



Associação Brasileira de
Esclerose Lateral Amiotrófica



Membro da Aliança Internacional
das Associações de ELA/DNM



Membro da Associação
de Doença do Neurônio Motor

Associações Regionais:

- ARELA/ RS – Associação Regional de ELA do Rio Grande do Sul
- ARELA/MG – Associação Regional de ELA de Minas Gerais

MISSÃO

Oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes com esclerose lateral amiotrófica por meio de orientação, informação e assistência social aos pacientes e familiares e divulgação de informações sobre o diagnóstico e tratamento desta doença para a sociedade e profissionais de saúde.

VISÃO

Ser referência nacional para informações relativas a diagnóstico, tratamento e otimização da sobrevida aliada à qualidade de vida de pacientes com esclerose lateral amiotrófica.



**17th INTERNATIONAL
SYMPOSIUM ON ALS/MND**

***XVII SIMPÓSIO INTERNACIONAL
DE ELA/DNM***

**30 de Novembro a 2 de Dezembro de 2006
Yokohama – Japão**

Francisco Tellechea Rotta – MD – Diretor Científico da ArELA/RS

Marco Antonio Troccoli Chieia – MD – Diretor Administrativo
e Financeiro da ABrELA

Maria Clariane Berto – FT – Fisioterapeuta voluntária do ambulatório
de ELA da Unifesp/EPM

Contribuições

Acary Souza Bulle Oliveira – MD – Presidente Fundador
e Diretor Secretário da ABrELA

Abrahão Augusto Juvinião Quadros – FT – Diretor Presidente da ABrELA

Roberto Dias Batista Pereira – FT – Diretor Vice-Presidente da ABrELA

Élica Fernandes – AS – Coordenadora Executiva e Social da ABrELA



APRESENTAÇÃO

O XVII Simpósio Internacional de ELA foi realizado na cidade de Yokohama, no Japão, entre 30 de novembro e 2 de dezembro de 2006. Foi o primeiro destes eventos realizado na Ásia, proporcionando uma grande participação de congressistas dessa região que apresenta uma série de particularidades em relação à esclerose lateral amiotrófica e um considerável volume de pesquisa científica nesta área.

O Japão é peculiar por apresentar uma alta incidência de um tipo específico de doença do neurônio motor (complexo ELA-parkinsonismo-demência – ELA-PD) na península de Kii. Esta variante, ELA-PD, com alta probabilidade de predisposição genética, pode ajudar no entendimento dos mecanismos envolvidos na ELA. Outra peculiaridade é o grande número de pacientes mantidos em ventilação mecânica com traqueostomia por grandes períodos. Este fato faz com que a experiência japonesa no manejo prolongado de pacientes dependentes de respirador e a rede de suporte social desenvolvida com este objetivo sejam únicas no mundo.



Yokohama Stadium - Lou Gehrig Baseball. Lou Gehrig e Babe Ruth - Japão - 1934

Yokohama guarda ainda uma ligação histórica com a ELA. Em 1934, uma equipe com os melhores jogadores americanos de baseball apresentou-se em uma turnê de jogos amistosos que incluíram a cidade de



Yokohama. Nesta equipe atuava Lou Gehrig. Com a ocupação americana no pós-guerra, o estádio de baseball de Yokohama foi rebatizado com o nome de Estádio Lou Gehrig. Hoje, o baseball é o principal esporte profissional do Japão.

INTRODUÇÃO

Participaram do Simpósio cerca de 600 profissionais, de 30 países, com uma produção total de 314 trabalhos, entre apresentações orais e pôsteres. A ABrELA esteve representada neste simpósio por 3 delegados e apresentou dois trabalhos sob forma de pôster, sendo um a respeito de fadiga em pacientes com síndrome pós-poliomielite e outro avaliando as atividades da Associação.

Para a ABrELA foi também importante sua participação na XV Reunião Anual da Aliança Internacional das Associações de ELA, sendo, pela primeira vez, como membro efetivo e com direito a voto. Nesta reunião, realizada nos dias 27 a 29 de novembro, fomos convidados a apresentar oralmente nossa Associação e suas atividades. Os representantes das demais associações mostraram-se muito interessados no trabalho da ABrELA e nas várias possibilidades de intercâmbio técnico-científico com outras associações.



**Sessão Conjunta do 17º Simpósio
Internacional de ELA - Yokohama - Japão**



EPIDEMIOLOGIA

Avanços em Epidemiologia

Estudos epidemiológicos sobre a DNM/ELA foram realizados, como na Lombardia, região norte da Itália, com a população de cinco milhões de habitantes, sendo acompanhada de 1998-2002, com o objetivo de determinação da incidência e a presença de outro fator geográfico ou temporal que se torna significativa. As conclusões mostraram dados que não se diferenciaram das características já conhecidas.

Outras tentativas preconizaram o envolvimento da DNM/ELA com os diferentes tipos de ocupação profissional e os resultados foram conflitantes pela existência de múltiplas possibilidades e interações entre as ocupações gerando bias nos resultados.

Meta-análises envolvendo todo o continente europeu estão em andamento e têm por objetivo determinar a incidência e distribuição das formas bulbares e espinhais através da Europa, investigar se a incidência da DNM/ELA continua aumentando em populações mais idosas e avaliar o risco de incidência em mulheres em comparação com homens. Com os dados colhidos entre 1998-1999, foram avaliadas 17 milhões de pessoas na Irlanda e na Itália, Piemonte, região da Lombardia e Puglia. A incidência foi de 2,04 casos por 100.000 habitantes, 54,5% homens e 45,5% mulheres. 65,9% dos casos apresentavam a forma espinhal, 29,1% forma bulbar, 4,3% de início generalizado e 0,7% com início inespecífico. Com a progressão da idade a incidência de 0,45%/100.000 até 45 anos, 3,4/100.000 entre 45-70 anos e 5,9/100.000 após os 70 anos.

