

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ANGÉLICA RAMIRES SANTOS

Ansiedade e Depressão na Esclerose Lateral Amiotrófica:
tratamento não farmacológico

Belo Horizonte, dezembro de 2017.

ANGÉLICA RAMIRES SANTOS

Ansiedade e Depressão na Esclerose Lateral Amiotrófica:
tratamento não farmacológico

Trabalho de conclusão de Curso. Requisito básico para aprovação
e conferência do título de especialista em Neurociências do curso
de Especialização em Neurociências da UFMG.

Orientador (a): Professor Leonardo Cruz de Souza

Belo Horizonte, dezembro 2017

043 Santos, Angélica Ramires.
Ansiedade e depressão na Esclerose Lateral Amiotrófica: tratamento não farmacológico [manuscrito] / Angélica Ramires Santos. – 2017.

41 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador (a): Professor Leonardo Cruz de Souza.
Trabalho de conclusão de Curso. Requisito básico para aprovação e conferência do título de especialista em Neurociências do curso de Especialização em Neurociências da UFMG.

1. Neurociências - Teses. 2. Esclerose amiotrófica lateral. 3. Ansiedade. 4. Depressão. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do Instituto de Ciências Biológicas

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me possibilitou concluir essa etapa. A minha família e a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial ao meu orientador Professor Dr. Leonardo Cruz de Souza que esteve sempre disponível a ajudar e esclarecer todas as dúvidas.

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por paralisia muscular progressiva causada por morte de neurônios motores em áreas corticais e na medula. Tem início insidioso e sobrevida média de 3 a 5 anos, sendo considerada a doença neurodegenerativa mais devastadora. Até o momento não há tratamento curativo e o riluzole é o único medicamento aprovado para o seu tratamento no Brasil.

Além dos sintomas motores, os pacientes com ELA podem apresentar alterações cognitivas, psicológicas e comportamentais que agravam o prognóstico e interferem de forma negativa na qualidade de vida de pacientes e cuidadores. Dentre esses sintomas, podemos destacar a depressão e a ansiedade com prevalência de até 75% para depressão, e de até 30% para ansiedade.

Assim como o diagnóstico, o tratamento desses sintomas se constitui em um grande desafio clínico. Devido ao caráter fatal e ao grave prejuízo funcional, há limitação na avaliação adequada dos sintomas não motores, dificultando a estimativa da sua prevalência e o estabelecimento de estratégias eficazes para auxiliar no tratamento.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura buscando evidências para o tratamento não farmacológico de ansiedade e depressão em pacientes com ELA. Para isso, foi realizada uma busca nas bases de dados BIREME e PubMed utilizando as palavras-chaves; “depression”, “anxiety”, “Amyotrophic lateral sclerosis”, “therapy” e “treatment”. Ao final, foram incluídos nove artigos nesta revisão.

Os artigos investigaram os efeitos da hipnose ericksoniana e analgésica, terapia cognitivo-comportamental, fonoaudiologia, mindfulness e da musicoterapia improvisacional. Não há, portanto, consenso na literatura, e algumas limitações foram compartilhadas pelos estudos analisados, como: dificuldade na construção de uma amostra representativa, análises estatísticas que não possibilitam generalização dos resultados, além de dificuldades encontradas em estabelecer uma intervenção padrão para comparação. Evidencia-se a necessidade de novos estudos e a reprodução dos resultados em amostras maiores.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Ansiedade; Depressão; tratamento; terapia.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES	7
INTRODUÇÃO	9
OBJETIVO	15
MÉTODOS.....	16
FLUXOGRAMA 1.....	17
TABELA 1	18
RESULTADOS	21
DISCUSSÃO.....	32
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

LISTA DE ABREVIACOES

ADI	Inventário de Depressão da Esclerose Lateral Amiotrófica
AET	Terapia de Exercício aeróbio
ALSAQ-40-EF	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire
ALSFRS-R Revisada	Escala de Avaliao Funcional de Esclerose Lateral Amiotrófica
ALSSQOL-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Specific Quality of life- revised
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CSI	Caregiver Strain Index
DSM-IV edio.	Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais quarta
DSQ	Defense Style Questionnaire
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
<i>FUS</i>	Fused in sarcoma
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HSS	Hypnoidal State Score
MBSR	Mindfulness Based Stress Reduction
MCS	Mental Component Summary
MQOL	McGill Quality of life Questionnaire
MTRS	Music Therapy Rating Scale
PCI	Phenomenology of Consciousness
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
<i>SOD1</i>	Superóxido dismutase do tipo 1
T	Tempo
<i>TARDBP</i>	TAR DNA-binding protein

TCC Terapia Cognitivo Comportamental

TDP-43 *TAR-DNA binding protein 43*

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são patologias que afetam o sistema nervoso central e/ou periférico de forma progressiva e são, até o momento, incuráveis. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma desordem neurodegenerativa caracterizada por paralisia muscular progressiva, com morte preferencialmente de neurônios motores em áreas corticais (córtex motor primário), nos tratos córtico-espinhal e na medula espinhal (segundo neurônio motor).

Porém, na ELA a degeneração do neurônio motor não é exclusiva, havendo evidências de degenerações corticais em regiões frontais e frontotemporais, além da degeneração da substância negra e do globo pálido, sendo os últimos ainda sem consenso (STRONG 2008). Isso sugere que a ELA não é apenas uma doença do neurônio motor, podendo apresentar-se dentro de um espectro, que vai da presença apenas de sintomas motores a sintomas motores associados a alterações cognitivas leves, moderadas e a quadros compatíveis com critérios diagnósticos de demência frontotemporal, sugerindo um *continuum* entre as duas doenças (STRONG et al 2016, STRONG 2008).

O diagnóstico de ELA é clínico, utilizando-se os critérios diagnósticos como o El Escorial (BROOKS et al., 2000) ou Critérios de Awaji 2008. Ainda não há um marcador biológico estabelecido e esses critérios são baseados essencialmente na história e exames clínicos e no estudo eletroneurofisiológico. Devido à falta de um tratamento curativo e à sua rápida progressão, a ELA é considerada a doença neurodegenerativa mais devastadora. Tem sobrevida média de 3-5 anos e apenas 20% dos pacientes sobrevivem de 5 a 10 anos (STRONG 2008, WIJESEKERA;LEIGH 2009, KIERNAN et al., 2011, BAE et al. 2016).

Pode ser classificada segundo sua etiologia em esporádica (90-95% dos casos) e familiar (5-10%), ou pelo início dos sintomas, como acometimento bulbar, apendicular ou misto. A ELA familiar segue na maioria dos casos um padrão de herança autossômica dominante. Existem vários genes associados à forma familiar de ELA, tais como: *SOD1*, *TARDBP*, *TDP-43*, *FUS*, e expansões repetidas de hexanucleotídeos (GGGGCC) do gene *C9ORF72*. Esses genes podem estar envolvidos em desarranjo dos neurofilamentos e disfunção mitocondrial entre outros (BELLI et al. 2005, CHIÒ et al. 2009, KIERNAN et al., 2011, ROSA 2016). Na forma esporádica, a sua origem é desconhecida, mas há evidências de que a ELA tenha uma etiologia multifatorial,

estando envolvidos vários mecanismos e fatores endógenos e exógenos. Os principais deles são excitotoxicidade mediada pelo glutamato, neuroinflamação e anormalidades de fatores neurotróficos. Entre os fatores exógenos, podemos destacar o aumento da incidência associado com a ocupação profissional (BELLI et al.). De fato, dados epidemiológicos indicam que atletas de alto desempenho, trabalhadores do campo que apresentam exposição prolongada a pesticidas, inseticidas e metais pesados têm maior incidência da doença. O tabagismo também é um fator exógeno bastante descrito (ARMON. C 2009).

O riluzole é atualmente o único medicamento aprovado no Brasil para o tratamento da ELA e atua na redução da excitotoxicidade induzida pelo glutamato (PRADO 2015).

No mundo, a incidência da doença é em média de 1,89 por 100.000 / ano e a prevalência média é de 5,2 por 100,000, dados esses que são relativamente uniformes nos países ocidentais, embora focos de maior frequência ocorram no Pacífico Ocidental (PEREIRA 2006). Em um estudo realizado na cidade de Porto Alegre, foi encontrada prevalência de 5,0 casos por 100.000 pessoas (JUNIOR et al. 2013).

Os sintomas dessa doença apresentam início insidioso focal e assimétrico, manifestando-se inicialmente como fraqueza muscular, redução de força muscular e fasciculações. O comprometimento bulbar manifesta-se normalmente como uma disartria (espástica) ou disfagia para líquidos, aumentando o risco de aspiração, desnutrição e insuficiência respiratória, que geralmente é a causa da morte desses pacientes. As manifestações apendiculares causam paresia gradual da musculatura dos membros e incapacidade funcional progressiva, levando à dependência total para atividades diárias. (KIERNAN et al., 2011).

Os sintomas motores não são os únicos causadores de sofrimento, dependência e incapacidade. Além desses, pacientes com ELA podem apresentar prejuízos cognitivos, comportamentais e psicológicos. Os estudos mais recentes têm evidenciado que a ELA não é uma doença apenas do neurônio motor, mostrando degeneração em áreas não motoras e a presença de alterações em testes de função executiva, teoria da mente, cognição social, memória, linguagem e maior prevalência de sintomas neuropsiquiátricos comparados à população saudável. Quando presentes, essas alterações contribuem para um pior prognóstico e menor sobrevida (AVERILL et al. 2007, BEA et al. 2016, PRADO 2015).

