

# Relação do Perfil Nutricional e Protocolos de Suplementação na Evolução Clínica de Pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica

## Relationship between the Nutritional Profile and Supplementation Protocols in the Clinical Evolution of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis

Eliana Milagres<sup>1</sup>, Andréa Cardoso de Matos<sup>2</sup>, Andressa Soares<sup>2</sup>, Sabrina Cruz<sup>2</sup>, Andréa Ramalho<sup>3</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Perfil nutricional pode contribuir para o agravamento e progressão da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

**OBJETIVO:** Relacionar o perfil nutricional com a condição clínica e avaliar qual protocolo de suplementação, proporcionam melhores resultados.

**METODOLOGIA:** Foram analisados em 110 pacientes com ELA esporádica o peso (atual/habitual), índice de massa corporal (IMC) e percentual de perda ponderal. Os pacientes foram divididos em grupos: G1 (400mg de vitamina E e 250mg de vitamina C por dia) e G2 (400mg de vitamina E e 500mg de vitamina C por dia). As concentrações séricas das vitaminas foram realizadas em um subgrupo de pacientes e os pontos de corte adotados foram < 4,6mg/L e 5,0mg/L, para as vitaminas C e E, respectivamente. Para avaliação da condição clínica do paciente, utilizou-se a escala ALSFRS.

**RESULTADOS:** A média do percentual de perda ponderal (17,7±10,4%) foi significativamente maior em pacientes que foram a óbito, quando comparados aos demais (10,9±8,1%) (p=0,003). Pacientes com os piores escores da ALSFRS apresentaram concentrações séricas de vitamina C significativamente menores (4,3±4,5mg/L) que os pacientes com os melhores escores (8,3±4,9mg/L) (p=0,048). Em relação aos grupos, verificou-se que o tempo médio de sobrevivência do G1 (50,9±5,9 meses) foi significativamente menor que o tempo médio de sobrevivência do G2 (58,1±3,6 meses) (p=0,046)

**CONCLUSÃO:** Recomenda-se monitoramento do perfil nutricional e vitaminas antioxidantes suplementadas, especialmente a vitamina C numa tentativa de minimizar a progressão da doença e prolongar a sobrevivência.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esclerose Lateral Amiotrófica; perfil nutricional; Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS); óbito; vitamina C; vitamina E.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Nutritional profile may contribute to the worsening and progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).

**OBJECTIVE:** Relate the nutritional profile with the clinical condition of the patient with ALS and determine which supplementation protocol with vitamins C and E yields the best results for the clinical condition of the patient with ALS.

**METHODS:** A total of 110 patients with sporadic ALS were assessed regarding weight (current/usual), body mass index (BMI) and percentage of weight loss (WL). Patients were divided according to a supplementation protocol: G1 (400 mg/day: vitamin E e 250 mg/day: vitamin C) and G2 (400 mg/day: vitamin E e 500 mg/day: vitamin C). Serum concentrations of vitamins and the cut-off points adopted were <4.6 mg/L and 5.0 mg/L for vitamins C and E, respectively. For assessment of motor dependency, the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) was used.

**RESULTS:** Mean percentage of weight loss (17.7±10.4%) was significantly higher in patients who died when compared to those who survived (10.9±8.1%) (p=0.003). Patients with the worst ALSFRS scores showed significantly lower serum concentrations of vitamin C (4.3±4.5 mg/L) than patients with the best scores (8.3±4.9 mg/L) (p=0.048). In relation to the groups, the mean of survival time in G1 (50.9±5.9 months) was significantly lower than the mean of survival time in G2 (58.1±3.6 months) (p=0.046).

**CONCLUSION:** We recommend monitoring the nutritional profile and the vitamins supplemented, especially vitamin C, to minimize disease progression and prolong survival.

**Key words:** Amyotrophic Lateral Sclerosis; nutritional profile; Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS); vitamins C and E.

<sup>1</sup>Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Brasil

<sup>2</sup>Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Brasil

<sup>3</sup>Departamento de Nutrição Social e Aplicada, Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes Universidade Federal do Rio de Janeiro- Brasil

**Autor correspondente:** Eliana Milagres

**Email:** el\_nutri@hotmail.com

**Financiamento:** Os autores deste estudo declaram que não houve financiamento externo para a realização da pesquisa

**Conflito de interesses:** Não há conflito de interesse a serem reportados em relação ao conteúdo deste trabalho.

## INTRODUÇÃO

ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela degeneração dos neurônios motores<sup>1</sup>. Por ser considerada incurável, desafia pesquisadores na busca de medidas que possam retardar a progressão e melhorar a condição clínica.

Recentemente pesquisas que avaliam a relação entre o estado nutricional (EN) e a progressão da doença vem crescendo. Esse aumento se deve ao reconhecimento de que a desnutrição e a perda ponderal estão associadas à progressão da doença, influenciando negativamente a condição clínica dos pacientes. A desnutrição não só está ligada com a redução da sobrevida, como também agrava a perda de massa muscular, o que intensifica os efeitos debilitantes da doença<sup>2,3</sup>.

Estudo em modelo animal sugere que a desnutrição pode aumentar o estresse oxidativo, devido à redução das atividades das enzimas antioxidantes e à diminuição da sua concentração<sup>4</sup>.