ETIOPATOGENESE

A etiopatogênese da degeneração do neurônio motor na Doença do Neurônio Motor/Esclerose Lateral Amiotrófica (DNM/ELA) ainda está indefinida, no entanto, tem-se investigado possíveis fatores etiológicos. Ainda não há uma hipótese para explicar a ocorrência geográfica diversa, as características clínicas, a vulnerabilidade seletiva e a resistência relativa de diferentes neurônios na doença. É possível que defeitos bioquímicos



sejam responsáveis por esta diversidade, ou alternativamente, que muitos fatores incriminados na etiologia possam agir em uma alteração genético-bioquímica subjacente para ativar a morte neuronal prematura. Vírus, metais, toxinas endógenas, deficiência orgânica imune, anormalidades endócrinas, resíduos do metabolismo gênico, defeitos no transporte do axônio e trauma têm sido associados com ELA. A evidência de um único fator decisivo é pouco significativa diante de um complexo arcabouço de causas.

Há evidências contínuas de que defeitos geradores da DNM/ELA não estão presentes, exclusivamente, no corpo celular do neurônio motor, encontram-se, também, nas células da glia e no axônio com comprometimento do transporte de substâncias via anterógrada e retrógrada.

SUPERÓXIDO DESMUTASE I (SOD1)

Há mais de uma década, vem-se mostrando o envolvimento da SOD1 na etiopatogenia das formas familiares da DNM/ELA. O gene codificador desta proteína, encontrado no cromossomo 21, quando submetido a inúmeras mutações já descritas, forma uma proteína catalisadora aberrante, com funcionamento inadequado, gerando acúmulo de radicais livres e agregados protéicos extremamente tóxicos aos motoneurônios. Algumas destas mutações geram formas anômalas da SOD1 em interatividade com o meio extracelular, mais especificamente com proteínas receptoras microgliais associadas a uma atividade lesiva reparadora. Associada a estas disfunções, soma-se a presença de agregados resultantes do metabolismo da cisteína gerando uma atividade enzimática alterada nas cristas mitocondriais responsáveis pelo metabolismo energético celular.

Por outro lado, mecanismos de autoproteção têm sido observados nestes modelos, com a expressão de proteínas como PrX-II/GPX-1, que têm ação anti-apoptótica, em motoneurônios situados na adjacência do local da progressão lesional.

Com a descoberta de novas ações destrutivas causadas pela SOD1, métodos de estudo das estruturas protéicas intracelulares têm-se intensificado, sendo promovido o estudo da microestrutura de receptores de metais como Cu/Zn (cobre e zinco), mecanismos de ligação iônica, am-



bos através de exames específicos como da cristografia por microscopia eletrônica. A análise das 110 mutações descritas das SOD1 possibilitaria novos modelos terapêuticos, nos quais se criariam bloqueadores enzimáticos e da agregação intracelular.

ALTERAÇÕES EXTRACELULARES

Os astrócitos estão envolvidos no mecanismo de lesão dos motoneurônios através de distúrbios entre as comunicações intercelulares com os outros tipos de células. O fator de crescimento fibroblástico-1 (FGF-1) é o principal ativador dos astrócitos e apresenta elevada expressão nos motoneurônios. Mutações na SOD1 ou estresse oxidativo acentuado potencializam a estimulação do FGF-1 e ampliação da expressão do receptor p75 neurotrófico, que utilizando o metabolismo do ácido nítrico causa apoptose celular (morte celular programada).

Os macrófagos/micróglia representam papel fundamental na progressão da lesão neuronal e modelos que afetem a transcrição das respostas inflamatórias, com ratos G93A exibindo fenótipos sem ativação, têm sido testados como possibilidades terapêuticas. O desequilíbrio inflamatório promotor de lesão encontra-se cada vez mais comprovado pela ausência de expressão de CX3CR1, um receptor responsável pela ativação da fraktalkina, proteína que suprime a lesão neuronal, comprovada em ratos G93A. Identifica-se, ainda, a ausência deste mecanismo de neuroproteção e o papel da auto-imunidade na agressão do neurônio motor pré-sináptico através de alteração da liberação de acetilcolina e comprometimento da junção neuromuscular, promovidos pelo meio extracelular.

A presença da atividade inflamatória e a elevada expressão de macrófagos ativados no sangue periférico têm contribuído para identificações de citocinas pró-inflamatórias amplamente secretadas como o Fator de Necrose Tumoral Alpha e a Interleucina 6, que é um potente indutor da proteína CIEPB b que codifica e transporta sinais extracelulares amplificando a extensão da lesão. O controle da ativação das citocinas está sob a atuação de proteínas chamadas SOCS (supressor of cytokine signalling) tipo I e III, que limitam a atividade da IL-6. A deficiência da SOS C III está



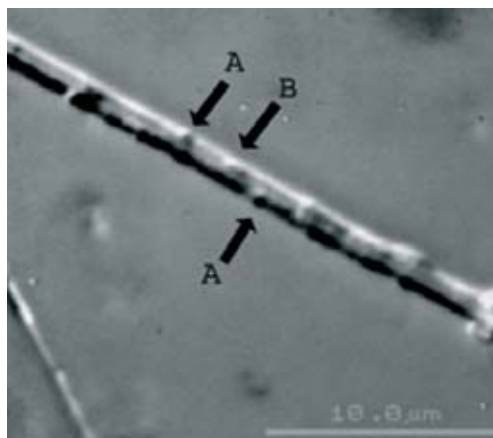
relacionada com a manutenção de processos inflamatórios crônicos e propagação da patogênese dos motoneurônios.

A confirmação da excitotoxicidade provocada pelo excesso do glutamato na sinapse neuronal torna-se evidente pela demonstração de alterações na função e expressão do receptor EAAT2, proteína responsável pelo transporte do glutamato para o astrócito.

Receptores do glutamato tipo AMPA, presentes em grande número nos dendritos dos motoneurônios e altamente permeáveis ao influxo de cálcio, representam um fator contribuinte para o estresse oxidativo celular, através de agregados de SOD1, associado à excitotoxicidade do glutamato; isto foi comprovado em ratos mutantes G93A.

