superior da normalidade¹⁰⁷;

- Quando ocorrer citopenia: leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³, neutrófilos abaixo de 1.500/mm³, plaquetas abaixo de 100.000/mm³ ou hemoglobina inferior a 10 g/dL¹⁰⁷.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, da adequação de uso do medicamento e do acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamento preconizados neste Protocolo.

Devido as peculiaridades da doença, pacientes com ELA devem ter uma carteirinha pessoal contendo informações relevantes quanto aos cuidados que devem ser oferecidos em procedimentos em Salas de Emergência ou em procedimentos cirúrgicos. Bloqueadores neuromusculares despolarizantes, como halotano e succinilcolina, são contra-indicados em pacientes com ELA por causa do risco de liberação intensa de potássio¹⁰⁸.

10. REFERÊNCIAS

1. Marin B, Boumédiene F, Logroscino G, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46(1):57–74.
2. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(12):1106–15.
3. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007;68(13):1002–7.
4. Phukan J, Hardiman O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2009;256(2):176–86.
5. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007;369(9578):2031–41.

6. Oliveira ASB, Pereira RDB. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(3A):750–82.
7. Mitsumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: “prepare for the worst and hope for the best.” *JAMA* 2007;298(2):207–16.
8. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(1):37–46.
9. Zou Z-Y, Zhou Z-R, Che C-H, Liu C-Y, He R-L, Huang H-P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(7):540–9.
10. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998;55(4):526–8.
11. Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003;61(1):135–7.
12. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011;377(9769):942–55.
13. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Marin B. ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173(5):273–9.
14. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci* 1998;160 Suppl 1:S25-29.
15. Meininger V. Getting the diagnosis right: beyond El Escorial. *J Neurol* 1999;246 Suppl 3:III10-12.
16. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999;246 Suppl 3:III1-5.
17. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9.
18. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2012;19(3):360–75.
19. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol* 2007;7(2):74–81.
20. Da Silva ANR, Pereira GRC, Moreira LGA, Rocha CF, De Mesquita JF. SOD1 in amyotrophic lateral sclerosis development - in silico analysis and molecular dynamics of A4F and A4V variants. *J Cell Biochem* 2019;120(10):17822–30.
21. Swash M, Desai J. Motor neuron disease: classification and nomenclature. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(2):105–12.
22. Piepers S, van den Berg J-P, Kalmijn S, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7(4):195–200.
23. Eidenberger M, Nowotny S. Inspiratory muscle training in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A systematic review. *NeuroRehabilitation* 2014;35(3):349–61.

24. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008427.
25. Marchetti M, Priftis K. Brain-computer interfaces in amyotrophic lateral sclerosis: A metanalysis. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1255–63.
26. Guo J, Zhou M, Yang M, Zhu C, He L. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD008554.
27. Pastula DM, Moore DH, Bedlack RS. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD005225.
28. Radunovic A, Annane D, Rafiq M, Brassington R, Mustafa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]* 2017;(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004427.pub4>
29. Jackson C., De Carvalho M., Genge A., Heiman-Patterson T., Shefner J. Correlations between slow vital capacity and measures of respiratory function on the ALSFRS-R. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18((Jackson C., jacksonce@uthscsa.edu) University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, United States):275–6.
30. Sarmiento A, Resqueti V, Dourado-Júnior M, et al. Effects of Air Stacking Maneuver on Cough Peak Flow and Chest Wall Compartmental Volumes of Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2017;98(11):2237-2246.e1.
31. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999;52(7):1311–23.
32. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518–624.
33. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2019 Sep 6]; Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/prt0370_04_07_2008.html
34. Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest* 2010;137(5):1033–9.
35. Jawaid A, Murthy SB, Wilson AM, et al. A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(6):542–8.
36. Marin B, Desport JC, Kajeu P, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):628–34.
37. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol* 1985;232(5):295–300.
38. Mitsumoto H, Chad DA, Pioro EP. *Amyotrophic lateral sclerosis*. Philadelphia: Davis; 1998.

