

Impacto do tratamento medicamentoso na voz, fala e deglutição de pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão sistemática

Impact of drug treatment on voice, speech, and swallowing in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review

Keila Maruze de França Albuquerque¹ , Leandro Pernambuco² , Leonardo Wanderley Lopes² 

RESUMO

Objetivos: Revisar sistematicamente a literatura sobre o impacto do tratamento medicamentoso nas funções de voz, fala e deglutição de indivíduos adultos com esclerose lateral amiotrófica esporádica, mensuradas por meio de escalas e seus respectivos escores, em relação ao grupo placebo. **Estratégia de pesquisa:** A busca foi realizada com base na estratégia PICO (problema/população/paciente; intervenção; comparação/controle; desfecho/outcome). As palavras-chave foram selecionadas a partir de consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao *Medical Subject Headings* (MeSH). Dois pesquisadores independentes fizeram busca na *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA), Cochrane, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science, em inglês, espanhol e português. **Crítérios de seleção:** Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, realizados em adultos, e excluídos artigos cujos desfechos estavam relacionados à autoavaliação e à qualidade de vida, teses, dissertações, apenas resumos disponíveis, estudos de caso, estudos experimentais, capítulos de livro, enciclopédias e comunicações breves. Os estudos foram avaliados por meio das ferramentas Robins II (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies II*) e GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). **Resultados:** dos 9824 artigos encontrados, 5 realizaram a intervenção medicamentosa e foram selecionados para análise. Observou-se ausência de estudos voltados para reabilitação das funções bulbares. A qualidade de evidência gerada variou de alto a baixo risco e o nível de evidência, de baixo a muito baixo. **Conclusão:** a maioria dos estudos demonstra que o tratamento medicamentoso atrasa a degeneração das funções bulbares, com relação ao placebo, embora tal achado não tenha sido observado nos escores de escalas que mensuram tais funções. Os estudos apresentam risco de vies de seleção e muito baixa/baixa qualidade metodológica, limitando a confiança nos achados.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica; Doença do neurônio motor; Voz; Fala; Deglutição

ABSTRACT

Purpose: To carry out a systematic review of the literature on the impact of drug treatment on the voice, speech, and swallowing functions of adult individuals with sporadic ALS, measured through scales and their respective scores, concerning the placebo group. **Research strategy:** The search strategy was created based on the PICO strategy. The keywords were selected from a consultation with the health sciences descriptors – DECS and the medical subject headings – MeSH. Two independent researchers searched ASHA, Cochrane, Lilacs, Pubmed, Scopus and Web of Science, in English, Spanish and Portuguese. **Selection criteria:** Randomized clinical trials, carried out on adults, were included, and articles with outcomes related to selfassessment and quality of life, theses, dissertations, abstracts only, case studies, experimental studies, book chapters, encyclopedia and brief communication were excluded. The studies were evaluated using the Robins II and Grade tool. **Results:** Of the 9824 articles found, 5 were selected for analysis and underwent drug intervention. It is noticed the absence of studies aimed at the rehabilitation of bulb functions. The quality of evidence generated varied from high to low risk and the level of evidence low and very low. **Conclusion:** Most studies show a delay in the degeneration of bulbar functions in relation to placebo, although this finding has not been observed in the scores of scales that measure such functions. Studies are at risk of selection bias and very low/low methodological quality makes the findings questionable.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis; Motor neuron disease; Voice; Speech; Swallowing

Trabalho realizado na Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa (PB), Brasil.

¹Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Fonoaudiologia, Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa (PB), Brasil.

²Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa (PB), Brasil.

Conflito de interesses: Não.

Contribuição dos autores: KMFA contribuiu com a coleta, análise e interpretação dos dados; LP contribuiu com a concepção, delineamento e interpretação dos dados e revisão do artigo; LWL contribuiu com a concepção, delineamento e interpretação dos dados, revisão do artigo e aprovação da versão final.

Financiamento: Nada a declarar.

Autor correspondente: Keila Maruze de França Albuquerque. E-mail: keilamaruze@hotmail.com

Recebido: Novembro 28, 2021; **Aceito:** Março 02, 2022

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, que acomete o corpo celular dos neurônios motores superiores (NMS), no córtex, e o corpo celular dos neurônios motores inferiores (NMI), no tronco encefálico e na medula espinhal. Embora seja uma doença rara, a ELA é o tipo mais comum das doenças do neurônio motor (DNM)⁽¹⁾. De maneira geral, a ELA pode ser classificada em esporádica, que corresponde a 90% dos casos, e pode afetar qualquer pessoa, independentemente do seu histórico familiar para a doença, e familiar, quando é transmitida de uma geração para outra, correspondendo a 10% dos casos⁽¹⁾.

A ELA se caracteriza pela paresia até a paralisia de todos os músculos do corpo⁽²⁾. A progressão da doença leva a alterações de voz e fala (disartrofonias), que estão presentes entre 80% e 95% das pessoas acometidas, e à alteração de deglutição (disfagia), que pode se manifestar em, praticamente, todas as pessoas diagnosticadas com ELA⁽³⁾.

A ELA não tem cura e, dessa forma, o tratamento é voltado para minimização dos sintomas, preconizando-se a atuação da equipe multidisciplinar. Entre as principais abordagens médicas para o manejo da doença, incluem-se a administração de medicamentos e/ou abordagens cirúrgicas, cujo objetivo é minimizar os sintomas e limitações impostos por essa condição de saúde. Embora as estratégias terapêuticas fonoaudiológicas sejam indicadas para o manejo da voz, da fala e de deglutição nos pacientes com ELA, os tratamentos medicamentoso e cirúrgico também podem causar impacto nas funções citadas^(4,5).

