

## TRATAMENTOS INTEGRATIVOS E COMPLEMENTARES PARA PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO

### INTEGRATIVE AND COMPLEMENTARY TREATMENTS FOR PATIENTS WITH AMIOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A REVISION

**Afonso Vicentini**

Universidade Anhembi Morumbi campus Piracicaba

**Dra. Patrícia Ucelli Simioni**

Universidade Anhembi Morumbi campus Piracicaba

**Dra. Adrienne C Palanch**

Universidade Anhembi Morumbi campus Piracicaba

#### RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, com degradação dos corpos celulares dos neurônios motores, responsáveis pela condução dos impulsos elétricos do córtex motor até a musculatura esquelética. Embora tenha-se diversos tipos de tratamentos, a abordagem com Práticas Integrativas Complementares traz resultados adicionais para pacientes com ELA. Porém, esses ainda não foram descritos de forma conjunta. Nesse contexto, o objetivo deste artigo foi identificar e revisar na literatura os diferentes tipos de terapias em estudo ou associadas com Medicina Complementar para tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica. Trata-se de uma revisão sistemática integrativa dos trabalhos publicados entre 2010 e 2023 encontrados nas bases de dados de PubMed e Scielo, a partir dos descritores “Manejo ELA”; “Tratamento esclerose lateral amiotrófica”; “Medicina complementar e esclerose”; “Práticas integrativas e ELA”; “Quadro clínico esclerose lateral amiotrófica”. Após análise dos trabalhos encontrados, os resultados demonstram a influência e eficácia do uso de diferentes abordagens terapêuticas, principalmente com a adição das Práticas Integrativas Complementares (PIC) no tratamento da ELA. Essa revisão mostra que há diferentes tipos de abordagens terapêuticas para ELA, embora poucos tenham sua eficácia comprovada em humanos. A combinação desses tratamentos com práticas integrativas, pode ser, atualmente, uma forma de tratamento complementar para pacientes com ELA, sendo relevante que os tratamentos convencionais prescritos sejam mantidos.

Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

**Palavras-chaves:** Esclerose Lateral Amiotrófica. Práticas integrativas complementares. Medicina alternativa. Toxina botulínica. Acupuntura.

## ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disorder, with degradation of the cell bodies of motor neurons, responsible for conducting electrical impulses from the motor cortex to the skeletal muscles. Although there are diverse types of treatments, the approach with Complementary Integrative Practices brings additional results for patients with ALS. However, these have not yet described together. In this context, the objective of this article was to identify and review in the literature the distinct types of therapies in study or associated with Complementary Medicine for the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. This is an integrative systematic review of works published between 2010 and 2023 found in the PubMed and Scielo databases, using the descriptors “Management and ALS”; “Amyotrophic lateral sclerosis and treatment”; “Complementary medicine and ALS”; “Integrative practices and ALS”; “Clinical picture of ALS”. After analyzing the studies found, the results demonstrate the influence and effectiveness of using different therapeutic approaches, with the addition of Complementary Integrative Practices (PICs) in the treatment of ALS. This review described complementary therapeutic approaches for ALS, although few have proven their effectiveness in humans. The combination of these treatments with integrative practices can currently be a form of complementary treatment for patients with ALS, and it is important to maintain conventional treatments prescribed.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis. Complementary integrative practices. Alternative medicine. Botulinum toxin. Acupuncture

## 1 INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também denominada de doença de Charcot ou de Lou Gehring, é uma doença neurodegenerativa progressiva, que envolve a degradação do sistema nervoso nos níveis bulbar, cervical, torácico e lombar (BRASIL, 2015). Esta degeneração leva à paralisia dos membros superiores e inferiores, além de perda da capacidade para falar, deglutir e respirar de forma independente, devido a morte dos corpos celulares dos neurônios motores que são os responsáveis pela condução dos impulsos elétricos do córtex Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

motor até a musculatura (SILVA et al. 2018; LEITE et al. 2017). Cerca de 90% dos casos de ELA são idiopáticos, e o restante apresenta padrão de herança autossômica dominante, relacionado à mutação do gene da enzima superóxido dismutase tipo 1 (BRASIL, 2015).