Apesar da baixa prevalência, a ELA apresenta grande impacto econômico e social, devido a sua gravidade e à rápida evolução. Várias são as teorias que tentam

descrever os mecanismos fisiopatológicos da ELA, porém não há consenso e a cura da doença ainda não é realidade. Assim, o tratamento continua a se basear no controle sintomático, preferencialmente realizado por equipes multidisciplinares. As intervenções disponíveis visam à melhoria na qualidade de vida, manutenção da capacidade funcional por maior tempo, controle e manejo dos sintomas, comunicação adequada auxiliando na tomada de decisões, apoio à família e cuidadores. Há evidências que comprovam que pacientes incluídos em tratamentos multidisciplinares apresentam maior sobrevida se comparados com os que recebem apenas os cuidados básicos (ORSINI, et al. 2008, ARBESMAN e SHEARD 2014; PINHEIRO 2013).

Devido ao grave comprometimento funcional e prognóstico reservado, é de se esperar um efeito negativo na qualidade de vida e no funcionamento psicológico de familiares e pacientes, sendo este um tema de muito interesse para os pesquisadores. Por ser uma doença grave e com características fatais, há uma suposição de que os pacientes com ELA possam apresentar taxas mais elevadas de transtornos psiquiátricos e sentimentos de desesperança, angústia, ansiedade e depressão, quando comparados à população saudável.

Logo, entre os sintomas não motores descritos, o impacto psicológico da doença em pacientes e seus cuidadores é um tema de grande interesse, pois o bem estar psicológico de ambos tem grande influência no sucesso das intervenções propostas. As questões como qualidade de vida, ansiedade, depressão, esperança, estilo de enfrentamento e espiritualidade têm sido exploradas, bem como as suas implicações para o prognóstico e sobrevida (SANDSTEDT et al. 2016, WATERMEYER et al. 2015, AVERILL et al. 2007, CARVALHO et al. 2016, JONES et al. 2014).

Apesar de ser um tema de grande interesse da população científica, há grande divergência nos dados da prevalência de depressão e ansiedade nestes pacientes. A prevalência de depressão e ansiedade pode variar consideravelmente. Encontram-se taxas de depressão variando entre 0 e 75% (CHIO et al., 2004; RABKIN et al., 2005) e de ansiedade entre 0 e 30 por cento (KURT et al., 2007). Um estudo longitudinal encontrou prevalência de sintomas leves de depressão variando de 22% a 75% em pacientes com diagnóstico ELA avançada. (RABKIN et al., 2005) TRAIL et al. (2003) encontraram prevalência apenas 3,7 % de sintomas de depressão em uma amostra de 27 pacientes.

Em um estudo de revisão, CARVALHO et al. (2016) avaliaram 18 artigos de prevalência de depressão, ansiedade e de outros transtornos do humor. A maior parte

dos estudos apontaram presença de ligeiro aumento de transtornos de ansiedade. Já para depressão houve grande diversidade de respostas, variando de depressão moderada à ausência de sintomas. Um estudo realizado no Brasil (MG), com objetivo de avaliar o perfil clínico de 61 pacientes com ELA e a relação entre a presença de sintomas neuropsiquiátricos e a evolução clínica da doença, encontrou prevalência de 32,8% de pacientes com depressão e 29,5% de pacientes com ansiedade (PRADO 2015).

Essas divergências nos dados de prevalência de sintomas de depressão podem ter associação ao uso de diferentes medidas para quantificar os sintomas ou a dificuldade de se construir uma amostra representativa devido à baixa frequência da doença. Outra variável que pode contribuir com a discrepância dos dados é a utilização frequente de antidepressivos para tratamento de outros sintomas, como sialorreia e dores musculares (FERENTINOS et al., 2011, KURT et al., 2007, PRADO 2015).

Os instrumentos mais utilizados para avaliação da frequência dos sintomas de ansiedade e depressão são a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (ZIGMOND e SNAITH 1983), o Inventário de Depressão de Beck (BDI) (BECK et al., 1961), a Entrevista clínica estruturada para os transtornos DSM (SCID) (SPITIZER et al. 1990) e o Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais, quarta edição (DSM-IV) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 1994). O Inventário de Depressão da ELA de 12 itens (ADI-12),(KÜBLER et al. 2005) que é um instrumento projetado especificamente para detectar sintomas de depressão na ELA, é pouco utilizado. Há grande diversidade na utilização de medidas para quantificar os sintomas (CARVALHO et al 2016).

Apesar do frequente uso de antidepressivos por essa população, para tratamento de diversos sintomas, encontramos altas taxas de sintomas psiquiátricos persistentes, o que indica que esses sintomas são refratários ao uso dessas medicações. Assim, há necessidade de estudos para compreender melhor os mecanismos, fatores de risco e de proteção para o desenvolvimento desses sintomas (WIJESEKERA et al. 2009, ATASSI 2011, PRADO et al. 2017).

Na tentativa de compreender os fatores que contribuem para a instalação de quadros de depressão e ansiedade, PRADO et al. (2017) buscaram estabelecer uma relação entre a presença desses sintomas com a incapacidade funcional. Porém, os autores não encontram uma associação significativa entre os sintomas de ansiedade/depressão e incapacidade funcional. Não observaram também associação desses sintomas com a duração da doença, sexo, ou sua forma de apresentação.

LULÉ et al. (2012) buscaram avaliar o ajuste psicossocial de pacientes com ELA para esclarecer questões acerca do enfrentamento. Os autores queriam compreender se o “bom” enfrentamento era exclusivo para pacientes com ELA, ou se essas são reações frequentes em pacientes com doenças terminais. Para isso, foram avaliados 30 pacientes com ELA e 29 pacientes com câncer. Concluiu-se que geralmente em pacientes terminais, a resposta psicológica ao prognóstico não está associada a alterações neurobiológicas ou ao declínio físico, o bom enfrentamento e ajuste psicossocial podem ser relacionado ao apoio social.

Outras questões que permanecem sem consenso são a possível associação da evolução da doença e proximidade da morte iminente com maiores níveis de depressão e ansiedade (CARVALHO 2016). Um estudos realizado na Coréia do Sul mostrou associação positiva entre esses fatores, (OH et al. 2012) outros não confirmam que haja correlação direta entre a progressão da doença e o desenvolvimento da depressão, ansiedade ou estresse emocional (MORA et al. 2013, PRADO et al. 2017, RABKIN et al. 2005).

Os sentimentos vivenciados por pacientes com ELA frequentemente descritos são angústia, medo e preocupação com o futuro. (MORA et al. 2013, RABKIN et al. 2015). O impacto na saúde mental dos familiares e dos cuidadores tem sido motivo de investigação nas pesquisas recentes, associando presença de alterações comportamentais e distúrbios respiratórios a maior sobrecarga do cuidador e maiores risco no desenvolvimento de esgotamento e doenças mentais nos familiares próximos e cuidadores.(PAGNINI et al. 2012) Há também evidências de forte correlação entre sintomas de depressão e ansiedade entre os pacientes e seus cuidadores. A gravidade da depressão e ansiedade dos pacientes correlacionou-se moderadamente com a de seus cuidadores (CHEN 2015, GALVIN et al. 2016, SANDSTEDT 2016, AVERILL et al. 2007).

MORA et al. (2013), avaliando os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças mentais nesses pacientes concluíram que a forma como os pacientes lidam com essa condição está relacionada ao seu contexto social, em termos de apoio familiar e da rede de cuidados disponíveis para eles. Conhecendo esse cenário, podemos concluir que a avaliação da saúde mental e a identificação precoce de fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos depressivos e de ansiedade nos pacientes e cuidadores é parte essencial do tratamento multidisciplinar, podendo interferir no prognóstico e na qualidade de vida de pacientes e cuidadores.

PAGNINI et al. (2012) afirmam, em sua revisão intitulada “Esclerose lateral amiotrófica: tempo para pesquisa e intervenção psicológica”, que muitos estudos avaliaram os aspectos acometidos e o perfil do paciente, podendo descrevê-los mas que ainda há carência no desenvolvimento de estudos que possam comprovar a eficácia da intervenção psicológica e seus benefícios. Havendo então uma lacuna na literatura atual, faz-se necessário o desenvolvimento de novas pesquisas para investigar a prevalência desses sintomas na população de pacientes com ELA e a condução de ensaios clínicos buscando comprovar e desenvolver estratégias de intervenção não farmacológicas eficazes para o tratamento de sintomas de ansiedade e depressão, fornecendo assim melhor orientação aos profissionais, com maior nível de evidência.

Considerando esse cenário de dúvidas e incertezas a respeito da prevalência, mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco e proteção para o desenvolvimento de sintomas de depressão e ansiedade, o objetivo dessa pesquisa é identificar na literatura a eficácia das intervenções não farmacológicas para tratamento de ansiedade e depressão em pacientes com ELA. Para isso foi realizada uma revisão narrativa de literatura.

OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão narrativa sobre o tratamento não farmacológico de ansiedade e depressão em pacientes com diagnóstico de ELA.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão da literatura com objetivo de identificar estudos que testaram intervenções não farmacológicas para auxiliar no tratamento de depressão e ansiedade em pacientes com ELA. A pesquisa foi realizada em 28 de novembro de 2017 nas seguintes Bases eletrônicas de dados: PubMed e Bireme. As palavras chaves pesquisadas foram: "Amyotrophic lateral sclerosis "depression", "anxiety", "treatment" e "therapy".

Os critérios de inclusão foram: estudos do tipo relato de caso, artigo original, ensaio clínico (fase I, II, III ou IV), ensaio clínico controlado; estudos nos idiomas inglês ou português; com intervenções apenas em humanos e que relataram intervenções não farmacológicas para tratamento de ansiedade e depressão em pacientes com diagnóstico definido ou provável de ELA, apresentando os resultados de forma qualitativa e/ou quantitativa. Não foram estabelecidos limites cronológicos de estudos. Os critérios para exclusão foram intervenções que relataram tratamento para cuidadores excluindo os pacientes.