O tratamento fonoaudiológico voltado para a fala é baseado em exercícios para mobilidade das estruturas do sistema estomatognático (lábios, língua, mandíbula e véu palatino, por exemplo); coordenação fonorrespiratória, a fim de manter a fala compreensível e a comunicação oral ativa pelo maior tempo possível, considerando a apresentação clínica da doença no indivíduo⁽⁴⁾ e treinamento da velocidade de fala⁽⁴⁾. De maneira geral, os principais efeitos das estratégias da reabilitação fonoaudiológica da disartrofonias, nesses casos, incluem mudanças relacionadas à velocidade de fala, ao nível de pressão sonora (intensidade vocal), à ressonância (redução da nasalidade), ao escore de nasalância e à taxa de movimento sequencial⁽⁵⁾.

No que diz respeito à disfagia presente nos pacientes com ELA, as estratégias da reabilitação fonoaudiológica podem ser indiretas ou diretas. As estratégias indiretas têm o objetivo de aumentar a amplitude e força dos movimentos durante as fases da deglutição e são baseadas na estimulação tátil, térmica e gustativa (sensorial), além de exercícios miofuncionais envolvendo lábios, língua, bochechas e palato. As estratégias diretas se baseiam na oferta de alimentos com adaptação nas diversas texturas, viscosidades, volumes, sabor, temperatura e ritmo de oferta⁽⁶⁾.

Uma revisão sobre a eficácia dos exercícios para a deglutição nas doenças neuromusculares verificou que, de 12 estudos encontrados, apenas um referiu-se à ELA⁽⁷⁾. Nesse estudo⁽⁷⁾, foi utilizado o *Expiratory Muscle Strength Training* (EMST) e constatou-se a melhora das medidas de deglutição em pacientes com sintomas iniciais de ELA. O fato de apenas um artigo em pacientes com ELA ter sido encontrado demonstra a escassez de estudos relacionados à terapia fonoaudiológica com essa população e reforça a necessidade de desenvolvimento de novos ensaios clínicos para fundamentar a prática fonoaudiológica nesse contexto.

De acordo com levantamento da ASHA (*American Speech-Language-Hearing Association*), há evidência limitada quanto

aos efeitos de reabilitação fonoaudiológica nas funções de voz, fala e deglutição. De maneira geral, há um aumento da sobrevida, manutenção da integridade do neurônio motor e manutenção da função motora relacionada à voz, fala e deglutição, quando são realizados exercícios em intensidade de leve à moderada, com pacientes em estágio inicial da doença⁽⁸⁾. No entanto, a evidência externa disponível ainda é limitada, o que justifica a realização de novos estudos quanto à reabilitação fonoaudiológica de pacientes com ELA.

Em termos de tratamento cirúrgico, a miotomia do segmento faringoesofágico (SFE) pode ser uma possibilidade para os casos em que há hipertonias na musculatura envolvida nesse segmento, com comprometimento do mecanismo função de deglutição. Essa alteração repercute no transporte do bolo alimentar da faringe ao esôfago e pode levar à aspiração de alimentos, líquido e secreções⁽⁹⁾.

O tratamento farmacológico é uma das possibilidades de tratamento para pessoas com ELA. Tal abordagem tem por objetivo melhorar a sobrevida desses pacientes e auxiliar na manutenção das funções relacionadas à comunicação e alimentação, entre outras. O uso do medicamento riluzol, por exemplo, pode aumentar a sobrevida do paciente com ELA em até seis meses⁽¹⁰⁾, embora não sejam citadas na literatura repercussões diretas e positivas nas funções de voz, fala e deglutição⁽¹⁰⁾. Outro medicamento, o edaravone, mostrou-se eficaz para reduzir as limitações funcionais em pessoas que estão no início da doença⁽¹¹⁾. O nuexdeta apresentou efeito relacionado à melhora da função bulbar em pacientes com ELA, incluindo o efeito na autopercepção relacionada às funções de fala e deglutição⁽¹²⁾.

Desse modo, considerando a limitação no nível das evidências externas quanto ao efeito da reabilitação fonoaudiológica nas funções de voz, fala e deglutição em pacientes com ELA e o potencial efeito da abordagem medicamentosa nessas funções, a pergunta norteadora do presente estudo foi: "Será que as estratégias de tratamento medicamentoso em pacientes adultos com ELA esporádica, seja do tipo bulbar ou apendicular, geram resultados nas funções de voz, fala e deglutição, mensuradas por meio de escalas e seus respectivos escores, em relação ao grupo placebo?"

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura sobre o impacto do tratamento medicamentoso nas funções de voz, fala e deglutição de indivíduos adultos com ELA esporádica, mensuradas por meio de escalas e seus respectivos escores em relação ao grupo placebo. Considerando as limitações severas impostas pela ELA nas funções de comunicação e alimentação, a importância desta pesquisa está na verificação das estratégias de tratamento que podem proporcionar melhora nos aspectos funcionais da voz, fala e deglutição em pacientes com ELA, seja para indicar a necessidade de novos estudos, ou esclarecer quais são as melhores estratégias para manejo dessas funções.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Inicialmente, foi realizado um rastreamento na Biblioteca Cochrane, no *Register Clinical Trial* e na base Prospero sobre a existência de outras revisões sistemáticas relacionadas a essa temática específica. Uma vez que não foi encontrada nenhuma

outra revisão sistemática previamente realizada ou registrada, deu-se seguimento à pesquisa.

A estratégia de busca foi criada com base na estratégia PICO (população; intervenção; comparação; *outcome*). Entretanto, os termos relacionados ao *outcome* não foram inseridos na busca para não restringi-la. As palavras-chave foram selecionadas a partir de uma consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (<http://decs.bvs.br>) e ao *Medical Subject Headings* MeSH (<http://ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). Os descritores compostos foram delimitados com a colocação de aspas e as palavras-chave sinônimas foram alocadas entre parênteses, utilizando-se o operador booleano OR. O operador booleano AND foi utilizado para os termos sem associação.