Estudo mostra que a desnutrição em pacientes com cirrose hepática está ligada ao aumento significativo no estresse oxidativo, evidenciado pela elevação sérica de malondialdeído. Este estudo também ressalta a importância de uma alimentação balanceada e da suplementação de antioxidantes, como as vitaminas E e C, para minimizar os danos do estresse oxidativo e melhorar a qualidade de vida desses pacientes<sup>5</sup>.

A vitamina E, um importante antioxidante de membrana celular, protege as células neuronais da peroxidação lipídica, reduz a neuroinflamação, além de auxiliar na manutenção dos músculos esqueléticos<sup>6</sup>. Estudo sugere que a suplementação com esta vitamina E pode ser benéfica para pacientes com ELA, melhorando seu perfil nutricional<sup>6</sup>. No entanto, o consumo excessivo e isolado pode ter um efeito pró-oxidante, sendo recomendado seu uso combinado com outros antioxidantes para evitar efeitos adversos<sup>7</sup>.

Estudos mostram que a vitamina C regenera a vitamina E, a administração conjunta tem efeito mais eficaz do que quando usadas isoladamente<sup>8</sup>. É visto que a vitamina C não só potencializa a ação antioxidante da vitamina E, mas também é fundamental para a manutenção do colágeno e síntese da carnitina, essenciais para a função e força muscular, especialmente para esses pacientes que sofrem de atrofia muscular<sup>9</sup>. Além disso, atua como neuromodulador, influenciando a neurotransmissão<sup>10,11</sup>.

A vitamina C pode reduzir a ligação do glutamato no receptor N-metil-D-aspartato, diminuindo o influxo de Ca<sup>2+</sup> intracelular, preservando as funções mitocondriais, além de reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio<sup>11</sup>. O cuidado nutricional, incluindo a suplementação de vitaminas E e C, é fundamental para pacientes com ELA, devido às suas funções neuroprotetoras<sup>12</sup>. Assim, o monitoramento precoce do EN

e o consumo adequado dessas vitaminas, são importantes para minimizar os efeitos adversos da doença. O presente estudo busca relacionar o perfil nutricional com a condição clínica dos pacientes e identificar o melhor protocolo de suplementação.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional em pacientes com diagnóstico definido de ELA classificado pelo critério El Escorial revisado (*El Escorial criteria revised*)<sup>13</sup>. A amostra foi composta por 110 pacientes com ELA esporádica admitidos no período de maio de 2009 a novembro de 2014 no Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro (INDC/UFRJ), inseridos no estudo mediante consultas aos prontuários. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do INDC: protocolo CEP/INDC – 688.671.

A avaliação do EN baseou-se na utilização de parâmetros antropométricos como: peso atual (PA), obtido na primeira avaliação e habitual (PH), IMC atual e habitual. O IMC foi dividido em desnutridos (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) e não desnutridos (≥ 18,5 Kg/m<sup>2</sup>)<sup>14</sup>, e IMC < 22,0 Kg/m<sup>2</sup> para desnutridos e ≥ 22,0 Kg/m<sup>2</sup> para não desnutridos em idosos<sup>15</sup>. O percentual de perda ponderal foi obtido pela fórmula % do PP =  $\frac{PA-PH}{PH} \times 100$ <sup>16</sup>. Perda ≥ 10,0%, foi considerada muito grave<sup>16</sup>.

A amostra foi dividida em dois grupos. O G1 correspondeu aos pacientes suplementados com 400mg de vitamina E e 250mg de vitamina C e o G2 com 400mg de vitamina E e 500mg de vitamina C por dia.

A avaliação das concentrações séricas das vitaminas C e E, em um subgrupo de pacientes, foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta. O valor inferior a 4,6mg/L e 5,0mg/L para as vitaminas C e E respectivamente, foi considerado inadequado<sup>17</sup>.

Para a condição clínica dos pacientes, utilizou-se a primeira versão da escala *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS)*<sup>18</sup>, traduzida para o português<sup>19</sup>. Esta escala avalia a função motora, determinando o grau de comprometimento nas habilidades funcionais dos pacientes nas atividades de vida diárias. O escore < 26, correspondeu a pior função motora, ou seja, maior gravidade da doença e escore ≥ 26, correspondeu a melhor condição clínica<sup>20</sup>.

Avaliou-se a duração da doença, caracterizada pela diferença entre o período do aparecimento dos primeiros sintomas até a data do óbito, em meses<sup>21</sup>.

Foi utilizado o Teste *Kolmogorov-Smirnov* para testar a normalidade da distribuição da amostra. Para as variáveis numéricas foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão, mediana). Para comparar as médias numéricas foi utilizado o Teste de *Wilcoxon*. Para testar as diferenças entre as

variáveis categóricas, foi utilizado o Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Para comparar as diferenças entre dois grupos foi utilizado o Teste *Mann-Whitney*. Para verificar a força do grau de correlação entre as variáveis numéricas foi utilizado o Coeficiente de Correlação de *Spearman*. Para a avaliação da sobrevida utilizou o método de *Kaplan-Meier*, as comparações foram avaliadas pelo Teste do Log-Rank. Foi usado o Pacote Estatístico SPSS for *Windows* versão 17. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

**RESULTADOS**

**CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA**

A amostra foi composta por 110 indivíduos com ELA esporádica, sendo 51,8% (57) do sexo masculino e 48,2% (53) do feminino. Verificou-se que 39% (43) da amostra apresentou ELA bulbar e 61% (67), ELA espinhal. Foi prescrito para todos os pacientes o medicamento Riluzol. As características gerais da amostra encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais da amostra.