Aplicados os filtros citados anteriormente foram encontrados um total de 117 artigos indexados na base BIREME e PubMed. Sendo 70 na base BIREME e 47 na base PubMed. Após realizada leitura de títulos e resumos, 67 artigos foram excluídos pois eram duplicados, restando 50, desses 46 artigos foram excluídos pois não eram pertinentes ao tema do trabalho. Quatro artigos foram incluídos nesta revisão. Devido ao reduzido número de estudos encontrados optamos por incluir 4 artigos que não apareceram na busca utilizando os descritores e filtros mencionados anteriormente. O resumo da seleção e dos artigos está descrito no fluxograma 1 página 17 e tabela 1 páginas 18 a 20.

FLUXOGRAMA 1.

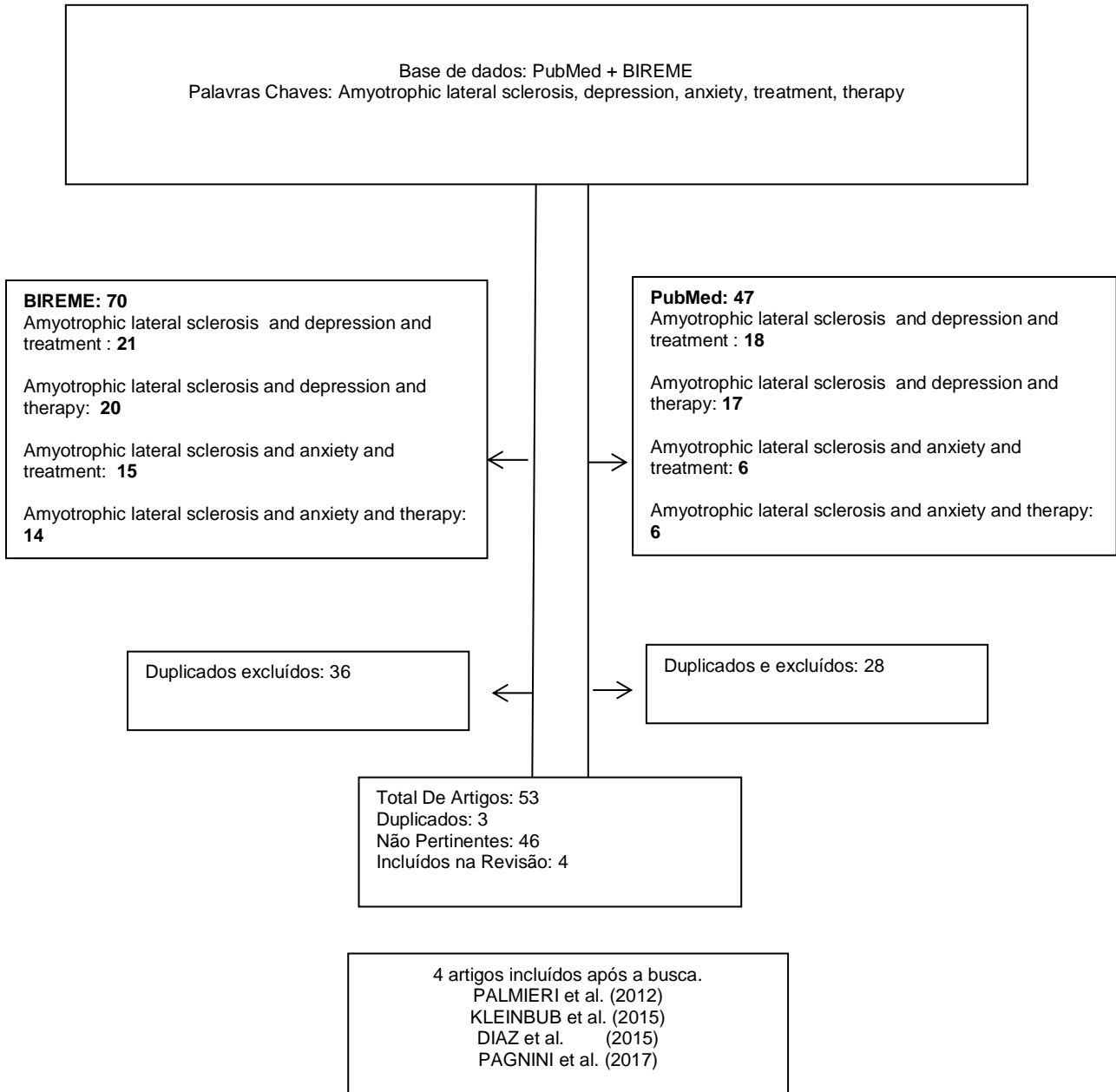


TABELA 1

TÍTULO	AUTORES	REVISTA	ANO	METODOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS
Efficacy of hypnosis-based treatment in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study	PALMIERI et al.	Front Psychol.	2012	Estudo piloto quatro sessões duração de um mês, Intervenções domiciliares utilizando as técnicas de hipnose eriksoniana e analgésica. Realizada avaliação ao final das sessões, Escalas utilizadas ALSSQOL-r (HADS); entrevista estruturada.	8 pacientes com diagnóstico de ELA, e seus cuidadores.	Melhora nos quadros depressivo e diminuição da ansiedade após um mês de tratamento. Também foi evidenciada melhora na saúde mental do cuidador.
Speech therapy and communication device: Impact on quality of life and mood in amyotrophic lateral sclerosis.	KÖRNER et al.	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.	2013	Comparar o impacto da terapia de fala e dispositivos de comunicação sobre qualidade de vida e humor de pacientes com ELA. Escalas utilizadas ALSFRS-R, Inventário de depressão de Beck, SF-36.	38 pacientes com diagnóstico de ELA, e sintomas de disartira, ou anartria	A terapia para fala não apresentou diferenças estáticas para melhoria dos parâmetros avaliados. O uso do dispositivo de comunicação alternativa apresentou impacto positivo com significância estatística.
Case report of a computer-assisted psychotherapy of a patient with ALS	PÉREZ e DAPUETO	INT'L. J. PSYCHIATRY IN MEDICINE	2014	Relato de caso. Objetivo: descrever uma intervenção de psicoterapia baseada na intervenção terapia cognitivo comportamental. Foi utilizado dispositivo de comunicação alternativa. Realizada avaliação qualitativa antes e após o tratamento.	1 paciente, mulher 66 anos. Estágio avançado de ELA.	Paciente apresentou diminuição do sofrimento psicológico, melhora na autonomia e maior participação nas atividades de vida diária. Melhor compreensão de seus problemas, aceitação

TÍTULO	AUTORES	REVISTA	ANO	MÉTODOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS
Hypnosis-based psychodynamic in ALS: a longitudinal study on patients and their caregivers	KLEINBUB et al.	Front Psychol.	2015	Ensaio Clínico. Medidas de ansiedade, depressão e qualidade de vida . Logo após a intervenção 3 e 6 meses após a intervenção. Protocolos utilizados, DSQ, HSS, ALSSQOL-R e (ALSFRS-r),	30 pacientes com diagnóstico de ELA, e seus cuidadores. 15 grupo controle e 15 no grupo intervenção.	Melhora nas pontuações das variáveis psicológicas após o tratamento. A melhora na ansiedade e depressão dos pacientes e dos cuidadores persistiu 3 e 6 meses após a intervenção.
Cognitive behavioral therapy and quality of life in psychologically distressed patients with amyotrophic lateral and their caregivers: Results of a prematurely stopped randomized controlled trial	VAN GROENEST IJN et al.	Amyotroph Lateral Scler Frontotempora I Degener	2015	Ensaio clínico multicêntrico 16 semanas 5 a 10 sessões. Protocolos utilizados SF-36 Sumário de Componentes Mentais (MCS), ALSAQ-40 Função Emocional (EF), (HADS) e (CSI). Utilizada TCC sessões individuais e conjuntas.	15 pacientes com diagnóstico de ELA, e seus cuidadores. 10 grupos intervenção, 5 no grupo controle.	O comitê de direção decidiu interromper o estudo prematuramente e analisar os dados. Os cuidadores, expressaram uma demanda imprevista de apoio psicológico individual. Em conclusão, a TCC pode ser benéfica para pacientes e cuidadores.
Effect of a short-term psychological intervention on the anxiety and depression of amyotrophic lateral sclerosis patients.	DIAZ et al.	Journal of Health Psychology	2015	Ensaio Clínico, 4 sessões pré-estruturadas de terapia cognitivo comportamental, Escalas utilizadas, HADS-D, HADS-A, ALSFRS-R.	54 pacientes, 30 no grupo intervenção e 24 grupo controle.	O nível de ansiedade do grupo intervenção caiu de 12,10 para 7,40 assim como os níveis de depressão 9,83 para 6,23., já o grupo controle apresentou aumento dos sintomas de ansiedade, sem alterações para os níveis de depressão

TÍTULO	AUTORES	REVISTA	ANO	METODOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS
Active music therapy approach in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized-controlled trial.	RAGLIO et al.	International Journal of Rehabilitation Research	2016	Ensaio clínico randomizado e controlado. O grupo experimental 12 sessões de 30 min, 3 vezes por semana, utilizando a Musicoterapia improvisacional, juntamente com o tratamento convencional. Escalas de qualidade de vida MQol-it, depressão HADS-D e ansiedade HADS-A.	30 pacientes internados, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente no grupo experimental e grupo controle.	Ambos os grupos apresentaram melhora significativa ao longo do tempo nos sintomas de ansiedade depressão e qualidade de vida. O grupo experimental apresentou melhora com significância estatística no MQol it com efeito até 2 meses após a intervenção.
Meditation training for people with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial.	PAGNINI et al.	Eur. J Neurol	2017	Ensaio clínico randomizado aberto e controlado. Comparando a eficácia da técnica de meditação baseados no protocolo MBSR e dos cuidados tradicionais. 8 sessões em grupo realizadas no contexto hospitalar. Os cuidadores também foram convidados para participar das intervenções. Escalas utilizadas, (ALSSQoLR), (HADS), F (FFMQ).	100 pacientes com diagnóstico de ELA, 50 pacientes no grupo controle e 50 no grupo intervenção.	Foram realizadas 4 medidas ao longo do tempo para verificar a melhora. Os resultados indicam que a meditação pode melhorar a QV e diminuir os níveis de ansiedade e depressão, se comparados com o grupo que recebeu o cuidado tradicional, (apoio psicológico e social).

