



Esclerose Lateral Amiotrófica

Amyotrophic Lateral Sclerosis

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Filipe de Deus Tozani¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). **Revisão bibliográfica:** A ELA, também conhecida como doença do neurônio motor, é uma doença neurodegenerativa de rápida progressão caracterizada pela degeneração dos neurônios motores no cérebro e na medula espinhal, levando à atrofia e paralisia muscular. Sua incidência varia de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes ao ano. O diagnóstico de ELA baseia-se na história médica, exame físico, teste de eletrodiagnóstico e neuroimagem. Seus principais sinais e sintomas são: fraqueza progressiva, atrofia muscular, fasciculações, câibras musculares, espasticidade, disartria, disfagia, dispnéia e labilidade emocional. **Considerações finais:** A esclerose lateral amiotrófica é um distúrbio progressivo e fatal que ocasiona a degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. A doença possui uma sobrevida média de cerca de 3 anos após o início dos sintomas, na qual a morte é atribuída principalmente à insuficiência respiratória. Nesse sentido, o tratamento da ELA deve ser feito por uma equipe multidisciplinar que visa promover a melhora na qualidade de vida do paciente. O único medicamento aprovado para o tratamento é o Riluzol que tem um efeito pequeno, mas significativo, na sobrevida na ELA.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica, Neurologia, Genética.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). **Bibliographic review:** ALS, also known as motor neuron disease, is a rapidly progressive neurodegenerative disease characterized by the degeneration of motor neurons in the brain and spinal cord, leading to muscle atrophy and paralysis. Its incidence ranges from 1 to 3 cases per 100,000 inhabitants per year. The diagnosis of ALS is based on medical history, physical examination, electrodiagnostic testing and neuroimaging. Its main signs and symptoms are: progressive weakness, muscle atrophy, fasciculations, muscle cramps, spasticity, dysarthria, dysphagia, dyspnea and emotional lability. **Final considerations:** Amyotrophic lateral sclerosis is a progressive and fatal disorder that causes degeneration of upper and lower motor neurons. The disease has a median survival of about 3 years after the onset of symptoms, in which death is attributed mainly to respiratory failure. In this sense, the treatment of ALS should be carried out by a multidisciplinary team that aims to improve the patient's quality of life. The only drug approved for treatment is Riluzole, which has a small but significant effect on survival in ALS.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Neurology, Genetics.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). **Revisión bibliográfica:** La ELA, también conocida como enfermedad de la neurona motora, es una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva caracterizada por la degeneración de las neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal, lo que lleva a la atrofia muscular y parálisis. Su incidencia varía de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes por año. El diagnóstico de ELA se basa en la historia clínica, el examen físico, las pruebas de electrodiagnóstico y las neuroimágenes. Sus principales signos y síntomas son: debilidad progresiva, atrofia muscular, fasciculaciones, calambres musculares, espasticidad, disartria, disfagia, disnea y labilidad emocional. **Consideraciones finales:** La esclerosis lateral amiotrófica es un trastorno progresivo y fatal que causa la degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores. La enfermedad tiene una mediana de supervivencia de unos 3 años tras el inicio de los síntomas, en los que la muerte se atribuye principalmente a insuficiencia respiratoria. En este sentido, el tratamiento de la ELA debe ser realizado por un equipo multidisciplinar que tenga como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente. El único fármaco aprobado para el tratamiento es Riluzol, que tiene un efecto pequeño pero significativo sobre la supervivencia en la ELA.

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica, Neurología, Genética.

INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA), também conhecida como doença do neurônio motor, é uma doença neurodegenerativa de rápida progressão caracterizada pela degeneração dos neurônios motores no cérebro e na medula espinhal, levando à atrofia e paralisia muscular. Estudos populacionais recentes registraram uma prevalência de ELA de 4,1 a 8,4 por 100.000 pessoas (KATZEFF JS, et al., 2022; BATRA G, et al., 2019).

Cerca de 90% a 95% dos casos são esporádicos (sALS) e 5% a 10% são hereditários (fALS), que se deve a mutações em mais de 20 genes. Em sua apresentação clínica, fALS e sALS são indistinguíveis. A etiologia da ELA ainda é um mistério e a exata os mecanismos de sua patogênese ainda não foram identificados. Como outras doenças neurodegenerativas, é altamente multifatorial (AGNELLO L e CIACCIO M, 2022; SEVER B, et al., 2022).