Características gerais	N	Média (DP)	Mediana	Min-Máx**
Idade (anos)	110	58,7 (12,3)	59,0	32-88
Duração da doença (meses)	48	35,6 (15,2)	34,5	8-67
Parâmetros antropométricos				
Peso habitual (Kg)	104	70,7 (15,3)	69	47,0-130,0
IMC habitual (Kg/m <sup>2</sup> )	104	26,4 (4,6)	26,3	18,5-42,2
Peso atual (Kg)	110	61,2 (13,7)	60,0	35,1-109,0
IMC atual (Kg/m <sup>2</sup> )	110	22,7 (4,4)	22,4	13,5-35,6
Percentual de perda ponderal (%)	98	14,0 (9,8)	12,1	1,20-41,9
Perda ponderal total (Kg)	98	10,2 (7,4)	9,5	0,8-30,0
Ganho ponderal	6	3,08 (2,4)	2,7	0,4-6,5
<b>ALSFRS</b>				
Escore total	86	23,8 (8,3)	25,0	5-39
≥26	42	30,9 (3,4)	31,0	26-39
<26	44	17,2 (5,7)	18,5	5-25

Min-Máx\*\* mínimo e máximo. Algumas análises não corresponderam ao total da amostra, devido à ausência de informações nos prontuários. Para esta análise, foram retirados 6 indivíduos que não possuíam o peso habitual registrado no prontuário. O escore da ALSFRS <sup>3</sup> <26 menor dependência motora, isto é, melhores condições clínicas

Observou-se que 29,1% (32) da amostra realizaram avaliação do EN das vitaminas, sendo 50,0% (16) pertenciam ao G1 e 50,0% (16) ao G2. 96,9% (31) apresentaram adequação da vitamina E e 56,3% (18) apresentaram adequação da vitamina C.

Verificou-se que 75,0% (12) dos pacientes do G2 apresentaram significativamente maior percentual de adequação da vitamina C comparados com G1 ( $p=0,033$ ). A média da concentração sérica da vitamina C foi maior no G2 (7,6±4,9 mg/L) comparado ao G1 (5,2±4,6 mg/L), ainda que sem significância ( $p=0,114$ ). As características gerais dos diferentes protocolos de suplementação encontram-se e na Tabela 2.

Tabela 2. Características gerais da amostra de acordo com os grupos de suplementação.

Características	Grupos	n	Média (DP)	Mediana	Min-Máx*	p valor
Idade (anos)	G1	65	58,9 (11,3)	60,5	32,0-78,0	0,579
	G2	45	58,0 (11,4)	57,0	35,0-88,0	
Peso habitual (Kg)	G1	62	71,4 (13,5)	72,7	47,0-94,5	0,898
	G2	42	70,8 (15,8)	66,5	48,0-130,0	
IMC habitual (Kg/m <sup>2</sup> )	G1	62	26,6 (4,5)	25,1	18,5-42,2	0,517
	G2	42	26,7 (4,4)	26,8	19,2-40,1	
Peso atual (Kg)	G1	65	60,6 (13,9)	61,0	35,1-89,0	0,367
	G2	45	63,1 (14,1)	62,8	43,0-109,0	
IMC atual (Kg/m <sup>2</sup> )	G1	65	22,4 (5,1)	21,6	13,5-35,6	0,109
	G2	45	23,1 (3,8)	22,8	17,6-34,0	
Percentual de perda ponderal (%)	G1	58	15,5 (10,5)	9,5	1,2-41,9	0,219
	G2	40	12,7 (9,5)	8,9	2,2-25,3	
Perda ponderal total (Kg)	G1	58	11,3 (7,9)	10,0	1,0-30,0	0,358
	G2	40	9,6 (7,6)	7,6	0,8-28,0	
Concentração da vitamina C (mg/L)	G1	16	5,2 (4,5)	3,7	0,5-15,2	0,114
	G2	16	7,6 (4,9)	7,3	0,5-18,6	
Concentração vitamina E (mg/L)	G1	16	15,6 (4,2)	15,7	6,0-27,8	0,416
	G2	16	13,0 (4,2)	13,0	4,5-19,4	
Escore da ALSFRS	G1	50	27,9 (10,1)	31,0	5,0-39,0	0,113
	G2	36	23,3 (8,7)	27,0	6,0-38,0	

Min-Máx\* mínimo e máximo. Algumas análises não corresponderam ao total da amostra, devido à ausência de informações nos prontuários. G1 correspondeu a suplementação com 250mg de vitamina C por dia e o G2 correspondeu a suplementação com 500mg de vitamina C por dia, ambos os grupos consumiram 400mg de vitamina E por dia. Para esta análise, foram retirados 6 indivíduos que não possuíam o peso habitual registrado no prontuário e 6 que ganharam peso.

**ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES**

Mais da metade dos pacientes 51,9% (54) apresentaram perda ponderal ≥10%. Observou-se em relação ao IMC atual que 30,0% (33) dos pacientes estavam com desnutrição.

Ao relacionar a adequação das concentrações séricas das vitaminas C e E com o perfil antropométrico, observou-se tendência de associação com o percentual de perda ponderal, onde pacientes com inadequação apresentaram maior percentual de perda ponderal (16,0±11,7%) comparados com aqueles com adequação (8,3±6,0%) ( $p=0,054$ ).

**RELAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES E DOS PROTOCOLOS DE SUPLEMENTAÇÃO COM A ESCALA (ALSFRS)**

Verificou-se que dos 77 pacientes que perderam peso, 49,3% (38) apresentaram os piores escores (<26), destes 73,6% (28) apresentaram perda ≥10% e dos 50,6% (39) que apresentaram os melhores escores 65,7% (25) apresentaram perda ponderal <10% ( $p=0,001$ ). A relação entre o EN e a ALSFRS encontra-se na Tabela 3.

**Tabela 3.** Relação entre o estado nutricional e a escala ALSFRS.

	Escore	Media (DP)	Mediana	Min - Max	P valor*
Peso habitual (kg) (n= 81)	≥26	73,1 (18,2)	71,0	47,0-130,0	0,219
	<26	69,7 (14,9)	67,0	48,0-110	
IMC habitual (Kg/m <sup>2</sup> ) n= 81	≥26	27,2 (5,1)	26,7	20,1-42,7	0,490
	<26	29,2 (4,6)	26,4	18,5-38,5	
Peso atual (Kg) (n=86)	≥26	65,0 (14,4)	63,8	41,4-109	*0,002
	<26	58,0 (13,7)	57,5	35,1-94,6	
IMC atual (Kg/m <sup>2</sup> ) (n=86)	≥26	24,1 (4,5)	23,2	17,6-35,6	*0,013
	<26	21,6 (4,6)	20,8	13,5-31,9	
Percentual perda ponderal (%) (n= 77)	≥26	10,8 (8,4)	7,9	1,2-41,9	*0,012
	<26	18,0(10,3)	19,5	2,2-41,10	
Perda ponderal total (Kg) (n=77)	≥26	8,3 (7,0)	5,7	0,8-30,0	*0,010
	<26	12,7 (7,7)	13,0	1,6-28,0	
Ganho ponderal (n=4)	≥26	5,8(0,9)	5,9	5,2-6,5	0,121
	<26	1,7(1,8)	1,7	0,4-3,0	

Teste Mann-Whitney\* $p < 0,05$ . Algumas análises não corresponderam ao total da amostra (86), devido à ausência de informações nos prontuários. Para esta análise foram retirados 5 indivíduos que não possuíam o PH registrado no prontuário. Escore <26 maior dependência motora, isto é, pior funcionalidade e condições clínicas.

Observou-se que 84,4% (27) dos pacientes com avaliação das concentrações séricas das vitaminas tinham feito a ALSFRS (Tabela 4). Observou-se ainda que pacientes com as maiores médias da concentração da vitamina E apresentaram escore  $\geq 26$ , ainda que sem significância ( $p=0,093$ ). Os pacientes com as maiores médias da concentração da vitamina C apresentaram significativamente os melhores resultados ( $p=0,048$ ).

**Tabela 4.** Relação entre as concentrações séricas das vitaminas com o escore da ALSFRS.

Concentração das vitaminas (n=27)	Escore	Media (DP)	Mediana	Min - Max	P valor*
Vitamina E (mg/L)	≥ 26	14,5 (5,7)	15,6	4,5-23,4	0,093
	< 26	10,9 (3,9)	9,9	6,9-19,9	
Vitamina C (mg/L)	≥ 26	8,3 (4,9)	7,1	2,0-18,6	*0,048
	< 26	4,3 (4,5)	1,6	0,5-11,7	

Teste Mann-Whitney\* ( $p \leq 0,05$ ). Escore < 26 maior dependência motora, isto é, pior funcionalidade e condições clínicas.

### **RELAÇÃO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL E DOS PROTOCOLOS DE SUPLEMENTAÇÃO COM O ÓBITO**

Verificou-se que 43,6% (48) dos pacientes tinham falecido até o final do presente estudo.

Na Tabela 5 encontram-se a relação entre os parâmetros antropométricos e as concentrações séricas das vitaminas segundo o óbito. Onde, mostrou que os pacientes que foram a óbito apresentaram maior percentual de perda ponderal e perda ponderal total (17,7 $\pm$ 10,4% e 12,9 $\pm$ 8,1Kg respectivamente) comparados com aqueles que não foram

(10,9 $\pm$ 8,1 % e 7,9 $\pm$ 8,1 Kg respectivamente) ( $p=0,003$  e  $p=0,003$ ). Verificou-se que 71,1% (32) dos pacientes que foram a óbito apresentaram perda ponderal  $\geq 10\%$ , isto é, muito grave ( $p=0,007$ ).