TRANSPORTE AXONAL E CITOESQUELETO

O neurônio motor caracteriza-se pela presença de um extenso axônio e necessita estruturalmente de um esqueleto sustentável e promotor de funções como o movimento e conformação celular, tráfego intracelular de organelas e proteínas, que são, na sua maioria, produzidas no corpo celular. Recentes avanços têm demonstrado alterações conformacionais no citoesqueleto, principalmente nos relacionados ao tecido de atuação, representados por alterações na função das proteino kinases (PRK-1), em seus sítios terminais, principalmente o C-terminal, responsável pela auto-regulação e o não acúmulo de resíduos no citoesqueleto. Outra proteína essencial é a Tubulina, formadora da estrutura microtubular, um componente formador do axônio. Os investigadores encontraram diversas mutações nas proteínas associadas com os microtúbulos relacionadas com a doença do neurônio do motor/ELA. Dinactina e kinesina são outras proteínas constituintes do axônio. Agem, continuamente, como um motor molecular para materiais que necessitem ser transportados do corpo celular para o axônio terminal, no caso a kinesina, e retornando com materiais do axônio terminal para o corpo celular. Mutações no gene codificador destas proteínas com função ativa levam à degeneração e apoptose celular e desenvolvimento da DNM/ELA.



Proteína de Transporte Axonal ao longo do axônio. A: Dinactina - B: Kinesina

O transporte de axonal é imperativo para a função neuronal normal. A dependência energética e funcionalidade dinâmica levam os neurônios motores a ser particularmente vulneráveis aos defeitos genéticos ou aos insultos celulares que impedem o transporte axonal.

TRÁFEGO DE VESÍCULAS

As vesículas endossômicas apresentam um papel crucial para o adequado funcionamento do neurônio motor, sendo responsáveis pelo intercâmbio de substâncias intracelulares, transportadas por estas, além de contribuir na formação das proteínas essenciais para a sobrevivência. Este intercâmbio pode ser estabelecido transportando diversos tipos de moléculas, gerando a função de macro ou micropinosocitose de acordo com a necessidade, estando as proteínas responsáveis codificadas geneticamente.

A proteína associada à membrana vesicular tipo B (VAPB) possui um gene codificador no cromossomo 20 e está relacionada à patologia dos motoneurônios, causando alterações na liberação de neurotransmissores e defeitos fusionais das vesículas endossômicas. O defeito da VAPB determina a ELA tipo 8, descrita no Brasil, com descoberta do gene e da



proteína envolvidos. Novas mutações específicas, como a P56S, resultam em acúmulo de substâncias intracelulares associado à co-ativação de enzimas intracelulares, que iniciam a degradação e apoptose (morte celular programada). As alterações gênicas, normalmente, determinam um curso mais arrastado, lentamente progressivo, com predomínio no motoneurônio inferior e de início em idades mais precoces.

Formas recessivas juvenis da DNM/ELA e outras doenças do neurônio motor, como Paraparesia Espástica Hereditária, têm sido descritas e relacionadas a alterações no gene ALS2. O defeito promovido recai sobre o fator de troca do nucleotídeo guanina, trocado pela GTPase Rab5, determinando aumento precoce na fusão vesicular. O gene ALS2/Alsin é determinante na manutenção do tráfego entre as membranas, através da fusão endossômica, com detalhes mais específicos sobre sua distribuição ainda inconclusivos. Observações em experimentos realizados com cultura de neurônios do hipocampo sugerem alterações no desenvolvimento axonal, criando-se neurônios imaturos com alteração no gene ALS2. Outros mecanismos como macropinocitose, mecanismos internos de endocitose, endocitose dependente da caveolina são controlados por este gene através da mediação de endossomos e moléculas ativadoras da macropinocitose como Rac1.

GENÉTICA

A análise do DNA celular ou neurogenoma, assim como o seu processo de transcrição, tem contribuído para a descoberta de proteção e degeneração dos motoneurônios. Através de técnicas modernas torna-se possível a reparação e síntese de um DNA através de RNA semelhante. Assim, em um determinado gene, pode-se alterar sua estrutura molecular seqüencial, determinar suas diferentes expressões e criar mecanismos reguladores dos possíveis danos produzidos por estas estruturas. Um exemplo claro é a determinação de genes auto-reguladores como presenilina-1 utilizados em modelos da Doença de Alzheimer, gerando através de transcrições induzidas a expressão de fatores preventivos do acúmulo de proteína amiloide em determinadas áreas do hipocampo.



Nos casos de DNM/ELA a determinação de estruturas responsáveis pela patogenia, principalmente nas formas esporádicas, torna-se difícil pela perda excessiva dos neurônios do cordão espinhal e reparação pela glia, gerando a criação de técnicas como microdissecção a laser para obtenção da microdiversidade tecidual. Resultados do estudo de genes envolvidos da transcrição e translação do metabolismo de carboidratos, extraídos de aproximadamente 1000 motoneurônios de cada rato G93A, demonstram uma intensa resposta adaptativa celular nas primeiras fases da doença, gerando uma deterioração na readaptação ao ciclo celular adequado.

A evolução e o entendimento mais preciso da ultra-estrutura genômica dos neurônios, nas doenças degenerativas do sistema nervoso, têm contribuído para descobertas de mecanismos controladores e promotores de sua patogenia e possibilitado a associação de determinadas causas entre as diferentes doenças.

TRATAMENTO

Os trabalhos relacionados ao tratamento da ELA apresentados no Simpósio podem ser agrupados em: tratamento sintomático, fatores de crescimento, novas drogas e células-tronco. Com relação ao tratamento sintomático, foram apresentados três estudos com resultados favoráveis ao uso de dexametofan associado à quinidina (30 mg/75 mg) para pacientes com sintomas pseudo-bulbares. Estes estudos demonstraram melhora dos sintomas de choro e riso patológico e também do score em escalas que medem raiva e frustração. Demonstrou-se ainda que esta combinação é bem tolerada em diferentes faixas etárias.

