

LAURA DE GODOY ROUSSEFF PRADO

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES PORTADORES
DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA
ACOMPANHADOS EM CENTROS DE
REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE, MG**

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

2015

LAURA DE GODOY ROUSSEFF PRADO

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES PORTADORES
DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA
ACOMPANHADOS EM CENTROS DE
REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE, MG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Junior

Co-orientador: Dr. Leonardo Cruz de Souza

**Programa de Pós-Graduação em Neurociências
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG
2015**

Dedico este trabalho aos pacientes com diagnóstico de Esclerose Lateral
Amiotrófica

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que, ao longo desses anos, sempre iluminou o meu caminho. À minha família pelo apoio e exemplo, mesmo que à distância ou “em outras paragens”.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Junior e Dr. Leonardo Cruz de Souza, que foram meus guias nessa longa caminhada, agradeço por terem compartilhado comigo seu conhecimento.

À equipe multidisciplinar dos ambulatórios, em especial ao Dr. Mauro Vidigal Rezende Lopes, ao Dr. Rodrigo Santiago Gomez e à Isabella Carolina Santos Bicalho pelo apoio e cooperação.

À equipe do Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, obrigada pelas dicas construtivas; em especial, à Dra. Natália Pessoa Rocha pelo importante auxílio nas análises estatísticas.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Hospital das Clínicas por, mais uma vez, abrirem suas portas para mim.

Aos pacientes agradeço por terem me ensinado a dar mais valor à vida e a viver intensamente cada momento.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho. Espero que nossos esforços hoje possam de alguma forma trazer benefícios e melhorar a qualidade do atendimento dos nossos pacientes no futuro!

“Let us keep looking, in spite of everything. Let us keep searching. It is indeed the best method of finding, and perhaps thanks to our efforts, the verdict we will give such a patient tomorrow will not be the same we must give this man today.”

Jean-Martin Charcot (1889)

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	08
LISTA DE DIAGRAMAS	09
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
RESUMO	14
ABSTRACT	16
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 HISTÓRICO	20
2.2 FISIOPATOLOGIA	20
2.3 FATORES GENÉTICOS	23
2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	26
2.5 ESTUDOS CLÍNICOS-EPIDEMIOLÓGICOS EM ELA	28
2.5.1 ESTUDOS INTERNACIONAIS	30
2.5.2 ESTUDOS NACIONAIS	33
2.6 COGNIÇÃO NA ELA	39
2.7 DEPRESSÃO E ANSIEDADE NA ELA	40
3. OBJETIVOS	43
4. MATERIAL E MÉTODOS	44
5. RESULTADOS	48
5.1 DESCRIÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA	48
5.2 DESCRIÇÃO DOS POSSÍVEIS FATORES DE RISCO	49
5.3 DESCRIÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS	50
5.4 DESCRIÇÃO DOS SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS	55
5.5 DESCRIÇÃO DO FUNCIONAMENTO COGNITIVO	55
5.6 COMPARAÇÃO DE GRUPOS	58

5.7 ANÁLISES DE CORRELAÇÕES	62
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÃO	68
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
APÊNDICES	78
ANEXOS	80

LISTA DE QUADROS

1 Critérios de Airlie House – El Escorial revisado (1998)	26
2 Critérios de Awaji (2008)	27

LISTA DE DIAGRAMAS

1 Mecanismo de busca e critérios de seleção dos artigos da revisão sistemática de estudos clínico-epidemiológicos nacionais em ELA	29
--	----

LISTA DE TABELAS

1 Análise comparativa dos estudos clínico-epidemiológicos Internacionais	32
2 Análise comparativa dos estudos nacionais publicados de 1983 a 1998	34
3 Revisão sistemática na base de dados MEDLINE – análise comparativa dos estudos clínico-epidemiológicos publicados no Brasil	38
4 Análise comparativa conforme nível sócio-econômico	49
5 Análise dos possíveis fatores de risco associados à ELA	49
6 Análise descritiva de parâmetros clínicos dos portadores de ELA	50
7 Análise da localização dos sintomas iniciais	52
8 Análise das formas iniciais de acometimento da ELA	52
9 Análise da necessidade de suporte ventilatório e/ou nutricional	53
10 Presença de ansiedade ou depressão nos pacientes portadores de ELA	55
11 Análise da pontuação no MEEM conforme anos de estudo e descrição da pontuação dos pacientes com MEEM alterado	56
12 Análise descritiva da pontuação nos teste MEEM parcial e MoCA	57
13 Análise comparativa Depressão versus Ausência de depressão em relação a variáveis contínuas	58
14 Análise comparativa Ansiedade versus Ausência de ansiedade em relação a variáveis contínuas	59
15 Análise comparativa Depressão versus Ausência de depressão em relação a variáveis categóricas	59
16 Análise comparativa Ansiedade versus Ausência de ansiedade em relação a variáveis categóricas	60
17 Análise comparativa conforme idade ao início dos sintomas (até 55 anos versus >55 anos) em relação a variáveis contínuas	60
18 Análise comparativa da idade ao início dos sintomas em relação a variáveis categóricas	61
19 Análise comparativa entre formas de apresentação Bulbar versus Espinhal em relação a variáveis categóricas	61
20 Análise de correlação entre variáveis contínuas	62