De forma geral, os descritores incluíram os seguintes termos: P - “*amyotrophic lateral sclerosis*” OR “*charcot disease*” OR “*motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis*” OR “*Lou gehrig disease*” OR “*gehrigs disease*” OR “*ALS*”; AND I - “*speech therapies*” OR “*therapy, speech*” OR “*myofunctional therapy*” OR “*voice training*” OR “*myotherapy orofacial*” OR “*Dysphagia/therapy*” OR “*Dysphonia/therapy*” OR “*Dysarthria/therapy*” OR “*deglutition disorders/therapy*” OR “*voice disorders/therapy*” OR “*speech disorders/therapy*” OR “*drug therapy*” OR “*botulinum toxin*” OR “*velopharyngeal insufficiency/surgery*” OR “*pharyngeal muscles/surgery*” AND C - “*randomized controlled trial*” OR “*controlled clinical trial*” OR “*randomized controlled trials*” OR “*clinical trial*” OR “*clinical trials*” OR “*comparative study*” OR “*follow-up studies*” OR “*prospective studies*” OR “*control**” OR “*prospective**”.

Na sequência, foram definidas as bases de dados nas quais seriam realizadas as buscas, a saber: *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA), específica da Fonoaudiologia; *Cochrane*; *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via site PubMed, Elsevier Scopus e *Web of Science* (*Institute for Scientific Information Web of Knowledge*). Dessa forma, para atender às especificidades e condições de cada uma dessas bases, as estratégias de busca foram adaptadas.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os seguintes critérios foram considerados para inclusão dos artigos na presente revisão sistemática: artigos primários, de intervenção, randomizados, realizados com indivíduos adultos portadores de ELA; pesquisas que incluíssem estratégias de tratamento medicamentoso com efeitos relacionados aos parâmetros de voz, fala e deglutição, mensurados por meio de escalas com seus respectivos escores; artigos em inglês, espanhol e português; sem restrições quanto ao tempo de publicação.

Foram definidos os seguintes critérios para exclusão dos artigos: pesquisas com doenças associadas; outras doenças; artigos com desfechos relacionados à autoavaliação e à qualidade de vida em voz, fala e deglutição; resumo e artigo indisponível; apenas resumo disponível; resumos de conferências; estudos de caso/relato de caso estudos secundários; cartas, capítulos de livro, enciclopédia; artigo de opinião, técnicos; diretrizes, comunicação breve, teses, dissertações; estudos experimentais e estudos não randomizados; estudos que não avaliaram as funções bulbares, as escalas das funções bulbares, incluindo as escalas com escores totais ou escalas com escore indefinido.

Para a seleção dos artigos, foram recrutados dois fonoaudiólogos, revisores independentes, ligados ao laboratório da instituição de origem desta pesquisa. As buscas foram realizadas nas

plataformas citadas e exportadas para o *software* Zotero, no qual foi realizado o gerenciamento dos dados.

Os revisores fizeram a seleção dos artigos de forma independente, em duas etapas: 1) na primeira etapa, a leitura do título e do resumo dos estudos, excluindo-se aqueles que não atendessem aos critérios estabelecidos; 2) na segunda etapa, a leitura completa dos artigos, que foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Os resultados dos revisores foram comparados, e, em caso de divergência quanto à seleção do artigo, um terceiro revisor da mesma instituição avaliou o estudo, para obter a decisão final. O fluxograma relacionado à seleção dos artigos pode ser conferido na Figura 1.

Ao final da primeira fase, foram selecionados 9.824 artigos (Figura 1). Em seguida, foram excluídos 439 artigos duplicados, permanecendo 9.385 artigos para a etapa de análise do título e do resumo. Após a leitura do título e do resumo, 8.975 foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade definidos nesta pesquisa. Dessa forma, foram incluídos 410 artigos para a etapa seguinte. Na sequência, dos 410 artigos lidos na íntegra, apenas cinco cumpriram os critérios de elegibilidade e seguiram para a análise da qualidade metodológica.

Os dados relacionados aos artigos selecionados foram extraídos e inseridos em uma planilha Excel, para análise posterior. Foram obtidos dados referentes às características dos estudos (autor, ano, país de publicação, tipo de estudo), da amostra (tamanho, sexo, média da idade e tipo da ELA), da intervenção (fármaco, dose, administração, tempo de tratamento e seguimento), do desfecho (medida utilizada para avaliar as funções bulbares e resultado) e, por último, a conclusão do estudo.

ANÁLISE DOS DADOS

Nesta revisão sistemática, foram realizados dois tipos de análise: avaliação do risco de viés e avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados. Para a análise dos artigos, foram recrutados dois outros juizes independentes, fonoaudiólogos, inseridos em programas de pós-graduação *stricto sensu* da instituição de origem. As possíveis discordâncias entre os dois juizes foram resolvidas consultando-se um terceiro juiz.

Utilizou-se a Ferramenta de Avaliação do Risco de Viés para Ensaios Clínicos Randomizados Revisado pela Cochrane – Rob 2.0 – versão 2019, para a avaliação do risco de viés nos artigos selecionados. Sendo assim, foram avaliados sete domínios: viés de seleção, de performance, de detecção, de atrito, de relato, sequência geral de randomização e outros vieses, sendo classificados como de baixo risco, alto risco ou risco incerto.

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando-se o *software* *Review Manager*, versão 5.3. A qualidade das evidências dos desfechos foi avaliada por meio do sistema GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. O resultado obtido no sistema GRADE é classificado em quatro níveis, de acordo com a confiança na estimativa dos efeitos expostos⁽¹³⁾: alto, médio, baixo e muito baixo.

RESULTADOS

Foram analisados 5 estudos randomizados que avaliaram as funções bulbares, por meio de escalas *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised* (ALSFRSR) e Escala Plaitakis.