Para o manejo da espasticidade, foram apresentados estudos com o anticonvulsivante Levetiracetam (250 a 3000 mg ao dia) e com infusão intratecal de baclofem. Apesar de se mostrar eficazes, o uso destas estratégias deve ser limitado a um grupo selecionado de pacientes, sem resposta a medidas usuais antiespasticidade.

Dentre os estudos apresentados envolvendo fatores de crescimento, destaca-se o uso de HGF (fator de crescimento hepatocitário). Esta droga age na ELA em dois mecanismos fisiopatológicos diferentes, inibindo a



caspase e, portanto, a cascata de apoptose, e aumentando a concentração de transportador de aminoácido excitatório (EAAT2). O HGF, ainda, encontra-se em fase de estudo animal, demonstrando ser capaz de retardar o início da ELA ao ser administrado em ratos pré-sintomáticos e aumentar a sobrevida em 63%, quando administrada após o início dos sintomas.

Outro estudo de destaque foi o que apresentou uma nova forma de administrar o fator de crescimento IGF1. Sabe-se que por não cruzar a barreira sangue-cérebro, os fatores de crescimento têm uma ação limitada no sistema nervoso central. Neste estudo colocou-se a seqüência de DNA do IGF-1 em um vírus que foi injetado no cerebelo de ratos. Pôde-se demonstrar que este fator foi produzido na medula cervical, torácica e lombossacra, e que houve aumento da sobrevida dos ratos, mesmo quando o tratamento se deu após o início dos sintomas.

No grupo de novas drogas, foram apresentados estudos com Arimoclomol, Edaravone e TRO 19622. O Arimoclomol é um medicamento capaz de reduzir o acúmulo de proteínas intracelulares. Este fármaco se mostrou eficaz ao aumentar a sobrevida de ratos, mesmo quando iniciado após os sintomas da doença. No entanto, um estudo fase I/II com 84 pacientes não demonstrou alteração significativa na velocidade de perda da função respiratória ou piora na escala de funcionalidade (ALS-FRS). Apesar de estudos envolvendo um maior número de pacientes poderem alterar esta impressão negativa, este fato serve para salientar o cuidado que se deve ter ao extrapolar resultados de estudos com animais para humanos.

O Edaravone é um inibidor de radicais livres, de uso endovenoso. Em um estudo aberto, envolvendo 20 pacientes, observou-se uma alteração da curva de progressão da escala ALS-FRS e da perda da capacidade respiratória. Estudos envolvendo um maior número de pacientes e que avaliem sobrevida são aguardados a seguir.

Finalmente, o TRO 19622 é uma droga nova, de uso oral, e que age como agonista de fatores de crescimento. Em ratos com mutação da SOD-1, este fármaco mostrou-se capaz de aumentar a sobrevida e manter força muscular. Foi realizado um estudo fase I, com voluntários saudáveis (sem ELA), que mostrou ser este um medicamento bem tolerado.



Com relação ao tratamento da ELA com células-tronco, foram apresentados estudos mostrando que apesar de ser possível o implante intraventricular de células do bulbo olfatório em ratos com mutação da SOD-1, estes animais não têm a evolução de sua doença alterada. No entanto, outro estudo demonstrou ser possível implantar células-tronco do bulbo olfatório programadas para produzir o fator de crescimento GDNF, o que pode ser uma estratégia mais promissora.

O único estudo com o uso de células-tronco em humanos envolveu a injeção de células-tronco mesenquimais do próprio paciente no espaço liquórico. O grupo de 8 pacientes tratados apresentou leve alteração na curva de progressão da ELA. No entanto, este resultado pode também ser atribuído ao uso concomitante de eritropoietina, que pode apresentar um efeito modesto na evolução da ELA.

Com relação a “outras doenças do neurônio motor”, foi apresentado um trabalho sobre atrofia bulbo-espinhal (Doença de Kennedy). Esta doença do neurônio motor, que causa uma atrofia lentamente progressiva dos músculos faciais, bulbares e dos membros é causada por uma mutação do gene do receptor androgênico, que se acumula dentro do neurônio quando estimulado por testosterona. Leuprorelina, que é um inibidor da liberação da testosterona, diminui o acúmulo de receptores androgênicos em ratos com a mutação. Em um estudo controlado em humanos a Leuprorelina foi capaz de inibir o acúmulo de receptores androgênicos, reduzir o nível sérico de CK e suprimir a progressão da disfaagia, sendo uma droga promissora para estes pacientes.

REABILITAÇÃO

Cuidados

Os cuidados na ELA envolvem pacientes e cuidadores e têm como objetivo assistir à família com relação às perdas ocorridas durante a evolução da doença. Profissionais da saúde como psicólogos são importantes para auxiliar a família a superar ou lidar da melhor forma com tais dificuldades.



RAHBK mostrou o trabalho de reabilitação psicológica intensiva em pequenos grupos de famílias, nos quais após um ano de diagnóstico de ELA foram oferecidos cursos abordando os aspectos médicos, de saúde e sociais na evolução da doença. Inicialmente os pacientes ficaram apreensivos ao se deparar com pacientes em vários estágios da doença, posteriormente relataram que ganharam com a troca de experiências. A proposta do trabalho foi trabalhar com grupos pequenos – pacientes e esposos(as), homogêneos em relação à idade, tempo de doença e experiência social. Participaram do estudo 48 famílias. Este trabalho mostrou que os participantes que compartilharam das experiências dos outros reduziram o medo do desenvolvimento da doença e refletiram sobre os sintomas e problemas que são difíceis de lidar. Tanto paciente quanto esposa(o) tiveram a oportunidade de entender o efeito da doença na família. Concluiu-se que o curso intensivo, com grupo homogêneo, teve um valor suplementar na reabilitação.