LISTA DE FIGURAS

1 Distribuição dos casos conforme a idade ao início dos sintomas	51
2 Distribuição dos casos em relação ao tempo de evolução da doença	51
3 Distribuição dos casos conforme pontuação na escala ALSFRS-R	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIPEME	Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado
ADI	Inventário de Depressão em ELA
AMPA	Receptor alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale Revised (Escala funcional de avaliação em ELA)
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BIPAP	Bilevel Positive Pressure Airway (ventilação não invasiva)
BZD	Benzodiazepínico
CC	Coeficiente de correlação
CES-D	Escala de depressão do centro de estudos epidemiológicos
CNTF	Fator neurotrófico ciliar
DE	Disfagia (dificuldade para engolir)
DF	Disartria (dificuldade na fala)
DFT	Demência Frontotemporal
DNM	Doença do Neurônio Motor
DP ±	Desvio Padrão
EAAT-2	Transportador de aminoácidos excitatórios do tipo 2
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ELAe	Esclerose Lateral Amiotrófica esporádica
ELAf	Esclerose Lateral Amiotrófica familiar
H ₂ O ₂	Água Oxigenada
H ₂ O	Água
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HJK	Hospital Júlia Kubitschek
H:M	Razão homem:mulher
FA	Dispneia (Falta de ar)
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina

ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
MEEM	Mini exame do Estado Mental
MI	Membro inferior
MS	Membro superior
MoCA	Escala Cognitiva de Montreal
N	Amostra
NMI	Neurônio motor inferior
NMS	Neurônio motor superior
NR	Não respondeu
NSE	Nível sócio-econômico
PEG	Gastrostomia
RMBH	Região Metropolitana de Belo Horizonte
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
SOD1	Superóxido dismutase do tipo 1
SUS	Sistema Único de Saúde
TI	Taxa de Incidência
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
O	Outros sintomas não especificados
O ₂ ⁻	Superóxido
p	Valor de p

RESUMO

Objetivo: Estudar de forma sistemática uma série de casos de pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) em Minas Gerais e verificar possíveis associações entre sintomas neuropsiquiátricos e evolução clínica.

Método: Trata-se de estudo transversal e descritivo de uma série consecutiva de pacientes com ELA esporádica provável ou definida conforme os critérios de Awaji, que estão em acompanhamento em dois centros de referência de Belo Horizonte: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Júlia Kubitscheck/FHEMIG. Os pacientes foram submetidos a avaliações clínica, funcional, psiquiátrica (questionários de ansiedade e de depressão), além de uma investigação cognitiva breve (Mini-Exame do Estado Mental, Escala Cognitiva de Montreal). Foram feitas comparações de subgrupos de pacientes da amostra e investigadas correlações entre características clínicas e parâmetros funcionais, psiquiátricos e cognitivos.

Resultados: Dos 61 pacientes recrutados, 38 casos (62,3%) eram do sexo masculino, sendo a razão homem:mulher de 1,6:1. A idade média ao início dos sintomas foi de 54,9 anos (DP \pm 11,4). A idade média ao diagnóstico foi de 56,3 anos (DP \pm 11,1), com o tempo médio para o diagnóstico de 1,7 anos (DP \pm 2,0). A idade média à avaliação foi de 58,6 anos (DP \pm 10,7). Em relação à forma de apresentação inicial, seis casos (9,8%) apresentaram a forma bulbar, 43 casos (70,5%) a forma espinal e 12 casos (19,7%) a forma generalizada. Ansiedade foi identificada em 18 pacientes (29,5%) e depressão em 20 pacientes (32,8%). Na comparação entre os pacientes com e sem depressão, houve diferença em relação aos sintomas de ansiedade ($p < 0,001$). Não houve diferença em relação à duração da doença, pontuação na escala funcional ou nos testes cognitivos. Observou-se correlação positiva entre sintomas ansiosos e depressivos ($p < 0,001$).

