



PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM FONOAUDIOLOGIA
UFPB/UFRN/UNCISAL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**RESULTADO DAS ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO NOS PARÂMETROS DE
VOZ, FALA E DEGLUTIÇÃO EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Linha de pesquisa: voz e funções orofaciais: aspectos funcionais e fundamentais para
reabilitação

JOÃO PESSOA

2021



PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM FONOAUDIOLOGIA
UFPB/UFRN/UNCISAL

KEILA MARUZE DE FRANÇA ALBUQUERQUE

RESULTADO DAS ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO NOS PARÂMETROS DE
VOZ, FALA E DEGLUTIÇÃO EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Versão final da Dissertação apresentada ao Programa Associado de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN e Universidade Estadual de Ciências da Saúde - UNCISAL, como requisito obrigatório para obtenção do grau de Mestre em Fonoaudiologia, sob orientação do Prof. Dr. Leonardo Wanderley Lopes e coorientação do Prof. Dr. Leandro de Araújo Pernambuco.

Linha de concentração: aspectos funcionais e reabilitação em Fonoaudiologia

Linha de pesquisa: voz e funções orofaciais: aspectos funcionais e fundamentais para reabilitação

JOÃO PESSOA

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo na publicação Seção de Catalogação e Classificação

A345r Albuquerque, Keila Maruze de França.

Resultado das estratégias de intervenção nos parâmetros de voz, fala e deglutição em pacientes com esclerose lateral amiotrófica : revisão sistemática / Keila Maruze de França Albuquerque. - João Pessoa, 2021.
55 f. : il.

Orientação: Leonardo Wanderley Lopes.

Coorientação: Leandro de Araújo Pernambuco.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Esclerose lateral amiotrófica (ELA). 2. Doença do neurônio motor. 3. Voz. 4. Fala. 5. Deglutição. I. Lopes, Leonardo Wanderley. II. Pernambuco, Leandro de Araújo. III. Título.

UFPB/BC

CDU 616-004(043)



PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM FONOAUDIOLOGIA - UFPB/UFRN/UNCISAL

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
ALAGOAS
PROGRAMA ASSOCIADO DE POS-GRADUAÇÃO EM
FONOAUDIOLOGIA**

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aos 23 dias do mês de fevereiro de 2021 (23/02/2021), às 13:30 horas, realizou-se na plataforma de videoconferência Zoom, por meio do *link* <https://us02web.zoom.us/j/89080746504?pwd=WVZwNUV0am51MDZGZGg4M3Y0VU1CUT09> a sessão pública de defesa de dissertação intitulada "**Resultado das estratégias fonoaudiológicas e não fonoaudiológicas nos parâmetros de voz, fala e deglutição em pacientes com ELA: revisão sistemática**", apresentada pela mestrande **KEILA MARUZE DE FRANÇA ALBUQUERQUE**, que concluiu os créditos para obtenção do título de MESTRE EM FONOAUDIOLOGIA, área de concentração Aspectos Funcionais e Reabilitação em Fonoaudiologia, segundo encaminhamento do Prof. Dr. Leandro de Araújo Pernambuco, Coordenador do Programa Associado de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da UFPB/UFRN/UNCISAL e segundo registros constantes nos arquivos da Secretaria da Coordenação do Programa. O Prof. Dr. Leonardo Wanderley Lopes, na qualidade de orientador, presidiu a Banca Examinadora da qual fizeram parte a Profa. Dra. Anna Alice Figueiredo de Almeida Queiroz (Examinadora Interna/UFPB) e a Profa. Dra. Vanessa Veis Ribeiro (Examinador Externo/UFS). Dando início aos trabalhos, o senhor presidente Prof. Dr. Leonardo Wanderley Lopes convidou os membros da banca examinadora para compor a mesa. Em seguida, foi concedida a palavra à mestrande para apresentar uma síntese de sua dissertação. Posteriormente, a mestrande foi arguida pelos membros da banca examinadora. Encerrando os trabalhos de arguição, os examinadores deram o parecer final sobre a Dissertação, ao qual foi atribuído o conceito APROVADA. Proclamado o resultado pelo Prof. Dr. Leonardo Wanderley Lopes, presidente da banca examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar a presente ata foi lavrada e assinada por todos os membros da banca examinadora.

Link para gravação da sessão de defesa de dissertação:
<https://us02web.zoom.us/j/89080746504?pwd=WVZwNUV0am51MDZGZGg4M3Y0VU1CUT09>

João Pessoa/Natal/Maceió, 23 de fevereiro de 2021.

Lopes

Prof. Dr. Leonardo Wanderley Lopes
(Presidente da Banca Examinadora)

aalmeida

Profa. Dra. Anna Alice Figueiredo de Almeida Queiroz
(Membro Interno)

Vanessa Veis Ribeiro

Profa. Dra. Vanessa Veis Ribeiro
(Membro Externo - UFS)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica que aguardam esperançosamente por uma cura e a quem dedicamos todo nosso estudo para proporcionar a eles o melhor tratamento possível e à equipe da neuroreabilitação com quem aprendo constantemente.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, que sempre guiou meus passos e permitiu que eu estudasse no PPGFON;

Ao meu orientador Dr. Leonardo Wanderley Lopes, que acreditou em mim e conduziu com tranquilidade e maestria essa dissertação;

Ao meu coorientador, Dr. Leandro Pernambuco pelas valiosas opiniões em toda construção dessa dissertação;

À minha família: pais, tios, irmãos, marido e filhos, toda minha gratidão! Não estaria aqui sem o incentivo e a força de vocês, perdoem-me pela ausência, procurei dar o meu melhor;

As minhas queridas amigas de vida e de trabalho, com quem compartilhei minhas preocupações e angústias, obrigada a cada uma por me ouvir e estarem ao meu lado quando precisei;

Aos colegas de turma, quanto corre-corre passamos, quantos seminários, quanta felicidade estar compartilhando conhecimentos e aprendendo com vocês;

Aos professores do programa, admiro todo empenho e dedicação de cada um, obrigada por nos ensinar;

À banca de qualificação e defesa pelas contribuições com o intuito de melhorar a escrita da dissertação;

Às amigas que o mestrado me deu! Obrigada pelo companheirismo, contem comigo sempre!

Gratidão a Isabella Mota e a Lucrecia Gouveia pela criação da neuroreabilitação e por me convidar para participar da equipe, onde conheci os pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica e o desejo por estudar a doença foi despertado. Gratidão a todos os membros da equipe com quem venho aprendendo muito sobre a neurologia e o amor ao próximo!!!

A todos que direta e indiretamente contribuíram para concretização desse sonho. Meu muito obrigada!

RESUMO

Título: Resultado das estratégias de intervenção nos parâmetros de voz, fala e deglutição em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica: revisão sistemática.

Introdução: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença degenerativa, cujas alterações podem causar disartrofia e disfagia. O tratamento para a doença é sintomático, busca aumentar a sobrevivência, manter as funções ativas pelo maior tempo possível e melhorar a qualidade de vida. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura sobre o resultado das estratégias de tratamento da voz, fala e deglutição em adultos com ELA esporádica em relação ao grupo placebo. **Método:** Trata-se de revisão sistemática da literatura. O Prisma guiou a redação dessa revisão, registrada no Prospero (ID - CRD42020146571). Dois pesquisadores independentes fizeram busca na ASHA, Cochrane, Lilacs, Medline, Scopus e Web of Science, em inglês, espanhol e português. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, realizados em adultos e excluídos artigos cujo desfecho estavam relacionados à autoavaliação e à qualidade de vida, teses, dissertações, apenas abstracts disponíveis, estudos de caso, estudos experimentais realizados em animais, capítulos de livro, enciclopédia e comunicação breve. Os estudos foram avaliados por meio da ferramenta Rob 2 e GRADE. **Resultado:** Dos 9824 artigos encontrados, 5 foram selecionados para análise e realizaram a intervenção medicamentosa. Percebe-se a 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 baixo e muito baixo. **Conclusão:** A maioria dos estudos demonstram atrasar a degeneração das funções bulbares com relação ao placebo. O nível de evidência baixo e muito baixo limita a confiança nos achados. O maior risco de viés está relacionado ao viés de seleção.

Descritores: Esclerose Lateral Amiotrófica; Doença do neurônio motor; Voz; Fala; Deglutição.

ABSTRACT

Title: Outcomes of intervencion strategies in voice, speech and swallowing parameters in patients with ALS: Systematic Review.

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a degenerative disease, the alterations of which can cause dysarthrophonia and dysphagia. Treatment for the disease is symptomatic, seeks to increase survival, maintain active functions for as long as possible and improving quality of life. **Objective:** To systematically review the literature on the results of strategies for treating of voice, speech and swallowing in adults with sporadic ALS in relation to the placebo group. **Method:** This is a systematic review of the literature. Prisma guided the writing of this review, registered with Prospero (ID - CRD42020146571). Two independent researchers searched ASHA, Cochrane, Lilacs, Medline, Scopus and Web of Science, in English, Spanish and Portuguese. Randomized clinical trials, carried out on adults, were included, and articles whose outcome were related to self-assessment and quality of life, theses, dissertations, only available abstracts, case studies, experimental studies carried out on animals, book chapters, encyclopedia and brief communication were excluded. The studies were evaluated using the Rob 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 have shown to delay the degeneration of bulb functions in relation to placebo. The low and very low level of evidence limits confidence in the findings. The greatest risk of bias is related to selection bias.