O IMPACTO DO AUMENTO DA SOBREVIDA

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) esporádica é uma doença neurodegenerativa, progressiva, de causa desconhecida que afeta adultos. Há o comprometimento do neurônio motor superior e inferior e degeneração do trato corticoespinhal. Muitos dos pacientes afetados morrem dentro de poucos anos devido à falência respiratória. O uso da ventilação assistida tem mostrado que a falência respiratória não é mais o fim da doença e desta forma aumentou a sobrevida dos pacientes (TAKAHASHI).

A sobrevida através do suporte respiratório possibilitou que os pacientes com ELA passassem a permanecer no estágio locked-in (Síndrome do Cativo) (TAKAHASHI).

Num estudo preliminar, foram examinados 102 casos de necropsias de pacientes com ELA esporádica que ocorreram entre 1962 e 2000, no Japão, na Universidade de Niigata, no Brain Research Institute. Entre os pacientes, num total de 28, havia 20 homens e 8 mulheres. Eles usavam suporte respiratório artificial (SRA), com duração de 5-156 meses, duração da doença (média de 53,5 meses), foi significativamente maior do que (média, 25 meses) de pacientes sem SRA ($p=0,0002$). Com relação



à função cognitiva, foi observado demência leve em somente 1 paciente que recebia SRA por 114 meses. Não houve correlação significativa entre o SRA e a demência. Os exames patológicos de rotina não revelaram aparecimento da expansão da lesão degenerativa no subgrupo que usava o SRA. O SRA parece ser uma escolha útil no tratamento quando pacientes com ELA desejam prolongar a vida (TAKAHASHI).

A Associação Japonesa de ELA (JALSA) tem contribuído muito para produzir uma abordagem positiva de se viver com a doença. Entretanto, no Japão, há atualmente um debate questionando se pacientes no respirador deveriam escolher se continuam recebendo suporte respiratório. Estudos sugerem que a função cognitiva de muitos pacientes com ELA no respirador não foi afetada e que os pacientes são capazes de opinar sobre o tratamento enquanto recebem SRA (TAKAHASHI).

No Japão, a frequência de pacientes em ventilação por pressão positiva invasiva (VPPI) é mais que 30% e, recentemente, o número de pacientes em ventilação em casa tem aumentado. Embora a falência respiratória na ELA tenha sido considerada por muitos o ponto final da doença, recentes evidências de pacientes com VPPI mostram que não é o ponto final, mas que a traqueostomia está inserida no curso da doença (HAYASHI).

Durante a evolução da doença, estratégias devem ser utilizadas para facilitar a comunicação do paciente, as mesmas devem ser treinadas antes que o paciente apresente dificuldade para se comunicar (HAYASHI). O treinamento dessas estratégias deve ser dado pelo fonoaudiólogo, as mais utilizadas são: a lousa mágica, útil nas fases em que o paciente apresenta condições para escrita; o painel com o alfabeto em que a família aponta com o dedo as letras e o paciente pisca com os olhos quando quer uma determinada letra, permitindo-se elaboração de frases; há ainda a comunicação alternativa através de programas em computadores elaborados por profissionais especializados. No Brasil, infelizmente somente têm acesso à comunicação alternativa através destes programas os pacientes com alto poder aquisitivo.

HAYASHI mostrou a comunicação prolongada através da válvula de fala acoplada à traqueostomia em 100 pacientes com ELA traqueostomizados, em ventilação por pressão positiva, do Hospital Metropolitan Neurological de Tokio.



Válvula Passy-Muir

Pacientes traqueostomizados podem falar, alimentar-se por via oral pelo cuidador, ou mesmo se alimentar sozinhos através de dispositivo elaborado pela terapeuta ocupacional para diminuir o gasto energético do paciente evitando desta forma a fadiga. A foto abaixo mostra alguns dispositivos que facilitam que os pacientes tenham uma certa independência. O membro superior está suspenso em um braço de alavanca que leva o braço do paciente até a boca.



Órteses de antebraço com balanço



O aumento da sobrevida do paciente com ELA deve-se à eficácia do programa de atendimento que visa a atuação das áreas de fisioterapia motora, respiratória, nutrição, fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia, área médica, assistência social e principalmente o cuidador. Sem um bom cuidador, não há eficácia no atendimento.



SUPORTE NUTRICIONAL

A manutenção nutricional adequada para pacientes com ELA requer conhecimento da ingestão dos alimentos e da energia (caloria) expendida nos vários estágios da doença. A diminuição do peso e a determinação do índice de massa corpórea (IMC) são índices indiretos de má nutrição (KASARSKIS).

A análise da comparação corporal por métodos diretos através da espectrometria por impedância (BIS), DXA e Método Dowbly-Labelled Water (DLW) são utilizados para pesquisa científica nos Estados Unidos, porém o custo é alto. No Brasil, é utilizada a análise da comparação corporal por métodos indiretos através da antropometria, fórmula pre-estabelecida de Harris-Benedict que apresentam um custo mais baixo (KASARSKIS; TANDAN).

Segundo a American Academy of Neurology, os parâmetros práticos para indicação da GEP (Gastrostomia Endoscópica Percutânea) deveriam ser recomendados pela aceleração da diminuição de peso e sintomas de disfagia. O'CONNOR mostrou em seu estudo, através da revisão de 63 prontuários de pacientes com ELA, após a morte, que a aderência à GEP depende do grau de disfagia. Pacientes que obedecem a parâmetros práticos para GEP podem relutar a aderir se eles perceberem que a deglutição está intacta, independente da perda de peso ou dificuldade respiratória. Na nossa prática observamos este achado também.

CUIDADOS PALIATIVOS

ADDINGTON-HALL relatou que os cuidados paliativos iniciaram em 1960 e eram focados primariamente para cuidados de pacientes com câncer terminal. No Reino Unido, pacientes com ELA têm recebido estes cuidados. Há um evidente crescimento na presença de cuidados paliativos necessários (como dor e outros sintomas, psicológico, sofrimento espiritual e sofrimento familiar) além do câncer, estas necessidades estão presentes nos pacientes com ELA.

Atualmente, há um aumento no reconhecimento dos cuidados paliativos em muitos países.