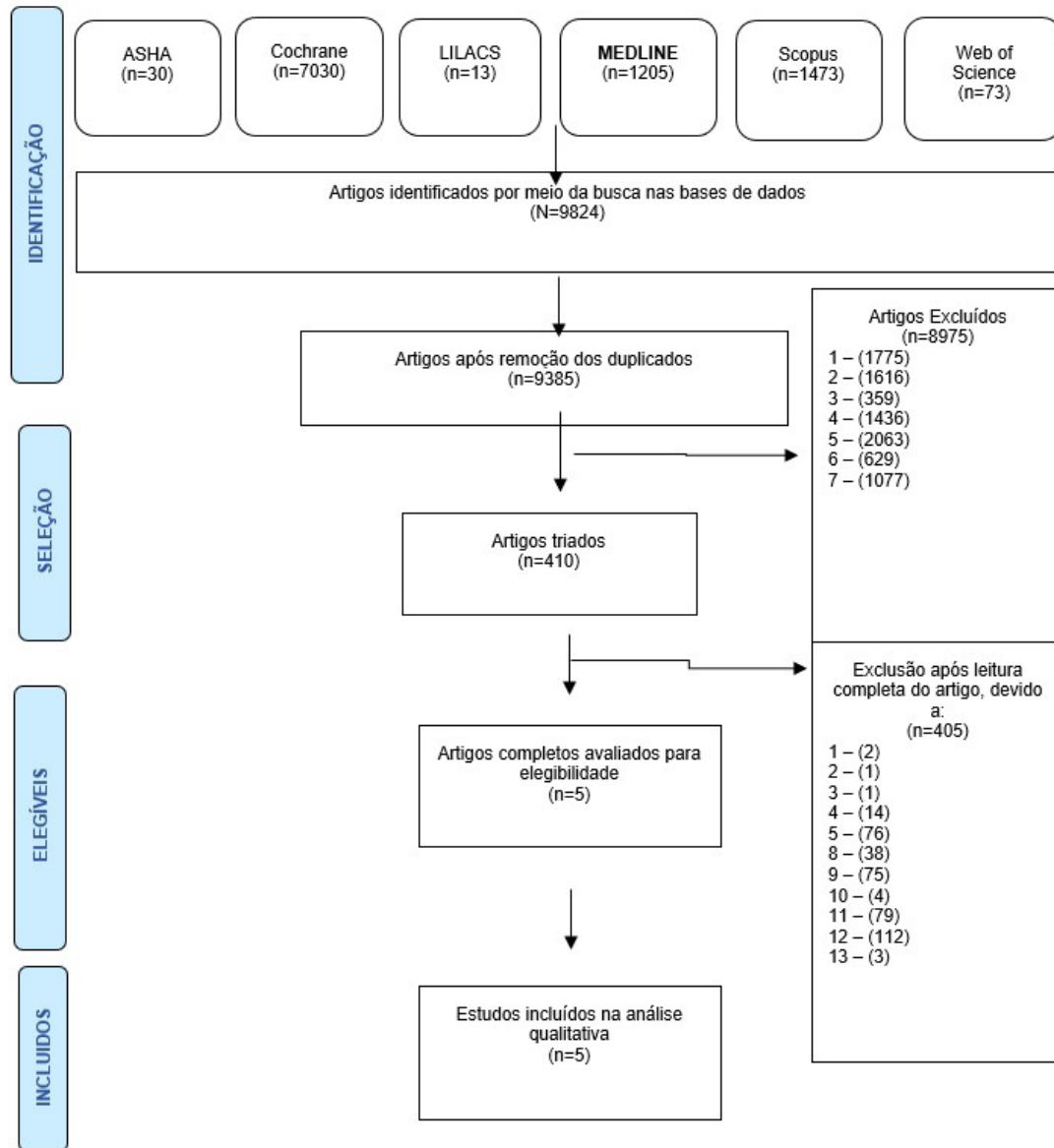


Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos

Legenda: n = número de artigos; (1) artigos com doenças associadas; (2) outras doenças; (3) com desfechos relacionados à autoavaliação e à qualidade de vida em voz, fala e deglutição; (4) resumo e artigo indisponíveis; (5) apenas resumo disponível; (6) resumos de conferências; (7) estudos de caso/relato de caso; (8) estudos secundários; (9) cartas, capítulos de livro, enciclopédia, artigo de opinião, técnicos, diretrizes, comunicação breve, teses, dissertações; (10) estudos experimentais realizados em animais; (11) não avaliou as funções bulbares; (12) escalas das funções bulbares com escores totais; (13) escala com escore indefinido

As publicações estiveram entre os anos de 1988 e 2018, com os autores nativos da América do Norte e Europa. Com relação ao delineamento, observou-se que todos os estudos foram duplos-cegos, 3 cruzados e apenas um multinacional. O tamanho de amostra nos estudos variou entre 10 e 867 participantes. As características dos estudos selecionados podem ser conferidas na Tabela 1.

No que se refere às características da amostra, em 4 dos 5 estudos analisados, houve predomínio do gênero feminino, com média de idade entre 48,5 e 62,07 anos. Houve mais pacientes com ELA apendicular, em relação à ELA bulbar.

Os fármacos utilizados para intervenção foram variados quanto ao tipo e à dosagem, sendo a maioria administrada em cápsulas. O período mais curto de administração dos medicamentos foi de 30 dias e o mais longo, 18 meses. As avaliações funcionais foram realizadas nos estágios iniciais,

intermediário e finais da administração dos medicamentos. A escala mais frequente foi a Plaitakis. Os tratamentos mostraram que a ação dos fármacos atrasa a piora das funções, porém sem diferença estatisticamente significativa. Embora sem significância estatística, observou-se uma tendência no escore da Escala Plaitakis e da escala ALSFRSR ao longo do tratamento, o que pode estar relacionado ao maior comprometimento na funcionalidade relacionada à voz, fala e deglutição.