A prevalência da doença no Brasil é de cerca de 1,5 casos em 100.000 habitantes, sendo que cerca de 69% do total de pacientes é do sexo masculino e a faixa etária é variada, com a maioria dos doentes (27%) com idades entre 60-69 anos (DURÁN, 2019). Entretanto, há poucos estudos epidemiológicos sobre ELA no Brasil (LUCHESE et al. 2018).

Estima-se que, quando da manifestação do primeiro sintoma, mais de 80% dos neurônios motores já tenham sido perdidos, o que colabora para a morte precoce dos pacientes, em média após 36 meses do diagnóstico, porém, o uso de novas terapias tem aumentado a sobrevida destes pacientes. (BRASIL, 2015)

As principais barreiras enfrentadas pelos pacientes para o acesso a um tratamento adequado incluem, principalmente: dificuldades financeiras, localidade demográfica acessibilidade, disponibilidade de serviços de reabilitação, escassez de serviços interdisciplinares e/ou desconhecimento destes. Consequentemente, os pacientes somente conseguem acessar os tratamentos quando se encontram na fase terminal da doença, onde já necessitam de recursos mais específicos como aspiradores salivares, sondas nasogástricas, máscaras, equipamentos de oxigenação e alimentação enteral. Dessa forma, acredita-se que a possibilidade de acesso a serviços de saúde, incluindo tratamentos complementares com práticas integrativas, possa contribuir para a qualidade de vida e aumento da sobrevida dos portadores de ELA (SILVA et al. 2018; BOSSE et al. 2020).

## 2 METODOLOGIA

O presente artigo é uma revisão sistemática da literatura atual sobre ELA. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Scielo, usando os descritores “manejo ELA”; “tratamento esclerose lateral amiotrófica”; “medicina complementar e esclerose”; “práticas integrativas e ELA”; “quadro clínico esclerose lateral amiotrófica”. As datas de publicação dos artigos pesquisados foram delimitadas, sendo coletados artigos publicados desde janeiro de 2010 a dezembro de 2023. A pesquisa foi restrita à artigos descritivos, com foco no tratamento da esclerose lateral amiotrófica.

Foram incluídos neste estudo bibliográfico os artigos relacionados à fisiopatologia da esclerose lateral amiotrófica, aos seus aspectos psicossociais, bem como protocolos de tratamentos integrativos e complementares já existentes. Os artigos anteriores a 2010 e que não apresentavam informações sobre tratamentos integrativos e complementares foram excluídos do presente trabalho.

### 3 RESULTADOS

A partir da metodologia descrita, foram obtidos 98 artigos, que foram então selecionados com base na metodologia. Em seguida, 24 trabalhos foram analisados e esses mostram que as Práticas Integrativas Complementares são métodos eficazes no tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica.

O diagnóstico da ELA baseia-se em alterações clínicas observadas no exame neurológico, nas alterações compatíveis com lesão do neurônio motor detectadas na eletroneuromiografia, no exame neurofisiológico utilizado no diagnóstico e prognóstico de lesões no sistema nervoso periférico e na exclusão de outras doenças que possam explicar o quadro clínico (LUCHESEI et al. 2018).

Esse diagnóstico é confirmado com base na presença de sinais de comprometimento do núcleo motor inferior (NMI) e do núcleo motor superior (NMS) ) (BRASIL, 2015). O critério El Escorial, desenvolvido no final da década de 1980 e atualizado na década seguinte, é amplamente utilizado, apesar de ter suas limitações e de permitir que alguns pacientes venham a falecer da doença sem se qualificar nos critérios. (BOSSE et al. 2020).

O tratamento medicamentoso alopático recomendado é de uso oral, com o princípio ativo riluzol, que age inibindo a produção de glutamato, um neurotransmissor que, quando presente em quantidade excessiva, ocasiona a morte dos neurônios motores. Esse medicamento, disponível na rede pública de saúde, reduz a progressividade da doença e, conseqüentemente, aumenta a sobrevida dos pacientes especialmente quando utilizado desde os estágios iniciais da doença (SILVA et al. 2018).

#### 3.1 TRATAMENTOS E TERAPIAS COMPLEMENTARES EM DESENVOLVIMENTO E EM USO

Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

### 3.1.1 Canabidiol e THC

Estudos buscam associar o uso do canabidiol (CDB), substância encontrada na *Cannabis sativa*, para tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica, pelo fato deste possuir propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (ORSINI et al, 2019; CARNEIRO & MORGADINHO, 2019).