39. Calia L, Annes M. Afecções neurológicas periféricas. In: Reabilitação em doenças neurológicas: guia terapêutico prático. São Paulo: Atheneu; 2003.
40. Strijbos D., Keszthelyi D., Bogie R.M.M., et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Outcomes and Complications of Percutaneous Endoscopic Versus Radiologic Gastrostomy for Enteral Feeding. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(9):753–64.
41. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2018;37(1):354–96.
42. Chiò A, Finocchiaro E, Meineri P, Bottacchi E, Schiffer D. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. *Neurology* 1999;53(5):1123–5.
43. Silani V. Nutrition in ALS. *European ALS Health profile study* 2000;9:1–3.
44. Mathus-Vliegen LM, Louwse LS, Merkus MP, Tytgat GN, Vianney de Jong JM. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc* 1994;40(4):463–9.
45. Albert SM, Murphy PL, Del Bene M, Rowland LP, Mitsumoto H. Incidence and predictors of PEG placement in ALS/MND. *J Neurol Sci* 2001;191(1–2):115–9.
46. Mitsumoto H, Davidson M, Moore D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4(3):177–85.
47. Banfi P, Volpato E, Valota C, et al. Use of Noninvasive Ventilation During Feeding Tube Placement. *Respir Care* 2017;62(11):1474–84.
48. ProGas Study Group. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015;14(7):702–9.
49. Dorst J, Dupuis L, Petri S, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *J Neurol* 2015;262(4):849–58.
50. Spataro R, Ficano L, Piccoli F, La Bella V. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol Sci* 2011;304(1–2):44–8.
51. Langmore SE, Kasarskis EJ, Manca ML, Olney RK. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004030.
52. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (An evidence-based review). *Muscle Nerve* 1999;22(8):1104–18.
53. Oda AL. Intervenção Fonoaudiológica nas Disfagias Orofaríngeas nas Doenças Neuromusculares. In: Reabilitação em Doenças Neuromusculares (Guia Terapêutico). São Paulo, SP: Atheneu Ltda;
54. Makkonen T, Ruottinen H, Puhto R, Helminen M, Palmio J. Speech deterioration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) after manifestation of bulbar symptoms. *International Journal of Language & Communication Disorders* 2018;53(2):385–92.
55. Beukelman D, Fager S, Nordness A. Communication Support for People with ALS. *Neurology Research International* 2011;2011:1–6.

56. Neto LL, Constantini AC, Chun RYS. Communication vulnerable in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A systematic review. *NRE* 2017;40(4):561–8.
57. Londral A, Pinto A, Pinto S, Azevedo L, De Carvalho M. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages: Communication and QoL in ALS. *Muscle Nerve* 2015;52(6):933–41.
58. McNaughton D, Giambalvo F, Kohler K, Nazareth G, Caron J, Fager S. “Augmentative and Alternative Communication (AAC) Will Give You a Voice”: Key Practices in AAC Assessment and Intervention as Described by Persons with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Semin Speech Lang* 2018;39(5):399–415.
59. McCluskey L. Ethical issues in states of impaired communication with intact consciousness and language. In: Bernat JL, Beresford RH, editors. *Ethical and legal issues in neurology*. Edinburgh: Elsevier; 2013.
60. Pattee GL, Plowman EK, (Focht) Garand KL, et al. Provisional best practices guidelines for the evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2019;59(5):531–6.
61. Lavernhe S, Antoine J-C, Court-Fortune I, et al. Home care organization impacts patient management and survival in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2017;18(7–8):562–8.
62. Amaral N, Cunha M, Labronici R, Oliveira A, Gabbai A. Assistência Domiciliar à Saúde (Home Health Care): sua História e sua Relevância para o Sistema de Saúde Atual. *Rev Neurociências* 2001;9(3):111–7.
63. Martínez García M., Belar A., Arantzamendi M., Carrasco J.M., Centeno C. Dignity therapy in palliative care: A comprehensive systematic review of the literature. *Palliative Med* 2016;30(6):NP209.
64. Abreu-Filho A, Oliveira A, Silva H. PSYCHOLOGY AND SOCIAL ASPECTS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: REVIEW. *Psic, Saúde & Doenças* 2019;20(1):88–100.
65. Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology* 2016;86(11):1031–8.
66. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD001447.
67. Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002064.
68. Bongioanni P, Reali C, Sogos V. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004302.
69. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). *Neurology* 1999;52(7):1427–33.
70. Ochs G, Penn RD, York M, et al. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(3):201–6.