Quanto ao risco de viés, observou-se que todos os estudos selecionados apresentaram baixo risco para os seguintes pontos: viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outros vieses. Para os domínios vieses de seleção (ocultação de alocação), a maioria dos estudos apresentaram risco incerto, exceto para um estudo, que foi risco baixo.

Tabela 1. Características dos estudos

Autor	Características dos estudos				Características da amostra				Características da intervenção				Características do desfecho			
	Ano	País	Tipo de estudo	Tamanho	Sexo Masc/Fem	Idade (média)	Tipo de ELA	Fármaco	Dose	Administração	Tempo de tratamento	Seguimento	Medidas de avaliação	Resultado	Conclusão	
Plaitakis et al. ⁽¹⁴⁾	1988	EUA	Randomizado, placebo controlado, duplo-cego	22	F = 10/1 - P = 9/2	F = 48,5 - P = 53,7		Aminoácidos de cadeia ramificada	3,0g L-leucine, 2,0g L-isoleucine, 1,6g L-valine	Pó ingerido 4 vezes por dia entre as refeições	1 ano	A amostra foi avaliada no mês 0, 3, 6, 9, 12	Escala bulbar de Plaitakis et al. ⁽¹⁴⁾	F-0 mês 12,5 escore; 3º mês -10; 6º mês -9; 9º mês -7; 12º mês -8; P-0 mês -13,2 escore; 3º mês -11; 6º mês -9; 9º mês -9; 12º mês -6 escore.	Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa	
Askmark et al. ⁽¹⁵⁾	1993	Suécia	Ensaio clínico duplo-cego cruzado 2ª fase ensaio clínico aberto	14	5/9	62,07	B (5) NMS (1) NMI (8)	Dextrometorfano	150 mg/dia/ 2ª fase 300 mg/dia	Comprimido 3 (30mg) + 1 (60mg) 4 x dia e 2ª fase 3 (60 mg) + 1 (120mg)	12 semanas; 2ª fase 3 e 6 meses	A amostra foi avaliada na semana 12, 16 e 28; 2ª fase 0, 16 e 28	Escala bulbar de Plaitakis et al. ⁽¹⁴⁾	N=10 concluíram o tratamento, 3 pct decréscimo no escore e 7 estáveis; 2ª fase -3 meses n=8, 6 meses n=6, com escres inalterados.	Não houve efeito nos parâmetros avaliados	
Ryberg et al. ⁽¹⁶⁾	2003	Reino Unido	Duplo-cego, placebo-controlado, cruzado	39	F = 15/5 - P = 9/10	F = 53,6 P = 59,2	F = 2(B) 18 (A) - P = 3 (B) 16 (A)	Lamotrigina	300mg/dia	Comprimido de 100mg ofertado 3x ao dia	16 semanas	A amostra foi avaliada na semana 0, 22 e 44	Escala bulbar de Plaitakis et al. ⁽¹⁴⁾	F 0,35 (n=17) - P 1,2 (n=13) valor de p 0,42 (0,017).	Não houve efeito nos parâmetros avaliados	
Meininger et al. ⁽¹⁷⁾	2004	França	Multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	867	F 1mg = 176/117 F 2mg = 185/103 P = 69 (B) 168/118	F 1mg = 55,5 F 2mg = 56,8 P = 55,2	F 1mg = 73 (B) 220 (A) - F 2mg = 69 (B) 219 (A)	Xaliproden	1 a 2 mg		18 meses/568 dias	A amostra foi avaliada no início e fim da pesquisa	Escala ALSFRSR sub deg	Reduziu 25%, P = 0,013 e 17%, P > 0,087 para 1 mg e 2 mg.	Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa	
Green et al. ⁽¹⁸⁾	2018	EUA	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, cruzado	10	7/3	57,5	(B) 5 (A)	Dextrometorfano/ Quinidina	20 a 10 mg	30 dias para o tratamento ativo e placebo	A amostra foi avaliada no início e final do tratamento	30 dias para tratamento ativo e placebo.	Escala ALSFRSR sub fala	Fase ativa: Pré-ito 2,20 Pós-ito 2,40 valor de p 0,50; Placebo: Pré-ito 2,50 Pós-ito 2,3 valor de p 0,50	Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa	

Legenda: ELA = esclerose lateral amiotrófica; F = feminino; Masc. = masculino; P = placebo; B = bulbar; NMS = neurônio motor superior; NMI = neurônio motor inferior; A = apendicular; ALSFRSR = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised; sub = subescala; deg = deglutição; Pré-ito = pré-tratamento; Pós-ito = pós-tratamento; n = número de sujeitos; g L = gramas por litro; mg = miligramas; pct = paciente

Tabela 2. Sumário dos achados a partir da aplicação do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

Desfecho	Limitações metodológicas (risco de viés)	Inconsistência (heterogeneidade)	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade metodológica
Escala bulbar Plaitakis et al. ⁽¹⁴⁾	Rebaixa um nível (risco incerto a alto de viés de seleção)	Rebaixa um nível (tempo de tratamento diferente entre os estudos)	Rebaixa um nível (intervenção com medicação diferente entre os estudos)	Dois não encontraram diferença estatística entre os grupos		Baixo
ALSFRSR	Rebaixa um nível (risco incerto de viés de seleção)	Rebaixa um nível (tempo de acompanhamento diferente entre os estudos)	Rebaixa um nível (intervenção com medicação diferente entre os estudos)	Rebaixa um nível (subescala de fala e deglutição foram avaliadas em apenas um estudo)		Muito baixo

Legenda: ALSFRSR = *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised*

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Askmark H et al, 1993	?	?	+	+	+	+	+
Green JR et al, 2018	?	?	+	+	+	+	+
Meininger V et al, 2004	+	+	+	+	+	+	+
Plaitakis A et al., 1988	+	?	+	+	+	+	+
Ryberg H et al, 2003	?	?	+	+	+	+	+

Figura 2. *Cochrane Risk of Bias Tool* para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão. Símbolo verde representa risco baixo, símbolo amarelo representa risco incerto e o vermelho, alto risco

No domínio sequência geral de randomização, o alto risco de viés foi identificado em apenas um estudo (Figura 2).