RESULTADOS

A revisão narrativa resultou na seleção de oito artigos que preencheram os critérios de inclusão. Esses artigos serão descritos a seguir.

PALMEIRI et al. (2012) em um estudo piloto, exploraram a aplicabilidade e a eficácia de tratamento baseado em hipnose eriksoniana¹ e analgesia hipnótica, em uma amostra de 8 pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de ELA, segundo os critérios El Escorial (BROOKS et al., 2000) e em seus respectivos cuidadores (7 cônjuges, uma filha).

Os objetivos do estudo foram avaliar o efeito na redução do sofrimento psicológico e no alívio de sintomas físicos e o impacto na saúde mental dos cuidadores. A proposta de tratamento foi realizada no período de um mês, constituída de quatro sessões domiciliares semanais, realizadas por um psicólogo treinado nessas abordagens. Além das sessões domiciliares ministradas por psicólogo, os pacientes receberam CDs com o material necessário para realizar sessões diárias de auto-hipnose. Todas as sessões foram baseadas em uma indução padronizada, seguida de sugestão individual modificada para cada paciente, de acordo com seu estado psicológico e sintomas físicos. As sugestões hipnóticas foram construídas por imagens visuais guiadas e orientadas com ênfase no desenvolvimento do controle da sintomatologia física, labilidade emocional, sensação de resiliência, autoconsciência e aceitação da doença. Os participantes do estudo foram recrutados no Motor Neuron Disease Center of Padova University Hospital (Itália).

A amostra do estudo foi submetida a exames neurológicos e neuropsicológicos, e não foram encontradas alterações cognitivas nos pacientes. As medidas utilizadas para quantificar os desfechos foram: qualidade de vida escala (ALSSQOL-r Amyotrophic Lateral Sclerosis Specific Quality of Life – revised) (SIMMONS et al. 2006), depressão e ansiedade (Escala hospitalar de ansiedade e depressão - Hospital Anxiety and Depression Scale- HADS); para a avaliação da satisfação e percepção geral dos resultados das intervenções, foi realizada em uma entrevista semiestruturada. As medidas foram realizadas antes do início do tratamento, ao final e após um mês.

¹ Tipo de intervenção hipnótica desenvolvida pelo psiquiatra americano Milton Hyland Erikson. Associa as técnicas da hipnose clássica às de psicoterapia. Para isso faz uso de sugestões indiretas, com objetivo de acessar o inconsciente e produzir alterações de comportamento dos pacientes. As sugestões são personalizadas à história de vida, contexto e personalidade de cada paciente. (ERIKSON e ROSSI 1977).

Avaliação qualitativa dos sintomas de dor, distúrbios do sono, labilidade emocional e fasciculações foram realizadas através de um questionário preenchido por um psicólogo, devido ao grave comprometimento motor de alguns pacientes.

Os resultados mostraram melhora nos níveis de depressão. Antes da intervenção, três em cada oito pacientes sofriam de depressão leve. Após a intervenção, os escores da HADS tornaram-se normais para depressão. Houve redução significativa da ansiedade. A percepção da utilidade da intervenção para tratamento dos sintomas físicos apresentou média de 4,25, avaliadas por uma escala de 0 nada útil e 5 muito útil. Houve melhora na sintomatologia depressiva, na ansiedade e na qualidade de vida dos pacientes após um mês do tratamento. Além da melhora encontrada nos níveis de depressão e ansiedade, houve melhora na percepção dos pacientes dos sintomas de dor, fraqueza, labilidade emocional e fasciculação. Também houve impacto positivo nos níveis de depressão e ansiedade dos cuidadores (PALMEIRI et al. 2012).

Ao concluir o estudo, PALMEIRI et al. (2012), destacaram a grande diferença nas estimativas de depressão nesta população. Segundo os autores, esse fato pode ser atribuído à avaliação equivocada de depressão, atribuindo esse diagnóstico a um suposto processo natural de desespero existencial vivenciado por alguns pacientes em face de sua doença.

Os resultados sugeriram que níveis altos de ansiedade poderiam predispor à depressão. Esse estudo piloto, que foi pioneiro na área, apresentou as seguintes limitações: pequeno tamanho da amostra, o que não permite fazer generalizações a respeito dos resultados encontrados; ausência de um grupo controle e de uma intervenção padrão para comparação. Além desses pontos, ressalte-se uma dificuldade no controle da frequência da realização da auto-hipnose por parte dos pacientes. Porém, para a amostra estudada, essa intervenção mostrou-se eficaz e apresenta características que viabilizam a reprodução desde estudo.

A técnica foi bem descrita e pode ser reproduzida por um psicólogo treinado; não há necessidade de um local especificamente preparado, podendo ser realizada no ambiente domiciliar. Pacientes com graves comprometimentos motor e de fala e baixa capacidade respiratória podem se beneficiar dessa técnica, já que as habilidades necessárias para sua execução são apenas a integridade das funções cognitivas, não exigindo esforço respiratório ou muscular, nem a construção de um diálogo, possibilitando que pacientes com disartria possam ser incluídos no estudo. Os autores sugerem em estudos futuros a investigação do perfil psicológico dos pacientes e da

capacidade de sugestão, o controle da frequência de auto-hipnose e a realização de pesquisas longitudinais para determinar a confiabilidade dos achados (PALMEIRI et al. 2012).

Outro estudo realizado na Alemanha investigou o impacto das intervenções fonoaudiológicas sobre a qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de ELA segundo os critérios diagnósticos de El Escorial (BROOKS et al., 2000). A ansiedade e depressão foram desfechos secundários avaliados nesse estudo. A amostra do estudo foi composta por trinta e oito pacientes com diagnóstico de ELA, que apresentavam quadros de disartria ou anartria e que realizaram as intervenções de fonoaudiologia e / ou que usavam dispositivos de comunicação, selecionados em um ambulatório especializado. Responderam a três questionários padronizados: (Inventário de Depressão de Beck - II (BDI), questionário de Pesquisa de Saúde SF-36 (SF-36) e Escala de Avaliação Funcional de ELA revisada (ALSFRS-R). E foram entrevistados sobre sua experiência e benefício da fonoaudiologia e do uso do dispositivo de auxílio para a comunicação. Os dispositivos utilizados no estudo foram do tipo eletrônico com um teclado ou um scanner para detectar os movimentos da cabeça / olho e saída de voz. (KÖRNER et al. 2013)

Os questionários foram explicados e entregues ao pacientes durante as visitas regulares no ambulatório e foram preenchidos em casa. Os resultados do estudo referem-se a pacientes que realizaram apenas a terapia de fala (N =. 22) e a pacientes que utilizaram o dispositivo de comunicação associados ou não à terapia de fala (N = 16). A maioria dos pacientes descreveu um alto impacto do dispositivo de comunicação em sua qualidade de vida, enquanto a influência de terapia de fala foi avaliada como sendo de baixo impacto. Os autores apontam que a terapia de fala tem maior benefício no início da doença e que, com a progressão dessa, os resultados são mais discretos, não evitando a evolução e a instalação de dificuldades articulatórias.

Por análise de regressão múltipla, foi relatado um efeito positivo do uso de dispositivo de comunicação nos sintomas de depressão e de sofrimento psicológico. Os autores concluem que os dispositivos de comunicação parecem, portanto, melhorar ou estabilizar a qualidade de vida e o humor de pacientes com ELA que sofrem de disartria uma vez que o seu uso possibilita a comunicação de forma afetiva. Sugerem melhor investigação dessa causalidade do uso de dispositivo de comunicação e estabilização do humor de forma prospectiva e análises longitudinais. Outra hipótese sugerida para futura investigação é a influência de níveis mais altos de depressão e menores índices

de qualidade de vida e saúde mental sobre a aceitação e sucesso no uso de um dispositivo de comunicação.

PÉREZ e DAPUETO (2014) descreveram os resultados de uma intervenção de psicoterapia, realizada no Uruguai, em uma paciente de 66 anos, em um estágio avançado de ELA. A paciente apresentava grave comprometimento funcional, dependência em todas as atividades de vida diária, sem alterações cognitivas ou comorbidades psiquiátricas. Segundo relatos da paciente sempre tinha sido uma pessoa muito ansiosa e ativa. Ela se recusou a fazer uso de ventilação mecânica invasiva e de gastrostomia; estava inserida em um programa de atenção interdisciplinar por uma equipe formada por fonoaudiólogo, neurologista, fisioterapeuta, médico especializado em cuidados paliativos; utilizava auxílio de um dispositivo de comunicação alternativa.