Conclusão: O perfil da presente amostra se assemelha, de forma geral, ao de outras séries nacionais e internacionais. O conhecimento do perfil dos

pacientes é o primeiro passo para aprimorar a assistência, fornecendo também dados relevantes para pesquisas posteriores.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Aspectos clínicos; Epidemiologia; Depressão; Ansiedade

ABSTRACT

Objective: to systematically analyze the first series of cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Minas Gerais; verify possible associations between neuropsychiatric symptoms and clinical course of the disease.

Method: This is a cross-sectional and descriptive study of a consecutive series of patients with probable or defined sporadic ALS according to Awaji's criteria, followed at two referral centers of Belo Horizonte: Hospital das Clínicas/UFMG and at Hospital Júlia Kubitschek/FHEMIG. Patients underwent clinical, functional, psychiatric (anxiety and depression questionnaires), and a brief cognitive research (Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment). Comparisons of patient subgroups were made and correlations between clinical features, functional, psychiatric and cognitive parameters were investigated.

Results: Of the 61 enrolled patients, 38 cases (62.3%) were male, resulting in a male/female ratio of 1.6:1. The mean age at onset of symptoms was 54.9 years (SD \pm 11.4). The mean age at diagnosis was 56.3 years (SD \pm 11.1) and the average time to obtain the diagnosis was 1.7 years (SD \pm 2.0). The average age at assessment was 58.6 years (SD \pm 10.7). Regarding the initial form of presentation, six cases (9.8%) were bulbar, 43 cases (70.5%) were spinal and 12 cases (19.7%) were generalized. Anxiety was found in 18 patients (29.5%) and depression in 20 patients (32.8%). When comparing patients with and without depression, there was significant difference regarding symptoms of anxiety ($p < 0.001$). There was no difference in relation to disease duration, functional scale score or on cognitive tests. A positive correlation between anxiety and depressive symptoms was found ($p < 0.001$).

Conclusion: in general the profile of this sample is similar to other national and international series. The knowledge of the profile of our patients is the first step to improve the quality of our services and provide essential data for further studies.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Clinical aspects; Epidemiology; Depression; Anxiety

1. INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) foi descrita inicialmente em 1869 pelo Dr. Jean-Martin Charcot. Considerada a mais devastadora das doenças neuromusculares, caracteriza-se por quadro de degeneração do neurônio motor e, conseqüentemente, paresia gradual da musculatura com incapacidade funcional de caráter progressivo e sobrevida média de 3-5 anos (EISEN *et al.*, 1993). Em estudos internacionais a incidência foi de 1,89/100.000/ano e a prevalência variou de 2,7 a 7,4/100.000 (WORMS, 2001). A idade média ao início dos sintomas foi de 61,8 anos (CHIÒ *et al.*, 2013). Em relação à etiologia, é classificada em ELA esporádica (90-95% dos casos) e familiar (5-10%). A etiologia da ELA esporádica não está bem definida, mas se acredita que seja multifatorial. Já a ELA familiar segue, na maioria dos casos, um padrão de herança autossômica dominante (KIERNAN *et al.*, 2011). Até o momento foram encontrados cerca de 16 *locus* que seriam responsáveis pelas mutações (VUCIC *et al.*, 2014). O início dos sintomas geralmente ocorre de forma insidiosa, focal e assimétrica, sendo que a manifestação inicial apendicular, também chamada de espinhal, ocorre em 70-80% dos casos, bulbar em 20-25%, torácica em 1-5% e generalizada em 1-9% (KIERNAN *et al.*, 2011; SHOESMITH *et al.*, 2007; MITSUMOTO *et al.*, 1998). Outros sinais e sintomas que podem estar associados são perda ponderal, câimbras e fasciculações (na ausência de paresia muscular), labilidade emocional, apatia, depressão e déficit cognitivo.

As manifestações apendiculares causam paresia gradual da musculatura dos membros e incapacidade funcional progressiva, levando a dependência total para atividades diárias. As manifestações bulbares causam disfagia, disartria e dispneia aumentando o risco de aspiração, desnutrição e insuficiência respiratória, que geralmente é a causa da morte desses pacientes.