Os mecanismos patológicos da doença incluem várias alterações celulares, começando com neuroinflamação e dano oxidativo, levando à disfunção mitocondrial, acúmulo de agregados proteicos intracelulares, comprometimento do transporte axonal, anormalidades do fator de crescimento e excitotoxicidade do glutamato (BATRA G, et al., 2019; AL-CHALABI A, et al., 2021). Seus principais sinais e sintomas são: fraqueza progressiva, atrofia muscular, fasciculações, câibras musculares, espasticidade, disartria, disfagia, dispnéia e labilidade emocional (LUCHESE KF e SILVEIRA IC, 2018).

O diagnóstico de ELA baseia-se na história médica, exame físico, teste de eletrodiagnóstico e neuroimagem. A fatalidade na esclerose lateral amiotrófica ocorre frequentemente dentro de 3 a 5 anos após o diagnóstico. A esclerose lateral amiotrófica ocorre mais comumente por volta dos 60 anos de idade, afetando mais homens do que mulheres (proporção de cerca de 1,6:1). Essa doença pode se apresentar na forma de perda de neurônios motores inferiores ou superiores ou ambos (D'AMICO E, et al., 2021; MASRORI P e VAN DAMME P, 2022).

Sintomas como disartria e dificuldade de deglutição também podem ocorrer, resultando em regurgitação e pneumonia por aspiração. No entanto, esta condição não afeta os neurônios motores que regulam o esfíncter e os músculos extraoculares, assim como os músculos, os neurônios autonômicos e sensoriais das vísceras (D'AMICO E, et al., 2021). A doença leva a uma necessidade crescente de cuidados; um papel importante nesse processo de cuidado é desempenhado pelos cuidadores informais (família, amigos e vizinhos) (WIT J, et al., 2018; AL-CHALABI A, et al., 2021).

A insuficiência respiratória ocorre na maioria dos pacientes dentro de 2 a 5 anos após o diagnóstico, como resultado do envolvimento dos músculos respiratórios. Embora a ELA seja considerada uma doença

motora, sabe-se que cerca de metade dos pacientes desenvolve um comprometimento cognitivo leve frontotemporal e até 25% desenvolve demência. Isso geralmente se manifesta na consciência reduzida do paciente sobre a doença ou em um distúrbio de linguagem (TYSNES OB, et al., 2021; KATZEFF JS, et al., 2022; BATRA G, et al., 2019; PAPA GFS, et al., 2018).

Nesse contexto, em decorrência de sua gravidade e progressão rápida é essencial o conhecimento acerca da ELA a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento multidisciplinar visando melhor qualidade de vida aos portadores da doença. O objetivo do estudo foi analisar as características da Esclerose Lateral Amiotrófica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A esclerose lateral amiotrófica ou doença de Lou Gehrig nos Estados Unidos, é a doença degenerativa do neurônio motor (NM) mais frequente, com incidência variando de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes ao ano e prevalência de 5,4 pacientes/100.000 habitantes em maiores de 18 anos. É um distúrbio neurodegenerativo progressivo que causa a degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. É a doença neurodegenerativa progressiva e fatal mais comum com início na idade adulta, caracterizada por degeneração do neurônio motor no córtex motor primário, tronco cerebral e medula espinhal e atrofia progressiva e fraqueza dos músculos esqueléticos. Esta ocorre em um padrão aleatório em todo o mundo, sendo os homens afetados com mais frequência do que as mulheres (TYSNES OB, et al., 2021; BOENTERT M, 2020; CATRO-RODRÍGUEZ E, et al., 2021; NOWICKA N, et al., 2019).