A intervenção psicológica foi baseada nas técnicas cognitivo-comportamental e expressiva. A avaliação dos resultados foi realizada de forma qualitativa. Após a intervenção, houve melhora no uso do equipamento de comunicação alternativa, na comunicação com a família e equipe, na autonomia, aumento da participação em atividades de vida diária, melhor aceitação das perdas, melhor compreensão de seus problemas e dos conflitos interpessoais. Os autores sugerem a realização dessa técnica em um ensaio clínico para testar os efeitos. As limitações identificadas pelos autores foram o alto custo do equipamento de comunicação (necessário para a psicoterapia) e a necessidade da intervenção acontecer no contexto domiciliar devido à impossibilidade do paciente sair de casa. O sistema de saúde do Uruguai não contempla essa intervenção nem a compra desse equipamento. Esses fatores dificultam a reprodução desse estudo em uma amostra maior.

KLEINBUB et al. (2015) em um ensaio clínico longitudinal, avaliaram a eficácia de uma intervenção baseada em hipnose eriksoniana e auto hipnose, comparadas ao tratamento convencional, em uma amostra de 30 pacientes com diagnóstico de ELA de acordo com El Escorial (BROOKS et al., 2000) e em seus respectivos cuidadores, recrutados no Motor Neuron Disease Center of the University of Padova Hospital (Itália).

O principal objetivo do estudo foi avaliar o impacto da intervenção na diminuição de sintomas de ansiedade, depressão e na melhora da qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores, que foram divididos nos grupos intervenção e controle utilizando a técnica de amostragem aleatória. Foram alocados no grupo intervenção 15 pacientes e seus respectivos cuidadores, e no grupo controle 15 pacientes e seus cuidadores. As medidas foram realizadas em quatro tempos: 1) antes da intervenção; 2) logo após; 3)

depois de três meses e 4) seis meses após a intervenção. Foram excluídos do estudo pacientes com comprometimento cognitivo, com comorbidades psiquiátricas e neurológicas e pacientes em uso de altas doses de psicofármacos.

Várias escalas foram utilizadas para medir os desfechos investigados: O Defense Style Questionnaire (DSQ; BOND et al., 1983). foi utilizado para avaliar o estilo de defesa psicológico, classificando os participantes em quatro tipos de estilos defensivos: 1) mal adaptativos, 2) distorção da imagem, 3) auto-sacrifício e 4) adaptativo. A experiência de hipnotização foi avaliada através de Hypnoidal State Score (HSS) of the Phenomenology of Consciousness Inventory (PCI; PEKALA e LEVINE, 1982; PEKALA, 1991), escala que descreve vários aspectos da experiência subjetiva. (HADS;) foi utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas de ansiedade e depressão. A avaliação da qualidade de vida foi realizada através da Amyotrophic Lateral Sclerosis Specific Quality of Life— revised (ALSSQOL-r), um instrumento específico para avaliar a qualidade de vida em pacientes com ELA. E, por último, a deficiência funcional foi avaliada utilizando a Escala de Avaliação Funcional de ELA Revisada (ALS-FRS-R, CEDARBAUM et al., 1999).

As intervenções se iniciaram após as avaliações neurológicas e do estilo de defesa psicológico. Foram realizadas quatro sessões domiciliares de hipnose eriksoniana. Cada sessão de hipnose foi dividida em três fases. Na primeira fase, foram feitos 20 minutos de indução hipnótica padronizada, focada no relaxamento do corpo e mente. A segunda fase consistiu de 30 a 45 minutos de administração de metáforas terapêuticas, que foram personalizadas para cada paciente. A terceira e conclusiva fase de cada sessão consistiu de sugestões de ancoragem para a auto-hipnose, seguida de um estado de desaceleração até a completa consciência. Pacientes receberam um CD com o áudio para a primeira fase, para que fosse padronizada; eles foram encorajados a praticar a auto-hipnose uma vez por dia.

Além dos parâmetros já citados, foram avaliadas medidas secundárias como dor, distúrbios do sono, labilidade emocional, fasciculação. Essas informações foram coletadas verbalmente pelo psicólogo. As análises estatísticas foram realizadas através dos Métodos Bayesianos de modelos mistos.

Antes do tratamento, a escala HADS-A apresentou média de 7,60; no T3, apresentou média de 7,07. A análise de regressão linear Bayesiana mostrou um forte efeito de tratamento. O valor médio da ALSFRS-r no T0 foi de 33,13 para o grupo de

tratamento e 31,27 para o grupo controle. Essas pontuações diminuíram para 31,00 e para 23,00, respectivamente, indicando benefício da intervenção. A escala DSQ mostrou alta frequência dos mecanismos de defesa de comportamentos mal adaptativos, comparados aos escores normativos para a população italiana, bem como alta frequência de imagem distorcida, de acordo com os dados normativos italianos. Em contraste, a frequência dos escores da sub escala adaptativa era similares aos dados normativos da população italiana. A Qualidade de vida mostrou melhora no tempo 1 e no tempo 2, mas que não se manteve no tempo 3. Os resultados do estudo mostraram uma melhora no bem estar dos pacientes e uma possível redução na depressão. Após o tratamento, os escores de depressão dos pacientes no T2 aumentaram novamente, retornando aos níveis de pré-tratamento.

Os resultados desse estudo longitudinal evidenciaram melhora nos níveis de ansiedade medida pela HADS. A melhora no índice de ansiedade persistiu após 3 e 6 meses, enquanto a pontuação da depressão retornou ao nível pré- tratamento após 3 meses, não evidenciando tendência longitudinal de melhora. No que diz respeito à qualidade de vida, medido pelo resultado total de ALSSQOL-r, o modelo de regressão proposto demonstrou um efeito evidente, mas moderado, da intervenção, com uma melhora no final do tratamento e após 3 meses. Porém, no seguimento de 6 meses, os escores voltam para os níveis iniciais. Houve redução na sintomatologia física secundária dor, fasciculação e distúrbios de sono percebida imediatamente após o tratamento e uma perda de funcionalidade mais lenta, quando se comparam o grupo intervenção e o grupo controle.

Os mecanismos de defesa medidos pelo questionário DSQ sugerem que os pacientes dependem fortemente do espectro mais primitivo dos estilos de defesa (imagem-distorcida e comportamentos mal adaptados).

Os resultados das análises de regressão mostraram que o índice de estilo inadaptado foi o único fator, além do tratamento, que desempenhou um papel significativo na moderação dos sintomas psicopatológicos. Esses dados sugerem que a presença de projeção e negação, bem como de outros mecanismos arcaicos de defesa, podem realmente revelar uma reação adaptativa a condições tão devastadoras e permitir melhor receber o tratamento adicional, ao contrário do que geralmente ocorre na prática psicológica clínica com os pacientes sem doenças físicas (McWilliams, 2006).

DIAZ et al. (2015), em um estudo cujo objetivo primário era investigar o efeito da intervenção psicológica para tratamento da ansiedade e depressão em pacientes com

ELA, recrutou uma amostra de 54 pacientes na unidade de cuidados respiratórios (amostra de conveniência). Foram incluídos os pacientes que manifestaram interesse e disponibilidade para comparecer ao hospital na frequência necessária para o estudo. O grupo controle foi composto por pacientes que não foram capazes de comparecer às sessões. Foram excluídos do estudo pacientes com doença pulmonar, demência, e que não recebiam tratamento farmacológico para depressão e ansiedade.

A intervenção se constituiu de quatro sessões de uma hora baseadas na terapia cognitivo-comportamental e em técnicas de aconselhamento. As medidas utilizadas foram a HADS-D HADS-A e a ALSFRS-r. Foram incluídos no estudo os cuidadores que participaram de algumas sessões. A amostra se constituiu por 54 pacientes, que foram divididos em grupo experimental (n= 30 pacientes) e grupo controle (n = 24). Não houve diferença entre os grupos nos dados demográficos nem nas necessidades de ventilação mecânica, mas houve diferença no tempo desde o diagnóstico até a avaliação inicial, a qual foi maior no grupo experimental.

A primeira sessão foi realizada com os membros da família e teve como objetivo facilitar a expressão emocional, sendo o ponto de partida da intervenção. A segunda sessão, constituída de entrevista psicoeducativa a respeito da doença, forneceu explicações sobre a relação entre pensamentos, atividades, sentimentos físicos e humor, e treinamento aos pacientes para detectar seus pensamentos distorcidos e para usar o processo de reestruturação cognitiva e estratégias de gestão emocional, sendo também destacada nesta sessão a importância de uma comunicação clara. Na terceira sessão, os autores avaliaram o conhecimento do paciente em relação a alguns pontos terapêuticos, como auxílio para respiração, tubo de alimentação, gastrostomia endoscópica e ventilação invasiva, de modo a identificar os pensamentos distorcidos a respeito desses. Na quarta e última sessão os pacientes foram treinados para melhorar a solução de problemas. Após a 4ª sessão, foi realizada avaliação e os pacientes poderiam dar continuidade as sessões, se assim o desejassem. Os resultados mostraram que o nível de ansiedade dos pacientes do grupo experimental caíram de 12,10 para 7,40, assim como os níveis de depressão de 9,83 para 6,23. No grupo controle (que não sofreu a intervenção), houve aumento dos níveis de ansiedade e não foram encontradas alterações nos níveis de depressão.

Na avaliação final de ambos os grupos, verificou-se que a ansiedade e a depressão não estavam relacionadas ao tipo de ventilação ou ao nível funcional nem à capacidade respiratória. Porém, houve correlação negativa entre depressão e fluxo de

tosse. O estudo mostrou eficácia para a melhoria dos sintomas de ansiedade e depressão nos pacientes do grupo experimental.