Keyword: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Motor Neuron Disease; Voice; Speech; Swallowing.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Fluxograma.....	34
Tabela 1 – Características dos estudos	36
Figura 1 – Cochrane Risk of bias tool	37
Tabela 2 – Sumário da tabela Grade’s	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALSFERS-R – Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised

ALSSS - ALS severity scale

AMP – Atrofia muscular progressiva

ASHA - American speech-language-hearing association

ANVISA – Agência nacional de vigilância sanitária

CID – Classificação internacional de doenças

CNS -BFS - Center for neurologic study-bulbar function scale

DECS – Descritores em ciências da saúde

DNM – Doença do neurônio motor

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

ELP – Esclerose lateral primária

EMST - Expiratory muscle strength training

GRADE - Grading of recommendations assessment, development and evaluation

LIEV – Laboratório integrado de estudos da voz

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MESH - Medical subject headings

NDSSS - Neuromuscular disease clinical status scale

PBE – Prática baseada em evidências

PBP – Paralisia bulbar progressiva

PICO – P (população); I (intervenção); C (comparação); O (outcome)

PRISMA – Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

PROSPERO – International prospective register of systematic reviews

NMI – Neurônios motores inferiores

NMS - Neurônios motores superiores

ROB 2 – Risk of bias

SES – Segmento esofágico superior

SOD1 – Superóxido dismutase 1

UFPB – Universidade federal da Paraíba

WEB OF SCIENCE - Institute for Scientific Information Web of Knowledge

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Tratamento da ELA.....	17
2.2 Medidas de avaliação das funções bulbares.....	21
2.3 Prática baseada em evidência.....	23
3 OBJETIVOS	
3.1 Objetivo geral.....	27
3.2 Objetivos específicos.....	27
4 MÉTODO	28
4.1 Desenho do estudo.....	28
4.2 Protocolo e registro.....	28
4.3 Pergunta PICO.....	28
4.4 Critérios de elegibilidade.....	28
4.5 Informação da busca.....	29
4.6 Fontes de informação.....	30
4.7 Seleção de estudos.....	31
4.8 Processo de coleta de dados	31
A – Avaliação do risco de viés.....	31
B – Extração de dados.....	31
C - Nível de evidência.....	32
5 RESULTADOS.....	33
6 DISCUSSÃO.....	39
7 LIMITAÇÕES.....	44
8 RECOMENDAÇÕES	44
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A.....	53
APÊNDICE A.....	55
APÊNDICE B.....	57

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que acomete o corpo celular dos neurônios motores superiores (NMS) no córtex e dos neurônios motores inferiores (NMI) no tronco encefálico e na medula espinhal. Embora seja uma doença rara, é o tipo mais comum das doenças do neurônio motor – DNM (CHIEIA *et al.*, 2010).

A incidência mundial da doença varia de 0,2 a 3,17 para 100.000 habitantes (ZAPATA-ZAPATA *et al.*, 2016), sendo mais frequente em homens que em mulheres (PRITZKER; ABBAS; ASTER, 2017). A média de idade de aparecimento da doença varia entre 54 a 69 anos (LONGINETTI; FANG, 2019).

A ELA pode ser de origem familiar (5 a 10% dos casos) ou esporádica (90 a 95%) (ZOU *et al.*, 2017). Uma revisão questionou esses dados revelando que a ELA familiar pode chegar a 30% da causa da doença (ANDERSEN; AL-CHALABI, 2011). Algumas mutações genéticas são a causa da ELA familiar, como o gene superóxido-dismutase 1 (SOD1). A causa da ELA esporádica não é definida e está associada a diversos fatores, como: estresse oxidativo, excitotoxicidade de glutamato, atividade física intensa, dentre outros (HAYASHI; HOMMA; ICHIJO, 2016).

Quando a degeneração do NMS se inicia, as pessoas apresentam hiperreflexia, espasticidade, movimentos lentificados, hipertonia e traços pseudobulbares. Sintomas como hiporreflexia, atrofia muscular, fasciculações e hipotonia estão presentes nas degenerações do NMI (OLIVEIRA; PEREIRA, 2009), afetam todos os músculos do corpo e conseqüentemente suas funções. Cerca de 70% das pessoas com essa doença apresentam sintomas iniciais em membros e 30% vão iniciar com queixas de voz/fala ou deglutição (MASRORI; VAN DAMME, 2020).

Dentre os subtipos da ELA citados na Classificação Internacional de Doenças - CID (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), pode-se citar a ELA clássica, a qual envolve o NMS e o NMI; a Esclerose Lateral Primária (ELP), que apresenta características do NMS; a Paralisia Bulbar Progressiva (PBP), quando os indivíduos apresentam o padrão do NMI nos músculos da face; e a Atrofia Muscular Progressiva (AMP), com traços do NMI expressos nos membros e músculos respiratórios.

A expectativa de vida de pessoas com ELA após o diagnóstico é em média de 2 a 5 anos (MEHTA *et al.*, 2016). A progressão da doença leva à paralisia de todos os músculos do corpo e conseqüentemente à perda das funções levando-os, paulatinamente, à morte. A morte pode se dar pela falência dos músculos respiratórios em até 5 anos e pela broncoaspiração (BROWN; AL-CHALABI, 2017).

Cerca de 80 a 95% das pessoas com ELA apresentam alteração de fala (disartrofonía) durante a progressão da doença (MAKKONEN *et al.*, 2018) e 85% de deglutição (disfagia) (CHEN; GARRETT, 2005), porém há menção na literatura sobre a possibilidade de todas as pessoas diagnosticadas com essa doença apresentarem, durante sua evolução, disfagia (MAKKONEN *et al.*, 2018).

As funções de voz, fala e deglutição foram escolhidas para estudo por terem alta prevalência e impacto na vida das pessoas com ELA. A voz e a fala são funções relevantes para comunicação, quando elas estão prejudicadas, pioram a qualidade de vida, pois os pacientes se isolam e comunicam-se cada vez menos, inclusive com as pessoas mais íntimas (LEITE NETO; CONSTANTINI, 2017). Já a deglutição é uma função cujo objetivo é a manutenção natural da vida por meio do transporte de alimentos, líquidos, medicamentos e secreções da boca ao estômago, nutrindo e hidratando os indivíduos (MILLER *et al.*, 2012).

As características da disartrofonía em pacientes com ELA são alteração na voz como hipernasalidade, redução da intensidade vocal, alteração de qualidade vocal e na fala como redução da taxa de elocução, emissão imprecisa de consoantes e alteração na prosódia (TOMIK; GUILOFF, 2010). A redução da força dos músculos orofaciais e laríngeos, além de lentidão dos movimentos dos articuladores impactam à inteligibilidade e a compreensão de fala (MAKKONEM *et al.*, 2018).

Um outro sintoma característico da ELA é a disfagia, alteração de deglutição grave que leva à aspiração de secreções e alimentos que podem evoluir para pneumonia e conseqüentemente para morte. Quando associada à desnutrição, aumenta em 8 vezes o risco de óbito dos pacientes com ELA (RUOPPOLO *et al.*, 2013). É causada pelo prejuízo na mobilidade, força e coordenação dos órgãos fonoarticulatórios que afetam todas as fases da deglutição (MORIMOTO *et al.*, 2013).

Como a ELA não tem cura, o tratamento é voltado para minimização dos sintomas por meio de condutas da equipe multidisciplinar. É importante ressaltar que além de estratégias terapêuticas fonoaudiológicas, existem outras possibilidades como as farmacológicas, cirúrgicas, que mesmo com objetivos mais gerais, também impactam nas funções do sistema estomatognático como: voz, fala e deglutição. No capítulo a seguir, esses tratamentos serão explanados.

Um dos grandes desafios relacionados a pesquisas de intervenção em pacientes com ELA está nas características da própria doença, já que é uma doença rara e de rápida progressão dificultando a formação de grupos com amostra significativa e com randomização. De acordo com levantamento da ASHA (*American speech-language-hearing association*), há evidência limitada quanto aos efeitos de reabilitação. A maioria dos estudos, também realizados em animais, sugerem aumento da sobrevivência e manutenção da integridade do neurônio motor e da função motora quando realizados exercícios em leve e moderada

intensidade, em estágio inicial da doença (PLOWMAN, 2015). Sendo de suma importância mais estudos em pessoas nessa temática para deixar evidente esses achados.

A busca pela cura da doença está expressa na maioria dos estudos. Observa-se muitos estudos com tratamentos farmacológicos com desfecho primário voltado para a sobrevivência, na busca por alguma terapia que impeça a progressão da doença (ACKRIVO *et al.*, 2019; MILLER, *et al.*, 2012).

Desse modo, a pergunta norteadora desse estudo é: Será que as estratégias de tratamento existentes para pacientes adultos com ELA esporádica, seja do tipo bulbar ou apendicular, geram resultados nas funções de voz, fala e deglutição em relação ao grupo placebo? Considerando esse quadro, a importância desse estudo para sociedade foi verificar se as estratégias de tratamento com foco na análise de aspectos funcionais geram ou não resultados nas funções de voz, fala e deglutição em pacientes com ELA, seja para indicar a necessidade de novos estudos ou esclarecer quais são as estratégias de melhoram essas funções.

2. Fundamentação Teórica

2.1 Tratamento da ELA

A ELA é uma doença incurável e seu tratamento deve ser focado nos sintomas apresentados pelas pessoas acometidas pela doença, na reabilitação das funções e no conforto e alívio do sofrimento, para promover melhor qualidade de vida dos pacientes (NG *et al.*, 2017).

O tratamento sintomático perpassa a demanda que a pessoa com ELA vem apresentando no momento, disartrofonias, disfagia, sialorreia, hipertonia do cricofaríngeo,

dentre outros. Para isso os profissionais da saúde poderão lançar mão de fármacos, técnicas e orientações específicas (OLIVEIRA FILHO; SILVA; ALMEIDA, 2016).

Os profissionais da equipe multidisciplinar ao montar um plano terapêutico devem levar em consideração, além da sua experiência clínica e dos desejos do paciente e familiares, as evidências de pesquisas científicas e sua aplicabilidade clínica, que no caso de patologias como a ELA, torna-se mais difícil, devido ao número de participantes e a heterogeneidade da doença em termos de grau, tipo de acometimento e classificação (JENKINS; HOLLINGER; MCDERMOT, *et al.*, 2014).

Existem estudos na literatura que mostram a possibilidade do acompanhamento multidisciplinar aumentar a sobrevida com qualidade (GARCIA *et al.*, 2015; KAK *et al.*, 2017), porém sem evidência científica. O tratamento fonoaudiológico está incluído no acompanhamento multidisciplinar. Visa preservar e maximizar as funções como fala, voz e deglutição pelo maior tempo possível, afim de atenuar o quadro clínico da doença (BORBA; ROCKLAND, 2005).

O tratamento fonoaudiológico voltado para a fala é baseado em exercícios para mobilidade de lábios, língua, véu palatino, coordenação fono-respiratória, a fim de manter a fala compreensível e a comunicação oral ativa pelo maior tempo for possível, considerando a apresentação clínica da doença no indivíduo (SANCHO; BOISSON, 2006). Um estudo realizado verificou com o tratamento para disartrofonía, mudanças nos parâmetros relacionados à velocidade de fala, ao nível de pressão sonora, a ressonância (nasalidade), ao escore de nasalância e a taxa de movimento sequencial (ALFWARESS *et al.*, 2017).