Os pacientes com ELA podem ser classificados em dois grupos: esporádicos, cerca de 90 a 95% dos casos, e familiares que representam os 5 a 10% restantes. Embora existam casos descritos a partir da segunda e terceira décadas de vida, a incidência máxima da doença situa-se entre os 50 e os 60 anos, sendo 60 anos para a forma esporádica e 50 anos para a familiar. Tem uma incidência mundial de cerca de 1 a 3 casos por 100.000 indivíduos e uma prevalência que varia de 4 a 7 casos por 100.000 indivíduos, com taxas uniformes em populações caucasianas e taxas mais baixas em populações africanas, asiáticas e hispânicas. O risco ao longo da vida para ELA é de 1:400 para mulheres e 1:300 para homens. Estudos demonstraram que após os 80 anos de idade a incidência de ELA diminui rapidamente (BOENTERT M, 2020; TYSNES OB, et al., 2021; RIANCHO J, et al., 2019; OGGIANO R, et al., 2021).

A expectativa média de vida após o diagnóstico é de dois anos, e aproximadamente 10% dos pacientes vivem mais de dez anos. De longe, a causa mais comum de morte é a insuficiência respiratória (TYSNES OB, et al., 2021; RIANCHO J, et al., 2019; SETHI PK e SETHI NK, 2018).

Patogênese

Uma infinidade de mecanismos moleculares e relacionados ao comportamento estão implicados na ocorrência de ELA, mas o evento causal permanece desconhecido. Em particular, os principais mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a degeneração do neurônio motor na ELA são estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, comprometimento do transporte axonal, excitotoxicidade, agregação de proteínas, estresse do retículo endoplasmático, neuroinflamação e processamento anormal de RNA (OGGIANO R, et al., 2021).

A assinatura neuropatológica da ELA é caracterizada pela perda da conexão neuromuscular, retração axonal e subsequente morte celular de UMNs e LMNs, cercada por astrogliose e microgliose, com inclusões positivas de ubiquitina sendo observadas em neurônios sobreviventes. TDP-43 é o principal componente dessas inclusões em mais de 95% dos pacientes com ELA. TDP-43 é uma proteína de ligação de RNA e DNA envolvida em vários processos, como transcrição, splicing, maturação de micro RNA, transporte de RNA e formação de grânulos de estresse. De acordo com suas funções nucleares e citoplasmáticas, o TDP-43 pode se deslocar entre o núcleo e o citoplasma, mas sua localização é principalmente nuclear. A localização incorreta no citoplasma, levando à depleção nuclear de TDP-43, juntamente com a agregação de proteínas citoplasmáticas, é uma característica da ELA (MASRORI P e VAN DAMME P, 2022).

Fatores genéticos

As formas familiares de ELA (fALS) representam 5 a 10% dos casos, geralmente apresentando herança autossômica dominante, sendo a mais frequente secundária a mutações no gene da superóxido dismutase 1 (SOD1) e uma expansão de repetição de hexanucleotídeo intrônico (GGGGCC) no segmento não codificante do gene 72 no cromossomo 9 (*C9orf72*) (RIANCHO J, et al., 2019; AMIN A, et al., 2020). Do ponto de vista clínico, as mutações SOD1 geralmente determinam o envolvimento prevalente dos membros inferiores sem alterações cognitivas (CAPPELLA M, et al., 2021). Atualmente, mais de 20 genes diferentes foram implicados na fALS, sALS ou ambas. Mutações em genes como TARDBP, FUS, OPTN, UBQLN2 e TBK1 também contribuem para o desenvolvimento desse distúrbio (NOWICKA N, et al., 2019; AMIN A, et al., 2020).

Fatores de risco

A idade avançada (entre 55 e 65 anos) é um fator de risco estabelecido, embora a fALS esteja geralmente relacionada a uma idade mais jovem de início. Sexo masculino, baixo índice de massa corpora, tabagismo e estresse físico são alguns fatores de risco para ELA (RALLI M, et al., 2019). Nos últimos anos, houve progresso na decifração de alguns dos fatores ambientais ligados ao desenvolvimento da forma esporádica da ELA. Evidências crescentes sugerem que uma série de fatores ambientais, como exposição a metais pesados, pesticidas, traumatismo craniano, campos eletromagnéticos, alto IMC e estado nutricional, β -N-metilamino-L-alanina (BMAA) e até atividade física (afetando jogadores de futebol profissional em particular) contribuem para o aparecimento da doença (BOENTERT M, 2020; SEVER B, et al., 2022).

