

Abordagem Fisioterapêutica na Esclerose Lateral Amiotrófica: Artigo de Atualização

Physiotherapy Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Updated Article

Eduardo Linden Junior¹

RESUMO

Introdução. Esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurodegenerativa em que o sistema motor é tipicamente o primeiro e o mais drasticamente afetado. De causa ainda desconhecida, é uma doença inevitavelmente fatal com sérias repercussões para pacientes, cuidadores, familiares e profissionais envolvidos. **Objetivo.** O objetivo desta revisão é conhecer o estado da arte acerca da abordagem fisioterapêutica na esclerose lateral amiotrófica. **Método.** Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE e incluídos no artigo os estudos mais relevantes. **Resultados.** Os resultados mostram que a fisioterapia tem um papel importante no tratamento dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Conclusão.** Através de métodos e técnicas fisioterapêuticas, é possível melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência destes pacientes, principalmente através de exercício terapêutico e suporte respiratório.

Unitermos. Esclerose Lateral Amiotrófica, Doença do Neurônio Motor, Fisioterapia, Reabilitação.

Citação. Linden Junior E. Abordagem Fisioterapêutica na Esclerose Lateral Amiotrófica: Artigo de Atualização.

ABSTRACT

Introduction. Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative condition affecting primarily and severely the cortical motor system. In most cases the cause of the disease is unknown, and it is invariably fatal, with enormous impact on patients, family members, caregivers and professionals involved in the treatment. **Objective.** The objective of this review is to report the state of the art of research on the physiotherapy treatment of amyotrophic lateral sclerosis. **Method.** Therefore, a literature search was conducted on the SciELO, LILACS and MEDLINE databases and the most relevant articles on the topic were included. **Results.** The results showed that physiotherapy plays a relevant role in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Conclusion.** Through physiotherapy treatment methods it is possible to improve quality of life and prolong survival of these patients, particularly with therapeutic exercises and respiratory support.

Keywords. Amyotrophic Lateral Sclerosis, Motor Neuron Disease, Physical Therapy, Rehabilitation.

Citation. Linden Junior E. Physiotherapy Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Updated Article.

Trabalho realizado em Taquara-RS, Brasil.

1. Fisioterapeuta, Mestre em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Neurociências, pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Consultório de Doenças Neuromusculares, Taquara, Rio Grande do Sul, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rua Julio de Castilhos, nº 2270/401
CEP 95600-000, Taquara-RS, Brasil.
Tel.: (51) 85886050

E-mail: eduardolindenjunior@gmail.com

Atualização

Recebido em: 22/05/12

Aceito em: 02/04/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é a doença do neurônio motor mais comum em adultos. Embora reconhecida e caracterizada primeiramente por degeneração dos neurônios motores no córtex, tronco encefálico e medula espinhal, a ELA é atualmente melhor conceituada como uma doença multissistêmica em que o sistema motor é tipicamente o primeiro e o mais drasticamente afetado¹.

A incidência da ELA na população mundial é relativamente uniforme e estão entre 1,5 e 2,5 casos por 100.000 habitantes por ano. Pesquisas mostram que a incidência aumenta após os 40 anos, alcançando um pico entre 60 e 75 anos, seguido por um rápido declínio. Os indivíduos do sexo masculino são levemente mais afetados que os do sexo feminino, em uma proporção em torno de 1,5:1^{2,3}.

A causa exata da ELA permanece desconhecida. Cerca de 5 a 10% dos pacientes têm história familiar. Entretanto, nenhum componente genético é evidente na maioria dos casos. Hipóteses atuais acerca dos mecanismos patológicos da seletiva degeneração dos neurônios motores que ocorre na ELA incluem: dano oxidativo, acúmulo de agregados intracelulares, disfunção mitocondrial, defeitos no transporte axonal e excitotoxicidade⁴⁻⁶.

As características clínicas da ELA são indicativas de degeneração dos neurônios em todos os níveis do sistema motor. Tanto os neurônios motores superiores quanto os neurônios motores inferiores são afetados. Portanto, sinais e sintomas desta doença podem incluir: fraqueza e atrofia muscular, fasciculações, câibras, espasticidade, disartria e disfagia^{7,8}.

O tratamento dos pacientes com ELA é um desafio. O pouco conhecimento acerca dos mecanismos patológicos e a relativa raridade desta doença são dois fatores que tornam difíceis o desenvolvimento e avaliação de pesquisas clínicas. Atualmente, uma abordagem multidisciplinar é preferível. Pacientes que recebem cuidados multidisciplinares demonstram melhores prognósticos^{9,10}.

O objetivo desta revisão é conhecer o estado da arte acerca da abordagem fisioterapêutica na esclerose lateral amiotrófica.