A qualidade de evidência foi avaliada pelo sistema GRADE e variou de baixa a muito baixa, conforme pode ser verificado na Tabela 2.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática analisou o impacto do tratamento medicamentoso nas funções de voz, fala e deglutição de

indivíduos adultos com ELA esporádica, mensuradas por meio de escalas e seus respectivos escores, em relação ao grupo placebo. Considerando os critérios de elegibilidade do estudo, apenas cinco artigos foram incluídos e analisados.

Os estudos selecionados tinham metodologia apropriada para as pesquisas de intervenção, incluindo: ensaios clínicos; estudos longitudinais (para investigar a eficácia dos fármacos para determinado objetivo); controlados (nos quais grupos formados são os mais homogêneos possíveis e comparados um ao outro, neste caso, o placebo); duplos-cegos (em que os participantes e investigadores não sabem em qual grupo estão inseridos) e randomizados, com o intuito de evitar vieses, já que os participantes são sorteados para participarem dos grupos em um processo de randomização.

Com relação às características da amostra, observou-se grande variabilidade no tamanho amostral, com uma variação de 10 até 867 participantes. O quantitativo mínimo encontrado em quatro dos cinco estudos, explica-se pelo fato de a ELA ser uma doença rara e de rápida progressão, o que pode limitar o seguimento do paciente em um estudo de intervenção. O estudo com 867 participantes foi multicêntrico, o que justifica a amostra mais expressiva para uma doença considerada rara.

A média de idade da amostra dos estudos selecionados variou entre 48 e 62 anos, com predomínio de participantes do gênero masculino^(19,20), principalmente quando os sintomas se iniciavam nos membros e na musculatura respiratória⁽²¹⁾. O fato de o gênero masculino ser mais comum pode ser justificado em razão de a ELA ser caracterizada por um dimorfismo sexual⁽²²⁾. A proporção entre homens e mulheres vem diminuindo no decorrer dos anos, possivelmente devido à exposição das mulheres aos agentes causadores da ELA, como, por exemplo, o cigarro⁽²³⁾. A atividade física exaustiva parece estar mais relacionada ao sexo masculino⁽²⁴⁾ e os hormônios femininos podem ter fatores protetores com relação à doença⁽²⁵⁾.

Como notado nas características da intervenção dos estudos selecionados, há mais de 30 anos pesquisas com fármacos para ELA vêm sendo realizadas. Quatro^(14-16,18) dos cinco estudos analisados, usaram como medicamento teste aqueles que incluem como efeito esperado a redução da excitotoxicidade do glutamato. Um dos estudos utilizou como princípio o efeito neutrófico e neuroprotetor para manutenção da inervação da musculatura esquelética⁽¹⁷⁾. De forma mais específica, uma das pesquisas com fármacos refere que seu uso proporciona melhora nas funções bulbares envolvidas com a fala e a deglutição⁽¹⁸⁾, além da melhora na funcionalidade global do paciente com ELA⁽¹⁷⁾.

Dentre os estudos selecionados, nenhum dos medicamentos foi indicado como tratamento padrão para minimizar os sintomas da doença. O riluzol é o fármaco recomendado mundialmente para o manejo dos sintomas da doença, com o objetivo principal de aumentar a sobrevida dos pacientes⁽²⁶⁾. O edaravone, liberado em países como Estados Unidos e Japão, tem postergado a piora da doença, conforme verificado em estudos que utilizaram a ALSFRS-R para mensuração do desfecho⁽²⁷⁾. Na presente pesquisa, nenhum desses dois fármacos (riluzol e edaravone) foi utilizado nos estudos selecionados. Provavelmente, isso ocorreu porque os estudos com o riluzol e edaravone preconizaram a melhora da funcionalidade dos pacientes com ELA de forma generalizada, sem a inclusão de parâmetros específicos relacionados às funções de voz, fala e deglutição.

Nas pesquisas incluídas nesta revisão, a dose administrada foi bastante variada, bem como o tempo de tratamento. Não houve consenso entre os estudos quanto à dosagem e tempo de tratamento, o que dificulta a comparação das intervenções quanto à eficácia nas funções pesquisadas. Nesse sentido, uma revisão sistemática publicada na Cochrane⁽²⁸⁾ concluiu que não há evidência quanto ao tratamento sintomático na ELA.

Esse resultado⁽²⁸⁾ não está necessariamente relacionado à falta de evidência em si, mas à insuficiência do poder estatístico relativo à dosagem e tempo de tratamento, assim como à inclusão de medidas para verificação do desfecho sem sensibilidade para o público e aos critérios de seleção dos participantes. Considerando que a ELA é uma doença rara e a população é heterogênea no que se refere à manifestação e severidade dos sintomas, isso dificulta a formação de grupos homogêneos para a realização de pesquisas e reflete nos resultados estatísticos⁽²⁸⁾.

Na presente pesquisa, a Escala Plaitakis foi utilizada em três estudos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ e a escala ALSFRS-R, em dois estudos^(17,18). Essas duas escalas incluem itens ou domínios específicos para averiguar as funções relacionadas direta ou indiretamente à voz, fala e deglutição.