Quadro clínico

A marca registrada da ELA é a fraqueza muscular progressiva, acompanhada de atrofia muscular, fasciculações, câibras musculares e lentidão dos movimentos com rigidez muscular. O início da fraqueza muscular na ELA é geralmente focal e geralmente se espalha para regiões adjacentes do corpo. Este padrão é compatível com a disseminação da patologia da doença dentro do sistema motor, com propagação neuroanatômica dentro dos segmentos da medula espinhal e do córtex motor (MASRORI P e VAN DAMME P, 2022; BRENT JR, et al., 2020). A maioria dos pacientes (cerca de 70%) apresenta ELA de início nos membros, cerca de 25% dos pacientes têm doença de início bulbar e o restante dos pacientes (5%) manifesta envolvimento respiratório ou início inicial do tronco (NOWICKA N, et al., 2019).

Os sintomas dependem de qual região neurológica ou nível motor é afetado. O início bulbar está associado ao neurônio motor superior e/ou inferior. Os pacientes apresentam disfagia (dificuldade para engolir) e disartria (fala arrastada). O envolvimento bulbar depende dos neurônios motores afetados. A paralisia bulbar (neurônio motor inferior) está associada a uma deficiência no movimento palatino com fraqueza, atrofia e fasciculação da língua. A paralisia pseudobulbar (neurônio motor superior) manifesta-se com mandíbula enrijecida, espasmos, disartria e labilidade emocional. Em cerca de um terço dos pacientes, pode haver acessos de riso ou choro descontrolados (referidos como afeto pseudobulbar) (CAPPELLA M, et al., 2021; MASRORI P e VAN DAMME P, 2022; AMADO DA e DAVIDSON BL, 2021). O início cervical está associado a sintomas nos membros superiores, bilaterais ou unilaterais, afetando os neurônios motores superiores e/ou inferiores. A fraqueza proximal apresenta problemas que afetam as atividades diárias do paciente, como lavar o cabelo, pentear-se, etc., e dificuldades com movimentos precisos, como pegar e manipular objetos pequenos. O início lombar está ligado a neurônios motores inferiores e os sintomas incluem fasciculações, atrofia e fraqueza (SEVER B, et al., 2022).

Existe um alto grau de variabilidade na idade de início, no local de início e na taxa de progressão da doença da ELA. A doença é implacavelmente progressiva na maioria dos pacientes, com uma sobrevivência média de cerca de 3 anos após o início dos sintomas, onde a morte é atribuída principalmente à insuficiência respiratória (MASRORI P e VAN DAMME P, 2022). A disfagia é um dos sintomas mais frequentes na ELA, uma vez que os núcleos motores do IX, X, XI e XII nervos cranianos e o trato corticobulbar sofrem degeneração progressiva, causando diminuição da força e atrofia dos músculos responsáveis pela deglutição (LUCHESE KF e SILVEIRA IC, 2018).

Os pacientes com ELA geralmente apresentam anormalidades metabólicas que aumentam a energia necessária para o funcionamento do corpo, mesmo que tenham mobilidade reduzida. Entre 25-68% de todos os pacientes com ELA apresentam o fenótipo hipermetabólico de aumento do gasto energético, especialmente em repouso, dependente em grande parte da taxa metabólica do músculo esquelético, que é abundante e altamente ativo (PAPE JA e GROSE JH, 2020; BRENT JR, et al., 2020).

Vários estudos investigaram as contribuições do metabolismo e degeneração do músculo esquelético para a progressão da ELA. A degeneração neuromuscular precoce ocorre na ELA antes da perda do neurônio motor e alterações na função mitocondrial são comuns em pacientes com ELA, incluindo dinâmica mitocondrial alterada (fragmentação) e agregação mitocondrial. Embora esteja claro que o hipermetabolismo e a degeneração do músculo esquelético coexistem com a degeneração do neurônio motor, a magnitude da contribuição do neurônio motor para a doença ainda está em debate. Além disso, a causa do hipermetabolismo é incerta. O que se sabe é que o hipermetabolismo do músculo esquelético combinado com a deterioração física, incluindo a incapacidade de engolir e alterações no apetite, pode levar a um ciclo vicioso de desnutrição e maior deterioração em pacientes com ELA (PAPE JA e GROSE JH, 2020; LUCHESI KF e SILVEIRA IC, 2018). Atualmente, é reconhecido um continuum clínico entre ELA e demência frontotemporal (FTD), com até 15% dos pacientes com ELA atingindo os critérios para FTD. Além disso, quase 50% dos pacientes com ELA apresentam algum comprometimento cognitivo, que se manifesta como disfunção comportamental ou disfunção executiva e de linguagem (CAPPELLA M, et al., 2021).