**Tabela 5:** Relação entre estado nutricional segundo o óbito.

Variáveis	Óbito	Média (DP)	Mediana	Min - Max	P valor*
PH (Kg) (n=104)	Sim	72,4 (16,2)	70,0	50,0-113,0	0,429
	Não	70,5 (14,9)	69,6	47,0-130,0	
IMC habitual (Kg/m <sup>2</sup> ) (n=104)	Sim	27,4 (5,0)	27,1	19,0-42,3	0,221
	Não	26,1 (4,4)	26,0	18,5-40,6	
PA (Kg) (n=110)	Sim	59,7 (15,0)	57,5	36-93	0,214
	Não	62,8 (13,7)	61,0	35,1-109,0	
IMC atual (Kg/m <sup>2</sup> ) (n=110)	Sim	22,5 (4,9)	21,3	13,7-35,6	0,374
	Não	22,9 (4,1)	23,0	13,5-34,0	
Percentual de perda ponderal (%) (n=98)	Sim	17,7 (10,4)	17,3	1,2-41,9	*0,003
	Não	10,9 (8,1)	7,5	1,3-30,4	
Perda Ponderal total (Kg) (n=98)	Sim	12,9 (8,1)	11,0	0,8-30,0	*0,003
	Não	7,9 (8,1)	5,3	1,0-24,3	
Concentração sérica vitamina E (mg/L) (n=32)	Sim	12,5 (5,2)	11,7	6,0-23,0	0,312
	Não	14,5 (5,7)	15,6	4,50-27,8	
Concentração sérica vitamina C (mg/L) (n=32)	Sim	4,1(4,1)	3,1	0,5-13,8	0,056
	Não	7,2 (5,0)	7,6	0,5-18,6	

Teste Mann-Whitney\* ( $p \leq 0,05$ ). PA: peso atual, PH: peso habitual. A amostra de algumas análises não correspondeu ao total da amostra (110), devido à ausência de informações nos prontuários. Para algumas análise foram excluídos pacientes, onde 6 não possuíam o PH registrado no prontuário e 6 ganharam peso. Dos pacientes que ganharam peso um foi a óbito até o final do estudo, onde o ganho ponderal foi de 0,4Kg. Dos cinco pacientes que ganharam peso que não foram a óbito a média do ganho ponderal foi de 2,4+1,8Kg (0,5-5,2Kg).

Foi observado um maior percentual de óbitos no G1 de 69,0% (33) comparado com 31,0% (15) do G2 ( $p=0,070$ ). Verificou-se ainda, que a duração da doença foi menor nos pacientes do G1 (33,9 $\pm$ 15,7 meses) quando comparados com os pacientes do G2 (41,6 $\pm$ 16,0 meses) ( $p=0,140$ ), ainda que não tenham encontrado diferenças significativas entre os grupos. Em relação aos grupos, verificou-se ainda que o tempo médio de sobrevivência do G1 (50,9 $\pm$ 5,9 meses) foi significativamente menor que o tempo médio de sobrevivência do G2 (58,1 $\pm$ 3,6 meses) ( $p=0,046$ ).

Demonstrou-se que pacientes com perda ponderal <10%, apresentaram menor tempo de sobrevivência (48,0 $\pm$ 4,4 meses), comparados com aqueles com perda ponderal <10% (60,8 $\pm$ 3,3 meses) ( $p=0,001$ ).

O tempo médio de sobrevivência dos pacientes desnutridos foi significativamente menor (50,8 $\pm$ 6,5 meses) comparado com os não desnutridos (55,5 $\pm$ 2,9 meses) ( $p=0,027$ ). (Figura 1).

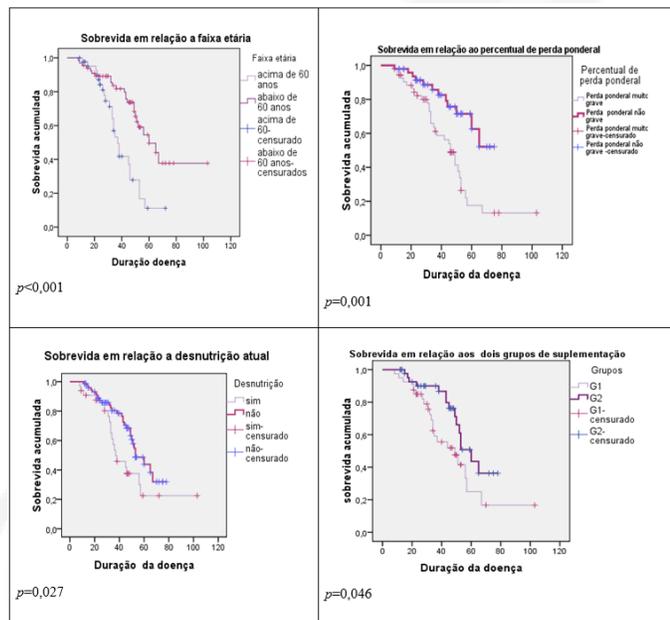


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier com a estimativa da sobrevida e comparação com a faixa etária, percentual de perda ponderal, desnutrição atual e em relação aos grupos suplementados. A duração da doença foi medida em meses.

## DISCUSSÃO

### CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Este estudo revelou uma maior prevalência de ELA no sexo masculino, embora a diferença entre os sexos não tenha sido significativa, alinha-se com a literatura existente<sup>22,23</sup>. Quanto às formas clínicas, verificou-se que 61% (67) dos indivíduos apresentaram a forma espinal, enquanto 39% (43) tiveram a forma bulbar. Corroborado por Braga et al. (2019)<sup>24</sup> e Pauli et al. (2023)<sup>25</sup> que encontraram resultado semelhantes.

Constatou-se no subgrupo de pacientes que realizou a avaliação das concentrações séricas das vitaminas, elevada prevalência de adequação da vitamina E, corroborada por Wang et al. (2020)<sup>26</sup>. Sugere-se que a quantidade suplementada no presente estudo, possa ser suficiente para manter adequada a concentração dessa vitamina. Adicionalmente, um estudo randomizado, duplo cego e controlado conduzido por Vatassery (1998) citado por The Alsuntangled Group & Bedlack Richard (2021)<sup>27</sup>, demonstrou que a suplementação com a vitamina E, foi eficaz para manter níveis adequados dessa vitamina em líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com doença de Parkinson.