VELDINK reportou que, no período de 1994-1998, um em cinco pacientes com ELA nos países baixos tinham a sua morte relacionada à eutanásia ou sob uma forma de morte assistida pelo médico. O estudo proposto por VELDINK avaliou através de questionários aplicados aos médicos e esposas(os) de 215 pacientes no período de 2000-2005 os motivos que levavam os pacientes a se submeter à eutanásia ou morte assistida. Os principais fatores relatados foram a fadiga, perda da dignidade e dependência.

Com a ventilação, traqueostomia e GEP a expectativa de vida dos pacientes tem aumentado, permitindo-se também melhora nos aspectos de qualidade de vida da família, com minimização dos principais fatores limitantes que causam morte prematura: insuficiência respiratória, pneumonia, aspiração, disfagia e desnutrição.

PERSPECTIVAS INTERNACIONAIS NOS CUIDADOS E QUALIDADE DE VIDA

ALLRED elaborou um programa de visita domiciliar com o objetivo de orientar o cuidador de pacientes com ELA em casa, uma vez que a procura por um centro de reabilitação especializada fica mais difícil com o avançar da doença. A equipe era formada por médicos neurologistas, fisioterapeutas, coordenador clínico, serviço social e coordenador da Muscular Dystrophy Association. A visita era programada para uma tarde por mês, em que dois a três pacientes eram visitados por tarde. Os pacientes eram visitados a cada 4 - 6 meses.

O programa visou facilitar o acesso dos pacientes aos cuidados especializados em casa mantendo um "link" entre paciente e equipe multidisciplinar durante a evolução da doença. Benefícios relatados com este sistema incluem redução da hospitalização e melhora na qualidade de vida.

SIMPSON relatou que o sintoma de fadiga é reconhecido na população com ELA. Entretanto, a relação entre fadiga e a gravidade da doença é um sintoma ainda não muito bem caracterizado. O seu trabalho visou determinar a relação entre a fadiga na ELA e outras variáveis da doença e co-variáveis de sobrevivência. Estudo transversal comparando pacientes com



ELA e grupo controle. Para mensurar a fadiga foram utilizadas as escalas Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI), escala de depressão de Beck (BDI), escala de sonolência como a (Epworth Sleepiness Scale - ESS) e a escala de qualidade de vida como a MacGill Quality Life Scale. Outras variáveis como a Appel ALS Scale, CVF, disfunção do lobo frontal, comorbidade e uso de medicamentos foram analisados. Foram estudados 52 pacientes com ELA e 32 indivíduos normais (grupo controle). O estudo mostrou que a fadiga tem uma alta prevalência na população com ELA e sua presença independe da progressão e incapacidade da doença. ROSENFELD relatou que medicamentos espasmódicos orais como baclofen, dantrolene e tizanidine podem causar fadiga ou fraqueza muscular comprometendo o ganho na habilidade funcional. Pacientes (20) com intensa espasticidade foram medicados com baclofen via intratecal através de bomba implantada intra-abdominal, com dose inicial de 50 mcg/dia, com adequação progressiva da dose diária entre 75 mcg a 1450 mcg diária, observando-se diminuição da rigidez e/ou espasticidade em 90% dos pacientes por 3,3 meses, após 4 dias da implantação.

BASE DE DADOS

A elaboração de uma base de dados para pacientes com ELA, no Japão, foi criada para melhorar a qualidade dos cuidados com os mesmos. A base de dados foi aberta para todos os neurologistas no Japão. Os dados foram coletados em intervalos de 6 meses e divididos em: dados do paciente – informação demográfica, diagnóstico inicial, duração dos sintomas, intervenções, renda anual, estado de saúde, intervenção farmacológica, intervenção não farmacológica, auto-avaliação do paciente, satisfação com os cuidados médicos, questionário SF-36, escala ALSAQ-40; informações médicas – tempo de diagnóstico, critérios de diagnóstico, início dos sintomas, questionário ALSFRS-R, critérios WFN; informação do cuidador – informação demográfica, grau de parentesco com o paciente, ocupação, estado geral de saúde, fonte de pagamento do cuidador, estado psicológico do cuidador, questionário SF-36, escala ALSFRS-R. Esta base de dados propiciou envolvimento dos neurologistas na coleta de dados e nos cuidados dos pacientes com ELA.



CUIDADOS RESPIRATORÍOS

O uso precoce da VNI (ventilação não invasiva) em pacientes com ELA está associado com a melhora na qualidade de vida e sobrevida (LYALL, BOURKE). O American College of Chest Physicians Guidelines recomenda o início da VNI quando a CVF < 50% do predito.

Entretanto, a CVF na posição supina e a pressão inspiratória máxima (P_{Imax}) são considerados indicadores sensíveis de fraqueza do músculo diafragma e melhor preditor de sobrevida do que a CVF. Naqueles pacientes incapazes de realizar a CVF na posição supina devido à ortopnéia, a P_{Imax} é usada e considerada um indicador sensível de disfunção respiratória, para o início precoce da VNI naqueles pacientes com CVF superior a 50% (MILLER).

O estudo realizado por SIMPSON tinha como objetivo determinar a prevalência da disfunção diafragmática pela P_{Imax} em pacientes com ELA com CVF superior a 50% e 70%. Foram estudados 152 pacientes com diagnóstico definido ou provável de ELA. O estudo demonstrou que a CVF e a P_{Imax} se correlacionaram significativamente ($p < 0,001$; $r = 0,63$), contudo 61% dos pacientes com CVF > 70% tinham P_{Imax} < 60 cmH₂O. Para pacientes com CVF < 70%, 98% tinham P_{Imax} < 60 cmH₂O. Dos pacientes com CVF > 50%, 26% dos pacientes tinham P_{Imax} < 60 cmH₂O, entretanto aqueles com CVF < 50%, 93% tinham P_{Imax} < 60 cmH₂O. A P_{Imax} mostrou-se ser o indicador mais sensível de disfunção respiratória em pacientes com ELA, e pode ser usada como indicador para o início da VNI.