O domínio bulbar da Escala Plaitakis se baseia na avaliação dos movimentos da face, da língua, do palato, além de aspectos relacionados propriamente à fala e à deglutição. O escore total da Escala Plaitakis varia de 0, quando há comprometimento severo, a 15, quando todos os itens da escala são avaliados dentro da normalidade⁽¹⁴⁾. A escala ALSFRS-R é uma das mais utilizadas na avaliação clínica de pacientes com ELA e nas pesquisas, uma vez que tem fácil aplicação e interpretação. A ALSFRS-R possui um domínio bulbar que avalia a fala, a deglutição e a salivação de pacientes com ELA⁽²⁹⁾. O escore total da escala ALSFRS-R varia de 4 (pior função) a 40 (normal). Dessa forma, em ambas as escalas, a diminuição do escore está relacionada ao maior comprometimento na funcionalidade. Embora não tenha sido encontrada significância estatística nos cinco estudos selecionados, houve uma tendência à estabilidade ou redução no escore das escalas Plaitakis e ALSFRS-R ao longo do tratamento medicamentoso, o que implicaria maior comprometimento da funcionalidade.

As escalas citadas têm grande potencial clínico e de pesquisa relacionadas às funções de fala e deglutição. No entanto, muitos estudos referem apenas o escore total e não fazem menção aos valores dos escores nos domínios relativos a tais funções. Tal fato limita a análise dos efeitos da intervenção sobre aspectos específicos da voz, fala e deglutição na população investigada.

Em três estudos^(14,17,18) observou-se piora mais lenta das funções de fala e deglutição com o uso dos fármacos, quando comparados ao placebo. Dois outros estudos^(15,16) não encontraram

efeito nas funções investigadas com o uso das medicações, dados esses que podem estar relacionados ao número de participantes de alguns estudos, ao uso das escalas que avaliam dados mais gerais sobre as funções, ou à característica evolutiva da doença.

Os desfechos verificados nas escalas obtiveram qualidade metodológica baixa para a Escala Plaitakis e muito baixa para a escala ALSFRS-R. O desfecho baixo indica confiança limitada no efeito e o muito baixo sugere confiança muito limitada, com importante grau de incerteza ou imprecisão nos achados. Sendo assim, embora os estudos investigados tenham reportado efeitos nas funções de voz, fala e deglutição (mensurados a partir de escalas e seus respectivos escores) deve-se considerar que não houve diferença estatisticamente significativa, o que reduz a confiança nas estimativas apontadas nas conclusões dos estudos quanto a tais efeitos^(13,30).

O resultado obtido com a análise do sistema GRADE reforça a importância do adequado planejamento do delineamento de pesquisa e da publicação de todas as informações relevantes (como os escores totais e de domínios específicos) que possibilitem a realização de revisões sistemáticas com metanálise e o desenvolvimento de recomendações referentes ao manejo dos sintomas relacionados à voz, fala e deglutição de pacientes com ELA.

Na avaliação do risco de viés, observou-se risco incerto para a maioria dos estudos no viés de seleção, sendo um dos estudos⁽¹⁴⁾ apresentado com alto risco de viés. Esses dados demonstram que os erros mais frequentes nos estudos investigados estão relacionados à seleção da amostra, ao processo de geração de sequência de randomização e à ocultação de alocação dos participantes, o que pode levar a resultados equivocados. O fato de a ELA ser uma doença considerada rara pode influenciar o tamanho da amostra reduzido, o que também favorece a ocorrência do viés de seleção.

A geração da sequência de alocação é o procedimento comumente utilizado para randomizar os grupos que receberão tratamento ou placebo (ou diferentes tratamentos), em um ensaio clínico. A ocultação de alocação é uma estratégia utilizada para ocultar dos participantes a sequência de alocação dos grupos que recebem diferentes intervenções, sejam os participantes voluntários, administradores da intervenção ou pesquisadores. Essas duas técnicas visam evitar o viés de seleção, que consiste em um erro sistemático na criação dos grupos de intervenção, o que pode influenciar os resultados do estudo.

Um fato a ser destacado é que a intenção inicial deste estudo de revisão sistemática era incluir as diferentes estratégias (reabilitação fonoaudiológica, tratamento medicamentoso e intervenção cirúrgica) para manejo das alterações de voz, fala e deglutição em pacientes com ELA esporádica. No entanto, não foi encontrado nenhum estudo que cumprisse os critérios de elegibilidade definidos nesta pesquisa. Tal achado justifica a necessidade de realização de pesquisas com essa temática, para produção de evidência externa (baseada em dados empíricos e método robusto), capaz de nortear a prática fonoaudiológica e o desenvolvimento de recomendações.

Nesta pesquisa, optou-se por mensurar os resultados relacionados à voz, fala e deglutição por meio de escalas amplamente utilizadas na área para avaliação de indivíduos com ELA. Sendo assim, esse critério pode justificar a exclusão dos estudos cuja intervenção principal era a reabilitação fonoaudiológica, uma vez que existem medidas mais específicas, propriamente ditas, para monitorar os efeitos da intervenção fonoaudiológica. Por outro lado, a inclusão de escalas, como a ALSFRS-R, em

estudos com foco na reabilitação fonoaudiológica permitiria a comparação da intervenção fonoaudiológica a outros tipos de intervenção e seus respectivos efeitos nas funções de voz, fala e deglutição.

A realização de um ensaio clínico no campo da reabilitação é um grande desafio, visto que a etiologia é multifatorial, as manifestações clínicas são multidimensionais e variam ao longo de um espectro de severidade, além de sofrer a influência de fatores, como idade e ambiente, o que torna difícil o controle de variáveis. Por sua vez, a ELA é uma doença heterogênea e, de forma geral, de rápida evolução, o que dificulta a formação de um grupo com características homogêneas e um tamanho de amostra representativo, que possibilitem garantir a validade externa do estudo.