Com relação ao transtorno de deglutição, o tratamento fonoaudiológico precoce da disfagia proporciona às pessoas com ELA ingerir a consistência mais segura para o momento (CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA, 2008), além de uma adaptação muscular de modo a prevenir episódios de broncoaspiração e a pneumonia (ZHANG;

SANDERS; FRASER, 2012). A ausência do acompanhamento fonoaudiológico nesses casos, pode levar a desnutrição, desidratação e pneumonia aspirativa e conseqüentemente à morte (HARDMAN *et al.*, 2017).

As estratégias de tratamento fonoaudiológicas para disfagia podem ser indiretas ou diretas. As indiretas são baseadas na estimulação tátil, térmica e gustativa (sensorial), exercícios miofuncionais em lábios, língua, bochechas, palato a fim de ampliar movimentos durante a execução das funções. Já as estratégias diretas baseiam-se na oferta de alimentos com adaptação nas diversas texturas, viscosidades, volumes, sabor, temperatura e ritmo de oferta (BORGES *et al.*, 2017).

Uma revisão sobre a eficácia dos exercícios para a deglutição nas doenças neuromusculares, verificou que de 12 estudos encontrados, apenas 1 refere-se a ELA, quando foi utilizado o *Expiratory Muscle Strength Training* (EMST) e comprovado a melhoria das medidas de deglutição testadas, para uma população com sintomas iniciais de ELA (TROCHE; MISHRA, 2017). O fato de apenas 1 artigo em pacientes com ELA ser encontrado, mostra a escassez de estudos relacionados à terapia nesse público, sendo necessário mais ensaios clínicos nesse contexto a fim de termos dados para prática baseada em evidências.

A alteração na mobilidade do véu palatino pode afetar a fala e a deglutição das pessoas acometidas com ELA e pode ser amenizada com cirurgia (palatoplastia), colocação de prótese ou fonoterapia, que prometem reduzir a hipernasalidade e melhorar a articulação dos fonemas (WITT *et al.*, 1998). A palatoplastia está sendo menos utilizada por causa das complicações decorrentes da cirurgia, como a fístula (LITHOVIUS; YLIKONTIOLA; SÁNDOR, 2014). A prótese pode ser utilizada como alternativa para correção da alteração velofaríngea, sendo considerada eficaz no tratamento da fala disártrica (ALFWARESS *et al.*, 2017).

Outro tratamento cirúrgico encontrado na literatura para pessoas com ELA tem o objetivo de relaxar o músculo cricofaríngeo, seja por meio da miotomia do Segmento Esofágico Superior (SES) ou da aplicação da toxina botulínica. Esse músculo quando hipertônico prejudica o transporte do bolo alimentar da faringe para o esôfago, favorecendo a aspiração de alimento, líquidos, secreções (IKEDA, *et al.*, 2013).

Por último, o tratamento farmacológico visa melhorar a sobrevida das pessoas com ELA e auxiliar a manutenção das funções. Os estudos mostram que o riluzol aumenta a sobrevida de até seis meses, porém não repercute positivamente em funções como fala e deglutição (MILLER *et al.*, 2012). Já o edaravone mostrou-se eficaz em pessoas que estão no início da doença (ABA *et al.*, 2017). Uma medicação destinada ao tratamento de labilidade emocional é o nuexdeta, durante sua administração, os pacientes observaram melhora na fala e deglutição (SMITH *et al.*, 2017).

O riluzol foi o primeiro medicamento desenvolvido para essa patologia (DELGADO-GARCIA; HERDEGEN, 2004) e é o único que tem mostrado eficácia na sobrevida dos pacientes, de três a seis meses de vida (MILLER *et al.*, 2012). Sendo assim é considerado um dos principais tratamentos para ELA. No Brasil, apenas o riluzol é liberado pela ANVISA (Agência nacional de vigilância sanitária) e o governo distribui sem custos para população (ANVISA, 2018). Porém, as pesquisas não tem evidenciado melhoras nas funções motoras e estas continuam a deteriorar-se paulatinamente (MILLER *et al.*, 2012). Ensaio clínicos randomizados realizados com um medicamento denominado edaravone comprovou a redução da progressão da doença em casos de ELA provável e inicial. Sua fórmula promete reduzir o estresse oxidativo causado pelo excesso de radicais livres (ABA *et al.*, 2017; JAMI *et al.*, 2015). Entretanto, não é vendido no Brasil.

De uma forma geral, os estudos com medicamentos avaliam como desfecho primário a sobrevivência, dando pouca ênfase a melhora das funções bulbares de forma mais

específica. O nuexdeta, repercutiu de forma positiva na fala e deglutição dos pacientes com ou sem alteração emocional, podendo ser uma opção de tratamento para estas funções e para melhora da qualidade de vida das pessoas afetadas (SMITH *et al.*, 2017).

Para melhor compreensão acerca dos conceitos que envolve os tratamentos, buscou-se o significado de alguns termos como: Efeito: produto, resultado de uma ação, no caso desse estudo seria o resultado de determinado medicamento, dos exercícios para fala, da aplicação do botox; o resultado é o produto final, sinônimo de efeito; melhora refere-se a recuperação de um estado em que a pessoa se encontrava; eficácia; quando o objetivo de determinado produto foi alcançado, exemplo: o remédio foi indicado para aumento da sobrevida e de fato ele aumentou a sobrevida; efetividade: quando o produto é capaz de causar um efeito real (DICIO, 2019).

2.2 Medidas de avaliação das funções bulbares

Para que os pesquisadores certifiquem-se que os tratamentos propostos causem efeitos nas funções estudadas, torna-se necessário o uso de escalas ou medidas de avaliação. Para isso é importante que os métodos de avaliação sejam aplicados conforme o objetivo a que o método se propõe, validade, confiabilidade, sensibilidade e especificidade (YUNUSOVA *et al.*, 2019), além de saber se a medida escolhida é indicada para função que se quer aplicar.

Existem escalas específicas da ELA e as não específicas, dentre as quais a de *Frenchay Dysarthria Assessment* (ENDERBY, 1980) essa escala é bem estabelecida na avaliação da disartria, sendo indicada para diagnóstico com validação limitada, pois não foi validada para doença. O domínio bulbar da escala de Plaitakis *et al.* baseia-se na avaliação da mobilidade facial, de língua e do palato, além de avaliar a fala e a deglutição. Cada um desses itens é verificado com escores que variam de 3 – normal, perpassando por

comprometimento leve (2), moderado (1) e marcado comprometimento (0), chegando em 15 quando todos itens avaliados estão normais (PLAITAKIS, *et al.*, 1988).

Dentre as escalas de avaliação específicas da ELA, tem-se a ALSFRS-R (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised*) avalia a progressão da doença por meio da classificação do nível de comprometimento das diversas funções exercidas pelo corpo. É a escala mais utilizada nas pesquisas de intervenção pela forma simples de aplicar e interpretar. O domínio bulbar dessa escala avalia a fala, deglutição e salivação, numa pontuação de 0 a 4 para cada, gerando um escore total de 12 pontos (LEE; McCAMBRIDGE, 2018).

A *neuromuscular disease clinical status scale* (NDSSS) avalia a disfagia com alta confiabilidade inter e intra examinadores. O *center for neurologic study-bulbar function scale* (CNS – BFS) questionário de 21 itens validados para aplicação nas funções de fala, deglutição e salivação, pode ser aplicado na clínica e nos ensaios clínicos, com pouca sensibilidade para fase inicial da doença (YUNUSSOVA *et al.*, 2019).

A escala de Appel verifica o comprometimento da voz, fala e deglutição na ELA, gera um escore de 60 pontos e sua função é avaliar o ritmo e a extensão da doença em toda musculatura do corpo (APPEL *et al.*, 1987). A *ALS severity scale* (ALSSS) escala de 10 pontos para verificar fala e deglutição e definir o momento da doença em que o paciente se encontra, avalia também funções exercidas pela musculatura apendicular (HILLEL *et al.*, 1990).

A escala modificada de Norris bulbar possui 13 itens que avaliam a ventilação, mastigação, tosse, emoção, deglutição e articulação, cada um dos itens pontuam de 0 a 3 (BROOKS, 1994). Estas são algumas das escalas que poderão ser aplicadas para verificar as funções bulbares nos ensaios clínicos.

2.1 Prática baseada em evidências

As aplicações terapêuticas nas diversas áreas da saúde estão sendo pautadas pelas evidências clínicas e científicas denominando a prática baseada em evidências (PBE). A fonoaudiologia está reconhecendo cada vez mais a relevância dessa prática, visto que a partir da mesma o paciente terá um atendimento de qualidade que cause efeito nas suas demandas, melhorando sua qualidade de vida (MIRANDA *et al*, 2019).

A PBE consiste em 3 pilares: 1 – experiência clínica/opinião dos especialistas expressam as conclusões a que o profissional chega através da sua formação profissional e da atuação junto aos pacientes; 2 – evidências: internas – dados observados no atendimento dos pacientes e externas – informações extraídas na literatura; 3 – Perspectiva do paciente/cuidadores – envolve as crenças e valores dos envolvidos com o tratamento (SACKETT; ROSEMBERG; GRAY, 1996).

Os fonoaudiólogos devem considerar esses três pilares na tomada de decisão baseada em evidência durante sua prática clínica e conseqüentemente oferecer o melhor tratamento para seus pacientes. A integração entre os três proporciona ao profissional realizar um melhor raciocínio clínico, diagnóstico e plano terapêutico (ASHA).

A implementação da PBE dá-se em quatro passos: 1 – formar uma pergunta clínica; 2 – Buscar evidências; 3 – Avaliar evidências; 4 – Tomar decisão clínica. A formação da pergunta clínica baseia-se na identificação de um questionamento clínico para o qual se está buscando evidência clínica (BALAKAS *et al.*, 2009). A formação dessa questão pode ser facilitada pela estratégia PICO, onde P de população pode ser diagnósticos específicos, idade ou níveis de gravidade, caracterizando um grupo ou condições clínicas do mesmo; o I refere-se a intervenção realizada, englobando desde uma triagem, avaliação, diagnóstico, tratamento e até serviço prestado, como dispensação de prótese auditiva; C de comparação – é a triagem, avaliação, diagnóstico, tratamento e serviço de referência para população

estudada; O (*outcome*) é o resultado, efeito a que se quer alcançar com o I (RICHARDSON; WILSON; NISHIKAWA; HAYWARD, 1995).