MÉTODO

Foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO,

LILACS e MEDLINE. Os descritores utilizados foram: doença do neurônio motor, esclerose lateral amiotrófica, tratamento, fisioterapia, exercício terapêutico, suporte respiratório, ventilação não invasiva, cuidados paliativos. Todos os descritores foram pesquisados em português, espanhol e inglês. Foram incluídos nesta revisão os artigos mais relevantes considerados pelo autor. Foram excluídos os estudos que não apresentavam qualidade metodológica ou não abordavam diretamente o tema.

DISCUSSÃO

O tratamento de pacientes com ELA é complexo e tem mudado consideravelmente nos últimos anos. Embora esta condição seja incurável, uma abordagem multidisciplinar pode melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência dos indivíduos acometidos^{4,9,11,12}.

A fisioterapia tem um papel importante no tratamento de pacientes com ELA. Muitos problemas que surgem com a progressão da doença podem ser tratados utilizando-se métodos e técnicas fisioterapêuticas.

Educação ao Paciente

A educação ao paciente, seus familiares e cuidadores é fundamental no manejo da ELA. Muitos problemas podem ser evitados ou diminuídos quando pacientes e pessoas envolvidas em seu cuidado recebem orientações acerca do diagnóstico, progressão da doença e assuntos relacionados à qualidade de vida. Os objetivos do tratamento fisioterapêutico devem ser tratados de maneira clara, e a escolha dos métodos e técnicas deve, sempre que possível, ser discutida com o paciente¹³.

Atividades de Vida Diária e Posicionamento

Durante as atividades de vida diária, alguns cuidados são importantes, principalmente com a progressão da doença. Para evitar quedas e facilitar as transferências, modificações no ambiente se tornam fundamentais, tanto para o paciente quanto para os cuidadores, e incluem: dispositivos que auxiliam na movimentação do paciente, remoção de pequenos tapetes, realocação de móveis, instalação de barras de apoio e superfícies antideslizantes¹⁴.

O uso de cadeira de rodas, quando indicado, provê mobilidade e previne complicações. É recomendado suporte lombar adequado e almofada apropriada para pre-

venir úlceras de pressão¹⁴. Suportes para cabeça, pescoço, tronco e extremidades são também importantes, principalmente com a progressão da doença¹⁵.

Posicionamento apropriado no leito é essencial para prevenir contraturas e úlceras de pressão. O uso de cunhas e almofadas pode ajudar na melhora da postura e prover alívio na pressão sobre algumas partes do corpo¹⁴.

Órteses para manter o tornozelo em posição neutra podem prolongar a deambulação e evitar lesões se há queda do pé unilateral ou bilateral. Bengalas ou andadores com rodas, freio e assento podem também ser úteis, dependendo do padrão da fraqueza¹⁴.

Outros equipamentos e dispositivos podem auxiliar na manutenção da independência funcional dos pacientes com ELA. Entretanto, antes de recomendá-los, é importante realizar uma avaliação minuciosa do estado funcional do paciente¹⁶.

Exercício Resistido

Exercícios resistidos restauram, melhoram ou mantêm a força, a potência e a resistência muscular¹⁷. Fraqueza do músculo esquelético é um sintoma clínico primordial nos pacientes com ELA. Entretanto, o papel do exercício resistido na ELA ainda é controverso^{13,14}.

Um músculo fraco pode ser lesionado por excesso de trabalho. Assim, programas de exercício para pessoas com ELA podem ser desencorajados. Entretanto, a inatividade e o desuso podem aumentar a fraqueza muscular, sobrepondo-se à fraqueza causada pela própria doença¹⁸.

O primeiro ensaio clínico controlado e randomizado examinando os efeitos do exercício muscular em pacientes com ELA foi publicado em 2001¹⁹. Os pesquisadores randomizaram 25 pacientes em dois grupos: um grupo recebeu um programa de exercícios de intensidade moderada recomendados por um fisioterapeuta experiente, e no outro grupo foi recomendado que os pacientes não realizassem nenhuma atividade física além das atividades de vida diária. Os exercícios envolviam a maioria dos grupos musculares dos quatro membros e tronco e deveriam ser realizados diariamente pelo paciente em casa durante 15 minutos. Em três meses, pacientes que realizaram exercícios regularmente mostraram menos deterioração na ALS Functional Rating Scale e na Ashworth Spasticity Scale, mas não em outros parâmetros. Contudo,

em seis meses, não houve nenhuma diferença estatística entre os grupos, embora uma tendência à diminuição da deterioração no grupo tratado tenha sido observada na maioria das mensurações.