71. Meininger V, Bensimon G, Bradley WR, et al. Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5(2):107–17.
72. de Paulis T. ONO-2506. *Ono. Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(7):863–7.
73. Gordon PH, Moore DH, Gelinas DF, et al. Placebo-controlled phase I/II studies of minocycline in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2004;62(10):1845–7.
74. Pontieri FE, Ricci A, Pellicano C, Benincasa D, Buttarelli FR. Minocycline in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci* 2005;26(4):285–7.
75. Ryberg H, Askmark H, Persson LI. A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurol Scand* 2003;108(1):1–8.
76. Gordon PH, Doorish C, Montes J, et al. Randomized controlled phase II trial of glatiramer acetate in ALS. *Neurology* 2006;66(7):1117–9.
77. Orrell RW. AEOL-10150 (Aeolus). *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(1):70–80.
78. Meininger V, Asselain B, Guillet P, et al. Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;66(1):88–92.
79. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53(4):437–45.
80. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS riluzole-tocopherol Study Group. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2(1):9–18.
81. Cudkovicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003;61(4):456–64.
82. Miller RG, Moore DH, Gelinas DF, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2001;56(7):843–8.
83. Beghi E, Chiò A, Inghilleri M, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS. *Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. Neurology* 2000;54(2):469–74.
84. Beauverd M, Mitchell JD, Wokke JHJ, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD002064.
85. Cudkovicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2013;12(11):1059–67.
86. Morren JA, Galvez-Jimenez N. Current and prospective disease-modifying therapies for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(3):297–320.
87. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis - UpToDate [Internet]. [cited 2018 Jul 8]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis?search=Disease%20modifying%20treatment%20of%20amyotrophic%2>

- Olatral%20sclerosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
88. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2018 Jul 9]; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
 89. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(9):585–91.
 90. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996;347(9013):1425–31.
 91. Liu J, Wang L-N. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis. *Drug Deliv* 2018;25(1):43–8.
 92. Abdul Wahid SF, Law ZK, Ismail NA, Azman Ali R, Lai NM. Cell-based therapies for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011742.
 93. Gamez J, Salvado M, Martinez de la Ossa A, Badia M. Lithium for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: much ado about nothing. *Neurologia* 2016;31(8):550–61.
 94. van Eijk RPA, Jones AR, Sproviero W, et al. Meta-analysis of pharmacogenetic interactions in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Neurology* 2017;89(18):1915–22.
 95. Diana A, Pillai R, Bongioanni P, O’Keeffe AG, Miller RG, Moore DH. Gamma aminobutyric acid (GABA) modulators for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD006049.
 96. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012;135(3):847–52.
 97. Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175(5):277–82.
 98. Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2015;86(5):496–501.
 99. Traynor BJ. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003;74(9):1258–61.
 100. Hogden A, Foley G, Henderson R, James N, Aoun S. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. *JMDH* 2017;Volume 10:205–15.
 101. Simon S.T., Higginson I.J., Booth S., Harding R., Weingärtner V., Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2016;2016(10). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612808856>
 102. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Espasticidade. [Internet]. [cited 2018 Jul 9]; Available from:

- <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/01/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Espasticidade-19-05-2017.pdf>
103. Gibbons C, Pagnini F, Friede T, Young CA. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD011005.
 104. Drug Result Page - MICROMEDEX [Internet]. [cited 2018 Jul 8];Available from: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A52C48/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B3C9F8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1680&contentSetId=31&title=RILUZOLE&servicesTitle=RILUZOLE#
 105. United States Pharmacopeial Convention. USP DI. Englewood CO: Micromedex Inc.; 2000.
 106. Shafiq F, Mitsikostas D-D, Zis P. Nocebo in motor neuron disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(7–8):576–82.
 107. Riluzole: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 26];Available from: https://www.uptodate.com/contents/riluzole-drug-information?search=riluzole&source=panel_search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F218354
 108. Prabhakar A, Owen CP, Kaye AD. Anesthetic management of the patient with amyotrophic lateral sclerosis. *J Anesth* 2013;27(6):909–18.
 109. Zhang J, Wang B, Li R, Ge L, Chen K-H, Tian J. Does antimicrobial lock solution reduce catheter-related infections in hemodialysis patients with central venous catheters? A Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017;49(4):701–16.
 110. Luo L, Song Z, Li X, et al. Efficacy and safety of edaravone in treatment of amyotrophic lateral sclerosis-a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019;40(2):235–41.
 111. Elshafay A, Hieu TH, Doheim MF, et al. Efficacy and Safety of Valproic Acid for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2019;33(3):239–50.
 112. Srinivas S, Wali AR, Pham MH. Efficacy of riluzole in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus* 2019;46(3):E6.
 113. Simonds AK. Home Mechanical Ventilation: An Overview. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(11):2035–44.
 114. Au K, Lam D, Garg N, et al. Improving skills retention after advanced structured resuscitation training: A systematic review of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2019;138:284–96.
 115. Zhou C, Ma G, Li X, et al. Is minimally invasive esophagectomy effective for preventing anastomotic leakages after esophagectomy for cancer? A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2015;13:269.
 116. Zis P, Mitsikostas D-D. Nocebo Responses in Brain Diseases: A Systematic Review of the Current Literature. *Int Rev Neurobiol* 2018;139:443–62.
 117. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Neurosci* 2018;51:12–7.

118. Bartels B, Montes J, van der Pol WL, de Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD012120.
119. Ferreira GD, Costa ACC, Plentz RDM, Coronel CC, Sbruzzi G. Respiratory training improved ventilatory function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis and lateral amyotrophic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2016;102(3):221–8.
120. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011776.
121. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation* 2015;132(25):2448–56.
122. Bezdjian A, Kraaijenga VJC, Ramekers D, et al. Towards Clinical Application of Neurotrophic Factors to the Auditory Nerve; Assessment of Safety and Efficacy by a Systematic Review of Neurotrophic Treatments in Humans. *Int J Mol Sci* 2016;17(12).
123. Sweegers MG, Buffart LM. [Training to improve quality of life and physical functioning in cancer; which type of training, for which patient, and at which moment?]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018;162:D2443.
124. Hobson EV, Baird WO, Cooper CL, Mawson S, Shaw PJ, Mcdermott CJ. Using technology to improve access to specialist care in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17(5–6):313–24.
125. Fernández-Tenorio E., Serrano-Muñoz D., Avendaño-Coy J., Gómez-Soriano J. Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea como tratamiento de la espasticidad: una revisión sistemática. *Neurologia* [Internet] 2016;Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613366742>
126. Ozlem N. A comparison of the results of peg and nasogastric tube feeding. *Surg Endosc Interv Tech* 2017;31(2):S84.
127. Lim K., See Y.M., Lee J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15(4):301–12.
128. Petrov D., Mansfield C., Moussy A., Hermine O. ALS clinical trials review: 20 years of failure. Are we any closer to registering a new treatment? *Front Aging Neurosci* [Internet] 2017;9(MAR). Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615245857>
129. Conway Z.J., Silburn P.A., Thevathasan W., Maley K.O., Naughton G.A., Cole M.H. Alternate Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Parameters to Manage Motor Symptoms of Parkinson’s Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6(1):17–26.