O segundo passo é reunir evidências internas e as externas. As evidências internas são verificadas pelo terapeuta a partir de dados objetivos e ou subjetivos, coletados durante os atendimentos dos seus pacientes, a fim de observar se a intervenção escolhida está tendo efeito ou não. Os dados específicos do indivíduo facilitarão a busca de evidências externas (BOSI, 2020).

As evidências externas são encontradas na literatura científica, onde o terapeuta buscará informações sobre o método de tratamento ou o serviço prestado ao seu paciente, se tem eficácia para o objetivo em questão. A busca da literatura deverá ser iniciada após a seleção de termos e seus sinônimos da estratégia PICO, não precisa incluir todos os elementos na estratégia de busca, como o “C” por exemplo. Os termos serão relacionados pelos operadores booleanos “AND”, “OR” ou “NOT”. O “AND” seleciona artigos com todos os descritores relacionados por ele; já o “OR” é quando um ou outro termo poderá ser encontrados nos artigos, deve ser utilizado entre sinônimos; o “NOT” gera ideia de exclusão do termo que pode ter relação com o tema, mas que não se quer incluir na pesquisa. Na busca também pode ser usado idioma e limite de tempo das publicações.

A busca por evidências externas em diretrizes, revisões sistemáticas e metanálises são indicadas por conter informações confiáveis. A revisão sistemática e a metanálise estão no topo da pirâmide de evidência científica e buscam verificar a efetividade das intervenções em saúde (OH E.G., 2016). Nesse sentido, é fundamental que o fonoaudiólogo aprenda a delinear estudos e a identificar os que produzem a evidencia de determinada intervenção para uma determinada população (MIRANDA *et al*, 2019). Caso essas fontes não sejam confiáveis ou não respondam a perguntas desejadas, sugere-se pesquisar em base de dados como Medline, uma base de referência na área, dentre outras. É possível que a pergunta de

pesquisa não seja respondida a partir da busca realizada, dessa forma, o clínico deverá considerar todos os elementos da estratégia PICO e refazer a busca (ASHA).

O próximo passo após a coleta de evidências internas e externas é o julgamento do clínico sobre as mesmas. Avalia-se a evidência interna por meio da análise do desempenho do paciente a cada intervenção e verifica-se se esta vem trazendo respostas para o paciente e se é significativa para o mesmo, avaliar a necessidade de mudança de estratégia terapêutica, abordagem e prestação de serviços e quando será necessário parar a terapia (ASHA).

A avaliação da evidência externa é uma etapa importante por buscar embasamento científico à intervenção aplicada no paciente. Sendo preciso determinar a confiabilidade, importância e aplicabilidade da pesquisa no caso clínico em estudo. Para isso, uma avaliação crítica dos artigos, com base em três pontos, faz-se necessária: 1. Verificar o quão coeso a literatura (participantes do estudo, objetivos, método, resultados) está com a sua pergunta clínica para que se possa transferir os resultados do estudo para o âmbito clínico; 2. Avaliar se os dados do estudo selecionado são válidos e confiáveis para ser aplicado a sua pergunta de pesquisa, para isso, verifica-se o procedimento de pesquisa, o método de análise e coleta dos dados e desfecho. Refletir sobre a confiabilidade da fonte de dados e a limitação do estudo também ajuda o clínico a definir se aquele estudo responde sua pergunta; 3. A qualidade da pesquisa incluindo o desenho do estudo e a qualidade metodológica são relevantes, o clínico deve saber identificar que determinado desenho será indicado para um objetivo de estudo específico e isto será determinante para a qualidade do mesmo (MALLION; BROOKE, 2016).

A limitação da evidência é um processo que o profissional deve identificar na evidência externa. Caracterizado como algo que fugiu do controle do pesquisador, é preciso analisar se houve influência da limitação nos resultados do estudo. Para isso o profissional deverá investigar a qualidade metodológica do estudo, verificando se o objetivo, o método, procedimento da pesquisa estão claros no estudo e capazes de serem reproduzidos. A

limitação também pode estar presente em fatores como conflito de interesse e viés de publicação. O estudo que é financiado busca um determinado resultado e pode querer deslocar sua pesquisa para esse resultado e o resultado quando não é o esperado corre o risco de não ser publicado, caracterizando o viés de publicação (ASHA).

Fontes confiáveis de estudos são as revisões sistemáticas com avaliação qualidade metodológica e dos riscos de vieses e a evidence maps da ASHA onde artigos são comentados e a confiabilidade dos resultados discutida. Por último, o profissional observará os resultados e a conclusão do estudo para verificar se os resultados foram alcançados, se a intervenção teve algum efeito ou algum efeito adverso considerando a análise estatística, direção, consistência, aplicabilidade e generalidade (ASHA).

A PBE é primordial para alcançar a eficácia, confiança e a segurança nas práticas em saúde. Apesar das barreiras na sua aplicação, os clínicos devem buscar aplicar os seus princípios na rotina e práticas clínicas.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o resultado das estratégias de tratamento existentes com foco nos aspectos funcionais de voz, fala e deglutição em adultos com ELA esporádica, seja do tipo bulbar ou apendicular, em relação ao grupo placebo.

3.2 Objetivos específicos

Levantar junto à literatura estudos sobre tratamentos para funções de voz, fala e deglutição em pacientes com ELA;

Identificar as estratégias de tratamento que geram resultados nas funções de voz, fala e deglutição;

Sintetizar os achados relacionados aos resultados dos tratamentos nos parâmetros de voz, fala e deglutição de pacientes com ELA.

4. MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Esta dissertação trata-se de uma revisão sistemática.

4.2 PROTOCOLO E REGISTRO

Essa revisão sistemática foi escrita com base no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA, o qual consiste em um checklist com 27 itens (Anexo A). O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* – PROSPERO (<crd.york.ac.uk>), sob o ID: CRD42020146571.

4.3 PERGUNTA PICO

A questão norteadora desta revisão foi baseada na estratégia PICO, sendo P – população – adultos com ELA esporádica, independente do padrão clínico (bulbar ou apendicular); I – intervenção – estratégias de tratamento com foco na análise de aspectos funcionais (relacionado a voz, fala e deglutição); C – comparação – Placebo e O – *outcome* – resultado das medidas funcionais nos parâmetros de voz, fala e deglutição.

Com base nas informações acima a pergunta PICO é: será que as estratégias de tratamento existentes para pacientes adultos com ELA esporádica, seja do tipo bulbar ou apendicular, geram resultados nas funções de voz, fala e deglutição em relação ao grupo placebo?

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos nessa revisão sistemática artigos primários, de intervenção, randomizados, realizados em indivíduos adultos com ELA, cuja pesquisa incluiu estratégias

de tratamento com ação nos parâmetros das funções de voz, fala e deglutição, nos idiomas inglês, espanhol e português, medidos por meio de escalas com escores das funções individualmente ou em conjunto, sem restrições quanto ao tempo de publicação.

Foram excluídos da análise (1) artigos com doenças associadas, (2) outras doenças, (3) com desfechos relacionados à auto avaliação e à qualidade de vida em voz, fala e deglutição, (4) resumo e artigo indisponível, (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 e (13) escala com escore indefinido.

4.5 INFORMAÇÕES DA BUSCA

A estratégia de busca foi criada com base na estratégia PICO, entretanto, os termos relacionados ao *outcome* não foram inseridos na busca para não restringi-la. As palavras chaves 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>). Descritores compostos foram delimitados com a colocação de aspas. As palavras chaves sinônimas foram alocados entre parênteses e utilizado o operador booleano *OR*. Já para os termos sem associação, foi utilizado o *AND* como operador booleano como consta abaixo e no Apêndice. Elaborou-se uma estratégia de busca específica para cada base.

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**”

Vale ressaltar que foi realizado um rastreamento na Cochrane, no *Register clinical trial* e no Prospero sobre a existência de outras revisões sistemáticas dentro dessa temática, não sendo encontrado nenhum registro.

4.6 FONTES DE INFORMAÇÃO

Uma busca ampla foi realizada em seis bases de dados: ASHA (*American Speech-language-hearing Association* - específica da Fonoaudiologia), Cochrane, Lilacs (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) via site PubMed, Elsevier Scopus e Web of Science (*Institute for Scientific Information Web of Knowledge*). Foram elaboradas adaptações na estratégia de busca a fim de atender as especificidades de cada uma das bases. Dois fonoaudiólogos, revisores independentes, ligados ao Laboratório Integrado de Estudos da Voz (LIEV) – Universidade Federal da Paraíba (UFPB) participaram dessa etapa, nos dias 20 (Cochrane) 22 (Medline; Scopus e Web of Science) e 23 (ASHA; LILACS) de dezembro de 2019. As buscas foram exportadas para o *software Zotero* onde foi realizado o gerenciamento dos dados.

4.7. SELEÇÃO DE ESTUDOS

A seleção dos artigos foi dada em duas etapas pelos dois revisores acima citados, de forma independente. Na etapa 1 realizou-se a leitura do título e do resumo dos estudos e a exclusão dos que não atenderem aos critérios estabelecidos.

Na etapa 2, os dois revisores fizeram a leitura completa dos artigos e estes foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Os resultados dos dois avaliadores foram comparados e em caso de divergência quanto à seleção do artigo, um terceiro revisor da mesma instituição, avaliou o estudo para que a decisão final fosse alcançada. Foram selecionados os estudos com as escalas mais frequentes entre eles.

4.8 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

A – Avaliação do risco de viés

Em um terceiro momento, 2 juízes independentes, fonoaudiólogos, inseridos em programas de pós-graduação stricto sensu da UFPB, avaliaram o risco de viés e possíveis discordâncias foram resolvidas consultando um terceiro juiz. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada através do *software Review Manager* versão 5.3, colaboração Cochrane e da Ferramenta de Avaliação do Risco de Viés para Ensaio Clínicos Randomizados Revisado pela Cochrane – Rob 2 (*Risk of Bias*) – Versão 2019 (STERNE *et al.*, 2019). 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, alto ou risco incerto.