Existem evidências crescentes de que os canabinóides e a manipulação do sistema endocanabinóide podem ter valor terapêutico para ELA e em outras condições neurodegenerativas. Os canabinóides exercem ações anti-glutamatérgicas e anti-inflamatórias por meio da ativação dos receptores CB1 e CB2, respectivamente. A ativação dos receptores CB1 pode inibir a liberação de glutamato das membranas nervosas pré-sinápticas e reduzir o influxo pós-sináptico de cálcio em resposta à estimulação do receptor de glutamato. Já os receptores CB2 podem ter influência na inflamação, uma vez que a ativação do receptor reduz a ativação microglial, o que leva em uma menor secreção de mediadores neurotóxicos (RODRÍGUEZ-CUETO, 2021; ALLYN et al., 2017).

O estudo com o agonista seletivo do receptor canabinóides CB2, demonstrou ser eficaz em modelos animais de inflamação e hiperalgesia, pois reduziu os sinais de progressão da doença quando administrado após o início dos sinais e sintomas em um modelo de camundongo portador de ELA. A administração no início dos tremores atrasou o comprometimento motor nos camundongos tratados quando comparados aos de fora do estudo. As condições analisadas foram a perda da função motora, progressão da paralisia e perda de peso. A perda da função motora foi atrasada, mas o tratamento não afetou a perda de peso ou a sobrevivência. Dessa forma, os compostos seletivos de receptores canabinóides CB2 podem ser a base da criação de novos medicamentos para o tratamento da ELA e de outras doenças neurodegenerativas crônicas, uma vez que o agonista foi bem tolerado pelos animais (ALLYN et al., 2017).

Pesquisas apontam benefícios do tratamento com tetrahydrocannabinol (THC), derivado da *Cannabis*, para pacientes com ELA, principalmente, quanto à melhora do apetite, combate à insônia e espasticidade. O THC ajudou ainda a proporcionar alívio de salivação excessiva, fala e dificuldade de deglutição, fraqueza, falta de ar, depressão e dor. O THC é muito eficaz ainda no relaxamento muscular. Em teste com animais com ELA, o THC apresentou retardo da deficiência motora e a sobrevivência foi prolongada (CARNEIRO & MORGADINHO, 2019; PRADO et al., 2017, ABREU-FILHO et al., 2019).

Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

Conclui-se que o CDB isolado ou associado com o THC não constitui uma droga modificadora da ELA e se utilizado com cautela, pode trazer resultados positivos em algumas situações clínicas presentes no quadro, como espasticidade, distúrbios do sono, ansiedade, depressão e dores.

### 3.1.2 Toxina Botulínica

A sialorreia ocorre em torno de 50% dos pacientes com ELA, e 20% são vítimas de necessidade contínua de eliminação da saliva. A prevalência da sialorreia na ELA e em outras doenças neuromotoras está altamente relacionada ao comprometimento da integração social, posto que pacientes portadores dessas afecções apresentam importantes dificuldades na realização das atividades motoras orais durante a alimentação e a fala, com repercussões na qualidade de vida. Entre as opções de tratamento para a sialorreia, as drogas anticolinérgicas são as mais utilizadas para reduzir a saliva, entretanto podem causar efeitos colaterais sistêmicos como retenção urinária, acometimento visual, cefaleia e olho seco, além de desenvolver tolerância à droga (SILVA et al, 2014).

Devido aos muitos efeitos adversos e a intolerância ao tratamento convencional, recentemente vem sendo utilizada a aplicação de toxina botulínica. A utilização da toxina botulínica nas glândulas salivares, *in vivo*, foi relatada primeiramente em pacientes com ELA para bloquear a ação nas fibras autonômicas colinérgicas (OLIVEIRA FILHO et al., 2016).

### 3.1.3 Toxina de abelha

O veneno de abelha (BV), também conhecido como apitoxina, é extraído de abelhas e contém enzimas, lipídios, aminoácidos, carboidratos e peptídeos como a melitina, apamina, fosfolipase A2 e hialuronidase. O BV tem sido usado principalmente para doença reumática por efeitos anti-inflamatórios em modelos humanos e camundongos (CAI et al, 2015; LEE et al, 2015; WEHBE et al, 2019).