HARDIMAN relatou que a indicação da VNI para pacientes com ELA depende dos sintomas de hipoxemia, da avaliação respiratória através do SNIP (Sniff Nasal Inspiratory Pressure) e CVF, oximetria de pulso e gasometria arterial. O SNIP avalia o declínio da função respiratória e é superior a CVF como indicador de prognóstico. Quando o SNIP foi < 40 cmH₂O, à VNI deve ser iniciada. O uso da VNI menor que 4 h/dia não aumenta a sobrevida de pacientes com ELA.



Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP)

Segundo AMSTRONG (USA), a adesão à VNI depende da possibilidade de indicar a máscara de acordo com o estágio da doença e da necessidade de dessensibilizar a máscara, sendo que a dessensibilização pode durar de 4-6 semanas. Outros fatores importantes para adesão incluem uso do umidificador, remoção de secreção antes de colocar o respirador e controle da sialorréia. A monitorização mínima da VNI deve ser a cada três meses ou quando sintomas limitantes são relatados pelo paciente. A oximetria noturna tem grande importância na monitorização contínua da ventilação. Os cuidadores e a equipe multidisciplinar precisam ser treinados para a importância do uso da VNI. AMSTRONG relatou que mais estudos devem ser feitos para determinar a frequência da monitorização da VNI no paciente com ELA.

Segundo NIXON (UK), os fatores que interferem na tolerância do paciente à VNI são a secreção e boca seca. A remoção da secreção pode ser feita através do equipamento "Cough Assist" (auxiliar de tosse), que promove uma pressão positiva e negativa permitindo durante a pressão negativa a realização da tosse e eliminação da secreção.



Cough Assist



A remoção da secreção promove a reversão da atelectasia conforme fotos abaixo.



***Atelectasia
pré-Cough Assist***



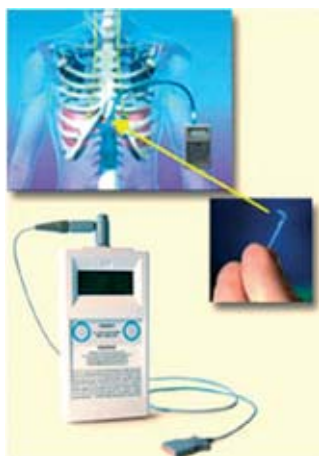
***Reversão da Atelectasia
pós-Cough Assist***

O aparelho é de fácil uso, podendo ser manipulado pelo próprio paciente ou pelo cuidador, desde que devidamente orientados pelo fisioterapeuta.

No Brasil, este equipamento passou a ser comercializado em 2004, porém nem todos os pacientes têm acesso a ele devido ao alto custo.

ONDERS estudou oito pacientes com ELA com CVF > 50% predito. Os pacientes foram submetidos ao mapeamento do diafragma para localizar o ponto motor do nervo frênico e 2 eletrodos foram implantados em cada hemi-cúpula diafragmática, conforme foto abaixo.

Duas semanas após a cirurgia, iniciou-se o condicionamento do diafragma com o DPS (Diaphragm Pacing System), com cinco sessões de 30 minutos/dia. Foi observado declínio mensal da CVF de 4,1% pré-implante para 1,4% pós-implante. O tempo de fala, massa muscular, sobrevida e da mobilidade do diafragma aumentaram com o DPS. O DPS permitiu melhorar o tempo de ventilação à noite, diminuir atelectasia do lobo posterior do pulmão e, subseqüentemente, diminuição de eventos de pneumonia.



Diaphragm Pacing System

A implantação cirúrgica de eletrodos para estimular diretamente o nervo frênico tem sido usada como alternativa para ventilação invasiva em pacientes com lesão medular. O uso deste procedimento não tem sido reportado em pacientes com DNM. ROSENFELD *et al* descreveram suas experiências com implantação cirúrgica de marcapasso no nervo frênico em três pacientes com ELA com significativo comprometimento respiratório. De três pacientes estudados, dois observaram significantes benefícios em 48 horas após a colocação do marcapasso.

A tolerância para o aumento do tempo com o marcapasso foi favorável e em ambos os pacientes beneficiados, houve significativa melhora na qualidade de vida e função respiratória. A CVF tinha caído drasticamente nos últimos dez meses que precederam ao implante em todos os pacientes.

Após o uso do marcapasso o declínio da CVF foi estabilizado, o uso do BiPAP diminuiu e a disposição aumentou muito. Pacientes implantados são capazes de aumentar o tempo fora do BiPAP e prolongar o tempo para o início da ventilação invasiva.

SURPRISE BOX

Dois importantes temas foram deixados para ser apresentados na última sessão, garantindo assim a presença maciça dos participantes. Estes



temas envolveram uma revisão sobre o papel potencial de antioxidantes no tratamento de doenças degenerativas e o uso de estimuladores elétricos do diafragma para o tratamento da disfunção respiratória de pacientes com ELA.

O professor Barry Halliwell, da Universidade de Cingapura, apresentou uma revisão sobre como a toxicidade por radicais livres está ligada à disfunção mitocondrial, acúmulo de proteínas intraneuronais e de ferro, excitotoxicidade e inflamação – todos mecanismos importantes na fisiopatologia da ELA. Os principais obstáculos ao uso de antioxidantes no tratamento de doenças degenerativas parecem ser o início de tratamento após o aparecimento dos sintomas, quando um processo irreversível de morte celular já se iniciara, e a grande variabilidade de comportamento *in vitro* de potenciais antioxidantes de acordo com o meio de cultura usado. Este último fator explica por que alguns fármacos com atividade antioxidante *in vitro* não a possuem *in vivo*.

Por último, foram apresentados dados de dois trabalhos independentes que envolviam estimulação elétrica do diafragma. No primeiro, foi usado um marcapasso de nervo frênico, que é um dispositivo comercialmente disponível para o tratamento de pacientes com lesão alta da coluna cervical e que estimula eletricamente o nervo. Este dispositivo foi testado em três pacientes com ELA, em estágio avançado, sendo que dois obtiveram resultados satisfatórios, com aumento dos períodos em que não necessitavam utilizar BiPAP e retardo do uso de ventilação mecânica invasiva.