B. Extração dos dados

Os dados foram extraídos e colocados numa planilha excel para descrição posterior. Foram extraídos dados referentes as 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 conclusão.

C. Nível de evidência

A qualidade das evidencias dos desfechos foi avaliada por dois revisores independentes, com base no sistema *GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (APENDICE B). A graduação é classificada em quatro níveis: alto, médio, baixo e muito baixo, que serão considerados de acordo com a confiança na estimativa dos efeitos expostos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A primeira análise está relacionada ao delineamento de estudos. Os ensaios clínicos randomizados são os mais adequados para pesquisas de intervenção e por isso a qualidade de evidência já inicia como alta. Já estudos observacionais, sem intervenção, iniciam como qualidade baixa. A partir dessa análise, alguns aspectos poderão aumentar ou reduzir o nível de evidência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Outros fatores determinantes na redução do nível de evidência, são: as limitações metodológicas (risco de viés), a inconsistência nos dados, a evidência indireta; a imprecisão e o viés de publicação. A magnitude de efeito; o gradiente dose-resposta e os fatores de confusão residuais colaboram para aumentar o nível de evidência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

5. RESULTADOS

Quanto à seleção dos artigos, na fase 1 foram selecionados 9824 artigos, a partir de 6 bases de dados, como consta no fluxograma abaixo. Em seguida, foram excluídos 439 artigos duplicados, passando 9.385 para análise do título e resumo. Após a leitura de título e resumo, 8.620 foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade. Dos 765 artigos lidos na íntegra, apenas 5 seguiram para análise qualitativa, por preencherem os critérios de inclusão. Vale ressaltar que todos artigos selecionados estavam relacionados à intervenção medicamentosa em voz, fala e deglutição e nenhum deles voltado para reabilitação dessas funções, devido ao não encaixe destes nos critérios de elegibilidade. O fluxograma do processo de identificação, inclusão e exclusão dos estudos está na figura 1.

FLUXOGRAMA

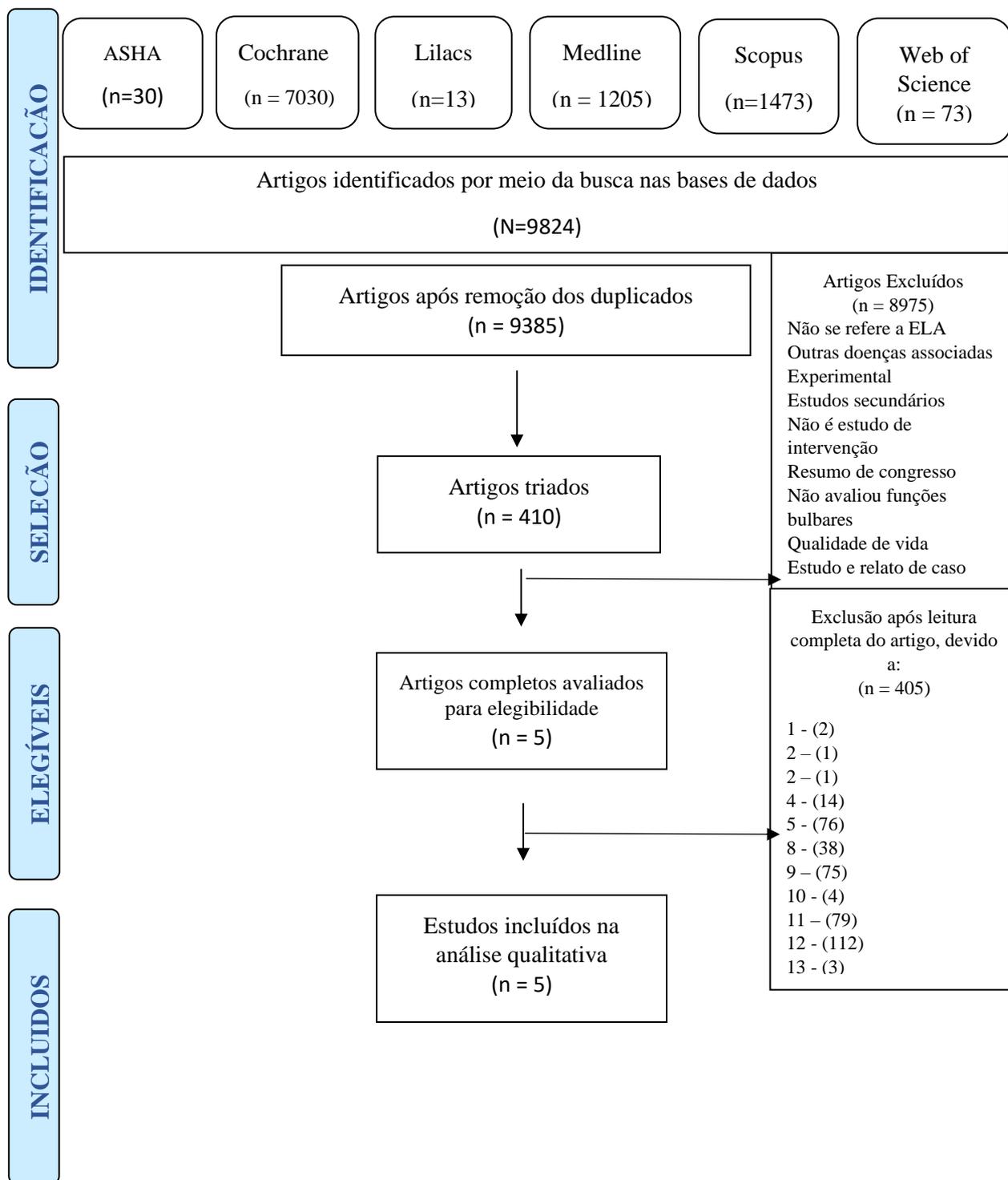


Figura 1 – fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos.

Legenda: (1) artigos com doenças associadas, (2) outras doenças, (3) com desfechos relacionados à auto avaliação e à qualidade de vida em voz, fala e deglutição, (4) resumo e artigo indisponível, (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 e (13) escala com escore indefinido

Na tabela 1 observam-se as características dos estudos. Foram analisados cinco estudos randomizados que avaliaram as funções bulbares por meio de escalas ALSFRSR e a *Plaitakis et al* que geraram um escore das funções medidas. As publicações variaram de 1988 até 2018, na América do Norte e Europa. Com relação ao delineamento, observa-se que todos os estudos foram duplo-cegos, três cruzados e apenas um multinacional com 867 participantes (maior amostra) e 10 a menor.

No que se refere as características da amostra, em quatro dos cinco estudos analisados, o sexo masculino predominou, já a média da idade variou entre 48,5 e 62,07. Houve mais paciente com ELA apendicular que bulbar.

Os dados referentes à intervenção e ao desfecho mostram que foram elegíveis para esta revisão apenas estudos com fármacos, pois nenhum estudo com intervenção fonoaudiológica cumpriu os critérios de elegibilidade. Os fármacos são variados no tipo e dosagem com a maioria sendo administrado em cápsulas. O período mais curto de administração dos medicamentos foi 30 dias e o mais longo 18 meses, com avaliações funcionais desde o início, meio e final da administração dos medicamentos. A escala mais frequente foi a *Plaitakis et al*. Os tratamentos mostram que a ação dos fármacos atrasa a piora das funções, porém sem diferença estatisticamente significativa.

Tabela 1 – Características dos estudos

Características dos estudos			Características da amostra					Características da intervenção					Características do desfecho		
Autor	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 A. <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	F-0 mês 12.5 score; 3 mês -10; 6 mês - 9; 9 mês - 7; 12 mês -8; P-0 mês -13.2 score; 3 mês-11; 6 mês - 9; 9 mês - 9; 12 mês -6 score.	Não foi encontrada diferença estatisticamente significante
Askmark H. <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	N=10 concluíram o tratamento, 3 pct decréscimo no score e 7 estáveis; 2ª fase - 3 meses n=8, 6 meses n = 6, com scores inalterados	Não houve efeito nos parâmetros avaliados
Ryberg H. <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	F 0.35 (n=17) - P 1.2 (n=13) p-valor 0.42 (0.017)	Não houve efeito nos parâmetros avaliados
Meininger V. <i>et al.</i>	2004	França	Multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	867	F1mg= 176/117 F2mg= 185/103 P= 168/118	F1mg = 55,5 F2mg = 56,8 - P = 55,2	F1mg= 73 (B) 220 (A) - F2mg= 69 (B) 219 (A) (B) 5 (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%, Pw 0,087 para 1 mg e 2 mg	Não foi encontrada diferença estatisticamente significante
Green J. R. <i>et al.</i>	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-tto 2.20 Pós-tto 2.40 p-valor 0.50; Placebo: Pré-tto 2.50 Pós-tto 2.3 p-valor 0.50	Não foi encontrada diferença estatisticamente significante

Legenda: F - fármaco; Fem. – Feminino; P - placebo; B – bulbar; Masc. – masculino; NMS – neurônio motor superior; NMI – neurônio motor inferior; A – apendicular; ALSFRSR-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised; sub – subescala; deg – deglutição; tto – tratamento.

Quanto ao risco de viés, observou-se que todos os estudos selecionados apresentam 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. No domínio sequência geral de randomização, o alto risco de viés foi identificado em apenas um estudo (Figura 1).

	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 1 - *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.

A qualidade de evidência foi avaliada pelo GRADE e variou de baixo a muito baixo conforme tabela 2 abaixo, que descreve a causa do rebaixamento.

Tabela 2 – Sumário da tabela GRADE's

Desfecho	Limitações metodológicas (risco de viés)	Inconsistência (heterogeneidade)	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade metodológica
Escala bulbar Plaitakis <i>et al</i>	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 artigos não encontraram diferença estatística entre os grupos)		Baixo
ALSFRS R	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: GRADE'S – *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*

6. DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática analisou o resultado das estratégias de tratamento existentes para pessoas adultas com ELA esporádica com foco nos aspetos funcionais de voz, fala e deglutição em comparação ao grupo placebo. Considerando os critérios de elegibilidade desse estudo, apenas as pesquisas com fármacos foram incluídas na análise por mensurarem as funções de voz, fala e deglutição por meio de escalas com escores individuais ou totais, desde que contemplassem essas funções. Dos 9824 artigos encontrados, apenas cinco foram analisados (Figura 1).