Em pacientes com ELA, o tratamento com BV melhorou a atividade motora e aumentou a sobrevida, reduzindo a neuroinflamação na medula espinhal e no tronco cerebral em camundongos (Yang et al 2010). Além disso, foram observados efeitos anti-inflamatórios da BV em pontos de acupuntura, assim, o tratamento com BV associado com acupuntura aumentou o efeito anti-neuroinflamação em comparação com o tratamento com BV por injeção Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

intraperitoneal ou em órgãos periféricos, com a diminuição dos níveis de proteínas relacionadas à via de sinalização inflamatória (CAI & YANG, 2019; CAI et al, 2015; LEE et al, 2015). Cabe também ressaltar que esses estudos foram realizados em modelos animais e são necessários estudos em humanos para a aplicação desta terapêutica.

### 3.1.4 Acupuntura

A acupuntura é amplamente utilizada para tratamento de dor crônica ou doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer e doença de Parkinson. No caso da ELA, alguns trabalhos demonstraram os efeitos do tratamento da eletroacupuntura (EA) na medula espinhal e pulmão em modelo animal sintomático de ELA (ZHOU et al., 2020; PARK et al., 2017).

A EA é uma forma de acupuntura na qual uma corrente elétrica fraca é passada através das agulhas de acupuntura para pontos de acupuntura na pele. Yang e colaboradores mostraram que a EA melhorou a função motora e reduziu a perda de células neuronais por meio da redução de células da micróglia e de citocinas inflamatórias no tronco cerebral e medula espinhal dos animais portadores de ELA (YANG et al., 2010). Além disso, o tratamento com EA também reduziu os níveis de citocinas pró-inflamatórias e expressão aumentada de proteínas relacionadas à sobrevivência celular no pulmão de animais acometidos (YANG et al. , 2010; ZHOU et al., 2020; PARK et al., 2017).

A acupuntura Saam é um dos tipos de acupuntura baseada nos conceitos tradicionais de yin-yang, e ZangFu e é representante da medicina tradicional coreana. O tratamento com acupuntura Saam regulou os parâmetros da fisiologia respiratória em pacientes com ELA (LEE et al, 2015). Além disso, a acupuntura Saam diminuiu o dióxido de carbono no final da expiração, a frequência respiratória e o pulso, e aumentou a saturação periférica de oxigênio em pacientes com ELA (PARK et al., 2017).

### 3.1.5 Hormônio do Crescimento (GH)

A concentração de GH diminui em pacientes com ELA e que o GH apresenta papel promotor na sobrevivência neuronal. Assim, o GH poderia ser um biomarcador importante para o diagnóstico e prognóstico da ELA, juntamente com outros biomarcadores como: medidas antropométricas, imagens funcionais de ressonância magnética (metabolismo da glicose), Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

metabolismo muscular, concentrações de insulina e piruvato no líquido cefalorraquidiano e concentrações plasmáticas de adiponectina, ácidos graxos livres, cortisol, insulina e grelina (DODGE et al., 2010).

A secreção diminuída de GH foi relatada em aproximadamente dois terços dos indivíduos com ELA. O GH tem efeitos neuroprotetores em várias doenças neurológicas e a insuficiência deste foi observada na ELA. Assim, a terapia de reposição de GH está sendo considerada como um possível tratamento da ELA. Embora os efeitos benéficos da suplementação de GH e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou Somatomedina C (IGF-1) estejam bem estabelecidos em modelos animais, em ensaios clínicos somente observou-se que o aumento na concentração de IGF-1 está relacionado a um melhor prognóstico de sobrevivência para paciente com ELA (CHUNG, et al, 2015a; CHUNG et al., 2015b; NAGEL et al., 2020).

Por outro lado, a negatividade dos ensaios clínicos com GH podem ser atribuída a vários fatores, incluindo doses inadequadas de GH, resistência a GH, alterações no estágio da resposta celular ao GH e diferenças fisiopatológicas entre as espécies, no caso humanos e camundongos, sendo necessários novos estudos e ensaios clínicos mais aprofundados, antes da aplicação deste tratamento (STEYN et al, 2013).

### 3.1.6 Ginseng

*Withania somnifera*, também chamado de ginseng indiano, foi inserida na medicina tradicional indiana, uma vez que demonstrou propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antineoplásicas, antiestresse, cardioprotetoras, antidiabéticas e neuroprotetoras em vários modelos de doenças (LEE, et al., 2012; DUTTA, et al., 2017).