Observou-se que 56,3% (18) dos pacientes que apresentaram adequação dos níveis de vitamina C, o grupo G2 exibindo o maior percentual de adequação em comparação ao G1. A literatura confirma que a suplementação adequada de ácido ascórbico pode aumentar suas concentrações séricas<sup>28</sup>. No entanto, 43,7% (13) mostraram inadequação, resultado semelhante ao encontrado por Wang et al. (2020)<sup>26</sup>. A capacidade da

vitamina C de regenerar a vitamina E pode explicar sua importância na manutenção dos níveis adequados desta última<sup>29</sup>. A correlação negativa entre vitamina E e vitamina C, conforme os resultados de Wang et al. (2020)<sup>26</sup>, sugere que a inadequação de vitamina C pode estar relacionada com a manutenção dos níveis séricos da vitamina E, essencial para proteger as membranas neuronais contra a peroxidação lipídica. Além disso, condições de estresse oxidativo elevado podem levar à redução dos níveis séricos de vitamina C<sup>8</sup>.

Pode-se supor que o protocolo de suplementação atual pode não ser suficiente para alguns pacientes e que uma dose maior possa ser necessária. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

### ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES

A prevalência de desnutrição encontrada neste estudo foi de 30% (33/110), o que é significativamente mais alto do que os 14,5% encontrados por Limousin et al. (2010)<sup>21</sup>. No entanto, López-Gómez et al. (2021)<sup>30</sup> reportaram uma prevalência ainda maior, de 48,4% (45/93). Diversos fatores, como redução do apetite, aspectos emocionais, perda de autonomia, hipermetabolismo e disfagia, podem comprometer o estado nutricional<sup>25,31</sup>. A disfagia, frequente nestes pacientes, é considerada uma condição altamente debilitante, por reduzir de forma significativa o aporte nutricional.

Observou-se no presente estudo elevada prevalência do percentual de perda ponderal  $\geq 10\%$ . Este achado está em linha com o estudo conduzido por Wei et al. (2021)<sup>32</sup> que encontraram resultados semelhantes.

### RELAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES DOS PROTOCOLOS DE SUPLEMENTAÇÃO COM A CONDIÇÃO CLÍNICA (ALSFRS)

Os pacientes com o percentual de perda ponderal muito grave ( $\geq 10\%$ ) apresentaram os escores mais baixos da escala ALSFRS, isto é, apresentaram as piores condições clínicas. Estes resultados estão em acordo com o estudo apresentados por Li et al. (2022)<sup>33</sup> que demonstraram associação significativa entre o maior percentual de perda ponderal com os piores escores da escala ALSFRS-R (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*).

Verificou-se ainda neste estudo, expressiva associação entre o EN com a gravidade da doença, onde os indivíduos com as menores médias de peso e IMC atual ( $58 \pm 13,7\text{Kg}$  e  $21,3 \pm 4,6\text{kg/m}^2$  respectivamente), bem como a maior média de perda ponderal total ( $12,7 \pm 7,7\text{kg}$ ) apresentaram significativamente os piores escores da escala ALSFRS. Corroborado pelos resultados encontrados

por Park e colaboradores (2015)<sup>34</sup> onde os pacientes com desnutrição e baixo peso apresentaram os escores mais baixos (<26), refletindo negativamente na progressão da doença.

Os resultados deste estudo indicam que o EN pode impactar negativamente a gravidade e a progressão da doença, possivelmente devido à promoção da redução da massa muscular. Estudos mostram que a desnutrição e a perda ponderal comprometem significativamente a massa muscular, exacerbando a atrofia muscular<sup>35</sup>. Além disso, a desnutrição pode afetar os músculos responsáveis pela deglutição, agravando a disfagia, que é comum nesses pacientes, e levando a um consumo nutricional inadequado e a um ciclo vicioso de deterioração<sup>25</sup>.

Foi observado que pacientes com maior comprometimento motor apresentaram concentrações séricas de vitamina C significativamente mais baixas. Esse resultado difere do encontrado por Wang et al. (2020)<sup>26</sup>, que não identificaram uma associação entre os níveis séricos de vitaminas, incluindo o ácido ascórbico, e a gravidade da doença medida pela escala ALSFRS-R. No entanto, a literatura sugere que a deficiência de vitamina C pode prejudicar a síntese de colágeno e carnitina, ambos essenciais para a função e estrutura muscular<sup>7,28</sup>.

Ao analisar a concentração sérica de vitamina E com a escala ALSFRS, verificou-se que os pacientes com os melhores resultados da escala ALSFRS ( $\geq 26$ ) apresentaram as maiores médias da concentração sérica desta vitamina, mesmo que sem significância estatística. No entanto, estudo conduzido por Barros et al. (2023)<sup>36</sup> evidenciou que os pacientes com os melhores escores da escala ALSFRS-R (ALSFRS- revisada), apresentaram consumo elevado de vitamina E ( $p < 0,001$ ). Reforçando nossa hipótese de que o protocolo de suplementação de vitamina E apresentado neste trabalho, possa ser suficiente e consequentemente influenciar positivamente a condição clínica dos pacientes com ELA.