O segundo trabalho utilizou um equipamento, ainda em estudos para aprovação pelo FDA, que estimula diretamente o músculo diafragmático em seu ponto motor. O aparelho foi conectado no diafragma dos pacientes (capacidade vital forçada de aproximadamente 50%) por via laparoscópica, no mesmo procedimento em que era colocada gastrostomia. Foram estudados 12 pacientes que, após o procedimento de implantação, submeteram-se a 5 sessões diárias de estimulação elétrica do diafragma. Observou-se uma alteração na curva de declínio respiratório, com uma projeção de retardo da necessidade de ventilação mecânica em aproximadamente 20 meses. Observou-se, ainda, aumento da espessura do diafragma medido por ecografia.



BIBLIOGRAFIA

Addington-Hall J. Palliative Care Beyond Cancer. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:34.

Allred PL, Simpson EP, Appel SH. House calls: multi-disciplinary outreach medicine for home bound ALS patient. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:46.

Armon C. Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2001;20:2–6.

Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003;61:171-7.

Bruijn LI, Miller TM, Cleveland DW. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:723–749.

Hayashi H. The long-term Communication strategy in patients with TPPV throughout the total course of ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:25-26.

Heath PR, Shaw PJ. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002;26:438–458.

Kasarskis EJ, Tandan R, Mitsumoto H, Simmons Z, Bromberg M, Matthews D, Mendiondo M, Kryscio R. Modelling Energy Expenditure in ALS: A prospective longitudinal study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:30.

Lyll RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with non-invasive ventilation. *Neurology* 2001;57:153-6.

Miller RG, Roseberg 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;52:1311-23.



O'Connor P, Miller R, Katz J. Compliance as it relates to specific elements in the practice parameters for PEG placement. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:31.

Onders RP, Schilz R, Katirji B, Elmo MJ, Ignagni A. Results of diaphragm pacing in ALS: decreasing the decline in respiratory failure and increasing diaphragm movement. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:65-66.

Rahbek, J, Marquardt J, Houman B. Intensive psychological rehabilitation in small family groups. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:20.

Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.

Rosenfeld J, King R, Blythe A, Lindblom S, Skipper E. Phrenic Nerve pacing to improve respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:67.

Simpson EP, Allred MP, Yen AA, Apple SH. Study of covariates of fatigue in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:46-47.

Simpson EP, Gonzalez M, Rosenfield DB, Pleitez Milvia, Appel, SH. The use of maximal inspiratory pressure (MIP) as an indicator for early initiation of NIPPV in ALS Patients. *VNI. Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:64.

Takahashi H. Pathological aspects of long-term survival in ALS patients on respirators. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:25.

Veldink JH, Maessen M, Van Der Wal G, Wokke JHJ, Van Den Berg LH. Factors determining euthanasia and physician-assisted suicide among patients with ALS in the Netherlands. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:34-35.

Yamaguchi TY, Ohbu SO, Saito MS, Ohashi YO, Moriwaka FM, Narita YN, Kuzuhara SK. ALS patient care database in Japan. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006 (Suppl 1);7:56.



MEMBROS FUNDADORES:

Dr. Acary Souza Bulle de Oliveira – SP
Dra. Adriana Dutra de Oliveira
– Ribeirão Preto – SP
Dr. Amilton Antunes Barreira
– Ribeirão Preto – SP
Dr. Dagoberto Callegaro – SP
Dra. Elza Dias Tosta – DF
Dra. Flávia Dietrich – SP
Dr. José Mauro Braz de Lima – RJ
Dr. Patrice Lebrum – SP
Dr. Vicente de Paulo Leitão
de Carvalho – CE

DIRETOR FUNDADOR:

Acary Souza Bulle Oliveira

DIRETORIA 2005 – 2007:

Abrahão Augusto Juviano Quadros
– Presidente
Roberto Dias Batista Pereira
– Vice-Presidente
Acary Souza Bulle Oliveira
– Diretor Secretário
Helga Cristina Almeida da Silva
– Diretora Científica
Marco Antonio Troccoli Chiaia
– Diretor Administrativo e Financeiro
Silvana Alves Scarance
– Diretora Jurídica

CONSELHO DELIBERATIVO 2005 – 2007:

Luiz Eugênio Araújo de Moraes Melo
– Presidente
Edgar José Gonçalves de Oliveira
– Vice-Presidente
Tatiana Mesquita e Silva
– Secretária
Rodrigo Mário Castanheira
– Conselheiro
Rubens Augustus da Costa e Castro
– Conselheiro

COORDENAÇÃO EXECUTIVA E SOCIAL:

Élica Fernandes

ASSISTÊNCIA SOCIAL:

Cecília Helena de Moura Campos

VOLUNTARIADO:

Maria Grazia Pagonone Percussi
– Fundadora
Maria Pasetti de Souza
– Fundadora
Leonilde Benvenuto Lapetina
– Fundadora
Alba de Souza Leal
Anna Maria Berger
Beth Salles
Cecilia Mangini
Célia M^a Pasetti de Souza de Mattos
Claudia Totolli
Daisy Tartucci
Edson Geraldo Benedito
Eneida Souza Bulle Oliveira
Elena de Mattos Barretto
Ina M^a A. da Rocha Moraes
Maria Alice Mattos
Maria Eugênia P. V. Nardy
Maria Helena de Rizo Pirani
Maria Lucia Sanches de Melo
Márcia Souza Bulle Oliveira
Meri Steinberg
Nádia Isabel Puosso Romanini
Nancy Godoy de Abreu
Regina Elena P. de Souza
Sérgio Kuzinsk e Leila
Sonia M^a S. A. P. Pasetti de Souza
Sonia Regina V. Pasetti de Souza
Sílvia Arantes
Sílvia Neubern
Sônia Andrade de Barros
Vera Lúcia Castanheira
Zildete Montiel
Yvonne Fortunato
Yara Baldin