Diagnóstico

Até o momento, não há testes de diagnóstico para ELA. O diagnóstico clínico é, portanto, baseado na identificação da combinação dos sinais de acometimento do primeiro neurônio motor superior ou inferior na mesma região do corpo, seguida de evidências de envolvimento de outras regiões. Muitas vezes, há um longo atraso até que um diagnóstico definitivo seja alcançado, em parte devido ao início insidioso e progressivo dos sintomas. O tempo médio de idade para um diagnóstico definitivo de ELA é entre 8 e 15 meses. Embora rara, a presença de vários distúrbios que podem simular ELA requer uma avaliação diagnóstica completa para reduzir a probabilidade de um diagnóstico incorreto. A investigação diagnóstica inclui imagens estruturais, bem como investigações neurofisiológicas e laboratoriais (RALLI M, et al., 2019; GIBBONS C, et al., 2018).

Investigações neurofisiológicas de rotina de pacientes com ELA incluem estudos de condução nervosa, eletromiografia e estimulação magnética transcraniana. Estudos de condução nervosa são necessários para excluir distúrbios que mimetizam a ELA, como neuropatias motoras desmielinizantes. A eletromiografia desempenha um papel diagnóstico para a identificação da perda do neurônio motor inferior (GIBBONS C, et al., 2018; HULISZ D, 2018). No exame neurológico, uma combinação de sinais de envolvimento de neurônio motor superior e neurônio motor inferior é encontrada em pacientes com ELA clássica. Os sinais de envolvimento do neurônio motor inferior incluem fraqueza muscular, atrofia, fasciculações e redução do tônus muscular. Sinais de envolvimento do neurônio motor superior a serem observados incluem hiperreflexia (ou reflexos retidos nos músculos atrofizados), tônus muscular aumentado (especialmente nos flexores dos membros superiores e extensores dos membros inferiores) e lentidão dos movimentos (por exemplo, do movimento da língua) (MASRORI P e VAN DAMME P, 2022).

Tratamento

Em consequência de uma ameaça à vida, segundo Luchesi KF e Silveira IC (2018): *“os indivíduos com ELA devem ser cuidados desde o início, ou seja, desde o diagnóstico da doença, por uma equipe multidisciplinar que visa promover a sua qualidade de vida. Sempre que presente, o alívio do sofrimento multidimensional deve ser o foco primordial da equipe assistencial”*.

O único medicamento aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos para tratar a ELA é o riluzol, um antagonista do glutamato, que tem um efeito pequeno, mas significativo, na sobrevida na ELA. Riluzol 50 mg duas vezes ao dia tem efeitos antiglutamatérgicos e prolonga a sobrevida média do paciente em 3 a 6 meses. Os efeitos secundários mais comuns incluem náuseas, diarreia, fadiga, tonturas e problemas

hepáticos (MASRORI P e VAN DAMME P, 2022; CAPPELLA M, et al., 2021). A pedra angular do tratamento da doença para pacientes com ELA continua sendo o cuidado multidisciplinar, que tem um efeito positivo na satisfação e no resultado do paciente. Vários sintomas desconfortáveis da ELA podem ser controlados por opções de tratamento sintomático, incluindo intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Por exemplo, a espasticidade pode ser tratada com baclofeno, tizanidina, canabinóides e alongamento muscular, e a sialorréia pode ser tratada com medicamentos anticolinérgicos (amitriptilina, brometo de glicopirrônio e oxibutinina) e injeções de toxina botulínica nas glândulas salivares (RALLI M, et al., 2019; BRENT JR, et al., 2020).