Na patologia da ELA, as células musculares dos pacientes são intrinsecamente sensíveis ao estresse oxidativo, o que pode levar a disfunção mitocondrial, distúrbios energéticos e destruição irreparável das junções neuromusculares<sup>37</sup>. Estudos sugerem que a inibição do estresse oxidativo pode ser benéfica para reduzir a degeneração na medula espinhal e nos músculos esqueléticos, melhorando o desempenho motor e minimizando a atrofia muscular, o que é fundamental para preservar as atividades diárias dos pacientes<sup>37</sup>. Assim, concentrações séricas mais baixas de vitamina C podem comprometer a função e a oxidação muscular, exacerbando o quadro da ELA e piorando as condições clínicas dos pacientes. Esse efeito pode ter contribuído para os resultados observados neste estudo.

## **RELAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E DOS PROTOCOLOS DE SUPLEMENTAÇÃO COM O ÓBITO**

Observou-se, neste estudo, que pacientes desnutridos tiveram uma sobrevida menor comparado aos não desnutridos, corroborado por Dardiotis et al. (2018)<sup>38</sup>, onde mostraram que o IMC menor está associado a uma menor sobrevida na ELA.

Neste estudo, a perda ponderal muito grave esteve significativamente associada ao óbito. Encontrou-se ainda que pacientes com perda ponderal  $\geq 10\%$  apresentaram um tempo médio de sobrevida significativamente menor em comparação com aqueles com perda  $< 10\%$ . Evidências recentes corroboram esses achados, indicando que perda ponderal acentuada está fortemente relacionada à redução da sobrevida<sup>39</sup>.

A literatura indica que a desnutrição afeta de maneira significativa a função respiratória, ao promover a atrofia dos músculos respiratórios. Isso é particularmente relevante, uma vez que a função respiratória é a principal causa de morte entre esses pacientes. Além disso, foi relatado que pacientes desnutridos podem precisar de suporte ventilatório mais intenso.

O trabalho gerou informações valiosas sobre o perfil nutricional, suplementação e concentrações séricas das vitaminas C e E. Estes achados podem contribuir para o desenvolvimento de futuras estratégias e estudos de intervenção, com o potencial de melhorar o perfil nutricional dos pacientes com ELA e, assim, minimizar a progressão da doença.

O presente estudo tem como limitações o número reduzido de pacientes em algumas análises e a ausência de um grupo controle, o que dificulta a comparação dos resultados. Além disso, por se tratar de um estudo observacional, os resultados apresentados podem sofrer influência de variáveis externas não controladas, aumentando o risco de viés.

## **CONCLUSÃO**

Os pacientes com maior percentual de perda ponderal apresentaram os piores prognósticos como, maior gravidade da doença, maior percentual de óbito e redução da sobrevida.

O maior protocolo de suplementação com a vitamina C se associou a melhor concentração sérica, supondo uma eficácia superior do protocolo de maior suplementação. Além disso, concentrações mais altas de vitamina C correlacionaram-se com uma melhor função motora.