130. Shoesmith C., Benstead T., Chum M., et al. Canadian ALS best practice recommendations. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18((Shoesmith C., christen.shoesmith@lhsc.on.ca; Chum M.) London Health Sciences Centre, London, ON, Canada):305.
131. Farag J., Reebye R., Ganzert C., Mills P. Casting as an adjunct to botulinum neurotoxin injection for limb spasticity in adults: A systematic review. *Toxicon* 2018;156((Farag J.; Reebye R.; Mills P., patricia.mills@vch.ca) Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada):S31–2.
132. Abdul Wahid S.F., Law Z.K., Lai N.M., Ismail N.A., Azman Ali R. Cell-based therapies for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2015;2015(6). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620562495>
133. Sharma A., Sane H., Paranjape A., et al. Cellular therapy slows down disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17((Sharma A., amrutap.neurogen@gmail.com; Sane H.; Paranjape A.; Sawant D.; Inamdar S.; Gokulchandran N.; Badhe P.) NeuroGen Brain and Spine Institute, Navi Mumbai, Maharashtra, India):243–4.
134. Maguire C., Mcdermott C., Hind D., Radunovic A., Shaw P.J. Diaphragm pacing systems for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2014;2014(11). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620559851>
135. Le Pimpec-Barthes F., Legras A., Arame A., et al. Diaphragm pacing: The state of the art. *J Thorac Dis* 2016;8((Le Pimpec-Barthes F., francoise.lepimpecbarthes@aphp.fr; Legras A.; Arame A.; Pricopi C.; Badia A.) Department of Thoracic Surgery and Lung Transplantation, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France):S376–86.
136. Golby R., Fabros M., Poirier B., Yousefi M., Cashman N. Incidence of ALS in British Columbia, Canada: A 5-year retrospective study. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16((Golby R., rgolby@gmail.com) University of British Columbia, Faculty of Medicine, Vancouver, BC, Canada):147–8.
137. Serramontmany E., Alonso C., Gámez J., et al. Level of evidence and degree of recommendation of intravenous immunoglobulin in auto-immune neurological diseases. *Euro J Hosp Pharm Sci Pra* 2018;25((Serramontmany E.; Alonso C.; Betriu L.; Montoro B.) Vall D’Hebron University Hospital, Pharmacy Service, Barcelona, Spain):A103.
138. Van Eijk R.P.A., Jones A.R., Sproviero W., et al. Meta-analysis of pharmacogenetic interactions in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18((Van Eijk R.P.A., r.p.a.vaneijk-2@umcutrecht.nl; Diekstra F.P.; Van Rheenen W.; Eijkemans M.J.C.; Veldink J.H.; Van Den Berg L.H.; Van Es M.A.) University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands):21–2.
139. Takei K., Takahashi F., Liu S., Tsuda K., Palumbo J. Onset of detectable effect of edaravone: A post-hoc analysis. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18((Takei K., wendy_agnese@mt-pharma-us.com; Liu S.; Tsuda K.;

- Palumbo J.) Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc., Jersey City, NJ, United States):235.
140. Buscemi V., Marsden J., Dawes H., et al. Physical activity interventions and therapeutic exercise in rare neurological disorders: A protocol for a scoping review. *J Neuromusc Dis* 2019;6((Buscemi V., valentina.buscemi@nhs.net; Ramdharry G.) UCLH Queen Square Institute of Neurology, London, United Kingdom):S98.
 141. Laiwala R.C., Glover J.A., Srinivasan S. Post-stroke pseudobulbar affect-dowe know enough? *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24(3):S110.
 142. Velez-Nandayapa L. The risk of depression, euphoric mood and sedation with the use of dextromethorphan in different indications. Results from a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25((Velez-Nandayapa L.) Pharmacovigilance, Drug Safety Research Unit (DSRU), Southampton, United Kingdom):590–1.
 143. Velez-Nandayapa L. The risk of dizziness with the use of dextromethorphan in different indications; Not a rare risk as described in label. Results from a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25((Velez-Nandayapa L.) Pharmacovigilance, Drug Safety Research Unit (DSRU), Southampton, United Kingdom):591.
 144. Young C.A., Gibbons C., Pagnini F., Friede T. Treatment for fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (ALS/MND). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2014;2014(3). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620560147>
 145. Velez-Nandayapa L. Unintended central nervous system risks with dextromethorphan in different indications. Preliminary results; systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Drug Saf* 2015;38(10):1038–9.
 146. D S, D K, R.M.M B, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Outcomes and Complications of Percutaneous Endoscopic Versus Radiologic Gastrostomy for Enteral Feeding. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(9):753–64.
 147. S.T S, I.J H, S B, R H, V W, C B. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2016;2016(10). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612808856 U2 - L612808856>
 148. C J, M DC, A G, T H-P, J S. Correlations between slow vital capacity and measures of respiratory function on the ALSFRS-R. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:275–6.
 149. M MG, A B, M A, J.M C, C C. Dignity therapy in palliative care: A comprehensive systematic review of the literature. *Palliative Med* 2016;30(6):NP209.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER
RILUZOL