As câibras musculares podem responder a suplementos de magnésio, sulfato de quinina, gabapentina ou carbamazepina. Em caso de labilidade emocional, podem ser utilizados inibidores seletivos da recaptação de serotonina, amitriptilina, benzodiazepínicos e bromidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina. Mudanças na dieta podem ajudar a melhorar a nutrição e um tubo de gastrostomia é uma opção se a ingestão calórica for insuficiente ou quando a deglutição se tornar perigosa. A terapia da fala é frequentemente necessária e a comunicação assistida (software personalizado) também pode ser utilizada. A ventilação não invasiva é o tratamento de prolongamento da vida preferido para a insuficiência respiratória. Em todos os estágios da doença, os desejos individuais do paciente devem ser levados em consideração e o planejamento antecipado dos cuidados deve ser iniciado precocemente (MASRORI P e VAN DAMME P, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esclerose lateral amiotrófica é um distúrbio progressivo e fatal que ocasiona a degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. A doença possui uma sobrevida média de cerca de 3 anos após o início dos sintomas, na qual a morte é atribuída principalmente à insuficiência respiratória. Nesse sentido, o tratamento da ELA deve ser feito por uma equipe multidisciplinar que visa promover a melhora na qualidade de vida do paciente. O único medicamento aprovado para o tratamento é o Riluzol que tem um efeito pequeno, mas significativo, na sobrevida na ELA.

REFERÊNCIAS

1. AGNELLO L e CIACCIO M. Molecular Research on Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(20): 12069.
2. AL-CHALABI A, et al. Clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis: analysis of Edaravone Study 19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021; 92(2): 165-171.
3. AMADO DA e DAVIDSON BL. Gene therapy for ALS: A review. *Mol Ther*, 2021; 29(12): 3345-3358.
4. AMIN A, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Autophagy: Dysfunction and Therapeutic Targeting. *Cells*, 2020; 9(11): 2413.
5. BATRA G, et al. Novel therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Indian J Pharmacol*, 2019; 51(6): 418-425.
6. BOENTERT M. Sleep and Sleep Disruption in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020; 20(7): 25.
7. BRENT JR, et al. ALS: Management Problems. *Neurol Clin*, 2020; 38(3): 565-575.
8. CAPPELLA M, et al. Beyond the Traditional Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis and The Future Impact of Gene Therapy. *J Neuromuscul Dis*, 2021; 8(1): 25-38.
9. CATRO-RODRÍGUEZ E, et al. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales*. *Aten Primaria*, 2021; 53(10): 102158.
10. D'AMICO E, et al. Metabolic Abnormalities, Dietary Risk Factors and Nutritional Management in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients*, 2021; 13(7): 2273.

11. GIBBONS C, et al. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 1(1): CD011005.
12. HULISZ D. Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *Am J Manag Care*, 2018; 24(15): 320-326.
13. KATZEFF JS, et al. Biomarker discovery and development for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2022; 145(5): 1598-1609.
14. LUCHESI KF e SILVEIRA IC. Palliative care, amyotrophic lateral sclerosis, and swallowing: a case study. *Codas*, 2018; 30(5): e20170215.
15. MASRORI P e VAN DAMME P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*, 2020; 27(10): 1918-1929.
16. NOWICKA N, et al. Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(11): 2616.
17. OGGIANO R, et al. An overview on amyotrophic lateral sclerosis and cadmium. *Neurol Sci*, 2021; 42(2): 531-537.
18. PAPA GFS, et al. Respiratory muscle testing in amyotrophic lateral sclerosis: a practical approach. *Minerva Med*, 2018; 109(6): 11-19.
19. PAPE JA e GROSE JH. The effects of diet and sex in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, 2020; 176(5): 301-315.
20. RALLI M, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Autoimmune Pathogenic Mechanisms, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Isr Med Assoc J*, 2019; 21(7): 438-443.
21. RIANCHO J, et al. Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*, 2019; 34(1): 27-37.
22. SETHI PK e SETHI NK. Sleep in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol India*, 2018; 66(3): 666.
23. SEVER B, et al. Comprehensive Research on Past and Future Therapeutic Strategies Devoted to Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(5): 2400.
24. TYSNES OB, et al. Ventilation of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2021; 141(8).
25. WIT J, et al. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Palliat Med*, 2018; 32(1): 231-245.