RAGLIO et al. (2016) realizaram um estudo randomizado e controlado para avaliar o efeito da musicoterapia improvisacional² nos sintomas de ansiedade, depressão e qualidade de vida, em pacientes com diagnóstico de ELA. Incluiu-se uma amostra de 30 pacientes, com diagnóstico provável ou definitivo de ELA segundo os critérios diagnósticos de El Escorial; (BROOKS et al., 2000). Os pacientes participaram das intervenções num período de internação de um mês. Não foram incluídos no estudo pacientes com outras doenças neurológicas, com problemas renais, hepáticos, psiquiátricos, ou grave comprometimento motor que impedia a manipulação dos instrumentos. Pacientes com capacidade respiratória abaixo de 50 % (capacidade vital forçada \geq 50%), ou com alterações cognitivas também não foram incluídos. O Grupo controle recebeu os cuidados de fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia; o grupo experimental recebeu essa mesma terapia, acrescida das sessões de musicoterapia improvisacional. Foram realizadas 12 sessões três vezes por semana.

Neste estudo, uma abordagem de musicoterapia relacional ativa baseada em teorias psicológicas intersubjetivas foi utilizada (RAGLIO et al., 2008). Durante as sessões, o musicoterapeuta estimulava o paciente a interagir/comunicar-se, utilizando instrumentos rítmicos e melódicos (percussões, xilofones, etc.), facilitando a expressão emocional do paciente e sua regulação. A interação era baseada em uma livre improvisação sonora-música. As escalas utilizadas para medir os desfechos investigados foram ALSFRS-r, HADS, McGill Quality of Life Questionnaire (COHEN et al. 1995), and Music Therapy Rating Scale (RAGLIO et al., 2011).

As medidas foram realizadas antes da intervenção (T 0), após o término (T1) e um mês após o seu término (T2), por avaliadores cegos.

Ambos os grupos apresentaram uma melhoria significativa geral ao longo do tempo nos resultados psicológicos considerados. O grupo intervenção apresentou melhorias significativas nos níveis em ansiedade HADS-A ($p=0,026$). Além disso, o grupo intervenção apresentou melhorias significativas ($p = 0,035$) nos escores globais MQoL-it em comparação com o grupo controle; na segunda avaliação (T2), o grupo intervenção

² Técnica de Musicoterapia que busca motivar o engajamento na experiência musical conjunta, estimulando o manuseio de instrumentos, a utilização do corpo e da voz e o diálogo musical, com objetivo de desenvolvimento de comunicação e interação (BRUSCIA, 1987).

manteve a melhoria da qualidade de vida, enquanto o grupo controle piorou. O estudo evidenciou efeito benéfico da intervenção de musicoterapia improvisacional na qualidade da vida em pacientes hospitalizados. Em particular, a musicoterapia improvisacional reduziu a percepção dos sintomas físicos. Além disso, em outros resultados (por exemplo, em HADS-A e subitens de suporte), comparando T2 com T1, foi possível observar que o grupo intervenção manteve os efeitos do tratamento por um período mais longo em comparação com o grupo controle. Além disso, o relacionamento e a comunicação entre o terapeuta e os pacientes, avaliados com o MTRS, melhoraram durante o tratamento com a musicoterapia improvisacional, apesar do pequeno número de sessões.

As fraquezas do estudo são a pequena amostra, a ausência de um nível significativo de ansiedade e depressão antes da intervenção e a curta duração do tratamento, devido ao breve período de hospitalização dos pacientes. No entanto, o estudo mostrou a estrutura metodológica adequada, considerando a presença de um grupo controle, randomização cega e uma abordagem de musicoterapia improvisacional bem definida. Os autores sugerem que outros estudos envolvendo amostras maiores em uma intervenção mais longa de musicoterapia improvisacional são necessários para comprovar a eficácia da abordagem.

VAN GROENESTIJN et al. (2016) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado e controlado como objetivo de comparar a eficácia da terapia cognitivo-comportamental no tratamento de sintomas de angústia em pacientes com diagnóstico de ELA com o tratamento usual (terapia ocupacional, fonoaudiologia, fisioterapia). Porém, devido a dificuldades, o comitê de organização do estudo decidiu interromper a pesquisa prematuramente e realizar a análise dos dados. Este ensaio clínico multicêntrico foi incorporado a um estudo maior, que examinou os efeitos da Terapia de Exercício Aeróbico (AET) na qualidade de vida de pacientes com ELA. (VAN GROENESTIJN et al. 2011)

Nesse estudo, os pacientes e seus respectivos cuidadores participaram em conjunto de cinco a dez sessões de terapia cognitivo-comportamental (TCC), pelo tempo de 16 semanas. As sessões foram realizadas por três psicólogos treinados e instruídos, em sessões de 1 hora. O grupo controle recebeu os cuidados habituais. As medidas de resultado foram SF-36 Mental Component Summary (MCS), ALSAQ-40 Emotional Functioning (EF), (HADS) e Caregiver Strain Index (CSI), além de questionários auto-

administrados em casa. A randomização foi realizada por um dos investigadores, que não estava envolvido no atendimento ao pacientes.

As avaliações ocorreram após a intervenção, em quatro, sete e dez meses após. O comitê de direção decidiu interromper prematuramente o estudo e analisar os dados devido a: 1) recrutamento lento (15 pacientes em mais de 42 meses; o recrutamento ocorreu em quatro clínicas de reabilitação ambulatorial nos Países Baixos entre outubro de 2009 e abril de 2013); e 2) a baixa demanda por sessões conjuntas de TCC por paciente-cuidador. Apenas quatro dos 10 pares de cuidadores com pacientes concluíram o mínimo pré-planejado de cinco sessões de TCC. Os cuidadores, no entanto, expressaram uma demanda imprevista de apoio psicológico individual. O ALSAQ-40-EF dos pacientes e o SF-36-MCS dos cuidadores foram significativamente melhores no grupo que se submeteu à TCC do que no grupo que se submeteu à terapia usual ($p > 0,05$). CSI foi significativamente menor no grupo TCC do que no grupo controle ($p > 0,05$).

Em conclusão, a TCC pode ser benéfica para pacientes e cuidadores. Os rigorosos critérios de elegibilidade (boa capacidade de andar e para andar de bicicleta, e boa função pulmonar) limitaram a taxa de participação e, conseqüentemente, a generalização dos resultados. Os autores sugerem que estudos futuros devem examinar mais detalhadamente o impacto das intervenções de TCC em pacientes com ALS e seus cuidadores.

As limitações do estudo foram lentidão no recrutamento da amostra, devido aos critérios de inclusão rígidos e a exclusão de pacientes com altos níveis de ansiedade e depressão, além da recusa de alguns pacientes em participar.

PAGNINI et al. (2017), em um ensaio clínico aberto randomizado e controlado, avaliaram os efeitos da meditação para melhorar a qualidade de vida, a depressão e a ansiedade em pacientes com diagnóstico de ELA. O grupo experimental recebeu treinamento em um programa de meditação por oito semanas. A amostra do estudo foi de 100 pacientes, aleatorizados em dois grupos, 50 no grupo controle e 50 no grupo intervenção. A intervenção aconteceu no ambiente hospitalar com seguimento de um ano, comparada aos cuidados tradicionais. Os pacientes foram recrutados no centro de especialidades Neuromuscular Omnicenter, em Milão (Itália). Os critérios de inclusão foram: diagnóstico provável ou definitivo de ELA segundo os critérios diagnósticos El Escorial (Brooks et al., 2000), pontuação acima de 24 no ALSFRS- r, capacidade de falar e compreender, ausência de alterações cognitivas comportamentais, ausência de co-

morbidades secundárias graves. Não foram incluídos também pacientes com histórico de comprometimento psiquiátrico. O grupo experimental realizou sessões de treinamento para meditação com base no protocolo Mindfulness Based Stress Reduction - MBSR original (KABAT-ZINN, 1982) que foi adaptado às características clínicas dos pacientes com ELA (MBSR-ELA). Os participantes de ambas as condições foram avaliados antes da intervenção, após 2 meses, após 6 meses e após 12 meses. As escalas utilizadas foram a HADS-D e uma sub escala de ansiedade de sete itens (HADS-A). Segundo os autores, as abordagens baseadas em Mindfulness (meditação do tipo atenção plena) que é uma construção multifacetada, que inclui consciência, flexibilidade, abertura e curiosidade. Todos esses aspectos foram relatados para apoiar o bem-estar psicológico, a tolerância ao sofrimento e resiliência.

Os efeitos foram examinados e os resultados mostraram que o treinamento de meditação foi efetivo na reversão da tendência de declínio funcional medido pela ALSSQoL-R, bem como sobre as tendências crescentes da depressão e ansiedade. Da mesma forma, aqueles que se juntaram ao treinamento de meditação mostraram melhora nas tendências de emoções negativas de ALSSQoL-r ($b = 0,38$, $P = 0,018$, $d = 0,91$) e na medida de interações medidas na ALSSQoL-R ($b = 0,43$, $P = 0,009$, $d = 1,49$). Uma interação estatisticamente significativa foi encontrada no modelo que prediz o item único de ALSSQoL. O grupo experimental começou com 50 pacientes, porém, na conclusão do estudo, restaram apenas 15 pacientes. No grupo controle 50 pacientes iniciaram o estudo, mas as últimas medidas foram realizadas apenas com 14 pacientes. Os resultados evidenciaram um efeito positivo da intervenção nos sintomas de depressão, de ansiedade e na melhora na qualidade de vida. Além disso, as diferenças entre os dois grupos mantiveram-se estáveis ou aumentaram ao longo do tempo.