A história familiar é o único fator de risco estabelecido. Há controvérsia em relação a outros possíveis fatores: raça branca, tabagismo, exercícios físicos extenuantes, agricultores, maratonistas, jogadores de futebol, militares, traumas, choque elétrico, exposição a metais pesados, trabalho em fábricas ou

com soldagem. Observa-se alta prevalência de ELA em algumas regiões do mundo como na ilha de Guam, Nova Guiné ocidental e na península de Kii no Japão. A hipótese em relação ao surto de ELA em Guam estaria relacionada aos hábitos alimentares de seus habitantes. Eles tinham o hábito de se alimentarem de morcegos que, por sua vez, se alimentavam das sementes de cycad (*Cycas circinalis*), que é rica em um aminoácido excitatório (beta-N-metilamino-L-alanina), que induz à morte neuronal (KIERNAN *et al.*, 2011).

Para o diagnóstico de ELA, o corpo é dividido em quatro segmentos (bulbar, cervical, torácico e lombossacro) e sinais de acometimento dos neurônios motores superiores e inferiores são investigados em cada segmento. É importante também afastar os diagnósticos diferenciais através de exames laboratoriais, eletrofisiológicos e de imagem (geralmente ressonância nuclear magnética do encéfalo e da coluna cervical). A eletroneuromiografia auxilia no diagnóstico ao verificar a presença de sinais de neurônio motor inferior, além de afastar outros possíveis diagnósticos diferenciais (por ex.: neuropatia motora multifocal). Em 1998, foram publicados os critérios revisados do El Escorial, também conhecidos como critérios de Airlie House (BROOKS *et al.*, 2000). Em 2008, foram propostos novos critérios conhecidos como Critérios de Awaji para o diagnóstico de ELA (DE CARVALHO *et al.*, 2008), que foram utilizados no nosso trabalho.

A sobrevida média é de 3-5 anos, sendo que cerca de 50% dos pacientes morrem em 30 meses e 20% sobrevivem por 5-10 anos (KIERNAN *et al.*, 2011).

O riluzol é o único medicamento com eficácia comprovada. Sua ação antiglutamatérgica reduz a excitotoxicidade mediada pelo glutamato e, conseqüentemente, aumenta a sobrevida dos pacientes em 3 a 6 meses (KIERNAN *et al.*, 2011; VUCIC *et al.*, 2014). Parece ser mais eficaz nos pacientes com a forma inicial bulbar (VUCIC *et al.*, 2014). Além do tratamento medicamentoso é necessária uma abordagem multidisciplinar (médico, enfermeiro, fisioterapeuta, fonoaudióloga, psicóloga) para acompanhamento e tratamento das complicações secundárias (KIERNAN *et al.*, 2011).

A despeito de sua gravidade, há poucos estudos clínico-epidemiológicos sobre ELA no Brasil, havendo somente um estudo de âmbito nacional

(DIETRICH-NETO *et al.*, 2000). Não há estudos clínico-epidemiológicos sobre ELA em Minas Gerais.

Pretendemos com esse estudo analisar de forma sistemática a primeira série de casos de ELA em Minas Gerais, comparando-a com outras séries clínicas nacionais, além de verificar possíveis associações entre sintomas psiquiátricos e a evolução clínica desses casos. O conhecimento do perfil dos nossos pacientes é o primeiro passo para aprimorar a qualidade do nosso atendimento, além de fornecer dados indispensáveis para estudos posteriores.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) foi descrita inicialmente em 1869, no Hospital Salpêtrière em Paris, por Jean-Martin Charcot, importante médico, professor e cientista francês. Por esse motivo, a doença é conhecida na França como “maladie de Charcot”. Coube também a ele a descrição da paralisia bulbar progressiva e da esclerose lateral primária. A atrofia muscular progressiva foi descrita antes da ELA por François Aran em 1848. Em 1933, Brain introduziu o termo doença do neurônio motor (DNM) para englobar todas estas doenças. Porém em 1969, Brain e Walton consideraram DNM e ELA como sinônimos, sendo as demais doenças consideradas subtipos de ELA (QUADROS *et al.* ELA. <www.abrela.org.br> Acesso em: 08/02/2015). Nos Estados Unidos a doença é também conhecida como Doença de Lou Gehrig, famoso jogador de beisebol que faleceu devido à doença em 1941.

2.2 Fisiopatologia

Em relação à etiologia, é classificada em ELA esporádica (ELAe) correspondendo a 90-95% dos casos, e o restante à ELA familiar (ELAf). A etiologia da ELAe não está definida, mas se acredita que seja multifatorial. Evidências sugerem vários mecanismos envolvidos, sendo os principais: excitotoxicidade mediada pelo glutamato, neuroinflamação, anormalidades de fatores neurotróficos, mutação da SOD1, TARDBP/TDP-43 e FUS, expansões repetidas de hexanucleotídeos (GGGGCC) do gene C9orf72, desarranjo dos neurofilamentos e disfunção mitocondrial.