O pré-tratamento com ginsenosídeo Re teve um efeito neuroprotetor contra os lipopolissacarídeos induzidos pelas micróglias que expressam proteínas relacionadas à neuroinflamação e proteínas relacionadas ao estresse oxidativo na medula espinhal de animais portadores de ELA (LEE, et al., 2012). A revisão de Dutta e colaboradores demonstra que o tratamento com um extrato de raiz de *Withania somnifera* levou à melhora da função motora, função cognitiva e inervação da junção neuromuscular (NMJ) e redução da inflamação e ativação da NF- $\kappa$ B, complexo proteico que desempenha um papel fundamental na regulação da resposta imunitária (DUTTA, et al., 2017).

Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

### 3.1.7 *Scolopendar subspinipes mutilans* (SSM)

*Scolopendra subspinipes mutilans* (SSM), centopeia ruiva chinesa, ou somente ruiva chinesa, é utilizada na medicina tradicional chinesa, por apresentar compostos com atividades anticancerígenas, imunomodulatórias, antimicrobianas e antifúngicas (CAI & YANG, 2019). Cai e colaboradores descrevem que o tratamento com SSM atenuou a perda de neurônios motores e reduziu a ativação de células microgлияis e astrócitos, ocasionando efeitos anti-inflamatórios em camundongos com ELA. Além disso, demonstraram que a administração de SSM neste modelo animal de ELA suprimiu o estresse oxidativo no tronco cerebral e na medula espinhal (CAI & YANG, 2019).

## 4 Conclusão

Essa revisão apresenta diferentes tipos de abordagens terapêuticas alternativas e complementares para ELA. O presente estudo mostra que, embora poucas destas terapias estejam aprovadas e tenham sua eficácia aprovada para aplicação em humanos, há estudos pré-clínicos que demonstraram indícios de seus efeitos benéficos.

A combinação de tratamentos com o uso de medicação alopática, com novos princípios farmacológicos como canabidiol, THC, apitoxina, toxina botulínica e acupuntura pode ser, atualmente, a melhor forma de auxílio para pacientes com ELA. Assim, as abordagens clínicas alternativas podem ser utilizadas como recursos complementares até que ferramentas moleculares e genéticas sejam aperfeiçoadas e possam auxiliar na reversão ou na estagnação do processo de neurodegeneração, característico da ELA. Entretanto, é importante ressaltar que o portador de ELA deve manter o tratamento farmacológico indicado.

## Referências

- Allyn C. Howlett, Mary E. Abood. (2017). Chapter Five - CB1 and CB2 Receptor Pharmacology, *Advances in Pharmacology*, Academic Press, Volume 80, , Pages 169-206, ISSN 1054-3589, ISBN 9780128112328, <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>
- Bosse, T. S., Baptista, L. F., da Silva Junior, G. G. A., Linhares, R. C., de Paulo Portela, É. M. M., de Almeida Morais, I. M., & de Souza, L. K. M. (2020). Desafios associados à
- Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch. A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

- esclerose lateral amiotrófica: relato de caso clínico. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (43), e2750-e2750.
- Brasil. PORTARIA Nº 1.151 (2015). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica, nº 1151, de 11 de novembro de 2015.
- Cai, M., & Yang, E. J. (2019). Complementary and alternative medicine for treating amyotrophic lateral sclerosis: a narrative review. *Integrative Medicine Research*, 8(4), 234-239.
- Cai, M., Choi, S. M., & Yang, E. J. (2015). The effects of bee venom acupuncture on the central nervous system and muscle in an animal hSOD1G93A mutant. *Toxins*, 7(3), 846-858.
- Carneiro, D. R., & Morgadinho, A. S. (2019). *Canabis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas*.
- Chung, J. Y., Kim, H. J., & Kim, M. (2015a). The protective effect of growth hormone on Cu/Zn superoxide dismutase-mutant motor neurons. *BMC neuroscience*, 16(1), 1-11.
- Chung, J. Y., Sunwoo, J. S., Kim, M. W., & Kim, M. (2015b). The neuroprotective effects of human growth hormone as a potential treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regeneration Research*, 10(8), 1201.
- Dodge, J. C., Treleaven, C. M., Fidler, J. A., Hester, M., Haidet, A., Handy, C., ... & Kaspar, B. K. (2010). AAV4-mediated expression of IGF-1 and VEGF within cellular components of the ventricular system improves survival outcome in familial ALS mice. *Molecular therapy*, 18(12), 2075-2084.
- Dutta, K., Patel, P., Rahimian, R., Phaneuf, D., & Julien, J. P. (2017). *Withania somnifera* reverses transactive response DNA binding protein 43 proteinopathy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration. *Neurotherapeutics*, 14, 447-462.
- Lee, K. W., Jung, S. Y., Choi, S. M., & Yang, E. J. (2012). Effects of ginsenoside Re on LPS-induced inflammatory mediators in BV2 microglial cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 12, 1-8.
- Lee, S. H., Choi, S. M., & Yang, E. J. (2015). Bee venom acupuncture augments anti-inflammation in the peripheral organs of hSOD1G93A transgenic mice. *Toxins*, 7(8), 2835-2844.
- Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