Tradicionalmente, o manejo das limitações funcionais nos pacientes com ELA envolve uma abordagem multidisciplinar, o que inclui, principalmente, o tratamento medicamentoso e a reabilitação. O tratamento medicamentoso é sintomático e pode ser adjuvante no manejo dos sintomas do paciente com ELA. Por sua vez, a reabilitação tem o objetivo de manter ativas as funções de comunicação e alimentação do paciente, melhorando a sua qualidade de vida e participação na sociedade, uma vez que ele poderá se comunicar por mais tempo e se alimentar de forma segura e eficaz.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos demonstra que o tratamento medicamentoso atrasa a degeneração nas funções bulbares do grupo experimental, em relação ao grupo placebo, embora tal achado não tenha sido observado nos escores de escalas que mensuram indiretamente tais funções. No entanto, os estudos apresentam risco de viés de seleção e muito baixa/baixa qualidade metodológica, limitando a confiança nos achados.

REFERÊNCIAS

- Chieia MA, Oliveira ASB, Silva HCA, Gabbai AA. Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):837-42. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000600002>. PMID:21243238.
- Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377(2):162-72. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1603471>. PMID:28700839.
- Makkonen T, Ruottinen H, Puhto R, Helminen M, Palmio J. Speech deterioration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) after manifestation of bulbar symptoms. *Int J Lang Commun Disord*. 2018;53(2):385-92. <http://dx.doi.org/10.1111/1460-6984.12357>. PMID:29159848.
- Sancho PO, Boisson D. What are management practices for speech therapy in amyotrophic lateral sclerosis? *Rev Neurol*. 2006;162(2):273-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0035-3787\(06\)75199-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0035-3787(06)75199-2).
- Alfawaress FS, Bibars AR, Hamasha A, Maaith EA. Outcomes of palatal lift prosthesis on dysarthric speech. *J Craniofac Surg*. 2017;28(1):30-5. <http://dx.doi.org/10.1097/SCS.0000000000003167>. PMID:27831974.
- Borges MSD, Mangilli LD, Ferreira MC, Celeste LC. Apresentação de um protocolo assistencial para pacientes com distúrbios da deglutição. *CoDAS*. 2017;29(5):e20160222. <http://dx.doi.org/10.1590/2317-1782/20172016222>. PMID:29091113.
- Troche MS, Mishra A. Swallowing exercises in patients with neurodegenerative disease: what is the current evidence? *Perspect ASHA Spec Interest Groups*. 2017;2(13):13-20. <http://dx.doi.org/10.1044/persp2.SIG13.13>.
- Plowman EK. Is there a role for exercise in the management of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis? *J Speech Lang Hear Res*. 2015 Ago 1;58(4):1151-66. http://dx.doi.org/10.1044/2015_JSLHR-S-14-0270. PMID:26091205.
- Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. Balloon dilation in sporadic inclusion body myositis patients with Dysphagia. *Clin Med Insights Case Rep*. 2013;6:1-7. <http://dx.doi.org/10.4137/CCR.S10200>. PMID:23362370.
- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3(3):CD001447. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001447.pub3>. PMID:22419278.
- Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):505-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30115-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30115-1). PMID:28522181.
- Smith R, Pioro E, Myers K, Sirdofsky M, Goslin K, Meekins G, et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the nuedexta treatment trial. *Neurotherapeutics*. 2017 Jul;14(3):762-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0508-5>. PMID:28070747.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 107 p.
- Plaitakis A, Mandeli J, Smith J, Yahr MD. Pilot trial of branched-chain aminoacids in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 1988;1(8593):1015-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91841-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91841-7). PMID:2896868.
- Askmark H, Aquilonius SM, Gillberg PG, Liedholm LJ, Stålberg E, Wuopio R. A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Feb;56(2):197-200. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.56.2.197>. PMID:8437010.
- 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 Jul;108(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00111.x>. PMID:12807386.
- Meininger V, Bensimon G, Bradley WR, Brooks B, Douillet P, Eisen AA, 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 Jun;5(2):107-17. <http://dx.doi.org/10.1080/14660820410019602>. PMID:15204012.
- Green JR, Allison KM, Cordella C, Richburg BD, Pattee GL, Berry JD, et al. Additional evidence for a therapeutic effect of dextromethorphan/quinidine on bulbar motor function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a quantitative speech analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2849-56. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13745>. PMID:30152872.
- Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:181-93. PMID:25709501.
- Edge R, Mills R, Tennant A, Diggie PJ, Young CA. Do pain, anxiety and depression influence quality of life for people with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease? A national study reconciling

- previous conflicting literature. *J Neurol*. 2020;267(3):607-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09615-3>. PMID:31696295.
21. Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, D'ovidio F, Vasta R, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology*. 2020;94(8):e802-10. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000008869>. PMID:31907290.
 22. Pape JA, Grose JH. The effects of diet and sex in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol*. 2020;176(5):301-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2019.09.008>. PMID:32147204.
 23. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17071. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>. PMID:28980624.
 24. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol*. 2014;75(2):287-97. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24096>. PMID:24382602.
 25. Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010 Oct;11(5):439-42. <http://dx.doi.org/10.3109/17482961003610853>. PMID:20225930.
 26. Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2017;7:61-70. <http://dx.doi.org/10.2147/DNND.S135748>. PMID:30050378.
 27. Heiman-Patterson T, Perdrizet J, Prosser B, Agnese W, Apple S. Real-world evidence of Radicava (edaravone) for amyotrophic lateral sclerosis from a national infusion center database in the United States. *Neurology*. 2020;94(15, Suppl.):787.
 28. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD011776. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011776.pub2>. PMID:28072907.
 29. Lee M, McCambridge A. Clinimetrics: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised (ALSFERS-R). *J Physiother*. 2018;64(4):269-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2018.07.005>. PMID:30193742.
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 72 p.