DISCUSSÃO

Este trabalho realizou uma revisão narrativa de estudos que investigaram a eficácia de intervenções não-farmacológicas para tratamento de ansiedade e depressão em pacientes com ELA. Foram encontrados 8 artigos que propuseram diferentes métodos de intervenções com objetivo de melhorar sintomas de ansiedade, depressão, a qualidade de vida e o bem estar psicológico de pacientes com ELA. Apenas dois dos estudos tiveram como objetivo primário testar os efeitos das intervenções na melhora dos sintomas de depressão e ansiedade (PALMIERI et al. 2012, DIAZ et al. 2015); os demais estudos relataram as medidas de ansiedade e depressão como desfecho secundário. (KÖRNER et al. 2013, PÉREZ e DAPUETO 2014, KLEINBUB et al. 2015, VAN GROENESTIJN et al. 2015, RAGLIO et al. 2016, PAGNINI et al. 2017). Isso denota que as possibilidades das intervenções não-farmacológicas no tratamento da ansiedade e da depressão na a ELA são subinvestigadas.

Dentre as possíveis intervenções não farmacológicas existentes para tratamento de ansiedade e depressão, foram encontrados ensaios clínicos propondo o uso da terapia cognitivo-comportamental, da meditação do tipo atenção plena, hipnose eriksoniana e analgésica, musicoterapia improvisacional, intervenções fonoaudiológicas (terapia de fala e a utilização de dispositivos de comunicação alternativa) (VAN GROENESTIJN et al. 2015, DIAZ et al. 2015, PAGNINI et al. 2017, PALMIERI et al. 2012, PAGNINI et al. 2017, RAGLIO et al. 2017, KÖRNER et al. 2013, PÉREZ e DAPUETO 2014).

Quatro estudos incluídos nesta revisão, além de investigar os sintomas neuropsiquiátricos nos pacientes, investigaram também o bem estar psicológico e sintomas de ansiedade e depressão em seus cuidadores (PALMEIRI et al. 2012, PAGNINI et al. 2017, VAN GROENESTIJN et al. 2015, DIAZ et al. 2015).

Em dois deles, os cuidadores também foram alvo de intervenções (GROENESTIJN et al. 2015, DIAZ et al. 2015). São frequentes estudos que buscam correlações entre a saúde mental e física dos pacientes com ELA e de seus cuidadores.

Há evidências de que esses parâmetros estão diretamente relacionados. Quando maior os comprometimentos físico, respiratório e comportamental do paciente, maior o desgaste do cuidador (PAGNINI et al. 2010, PAGNINI et al. 2012). Também há descrição de que sintomas de depressão nos pacientes predizem sintomas mais intensos de ansiedade em seus cuidadores. (WATERMEYER TJ et al. 2015, CHEN 2015).

Já que a saúde física e mental do paciente tem influência na saúde do cuidador e vice-versa, as intervenções que têm como objetivo a melhora dos sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com ELA devem incluir ações para melhoria desses parâmetros em seus cuidadores. Nesse contexto, é extremamente útil o uso de medidas quantitativas e qualitativas para avaliar a percepção dos cuidadores a respeito das intervenções propostas.

Os estudos incluídos nesta revisão utilizaram com maior frequência as escalas de depressão e ansiedade hospitalar (HADS) (ZIGMOND e SNAITH 1983), que avaliam os sintomas da depressão e ansiedade, priorizando a identificação de sintomas não físicos da depressão. Em nenhum dos estudos foi utilizada uma escala própria para a avaliação dos sintomas de depressão em pacientes com ELA. Os motivos para a baixa frequência do uso do Inventário de Depressão da Esclerose Lateral Amiotrófica de 12 itens (ADI-12) podem ser investigados em estudos posteriores. A baixa frequência no uso de medidas próprias para a avaliação se repete quanto à qualidade de vida: apenas um estudo utilizou a ALSSQoL-R para avaliar a qualidade de vida nessa população.

As dificuldades na seleção da amostra foram compartilhadas em todos os estudos que tentaram construir uma amostra representativa. Entre os empecilhos, podemos destacar critérios de inclusão rígidos (VAN GROENESTIJN et al. 2015, RAGLIO et al. 2016), a baixa aceitação de pacientes e cuidadores em participar de estudos que não têm eficácia comprovada, a perda de pacientes das amostras devido ao agravamento e ao óbito, dificultando o acompanhamento longitudinal (PAGNINI et al. 2017 VAN GROENESTIJN et al. 2015). Para diminuir essas limitações, algumas intervenções foram realizadas no ambiente domiciliar, facilitando a sua execução. VAN GROENESTIJN et al. (2015) sugerem intervenções que usem recursos baseados na internet para melhorar as taxas de recrutamento.

Vários estudos não incluíram em suas amostras pacientes que não estavam realizando tratamento medicamentoso, ou que estavam sob uso de altas doses de psicofármacos, ou que tinham alterações neurológicas, cognitivas ou histórico prévio de transtornos mentais (KLEINBUB et al 2015, PALMEIRI et al. 2012, VAN GROENESTIJN et al 2015, DIAZ et al. 2015, RAGLIO et al 2016, PAGNINI et al). 2017). Esses também são possíveis vieses na interpretação dos achados reportados na literatura.

Em relação às possíveis causas para o aumento dos sintomas de ansiedade e depressão, PALMEIRI et al. (2012) afirmam que a grande diferença nas estimativas de depressão nesta população pode ser atribuída à avaliação equivocada de depressão,

atribuindo esse diagnóstico ao processo natural de desespero existencial vivenciado por alguns pacientes em face de sua doença. Isso corroboraria as ideias de AVERILI et al.(2007), que afirmam que a depressão seria uma reação natural ao diagnóstico de uma doença grave, sendo um ponto importante para futuras investigações. Assim, sugere-se a investigação do perfil psicológico dos pacientes para melhor compreensão da influência de fatores psicodinâmicos na incidência de sintomas ansio-depressivo.

Neste sentido, KLEINBUB et al. (2015) avaliaram os estilos de defesa psicológicos mais utilizados por pacientes e seus cuidadores. Os autores observaram que os pacientes dependem fortemente do espectro mais primitivo dos estilos de defesa. E concluíram que a eficácia do tratamento foi independente da quantidade e do tipo de defesa utilizada. Assim sugeriram que a presença de projeção e negação pode ser considerada uma resposta adaptativa a condições tão devastadoras e que permite melhor receber o tratamento adicional. Esse fator é interessante e deve ser avaliado em outros estudos.

O tratamento da depressão e da ansiedade esteve associado ao tratamento de outros sintomas, como dor, insônia e fadiga, além de interferir em parâmetros como a qualidade de vida e a qualidade da comunicação. PALMIERI et al. (2012) encontraram uma associação entre diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão e melhora dos sintomas de dor e insônia. A melhora desses sintomas também impactou na melhora da qualidade de vida de pacientes e cuidadores (KÖRNER et al. 2013, PALMIERI et al. 2012, PÉREZ e DAPUETO 2014).

Um aspecto que chama a atenção é a frequente avaliação da utilidade do tratamento percebida pelo paciente e seus familiares. (KÖRNER et al. 2013, PALMIERI et al.2012, PÉREZ e DAPUETO 2014, RAGLIO et al. 2016, VAN GROENESTIJN et al. 2015). Apesar das limitações encontradas os pacientes e familiares apontaram que as intervenções foram úteis e contribuíram para o bem estar e diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão.

KLEINBUB et al. (2015) encontraram impacto positivo da intervenção no declínio funcional. Comparados ao grupo controle, os pacientes do grupo intervenção apresentaram declínio funcional mais lento.

No cenário atual, podemos constatar um grande esforço da comunidade científica para esclarecer temas obscuros relacionados à ELA, desde a descrição dos mecanismos fisiopatológicos, causas genéticas, tipo e localização da degeneração em áreas motoras e não motoras, a descrição do perfil clínico e as suas variações. Predominam os estudos

descritivos em detrimento dos ensaios clínicos. A realização de ensaios clínicos nesta população enfrenta inúmeros desafios, tais como a gravidade da doença, sua rápida progressão, sua baixa frequência, o que dificulta o estabelecimento do tratamento padrão.

Este estudo se propôs a contribuir com levantamento de dados para auxiliar na resposta a uma dessas perguntas: qual estratégia não farmacológica apresenta mais evidências para o tratamento de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com ELA? Apesar do pequeno número de estudos encontrados foi possível constatar que os sintomas de ansiedade e de depressão são frequentes, sendo que os altos níveis de ansiedade podem piorar quadros de depressão e impactar de forma negativa no prognóstico e na sobrevida, além de afetar a saúde mental e qualidade de vida de seus cuidadores (CHEN et al 2015, ATASSI et al 2010, SANDSTEDT et al 2016, VIGNOLA 2008, KURT et al 2007). A prevalência de depressão deve ser investigada utilizando medidas sensíveis e padronizadas. As intervenções propostas apresentaram alguns benefícios que, em alguns casos, permaneceram após três e seis meses. A grande divergência de dados pode ser atribuída ao uso de diferentes métodos e escalas para a avaliação. Sempre que possível, é indicado o uso de medidas desenvolvidas especificamente para as pessoas com ELA.

Assim, ao propor uma intervenção para esta população é necessário avaliar adequadamente as escalas utilizadas para medir os desfechos. É preciso propor intervenções que não exigem muitas capacidades motoras e articulatórias da fala, considerando ainda a individualidade dos atendimentos de cuidadores e pacientes, garantindo o bem estar de ambos. Outro ponto importante a se considerar é a possibilidade de realização das intervenções próximas ao domicílio dos pacientes e que não exijam recursos complexos. É necessário também buscar o aprofundamento das pesquisas sobre os mecanismos fisiopatológicos e psicossociais dos sintomas psiquiátricos nesses pacientes.