Observa-se nos resultados das características dos estudos selecionados a metodologia apropriada para as pesquisas de intervenção. Estes consistiram em: ensaios clínicos; estudos longitudinais (para investigar a eficácia dos fármacos para determinado objetivo); controlados (onde 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 qual 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 aleatorização.

Com relação as características da amostra, observou-se grande variabilidade no tamanho da mesma, desde um quantitativo de 10 até 867 participantes. O quantitativo mínimo encontrado em quatro dos cinco estudos, explica-se pelo fato da ELA ser uma doença rara e de rápida progressão. Já o estudo multicêntrico justifica a amostra mais expressiva de participantes para uma doença considerada rara.

A média de idade da amostra dos estudos selecionados variou entre 48 a 62,07 anos, com predomínio de participantes do sexo masculino (INGRE *et al*, 2015; EDGE *et al*, 2019), principalmente quando os sintomas iniciam nos membros e na musculatura respiratória (CHIÒ *et al*, 2020). O fato do sexo masculino ser mais comum pode ser justificado pela ELA

ser caracterizada por um dimorfismo sexual (PAPE, 2020). A proporção entre homens e mulheres está diminuindo no decorrer dos anos, possivelmente devido à exposição das mulheres aos agentes causadores da ELA como por exemplo o fumo de cigarro (CHIÒ *et al.*, 2017). A atividade física exaustiva parece estar mais relacionada ao sexo masculino (PUPILLO *et al.*, 2014) e os hormônios femininos podem ter fatores protetores com relação a doença (MANJALY *et al.*, 2010).

Como notado nas características da intervenção dos estudos selecionados, há mais de 30 anos vem sendo realizada pesquisas com fármacos para ELA. Quatro dos cinco estudos analisados, usaram como medicamento teste àqueles que buscam, na sua composição, a redução da excitotoxicidade do glutamato (PLAITAKIS *et al.*, 1988.; GREEN *et al.*, 2018; ASMARK *et al.*, 1993; RYBERG *et al.*, 2003) e um deles propõe-se a aumentar a inervação da musculatura esquelética (MEININGER *et al.* 2004). De forma mais específica, um dos fármacos referem que seu uso melhora as funções bulbares como fala e deglutição (GREEN *et al.*, 2018) e a funcionalidade de uma forma geral (MEININGER *et al.* 2004).

Dentre os estudos selecionados, nenhum dos medicamentos são indicados como tratamento padrão para ajustar os sintomas da doença. O fármaco de referência mundial da doença é o riluzol, cujo objetivo principal é o aumento da sobrevivência (HINCHCLIFF; SMITH, 2017). O edaravone, liberado em países como EUA e Japão, tem postergado a piora da doença segundo pesquisas realizadas, dado verificado a partir da aplicação da ALSFRS – R (HEIMAN-PATTERSON *et al.*, 2020). Como observa-se na tabela 1, esses fármacos não estavam presentes em nenhum dos estudos selecionados, provavelmente por avaliarem as funções de forma generalizada, não sendo possível determinar a ação do medicamento x placebo na voz, fala e deglutição.

A dose administrada foi bastante variada, bem como o tempo de tratamento (tabela 1), não havendo consenso entre os estudos, provavelmente, se esses dados fossem

homogêneos, facilitaria a comparação das intervenções quanto à eficácia nas funções pesquisadas. Diante disso, uma revisão sistemática publicada na Cochrane concluiu que há ausência de evidência quanto ao tratamento sintomático na ELA. Esse estudo enfatizou que este resultado pode estar relacionado não à falta de evidência em si, mas à insuficiência do poder estatístico e da dosagem, as medidas desfecho sem sensibilidade para o público e a escolha errada dos participantes, já que a doença é rara e a população é heterogênea no que se refere apresentação dos sintomas, dificultando a formação de grupos para pesquisa homogêneos (NG *et al.*, 2017).

Dentre as escalas usadas para avaliação das funções relacionadas a voz, fala e deglutição, a escala de Plaitakis *et al.* foi utilizada em três estudos (PLAITAKIS *et al.*, 1988); SMARK *et al.*, 1993; RYBERG *et al.*, 2003), e a escala ALS functional rating scale revised (ALSFRS-R) foi utilizada em dois (MEININGER *et al.* 2004; GREEN *et al.*, 2018).

A ALSFRS-R é a mais utilizadas nas pesquisas de intervenção pela forma simples de aplicar e interpretar. O domínio bulbar dessa escala avalia a fala, deglutição e salivação (LEE; McCAMBRIDGE, 2018). Entretanto, entendemos que a salivação não é função e não consideramos a inclusão do escore referente a ela.

Essas escalas quando usadas com escore total, como foi o caso dos estudos selecionados que usaram a de Plaitakis *et al.*, não revelam a evolução das funções de fala e deglutição separadamente. Esse fato impede os pesquisadores de demonstrarem o efeito dos tratamentos nas funções estudadas individualmente.

Em três estudos observou-se piora mais lenta das funções de fala e deglutição com o uso dos fármacos quando comparado ao grupo placebo (PLAITAKIS *et al.*, 1988.; MEININGER *et al.* 2004; GREEN *et al.*, 2018). Dois outros estudos não encontraram efeito com o uso de medicações para as funções acima citadas (ASMARK *et al.*, 1993; RYBERG *et al.*, 2003). Esses dados podem estar relacionados ao número de participantes de alguns

estudos, ao uso das escalas que avaliam dados mais gerais sobre as funções ou a característica evolutiva da doença.

Os desfechos verificados nas escalas obtiveram qualidade metodológica baixa para a escala Plaitakis e muito baixa para a ALSFRSR. O desfecho baixo, indica confiança no efeito limitada e o muito baixa sugere confiança muito limitada, com importante grau de incerteza nos achados (Tabela 2). Com isso espera-se que estudos futuros tenham um impacto importante na confiança na estimativa de efeito para a qualidade de evidência baixa, já para os desfechos com qualidade muito baixa, toda estimativa de efeito será incerta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; 2016). Essa avaliação demonstra a relevância da elaboração de um delineamento de pesquisa organizado, com todos os passos planejados: desde a seleção de amostra até análise dos dados, afim de evitar vieses que prejudiquem o grau de recomendação

Na avaliação do risco de viés, observou-se risco incerto para maioria dos estudos no viés de seleção, sendo um dos estudos apresentados com alto risco de viés. Esses dados demonstram que os erros mais frequentes nos estudos com ELA na seleção da amostra estão relacionados ao processo de geração de sequência de randomização (aleatorização da amostra) e a ocultação de alocação (o pesquisador não deve saber em qual grupo os participantes foram alocados) podendo levar a em resultados incorretos nos estudos. As características da doença como o fato de ser incomum, com número da amostra reduzido, favorece o aparecimento do viés de seleção.

Não houve nenhum estudo de intervenção fonoaudiológica, mostrando a necessidade de realizar pesquisas com essa temática para orientar os fonoaudiólogos na prática clínica baseada em evidência. Os critérios de elegibilidade como o uso de escalas que avaliassem voz, fala e deglutição excluíram estudos voltados para a reabilitação fonoaudiológica, pois, com neste tipo intervenção, as medidas avaliativas são mais específicas, verificando detalhes relacionados aos aspectos funcionais.

Além disso, realizar um ensaio clínico no campo da reabilitação é um grande desafio, visto que o controle de variáveis é difícil. A ELA é uma doença heterogênea e de uma forma geral de rápida evolução, o que dificulta a formação de um grupo com características semelhantes e um tamanho de amostra representativo. Considerar esses dados faz toda a diferença no resultado e na confiança da pesquisa,

Vale salientar que as terapêuticas nos pacientes com ELA envolvem tanto o tratamento medicamentoso quanto a reabilitação, cada um com o seu papel. O tratamento medicamentoso é sintomático e pode ser adjuvante no tratamento do paciente com ELA, já a reabilitação tem o objetivo de manter ativa as funções, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que estes poderão se comunicar por mais tempo e se alimentar de forma segura e eficaz.

7. LIMITAÇÕES

A limitação deste estudo está relacionada a estratégia de busca no que se refere ao “C” da estratégia PICO, uma vez que não foi incluído o termo referente ao grupo placebo.

8. RECOMENDAÇÕES

Sugere-se o uso de métodos de avaliações das funções bulbares separadamente, para que se possa mensurar o efeito dos diversos tratamentos em cada uma das funções. Assim, o ideal é que as funções sejam avaliadas com medidas específicas para que sejam percebidas mesmo que discretas mudanças.

Sugere-se ainda que nos próximos estudos, os protocolos de seleção da amostra sejam reajustados a fim de produzir dados mais fidedignos sobre a população estudada.

Estudos adicionais relacionados à intervenção nas funções bulbares na ELA são recomendados com diversas abordagens de tratamentos, como a fonoaudiológica, amostras mais representativas, com grupos mais homogêneos e acompanhamento pós intervenção para observar manutenção ou não dos resultados alcançados.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram encontrados junto a literatura 5 estudos de intervenção medicamentosa para os parâmetros de fala e deglutição. Na sua maioria, demonstram atrasar a degeneração dessas funções com relação ao placebo. Os desfechos apresentaram qualidade metodológica baixa e muito baixa, limitando a confiança nos achados, com maior risco de viés relacionado ao viés de seleção.

REFERÊNCIAS

ABE, K. *et al.* **Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *The Lancet Neurology.* 2017;16(7), 505–512. Doi:10.1016/s1474-4422(17)30115-1. Acesso em 18 de Dez. 2019.

ACKRIVO, J.; HANSEN-FLASCHEN, J.; WILEYTO, E.P.; SCHWAB, R.J.; ELMAN, L.; KAWUT, S.M. **Development of a prognostic model of respiratory insufficiency or death in amyotrophic lateral sclerosis.** *Eur. Respir. J.* 2019; pii: 1802237 Doi: 10.1183/13993003.02237-2018. Acesso em 18 Dez 2020.

ALFWARESS, F.S. *et al.* **Bibars Abdel Rahim, Hamasha Abedelhadi, Maaitah Emad Al. Outcomes of Palatal Lift Prosthesis on Dysarthric Speech.** *J. Craniofac. Surg.* 2017; 28(1): 30–35. Doi:10.1097/SCS.00000000000003167. Acesso em 26 de fev. 2020.

ANDERSEN, P.; AL-CHALABI, A. **Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know?** *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 603–615. Doi.org/10.1038/nrneurol.2011.150. Acesso em 15 de Jul. de 2019.