Outro ensaio clínico controlado e randomizado determinando o efeito do exercício resistido em pacientes com ELA foi conduzido por Dal Bello-Haas *et al.*²⁰. Neste estudo, os indivíduos com ELA foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos: grupo de exercício resistido, que recebeu um programa de exercícios domiciliares consistindo de alongamentos diários e exercícios de resistência três vezes por semana, ou grupo controle, que realizou somente exercícios de alongamento. Em 6 meses, o grupo de exercício resistido obteve resultados significativamente superiores aos do grupo controle, quando mensurados pela *ALS Functional Rating Scale*.

Apesar dos poucos estudos com delineamento adequado acerca do papel do exercício resistido em pacientes com ELA, os resultados mostram que exercícios de resistência moderados, cuidadosamente recomendados por um fisioterapeuta, são benéficos e ajudam na manutenção da função^{18,21}.

Ainda não se sabe se exercícios resistidos respiratórios ajudam a melhorar a função respiratória em pacientes com ELA. Não existem estudos bem delineados a este respeito¹³.

Exercício Aeróbico

Exercícios aeróbicos têm sido amplamente estimulados para manter a aptidão cardiorrespiratória e melhorar diversas outras funções corporais em indivíduos saudáveis e doentes. Contudo, evidências que suportem esta abordagem em pacientes com ELA ainda são insuficientes^{13,22}.

Não existem ainda ensaios clínicos bem delineados publicados acerca dos efeitos do exercício aeróbico em indivíduos com ELA. Dois estudos utilizando exercício aeróbico em pacientes com ELA foram realizados com o objetivo de examinar o metabolismo oxidativo. Estes estudos mostraram a ocorrência de alteração no metabolismo oxidativo nos músculos exercitados dos pacientes com ELA^{23,24}.

Alongamento

Há diversos tipos de intervenções fisioterapêuticas que buscam aumentar a mobilidade dos tecidos moles.

Alongamento e mobilização são termos gerais que descrevem manobras com o objetivo de aumentar a extensibilidade dos tecidos moles¹⁷. Em pacientes com ELA, é comum o aparecimento de alterações musculoesqueléticas, tais como: encurtamento muscular, contraturas e má postura. Isso ocorre, principalmente, devido à perda progressiva da força muscular e desequilíbrio entre os grupos musculares agonistas e antagonistas. Alongamentos, ou exercícios que melhoram a flexibilidade, podem manter a extensibilidade dos músculos e tecidos moles e prevenir estas alterações¹³.

Mobilização Articular

Mobilização articular refere-se a técnicas usadas com o objetivo de tratar disfunções articulares que limitam a amplitude de movimento. São técnicas passivas manuais aplicadas a articulações e tecidos moles relacionados com fins terapêuticos, utilizando amplitudes e velocidades variadas¹⁷. Movimento é essencial para a saúde articular. A perda progressiva da força muscular que ocorre na ELA e, por conseguinte, a perda da capacidade do indivíduo de movimentar-se leva a alterações articulares e dor. Em pacientes com ELA, mobilização articular passiva regular é importante para a manutenção da mobilidade articular e independência funcional, contanto que possível¹⁴.

Suporte Respiratório

Insuficiência respiratória é a principal causa de morte em pacientes com ELA e ocorre devido à falência dos músculos respiratórios. O diagnóstico e manejo da insuficiência respiratória são fundamentais para melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência destes pacientes^{4,25-27}.

Comumente, hipoventilação noturna é o primeiro sinal de disfunção respiratória. Contudo, com a progressão da doença, outros sinais e sintomas aparecem, tais como: dispneia, distúrbios do sono, sonolência diária excessiva, uso de musculatura acessória, movimento paradoxal do abdome e diminuição dos movimentos do tórax^{12,28}.

A avaliação da função respiratória em intervalos regulares é essencial para identificar disfunções respiratórias e inclui: espirometria, gasometria, manovacuometria

e oximetria²⁹. Da mesma forma, testes de função respiratória têm sido usados como uma medida da progressão da doença nos pacientes³⁰. Dentre estes, a capacidade vital forçada (CVF) é amplamente utilizada como um indicador de disfunção respiratória e é um significativo preditor de sobrevivência e progressão da doença^{31,32}.

O manejo da insuficiência respiratória em pacientes com ELA inclui suporte ventilatório, o qual pode ser invasivo ou não invasivo, e abordagens farmacológicas. A assistência ventilatória é comumente proporcionada por Ventilação Não Invasiva (VNI) através de um dispositivo de BiPAP^{4,12}. Evidências de um ensaio clínico controlado e randomizado, publicado em 2006, sugerem que o uso de VNI prolonga significativamente a sobrevivência e melhora a qualidade de vida de pessoas com ELA. Neste estudo, pacientes que usaram VNI apresentaram uma média de sobrevivência 205 dias maior que a dos pacientes que receberam cuidados usuais^{33,34}.