CONCLUSÃO

Em suma, esta revisão aponta que foram poucos os estudos que avaliaram a eficácia de intervenções não-farmacológicas no tratamento de ansiedade e depressão em pacientes com ELA. Vários métodos foram testados. Não há estudos que compararam diferentes métodos de intervenção. Há indícios de que algumas intervenções, como a TCC, podem ser eficazes na melhora de sintomas ansio-depressivos de pacientes e cuidadores. Mais estudos, com grande número de pacientes e bom desenho metodológico, são necessários para melhor compreensão do papel das intervenções não-farmacológicas no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos de pacientes com ELA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV 4th ed. Washington, D.C American Psychiatric Association, 1994 886 p.

AVERILL AI J., KASARSKIS E. J. & SEGERSTROM S. C (2007) Psychological health in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *J. Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 8:4, 243-254.

ARBESMAN, M; SHEARD, K: Systematic Review of the Effectiveness of Occupational Therapy–Related Interventions for People with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Occupational Therapy*, January/February 2014, Vol. 68, 20-26.

ARMON C, Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*. 2009; 73:1693-8.

BAE, J. S *et al.* Dissociation of Structural and Functional Integrities of the Motor System in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Clín. Neurol* 2016; 12(2): 209-217.

BANDEIRA, F. M *et al.* Avaliação da qualidade de vida de pacientes portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) em Brasília. *Rev Neurocienc* 2010;18(2):133-138.

BARSON FP *et al.* A neuropsychological investigation of dementia in motor neuron disease (MND). *J Neurol Sci*. 2000; 180:113.

BELLI S, VANACORE N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *European Journal of Epidemiology*. 2005; 20:237–242.

BECK, A.T *et al.* An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry* 4:53-63,1961.

BROOKS B.R *et al.* El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1(5):293.

BRUSCIA, K. E. *Improvisational Models of Music Therapy*. Springfield: Charles C. Thomas Publishers, 1987, 590p.

BOND M *et al.* Empirical study of self-rated defense styles. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983; 40, 333–338. 10.1001/archpsyc.

CARVALHO, T.L *et al.* Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2016;38(1) – 1-5.

CHIO A *et al.* ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009; 10: 205-209.

CHIÒ A, *et al.* Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*. 2005; 128:472-6.

CHEN D, *et al.* Depression and anxiety in amyotrophic lateral sclerosis: correlations between the distress of patients and caregivers. *Muscle Nerve*. 2015; 51(3):353-7.

COSTA, C.C. M *et al.* Motor neuron diseases in the university hospital of Fortaleza (northeastern Brazil). A clinico-demographic analysis of 87 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000; 58(4):986-989

DÍAZ J.L *et al.* Effect of a short-term psychological intervention on the anxiety and depression of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Health Psychology* 2016, Vol. 21(7) 1426 –1435.

ERICKSON, M.H; & ROSSI E. L. *Autohypnotic Experiences of Milton H. Erickson*. *American Journal of Clinical Hypnosis*. Volume 20, 1977

GOLDSTEIN LH, ATKINS L, LEIGH P. Correlates of quality of life in people with motor neuron disease (MND). *ALS Motor Neuron Disord* 2002;3: 123–129.

JONES AR. *et al.* Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014 Jun;15(3-4):285-91.

JUNIOR, E.L; *et al.* Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre, in Southern Brazil. *Rev. Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(12):959-962

KABAT-ZINN, J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of *mindfulness* meditation: Theoretical considerations and preliminary results. *General Hospital Psychiatry*, 1982 4, 33-47.

KLEINBUB J. R *et al.* Hypnosis-based psychodynamic treatment in ALS: a longitudinal study on patients and their caregivers. *Frontiers in Psychology* · July 2015 6:822.

KIERNAN M. C, VUCIC S, CHEAH B C, TURNER M R, EISEN A, HARDIMAN O, BURRELL J R, ZOING M C. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942–55.

KÖRNER S, SINIAWSKI M, KOLLEWE K, RATH K. J, KRAMPFL K, ZAPF A, DENGLER R, PETRI S. Speech therapy and communication device: Impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* Vol. 14, Iss. 1, 2013.

KÜBLER A, WINTER S, KAISER J, BIRBAUMER N, HAUTZINGER M. Das ALS - Depressions inventar (ADI). *Z Klin Psychol Psychother (Gott)*. 2005;34(1):19-26.

KURT, A, NIJBOER F, MATUZ T, KÜBLER A. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2007; 21(4):279-91.

LEIGH PN, ANDERTON BH, DODSON A, GALLO JM, SWASH M, POWER DM: Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neurone disease. *Rev. Neurosci Lett*. 1988, 93: 197-203.

LOMEN-HOERTH C, *et al.* Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 2003; 60:10947.

LULÉ D, *et al.* Emotional Adjustment in Amyotrophic Lateral Sclerosis (Als)..*JNeurol*. 2012 Feb;259(2):334-41.

MORA J, S. *et al.* Self-perceived emotional functioning of spanish patients with amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Front Psychol*. 2013; 3:609.

NEARY D, SNOWDEN JS, MANN DM. Cognitive change in motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ ALS). *J Neurol Sci.* 2000; 180:1520.

OH, H. *et al.* Depressive symptoms and functional impairment among amyotrophic lateral sclerosis patients in South Korea. *Rehabil Nurs.* 2012; 37:136-44.

ORSINI M, *et al.* Medidas de Avaliação na Esclerose Lateral Amiotrófica. *Rev. Neurocienc* 2008 16/2 114-151

PAGNINI F. *et al.* Respiratory function of people with amyotrophic lateral sclerosis and caregiver distress level: a correlational study. *Biopsychosoc Med.* 2012 Jun 21;6(1):14.

PAGNINI F. *et al.* Burden, depression, and anxiety in caregivers of people with amyotrophic lateral sclerosis. *Psychol Health Med.* 2010 Dec;15(6):685-93.

PAGNINI.F. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: time for research on psychological intervention? *Amyotrophic lateral sclerosis Scler.* 2012 Sep, 13(5): 416-7.

PAGNINI F. *et al.* Meditation training for people with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Eur J Neurol.* 2017 Apr;24(4):578-586.

PALMIERI, A. *et al.* Efficacy of hypnosis-based treatment in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Front Psychol.* 2012; 3: 465.

PEKALA R. J. The phenomenology of consciousness inventory, in *Quantifying Consciousness* (New York, NY: Springer;), 127–143. (1991).

PEKALA R. J., LEVINE R. L. Quantifying states of consciousness via an empirical-phenomenological approach. *Imagin. Cogn. Pers.* 2, 51–71. (1982).

PEREIRA, R.D.B. Epidemiologia: ELA no Mundo Epidemiology: *Revista Neurociências* V14 N2 –abr/jun, 2006.

PÉREZ e DAPUETO. Case report of a computer-assisted psychotherapy of a patient with ALS. *INT'L. J. PSYCHIATRY IN MEDICINE* 2014.

PINHEIRO, S.C.C. Influência da Terapia Ocupacional na capacidade funcional e na autonomia dos doentes com Esclerose Lateral Amiotrófica. 151. Dissertação de Mestrado- Faculdade de Medicina de Lisboa 22 de Abril de 2014 Lisboa.

PRADO L.G.R. *et al.* Depressão e ansiedade em uma série de casos de esclerose lateral amiotrófica: frequência e associação com aspectos clínicos Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: frequency and association with clinical features. *Einstein*. 2017;15(1):58-60.

PRADO, L.G.R Perfil Clínico de pacientes portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica Acompanhados em Centros de Referência de Belo Horizonte, MG. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte, MG 2015.

RABKIN J. *et al.* Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1320-8.

RAGLIO A. *et al.* Active music therapy approach in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized-controlled trial. *Int J Rehabil Res*. 2016 Dec;39(4):365-367.

RAGLIO A, TRAFICANTE D, OASI O (2011). The evaluation of music therapy process in the intersubjective perspective: the music therapy rating scale. A pilot study. *Pragmat Obs Res* 2:19–23

ROSA O.T. Estudo da proteína FUS em linhagens de células pluripotentes induzidas de uma família com Esclerose Lateral Amiotrófica e mutação do gene *FUS*. Dissertação de Mestrado- Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Genética e biologia evolutiva, SP 2016.

RINGHOLZ G.M *et al.* Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005; 65:58690.

SANDSTEDT, P *et al.* Predictors of health-related quality of life in people with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*; 370: 269-273, 2016 Nov 15.

SIMMONS Z *et al.* The ALSSQOL: balancing physical and nonphysical factors in assessing quality of life in ALS. *Neurology* 67, 1659–. (2006).

SPITIZER R.L *et al.* Structured clinical interview for DSM-III-R - patient edition (SCID-P, version 1.0). Washington (DC): American Psychiatric Press; 1990. p. 1-124.

STRONG, M. J *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria, *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2017 18:3-4, 153-174,

STRONG M.J, *et al.* A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology*. 1999; 53:1665-70.

TRAIL M. *et al.* A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. *J Neurol Sci* 2003; 209:79–85.

VAN GROENESTIJN A. C. *et al.* Effects of aerobic exercise therapy and cognitive behavioural therapy on functioning and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis: protocol of the FACTS-2-ALS trial. *BMC Neurol*. 2011 Jun 14;11:70.

VAN GROENESTIJN, A. C. *et al.* Cognitive behavioural therapy and quality of life in psychologically distressed patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers: Results of a prematurely stopped randomized controlled trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*; 16(5-6): 309-15, 2015.

VIGNOLA A. *et al.* Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *Eur J Neurol*. 2008 Nov;15(11):1231-6.

WATERMEYER T.J *et al.* Impact of disease, cognitive and behavioural factors on caregiver outcome in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(5-6):316-23.

WIJESEKERA LC, LEIGH PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1-22.

ZIGMOND AS, SNAITH RP — The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1983;67:361-370.