ANVISA - **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** 2018 Jul. 9; Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em 05 de jul. 2020.

APPEL, V.; STEWART, S.S.; SMITH G.; APPEL, S.H. **A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: description and preliminary study experience.** *Ann. Neurol.* 1987; 22:328-33.

ASHA - *American Speech-language-hearing Association* - **Evidence-Based Practice (EBP).** Disponível em: (asha.org). Acesso em 02 de ago de 2020.

ASKMARK, H.; AQUILONIUS, S.M.; GILLBERG, P.G.; LIEDHOLM, L.J.; STÅLBERG, E.; WUOPIO, R. **A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis.** *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1993 Feb.;56(2):197-200. Doi: 10.1136/jnnp.56.2.197. PMID: 8437010; PMCID: PMC1014822. Acesso em 20 de Set. de 2020.

BALAKAS, K. *et al.* **Evidence equals excellence: the application of an evidence-based practice model in an academic medical center.** *Nurs. Clin. North Am.* 2009; 44(1):1-10.

BORBA, J.; ROCKLAND, A. **Primeiros passos na Fonoaudiologia.** Recife: Fasa Editora. 2005.

BORGES, M. *et al.* **Apresentação de um Protocolo Assistencial para Pacientes com Distúrbios da Deglutição.** *CoDAS, São Paulo.* 2017; 29 (5): e20160222. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-7822017000500501&lng=en&nrm=iso. Acesso em 24 Fev. 2020.

BOSI, P.L. **Saúde baseada em evidências.** EAD; 2020. Acesso em 30 jan 2021. Disponível em: <https://docplayer.com.br/5874120-Saude-baseada-em-evidencias-paula-lima-bosi.html>.

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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014; 72 p. Acesso em 28 de Out. de 2019.

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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.** – Brasília: Ministério da Saúde. 2016; 107 p. Acesso em 28 de Out. de 2019.

BRASIL. Conselho Federal de Fonoaudiologia. **Resolução CFF^a N° 356, de 6 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a competência técnica e legal do fonoaudiólogo para atuar nas disfagias orofaríngeas.** DOU 04.08.2010 Disponível em: <http://www.fonoaudiologia.org.br/cffa/index.php/resolucoes>. Acesso em 15 de Set. de 2019.

BROOKS, B.R. **The Norris ALS score: Inside into de nature history of Amyotrophic Lateral Sclerosis, provided by Forbes Norris.** In: ROSE, F.C. (ed.). *Amyotrophic Lateral Sclerosis, III: ALS – From Charcot to the present and into the future.* London: Smith. 1994; 21-9.

BROWN, R.H.; AL-CHALABI, A. **Amyotrophic lateral sclerosis.** *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(2):162–172.

CHEN, A.; GARRETT, C.G. **Original articles: otolaryngologic presentation of amyotrophic lateral sclerosis.** *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 132:500-504.

CHIEIA, M.A. *et al.* **Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2010; 68(6): 837-842. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2010000600002&lng=en. Acesso em 15 de Jun. de 2019.

CHIÒ, A.; MOGLIA, C.; CANOSA, A.; MANERA, U.; D'OVIDIO, F.; VASTA, R. *et al.* **ALS phenotype é influenciado pela idade, sexo e genética: Um estudo de base populacional.** *Neurologia.* 2020; 94:e802-e810. doi: 10.1212/WNL.000000000000869.

DELGADO-GARCIA, J.; HERDEGEN, T. **Brain Damage and Repair.** Netherlands. Kluwer Academic Publishers. 2004.

DICIO – Dicionário online de português. 2019. Acesso em 05 de Dez. de 2019.

EDGE, R. *et al.* (TONIC STUDY GROUP). **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.** *Journal of neurology.* 2019 v.267, p. 607-615.

ENDERBY, P. **Frenchay dysarthria assessment.** *Br. J. Disord. Commun.* 1980; 15:165–73. doi: 10.3109/13682828009112541.

GARCÍA, I.J. *et al.* **La opinión del paciente cuenta: Experiencia en la atención nutricional en un equipo multidisciplinar de ELA.** *Nutr. Hosp.* 2015;31(S5):56-66.

GREEN, J.R.; ALLISON, K.M.; CORDELLA, C. *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):2849-2856. Doi:10.1111/bcp.13745. Acesso em 18 de Set. de 2020.

HILLEL, A.D.; MILLER, R.M.; YORKSTON, K.; MCDONALD, E.; NORRIS, F.H.; KONIKOW, N. **Amyotrophic lateral sclerosis severity scale.** In: ROSE, F.C. (ed.) Amyotrophic Lateral Sclerosis. New York: Demos. 1990; 93-7.

HYASHI, Y.; HOMMA, K., ICHIJO, H. **SOD1 em neurotoxicidade e seus papéis controversos na ALS mutação SOD1.** Adv. Biol. Regul. 2016; 60:95-104.

HARDIMAN, O.; AL-CHALABI, A.; CHIO, A.; CORR, E.M.; LOGROSCINO, G.; ROBBERECHT, W. *et al.* **Amyotrophic lateral sclerosis.** Nat. Rev. Dis. Primers. 2017; 3:17071 10.1038/nrdp.2017.72.

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.

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. Doi: 10.2147/DNND.S135748.

IKEDA, K; JENKINS, T.M.; HOLLINGER, H.; MCDERMOTT, C.J. **The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis.** Curr. Opin Neurol. 2014 Oct; 27(5):524-31. Doi: 10.1097/WCO.000000000000135. PMID: 25110934

MURATA, K.; KAWASE, Y.; KAWABE, K.; KANO, O.; YOSHII, Y. *et al.* **Relationship between cervical cord 1H-magnetic resonance spectroscopy and clinico-electromyographic profile in amyotrophic lateral sclerosis.** Muscle Nerve. 2013; 47:61–7. Doi: 10.1002/mus.23467. Acesso em 14 de Out. de 2019.

INGRE, C. *et al.* **Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis.** Clinical epidemiology. 2015; v. 7: p. 181.

JAMI, M.S.; SALEHI-NAJAFABADI, Z.; AHMADINEJAD, F. *et al.* **Edaravone leads to proteome changes indicative of neuronal cell protection in response to oxidative stress.** Neurochem. Int. 2015; 90:134-141.

JENKINS, T.M.; HOLLINGER, H.; MCDERMOTT, C.J. **The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis.** Curr. Opin. Neurol. 2014 Oct;27(5):524-31. Doi: 10.1097/WCO.000000000000135. PMID: 25110934. Acesso em 10 de Out. de 2019.

KAK, M. *et al.* **Gastrostomy tube placement is safe in advanced amyotrophic lateral sclerosis.** Neurol. Res., 2017; 39(1):16-22.

LEE, M.; McCAMBRIDGE, A. **Clinimetrics: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised (ALSFRS-R).** Journal of Physiotherapy, 2018; v. 64, p. 269-270.

LEITE NETO, L.; CONSTANTINI, A.C. **Disartria e qualidade de vida em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.** Rev. CEFAC, São Paulo. 2017; 19(5): p. 664-

673. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462017000500664&lng=en&nrm=iso> Acesso em 24 Fev. 2020.

LITHOVIUS, R.H.; YLIKONTIOLA, L.P.; SÁNDOR, G.K.B. **Incidence of palatal fistula formation after primary palatoplasty in northern Finland.** *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2014; 118(6), 632–636. Doi:10.1016/j.oooo.2014.07.002. Acesso em 20 de Jul. de 2019.

LONGINETTI, E.; FANG, F. **Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature.** *Current opinion in neurology.* 2019; v. 32: p. 771. Acesso em 14 de Set. de 2020.

MALLION, J.; BROOKE, J. **Community- and hospital-based nurses' implementation of evidence-based practice: are there any differences?** *British Journal of Community Nursing.* 2016; 21(3): p. 148-54. Acesso em 05 de Set. de 2020.

MAKKONEN, T. *et al.* **Speech deterioration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) after manifestation of bulbar symptoms.** *International Journal of Language & Communication Disorders.* 2018; 53(2):385–92. Acesso em 06 de Set. de 2020.

MANJALY, Z.R.; SCOTT, K.M.; ABHINAV, K.; WIJESKERA, L.; GANESALINGAM, J.; GOLDSTEIN, L.H.; *et al.* **A razão sexual na esclerose lateral amiotrófica: Estudo de base populacional.** *Amiófco. Scler. lateral.* 2010; 11:439-442. Doi: 10.3109/17482961003610853. Acesso em 10 de Set. de 2020.

MASRORI, P.; VAN DAMME, P. **Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review.** *Eur. J. Neurol.* 2020; 0:1–12. Acesso em 05 de Nov. de 2020.

MEHTA, P. *et al.* **Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis—United States, 2012–2013.** *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2016; 65(8):1-12. Acesso em 25 de Nov. de 2020.

MEININGER, V.; BENSIMON, G.; BRADLEY, W.R.; BROOKS, B.; DOUILLET, P.; EISEN, A.A. *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. Doi: 10.1080/14660820410019602. PMID: 15204012. Acesso em 03 de Nov. de 2020.

MILLER, R.G.; MITCHELL, J.D.; MOORE, D.H. **Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND).** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; Issue 3. Doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub3. Acesso em 30 de Out. de 2019.

MIRANDA, V.S.G. de *et al.* **Fonoaudiologia baseada em evidências: o papel das revisões sistemáticas.** *CoDAS, São Paulo.* 2019; 31(2): e20180167. <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822019000200201&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 30 Ago. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2317-1782/20182018167>.

MORIMOTO, N. *et al.* **Assessment of swallowing in motor neuron disease and Asidan/SCA36 patients with new methods.** *Journal of Neurological Sciences.* 2013 Jan 15;324(1-2):149-155. Doi:org/10.1016/j.jns.2012.10025. Acesso em 03 de Set. de 2019.

NG, L. *et al.* **Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease.** *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017; 1(1), CD011776. Doi:10.1002/14651858.CD011776.pub2. Acesso em 05 de Set. de 2019.

OH, E.G. **Synthesizing quantitative evidence for evidence-based nursing: systematic review.** *Asian Nurs. Res.* 2016;10(2):89-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anr.2016.05.001>. PMID:27349664. Acesso em 16 de Abril de 2021.