Embora a importância da VNI nos pacientes com ELA seja reconhecida, o melhor momento para iniciar seu uso não é um consenso. Critérios propostos em favor da VNI incluem: $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg, $\text{HCO}_3^- > 30$ mmol/L, CVF < 50% e $\text{SaO}_2 < 90\%$ ²⁹.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, o tratamento de pacientes com ELA tem melhorado significativamente. Várias estratégias têm permitido melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência destes pacientes. Dentre as abordagens possíveis, a fisioterapia tem um papel importante e único. Entretanto, mais pesquisas são necessárias, tanto para verificar com maior acurácia o efeito das intervenções fisioterapêuticas atualmente utilizadas quanto para encontrar novas terapias.

REFERÊNCIAS

1. Amato AA, Russel JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw-Hill; 2008, 775p.
2. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:1106-15.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.55.12.1106>

3. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Couratier P, Mitchell JD, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:6-11.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.104828>
4. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1-22.
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-4-3>
5. Damme PV, Robberecht W. Recent advances in motor neuron disease. *Curr Opin Neurol* 2009;22:486-92.
<http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832ffbe3>
6. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009;65:S3-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.21543>
7. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-99.
<http://dx.doi.org/10.1080/146608200300079536>
8. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007;369:2031-41.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60944-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60944-1)
9. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1258-61.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1258>
10. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:948-50.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.083402>
11. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, Visser M, Van der Graaff MM, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005;65:1264-67.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000180717.29273.12>
12. Radunovic A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:913-25.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70244-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70244-2)
13. Chen A, Montes J, Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19:545-57.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2008.02.003>
14. Mayadev AS, Weiss MD, Distad BJ, Krivickas LS, Carter GT. The amyotrophic lateral sclerosis center: a model of multidisciplinary management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19:619-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2008.04.004>
15. Trail M, Nelson N, Van JN, Appel SH, Lai EC. Wheelchair use by patients with amyotrophic lateral sclerosis: a survey of user characteristics and selection preferences. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:98-102.
<http://dx.doi.org/10.1053/apmr.2001.18062>
16. Lewis M, Rushanan S. The role of physical therapy and occupational therapy in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2007;22:451-61.
17. Kisner C, Colby LA. Therapeutic exercise: foundations and techniques. 5th edition. Philadelphia: F.A. Davis; 2007, 1056p.
18. Dal Bello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;Apr 16(2):CD005229.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005229.pub2>
19. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;191:133-37.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(01\)00610-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(01)00610-4)
20. Dal Bello-Haas V, Florence JM, Kloos AD, Scheirbecker J, Lopate G, Hayes SM, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology* 2007;68:2003-07.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000264418.92308.a4>
21. Lui AJ, Byl NN. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2009;33:68-87.
22. Groenestijn AC, Port IGL, Schröder CD, Post MWM, Grupstra HF, Kruijtwagen ET, et al. Effects of aerobic exercise therapy and cognitive behavioral therapy on functioning and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis: protocol of the FACTS-2-ALS trial. *BMC Neurol* 2011;11:70.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-70>
23. Siciliano G, Pastorini E, Pasquali L, Manca ML, Iudice A, Murri L. Impaired oxidative metabolism in exercising muscle from ALS patients. *J Neurol Sci* 2001;191:61-65.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(01\)00620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(01)00620-7)
24. Siciliano G, D'Avino C, Del Corona A, Barsacchi R, Kusmic C, Rocchi A, et al. Impaired oxidative metabolism and lipid peroxidation in exercising muscle from ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3:57-62.
<http://dx.doi.org/10.1080/146608202760196011>
25. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Macleod H, Kinnear W, Oliver D, et al. Management of respiration in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:5-15.
<http://dx.doi.org/10.1080/14660820510043235>
26. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest* 2006;130:1879-86.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.6.1879>
27. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). *Neurology* 2009;73:1218-26.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bc0141>
28. Piepers S, Van den Berg JP, Kalmijn S, Van der Pol W, Wokke JHJ, Lindeman E, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:195-200.
<http://dx.doi.org/10.1080/14660820500514974>
29. Corcia P, Meininger V. Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs* 2008;68:1037-48.
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868080-00003>
30. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, Brown M, Hutchinson N, Douglas JA, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:194-202.
<http://dx.doi.org/10.3109/17482960902991773>
31. Melo J, Homma A, Iturriaga E, Frierson L, Amato A, Anzueto A, et al. Pulmonary evaluation and prevalence of non-invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter survey and proposal of a pulmonary protocol. *J Neurol Sci* 1999;169:114-17.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00228-2)
32. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indication of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:390-92.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.072660>
33. Bourke SC, Tamlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients

with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-47.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70326-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70326-4)

34.Radunovic A, Annane D, Jewitt K, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD004427.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004427.pub2>