Eu, _____
(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento riluzol, indicado para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- leve melhora de sintomas da doença;
- aumento da sobrevida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- os efeitos adversos incluem fraqueza, sono, náuseas, vômitos, diarreia, dor na barriga, formigamentos, alteração nas enzimas do fígado, dor de cabeça, aumento dos batimentos do coração, diminuição das células brancas (diminuição das defesas) e vermelhas (anemia) do sangue;
- contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao riluzol ou aos componentes da fórmula e aqueles com problemas no fígado.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ()
Sim () Não

Local: _____ Data: _____
Nome do paciente: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____
Nome do responsável legal: _____

Documento de identificação do responsável legal:

_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico	CRM:	UF:
Responsável: _____		
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Lateral Amiotrófica iniciou-se com a reunião presencial para delimitação do escopo. O objetivo desta reunião foi a discussão sobre a atualização do referido PCDT.

Uma reunião presencial para revisão do escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foi conduzida e contou com a presença de oito membros do Grupo Elaborador, sendo três dos quais especialistas e representantes da sociedade médica e três metodologistas, e quatro representantes do Comitê Gestor.

A dinâmica da reunião realizada em 21/03/2019 foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria nº 1.151/SAS/MS, de 12 de novembro de 2015) e na estrutura de PCDT definida pela Portaria nº 375/SAS/MS, de 10 de novembro de 2009. Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que poderiam ser consideradas no Protocolo.

Como não foram elencadas novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT, a relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Esses profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar os dados epidemiológicos descritos no PCDT vigente.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), houve a participação na elaboração deste Protocolo de metodologistas do Hospital Alemão Oswal Cruz (HAOC)/Proadi-SUS e especialistas no tema.

Todos os participantes do Grupo Elaborador preencheram os respectivos formulários de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados do trabalho.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Foi apresentado a primeira versão do PCDT à reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Conitec, realizado no mês de junho de 2019, e, após a análise e realização dos ajustes e correções apontadas, foi decidido por unanimidade pautar o tema na reunião na 87ª Reunião Ordinária da Conitec, agendada para 03 e 04 de junho de 2020.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 72 do PCDT foi feita entre os dias 16/12/2019 a 16/01/2020. Foram recebidas 593 contribuições no total e salienta-se que todas foram analisadas e feito o resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em:

3. Busca da evidência e recomendações

Para auxiliar na atualização do PCDT, foram realizadas buscas na literatura nas bases de dados Medline via Pubmed e Embase, limitando os resultados para revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e meta-análises de ECR, usando filtros validados da *Cochrane Collaboration*, publicados desde 31/08/2015, conforme o **Quadro A**. Foram incluídos nove estudos conforme **Figura A**.

Quadro A - Estratégia de busca

Medline via PubMed	((ALS[All Fields] OR "amyotrophic lateral sclerosis"[MeSH Terms] OR ("amyotrophic lateral sclerosis"[MeSH Terms] OR ("amyotrophic"[All Fields] AND "lateral"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "amyotrophic lateral sclerosis"[All Fields]) OR "motor neuron disease"[MeSH Terms] OR ("motor neuron disease"[MeSH Terms] OR ("motor"[All Fields] AND "neuron"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "motor neuron disease"[All Fields])) AND (("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR "therapeutics"[MeSH Terms])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2015/08/31"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))
Embase	('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND ('amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'amyotrophic lateral sclerosis' OR 'motor neuron disease'/exp OR 'motor neuron disease') AND (('treatment'/exp OR treatment OR 'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR 'therapy'/exp OR 'therapy' OR 'drug'/exp OR drug) AND ('therapy'/exp OR therapy) OR 'therapy'/exp OR therapy OR 'therapeutics'/exp OR therapeutics) AND [31-8-2015]/sd AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