- Leite, L., & Constantini, A. C. (2017). Disartria e qualidade de vida em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *Revista Cefac*, 19, 664-673.
- Luchesi, K. F., & Silveira, I. C. (2018). Cuidados paliativos, esclerose lateral amiotrófica e deglutição: estudo de caso. In *CoDAS* (Vol. 30). Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia.
- Nagel, G., Peter, R. S., Rosenbohm, A., Koenig, W., Dupuis, L., Rothenbacher, D., & Ludolph, A. C. (2020). Association of insulin-like growth factor 1 concentrations with risk for and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis—results from the ALS registry Swabia. *Scientific reports*, 10(1), 736.
- Oliveira Filho, A. F. D., Silva, G. A. D. M., & Almeida, D. M. X. (2016). Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão da literatura. *einstein* (São Paulo), 14, 431-434.
- Orsini, M., Oda, A. L., Oliveira, A. B., Moreno, A. M., & Azizi, M. A. A. (2019). Esclerose Lateral Amiotrófica e Canabidiol. *Revista Neurociências*, 27, 1-3.
- Prado, L. D. G. R., Bicalho, I. C. S., Vidigal-Lopes, M., Prado, V. D. G. R., Gomez, R. S., Souza, L. C. D., & Teixeira, A. L. (2017). Depressão e ansiedade em uma série de casos de esclerose lateral amiotrófica: frequência e associação com aspectos clínicos. *einstein* (São Paulo), 15, 58-60.
- Rodríguez-Cueto C, García-Toscano L, Santos-García I, et al. (2021). Targeting the CB2 receptor and other endocannabinoid elements to delay disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Br J Pharmacol.*; 178: 1373–1387. <https://doi.org/10.1111/bph.15386>
- Silva NP, Martins LJ, Ferreira TB, Cavalcanti FA. (2014). Correlação entre independência funcional e qualidade de vida de pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *Cad Ter Ocup UFSCar.*;22(3):507-13.
- Silva L. P., Gusmão, C. A., Pithon, K. R., Gomes, T. B. P., & Junior, E. P. P. (2018). Esclerose lateral amiotrófica: descrição de aspectos clínicos e funcionais de uma série de casos numa região de saúde do nordeste do Brasil. *Journal of Health & Biological Sciences*, 6(3), 293-298.
- Steyn, F. J., Lee, K., Fogarty, M. J., Veldhuis, J. D., McCombe, P. A., Bellingham, M. C., et al. (2013). Growth hormone secretion is correlated with neuromuscular innervation rather than motor neuron number in early-symptomatic male amyotrophic lateral sclerosis mice.
- Vicentini, A; Simioni, P. U. & Palanch, A. C. (2024) Tratamentos integrativos e complementares para pacientes com esclerose lateral amiotrófica: uma revisão. *Cadernos Acadêmicos*, 10(1), 29-40. <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/25804>

Endocrinology,. 154(12):4695–4706. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1570>

Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, 24(16), 2997.

Yang, E. J., Jiang, J. H., Lee, S. M., Yang, S. C., Hwang, H. S., Lee, M. S., & Choi, S. M. (2010). Bee venom attenuates neuroinflammatory events and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis models. *Journal of neuroinflammation*, 7(1), 1-12.