OLIVEIRA, A.S.B.; PEREIRA, R.D.B. **Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): three letters that change the people's life forever.** *Arq. Neuro-Psiquitr.* 2009; 67(3a):750-82. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2009000400040%Ing=en.

OLIVEIRA FILHO, A.F. de; SILVA, G.A.M.; ALMEIDA, D.M.X. **Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão da literatura.** *Einstein, São Paulo.* Sept. 2016; 14(3): p. 431-434. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082016000300431&lng=en&nrm=iso. Acesso em 25 Fev. 2020.

PAPE, J.A.; GROSE, J.H. **Os efeitos da dieta e do sexo na esclerose lateral amiotrófica.** *Rev. Neurol. (Paris)* 2020; 176:301-315. Doi: 10.1016/j.neurol.2019.09.008. pii:S0035-3787(20)30397-0.

PRITZKER, D.N.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. **Esclerosis lateral amiotrófica.** En: Robbins. *Patología Humana*; 10ma edición, Elsevier España. 2017; p: 841-48

PLAITAKIS, A.; MANDELI, J.; SIMITH, J.; YARH, M. **Pilot trial of branched-chain aminoacids in amyotrophic lateral sclerosis.** *The Lancet.* 1988; V. 331; p. 1015-1018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91841-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91841-7). Acesso em 22 de Set. de 2020.

PLOWMAN, E.K. **Is There a Role for Exercise in the Management of Bulbar Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis?** *J Speech Lang Hear Res.* 2015 Aug 1;58(4):1151-66. Doi: 10.1044/2015_JSLHR-S-14-0270. PMID: 26091205. Acesso em: 27 de Jan. de 2021. Disponível em: <https://www2.asha.org/articlesummary.aspx?id=8589977556>.

PUPILLO, E.; MESSINA, P.; LOGROSCINO, G.; BEGHI, E. **The SLALOM Group Survival Long-Term Survival in Amiotrófico Esclerose Lateral: Um Estudo de Base Populacional.** *Neurol.* 2014; 75:287-297. Doi: 10.1002/ana.24096.

RICHARDSON, W.S.; WILSON, M.C.; NISHIKAWA, J.; HAYWARD, R.S. **The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions.** *ACP J. Club.* 1995 Nov-Dec; 123(3):A12-3. PMID: 7582737. Acesso em 25 de Set. de 2020.

RUOPPOLO, G. *et al.* **Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings.** *Acta Neurol. Scand.* 2013 May;128(6):397-401. Doi:10.1111/ane.12136. Acesso em 12 de Mar. de 2019.

RYBERG, H.; ASKMARK, H.; PERSSON, L.I. **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. Doi: 10.1034/j.1600-0404.2003.00111.x. PMID: 12807386. Acesso em 16 de Set. 2020.

SANCHO, P.O.; BOISSON, D. **What are management practices for speech therapy in amyotrophic lateral sclerosis?** Rev. Neurol. (Paris). 2006;162(2):273-4. Acesso em 20 de Jan. de 2020.

SACKETT, D.L. *et al.* **Evidence based medicine: what it is and what it isn't.** BMJ. 1996; 312(7023):71-2.

SMITH, R. *et al.* **Enhanced Bulbar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Nuedexta Treatment Trial.** Neurotherapeutics. 2017 Jul;14(3):762-772. Doi: 10.1007/s13311-016-0508-5. Erratum in: Neurotherapeutics. 2017 Mar 10. PMID: 28070747; PMCID: PMC5509619. Acesso em 20 de Abr. de 2020.

STERNE, J.A.C.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M.J.; ELBERS, R.G.; BLENCOWE, N.S.; BOUTRON, I. *et al.* **RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.** B.M.J. 2019; 366: 14898. Acesso em 03 de Jul. de 2020.

TOMIK, B.; GUILOFF, R.J. **Dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis: a review.** Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2010; 11:4-15. Doi:10.3109/17482960802379004. Acesso em 21 de Abr. de 2019.

TROCHE, M. S.; MISHRA, A. **Swallowing Exercises in Patients With Neurodegenerative Disease: What Is the Current Evidence?** Perspectives of the ASHA Special Interest Groups. 2017;2(13), 13. Doi:10.1044/persp2.sig13.13. Acesso em 05 de Abr. de 2020.

WITT, P.D. *et al.* **The effect of surgeon experience on velopharyngeal functional outcome following palatoplasty: is there a learning curve?** Plastic and Reconstructive Surgery. 1998 Oct;102(5):1375-1384. Doi: 10.1097/00006534-199810000-00009. Acesso em 22 de Jan. de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems (11thRevision)** 2018. Icd.who.int/browse11/content/refguide.ICD11_en/html/index.html. Acesso em 22 de Jul. de 2018.

YUNUSOVA, Y.; PLOWMAN, E.K.; GREEN, J.R.; BARNETT, C.; BEDE, P. **Clinical Measures of Bulbar Dysfunction in ALS.** Front. Neurol. 2019;10:106. Published 2019 Feb 19. Doi:10.3389/fneur.2019.00106. Acesso em 05 de Nov. de 2020.

ZAPATA-ZAPATA, **Esclerosis lateral amiotrófica: actualización Iatreia.** Universidad de Antioquia Medellín, Colombia. 2016, Abril-Junho; 29(2): p. 194-205. Acesso em 15 de Nov. de 2020.

ZHANG, L.; SANDERS, L, FRASER, R.J.L. **Nutritional support teams increase percutaneous endoscopic gastrostomy uptake in motor neuron disease.** World J. Gastroenterol. 2012;18(44):6461-7. Acesso em 15 de Nov. de 2020.

ZOU, Z.Y.; ZHOU, Z.R.; CHE, C.H.; LIU, C.Y.; HE, R.L.; HUANG, H.P. **Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis.**

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2017 Jul; 88(7):540-549. Doi: 10.1136/jnnp-2016-315018.
Acesso em 30 de Out. de 2020.

Anexo A
Checklist Prisma

Quadro - Itens do checklist a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou meta-análise

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	1
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	7
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	14
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	27
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	28
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	28
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	30
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	29
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	31
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	31/32
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	28
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	31

Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	-
------------------------	----	---	---

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n°
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	33
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	36
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	37
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	-
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	-
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	-
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	-
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	39
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	44
Conclusões/ Considerações Finais	26		45
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	

Apêndice A

Base de Dados	Descritores
ASHA Medline	<p>("amyotrophic lateral sclerosis" OR "charcot disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou gehrig disease" OR "gehrigs disease" OR "ALS") AND ("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 ("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*")</p>
Cochrane (clinical Trials)	<p>("amyotrophic lateral sclerosis" OR "charcot disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou gehrig disease" OR "gehrigs disease" OR "ALS") AND ("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 ("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")</p>
Lilacs	<p>Termos 1 ("amyotrophic lateral sclerosis" OR "charcot disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou gehrig disease" OR "gehrigs disease" OR "ALS") AND ("speech therapy" OR "therapy, speech OR "myofunctional therapy" OR "speech, alaryngeal" OR "voice training" OR "myotherapy, orofacial" OR "dysphagia" OR "deglutition disorders" OR "dysphonia" OR "dysarthria" OR "swallowing disorder" OR "palliative therapy" OR "palliative treatment" OR "voice disorders" OR "speech disorders")</p> <p>Termos 2 ("amyotrophic lateral sclerosis" OR "charcot disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou gehrig disease" OR "gehrigs disease" OR "ALS") AND ("speech therapy" OR "therapy, speech OR "myofunctional therapy" OR "speech, alaryngeal" OR "voice training" OR "myotherapy, orofacial" OR "dysphagia" OR "deglutition disorders" OR "dysphonia" OR "dysarthria" OR "swallowing disorder" OR "palliative therapy" OR "palliative treatment" OR "voice disorders" OR "speech disorders" OR "drug therapy" OR "drug treatment" OR "botulinum toxin" OR "velopharyngeal insufficiency/surgery" OR "pharyngeal muscles/surgery" OR "medic* therap*" OR "medic* treatment")</p> <p>("Esclerose amiotrófica lateral" OR "doença de lou gehring" OR "doença do neurônio motor em esclerose lateral amiotrófica") AND ("fonoterapia" OR "terapia de linguagem" OR "terapia miofuncional" OR "voz alarínea" OR "treinamento da voz" OR "miologia orofacial" OR "transtornos de deglutição" OR "disfonia" OR "disartria" OR "cuidados paliativos" OR "distúrbios da voz" OR "distúrbios da fala" OR "tratamento farmacológico" OR "toxinas botulínicas" OR "insuficiência velofaríngea" OR "músculos faríngeos")</p> <p>Espanhol - ("Esclerosis Amiotrófica Lateral" OR "Enfermedad de Lou Gehring" OR "enfermedad de la neurona motora de la esclerosis amiotrófica lateral") AND ("Logoterapia" OR "terapia del lenguaje" OR "terapia miofuncional" OR "voz alaríngea" OR "entrenamiento de la voz" OR "miologia orofacial" OR "transtornos de deglucion" OR "disfonia" OR "disartria" OR "Cuidados paliativos" OR "transtornos de la voz" OR "transtornos del habla" OR "tratamiento com medicamentos" OR "toxinas botulínicas" OR "insuficiencia velofaríngea" OR "músculos faríngeos").</p>

Scopus	<p>Termos 1 - ("amyotrophic lateral sclerosis" OR "charcot disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou gehrig disease" OR "gehrigs disease" OR "ALS") AND ("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") AND ("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")</p> <p>Termos 2 - ("amyotrophic lateral sclerosis" OR "charcot disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou gehrig disease" OR "gehrigs disease" OR "ALS") AND ("drug therapy" OR "botulinum toxin" OR "velopharyngeal insufficiency/surgery" OR "pharyngeal muscles/surgery") AND ("speech" OR "swallowing" OR "VOICE" OR "speech disorders" OR "voice disorders" OR "deglutition disorders" OR "Dysphonia" OR "Dysphagia" OR "dysarthria") AND ("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")</p>
Web of Science	<p>("amyotrophic lateral sclerosis" OR "charcot disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou gehrig disease" OR "gehrigs disease" OR "ALS") AND ("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 ("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*")</p>

Apêndice B

GRADE Avaliação do nível de evidência dos artigos selecionados

Objetivo: Graduar a qualidade de evidência em saúde

Nível de evidência	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Ministério da Saúde, 2016.