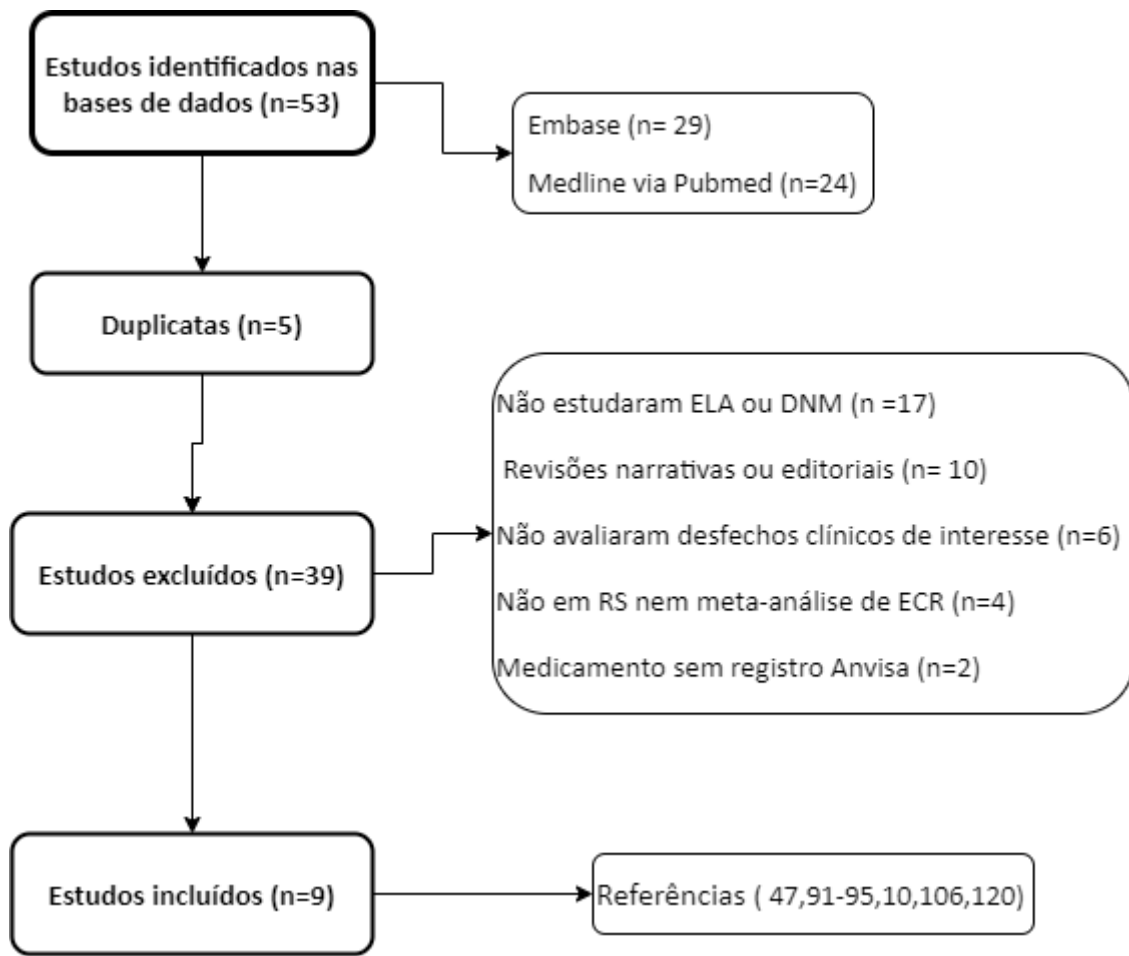


Figura A – Fluxograma de seleção dos estudos