## REFERÊNCIA

1. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2022;400(10360): 1363–1380.
2. Mantgem MJ, Eijk RPA, Van der Burgh HK, Westeneng H-J, Van Es MA, Veldink JH. Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 0:1-9.
3. Goutman AS, Boss J, Lyer G, Habra H, Savelieff MG, Karnovsky A. Body mass index associates with amyotrophic lateral sclerosis survival and metabolomic profiles. *Muscle Nerve*. 2023; 67(3): 208–216.
4. Prada FJ. Restrição Calórica e Estresse Oxidativo em ratos submetidos ou não ao exercício físico. 2005. Tese (Doutorado em Bioquímica). Universidade de Campinas
5. Viana ACC, Maia FMM, Carvalho NS, Morais SR, Bezerra AN, Mendonça PS. Correlação entre avaliação nutricional e estresse oxidativo em candidatos ao transplante hepático. *Einstein*. 2020; 18:1-6.
6. Rosenfeld J, Ellis A. Nutrition and Dietary Supplements in Motor Neuron Disease. *Physical Medicine Rehabilitation Clinics of North America*. 2008; 19:573-589.
7. Silva VL, Antunes LC, Cozzolino SMF. Vitamina C (ácido Ascórbico). In Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de Nutrientes. 6ed atualizada e ampliada. Manole; 2020.p.250-264.
8. Rocha AV, Cominetti C, Cozzolino SMF. Vitamina C. In: Cozzolino SMF, Cominetti C. Organizadores. Bases Bioquímicas e Fisiologia da Nutrição. Nas Diferentes Fases da Vida, na Saúde e na Doença. Manole; 2013. p.449-468.
9. Cosmo CSA, Lucena RCS, Sena EP. Aspectos clínicos determinantes da capacidade funcional na Esclerose Lateral Amiotrófica. *Revista de Ciência Médicas e biológicas*. 2012;11(2):134-139.
10. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kielczykowska M, Musik I, Kurzepa J. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients*. 2017 27;9(7): E659.
11. Zylinska L, Lisek M, Guo F, Boczek T. Vitamin C Modes of Action in Calcium-Involved Signaling in the Brain. *Antioxidants*. 2023;12: 231.
12. Prell T, Grosskreutz J, the Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Consortium. Use of vitamins by participants in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *PLoS ONE*. 2020;15(8): e0237175.
13. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease (WFN). El Escorial revisited: revisited criteria for the diagnosis of ALS. A consensus conference held at Airlie House, Worrenton, 1998 April 2-4; Virginia.
14. World Health Organization (WHO). The Use and interpretation of Anthropometry Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. Geneva, World Health Organization, p.1-36, 312-374, 375-411, 1995.
15. Lipschitz, DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary care*. 1994; 21:55-67.
16. Blackburn GL, Bistrian BR. Nutritional and Metabolic Assessment of the hospitalized patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1977; 1:11-22.
17. Almondes KGS, Rocha AV, Cozzolino SMF. Vitamina E. IN: Cozzolino SMF e Cominetti, C. Bases Bioquímicas da Nutrição: Nas diferentes Fases Da Vida, Na Saúde e Na Doença. São Paulo: Manole; 2013. p. 440-448.
18. Brooks BR, Sanjak M, Ringek S. ALS CNTF Treatment Study Phase I–II Group. The ALS functional rating scale: assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral and it is difficult to design rating categories which are sclerosis. *Archives of Neurology*.1996;53:141–147.
19. Capovilla FC, Capovilla AGS, Macedo EC. Esclerose lateral amiotrófica: declínio funcional com o tempo desde o diagnóstico: Temas sobre Desenvolvimento. 2004;13(77):20-26.
20. Cedarbaum JM, Stambler N. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *Journal of Neurological Science*. 1997;152(, suppl. 1): S1-9.
21. Limousin N, Blasco H, Corcia P, Gordon PH, De Toffol B, Andres C et al. Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *Journal of The Neurological Sciences*.2010;297(1-2):36-9.
22. Salvioni CCS. Influência da Composição Corporal e do Estado Nutricional na Evolução da Esclerose Lateral Amiotrófica/ Doença do Neurônio Motor [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista; 2021.169p.
23. Carreira-Julιά S, Estrela JM, Zacaré M, Navarro MA, Vega-Bello MJ, Orti JER. Nutritional, Clinical and Sociodemographic Profiles of Spanish Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients* 2024;16:350.
24. Braga CAO. Estudo epidemiológico de pacientes com esclerose lateral amiotrófica em um hospital com referência de reabilitação no centro oeste brasileiro [dissertação]. Goiânia. Universidade Federal de Goiás;2019.112p.
25. Pauli MC, Salvioni CCS, Oliveira ASB. Análise do consumo alimentar e sua influência no estado nutricional na esclerose lateral amiotrófica/ doença do neurônio. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. 2023;27(2):25-46.
26. Wang M, Liu Z, Sun W, Yuan Y, Jiao B, Zhang X et al. Association Between Vitamins and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Center-Based Survey in Mainland China. *Front. Neurol*.2020;11:488.
27. The Alsuntangled Group & Bedlack Richard ALSUntangled 55:vitamin E (α-tocopherol), Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2021;22(1-2): 154-160.
28. Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Simcock JW, Vissers MC. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 97:800-7.
29. Vissers MCM, Bozonet SM, Person JP, Braithwaite LJ. Dietary ascorbate intake affect steady tissue concentrations in vitamin C-deficient mice: tissue deficiency after suboptimal intake and superior bioavailability from a food source (kiwifruit). *The American Journal of Clinical Nutrition*.2011;93:292-301.

30. López-Gómez JJ, Ballesteros-Pomar MD, Torres-Torres B, De La Maze BP, Penacho-Lázaro MA, Palacio-Mures JM et al. Malnutrition at diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and its influence on survival: Using glim criteria. *Clinical Nutrition*. 2021; 40(1): 237-244.
31. Kurihara M, Bamba S, Yasuhara S, Itoh A, Nagao T, Nakanishi N et al. Factors Affecting Energy Metabolism and Prognosis in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Nutr Metab*.2021;77:236–243.
32. Wei Q-Q, Ou R, Cao B, Chen Y, Yanbing C, Zhang L et al. Early weight instability is associated with cognitive decline and poor survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Research Bulletin*. 2021; 171:10-15.
33. Li J-Y, Sun X-H, Cai Z-Y, Yang X-Z, Liu M-S, Cui L-Y. Correlation of weight and body composition with disease progression rate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep*. 2022;12(1):13292.
34. Park Y, Park J, Kim Y, Baek H, Kim SH. Association between nutritional status and disease severity using the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) functional rating scale in ALS patients. *Nutrition*. 2015;31(11-12):1362-67.
35. Xie L, Jiang J, Fu H, Zhang W, Yang L, Yang M. Malnutrition in Relation to Muscle Mass, Muscle Quality, and Muscle Strength in Hospitalized Older Adults. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2022; 23 (5):722-728.
36. Barros ANAB, Felipe MLN, Barbosa IR, Leite-Lais L, Pedrosa LFC. Dietary Intake of Micronutrients and Disease Severity in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Metabolites*.2023; 13: 696.
37. Ohta Y, Nomura E, Shang J, Feng T, Huang Y, Liu X, et al. Enhanced Oxidative Stress and the Treatment by Edaravone in Mice Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurosci Res*.2019;97(5):607-619.
38. Barone M, Di Leo A, Van der Schueren MAE. Malnutrition assessment by Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition*. 2023; 109:111997.
39. Dardiotis E, Siokas V, Sokratous M, Tsouris Z, Aloizou A-M, Florou D. Body mass index and survival from amyotrophic lateral sclerosis *Neurology: Clinical Practice*. 2018;8(5): 437-444.
40. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U et al. LIPCAL-ALS Study Group. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol*. 2020 Feb;87(2):206-216.