A excitotoxicidade mediada pelo glutamato parece ser um importante mecanismo fisiopatológico na ELA esporádica e familiar. A sinapse dos neurônios motores tem como neurotransmissor excitatório o glutamato e, em condições normais, o excesso de glutamato liberado na sinapse é recaptado,

principalmente pelos astrócitos, por meio dos transportadores de aminoácidos excitatórios do tipo 2 (EAAT-2). Acredita-se que na ELA ocorra uma redução dessa recaptação de glutamato devido à redução e inibição do EAAT-2, levando ao aumento de suas concentrações séricas e líquóricas. O excesso de glutamato na sinapse leva a uma ativação excessiva dos receptores inotrópicos pós-sinápticos, levando a um aumento dos níveis intracelulares de cálcio, que, por sua vez, ativam uma cascata de eventos que levam à morte neuronal através da ativação de vias enzimáticas dependentes de cálcio, degradação proteica com dano ao ácido nucleico, peroxidação lipídica e disfunção mitocondrial (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Diversos achados corroboram essa hipótese. Estudos identificaram redução da expressão e da atividade do EAAT-2 no córtex motor e medula espinhal de pacientes com ELA e modelos de camundongos transgênicos para SOD1. Outro estudo demonstrou ativação da caspase-1 (um inibidor do EAAT-2) em modelo de camundongo transgênico para SOD-1 antes do início da degeneração do neurônio motor na ELA (VUCIC *et al.*, 2014).

Por outro lado, foram também estudados os receptores pós-sinápticos, em especial o receptor AMPA-permeável ao cálcio, cuja subunidade GluR2 estava ausente. A GluR2 regula a permeabilidade ao cálcio desses receptores e sua ausência aumenta a permeabilidade desse íon. Foi descoberto que na ELA há um aumento da expressão do receptor AMPA que não apresentava a subunidade GluR2. Esse receptor defeituoso parece ser específico da ELA, aumentando a susceptibilidade do neurônio motor à excitotoxicidade do glutamato. Convém destacar também que na ELA os neurônios motores apresentam uma redução da capacidade de tamponamento do cálcio, o que os torna mais vulneráveis à degeneração (VUCIC *et al.*, 2014).

Uma evidência que sugere a importância da excitotoxicidade do glutamato na patogênese da ELA é o fato do riluzol, medicação antiglutamatérgica, ser o único medicamento com eficácia comprovada, aumentando a sobrevivência dos pacientes em 3-6 meses (KIERNAN *et al.*, 2011). Entretanto, seu efeito é modesto e outras drogas antiglutamatérgicas foram testadas sem sucesso (MARAGAKIS *et al.*, 2012).

Um conceito recente na patogênese da ELA trata do papel da neuroinflamação na mediação da morte dos neurônios motores. Essa nova fronteira de pesquisa, além de ter potencial para ampliar a compreensão acerca dos mecanismos neurobiológicos implicados na fisiopatologia da doença, pode eventualmente redundar em novas perspectivas terapêuticas da ELA.

A neuroinflamação envolve não só a ativação das células da glia (astrócitos e micróglia), como também a infiltração de linfócitos T. Existem vários possíveis mecanismos envolvidos, dentre eles, a redução da liberação de fatores neurotróficos e aumento da secreção de fatores neurotóxicos, além da modulação da expressão do receptor glutamatérgico (CORCIA *et al.*, 2012), já descrito anteriormente.

Estudo utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) evidenciou aumento da ativação microglial no córtex motor primário, córtex motor suplementar e córtex temporal em pacientes recém-diagnosticados com ELA, que ainda não faziam uso de riluzol, em comparação com os controles (CORCIA *et al.*, 2012).

Estudos em modelos de camundongos transgênicos para o gene SOD-1 demonstraram que os astrócitos que expressavam a mutação exerciam efeitos tóxicos em cultura de neurônios motores primários (HAIDET-PHILLIPS *et al.*, 2011) e que a inibição desse gene mutante reduziu de forma significativa a progressão da doença (YAMANAKA *et al.*, 2008). O estado de ativação das células da glia e dos linfócitos T parece ter influência na taxa de progressão da doença e não no mecanismo inicial (BOILLEE *et al.*, 2006; HENKEL *et al.*, 2009).

Os fatores neurotróficos correspondem a um grupo heterogêneo de polipeptídeos solúveis produzidos por neurônios ou por células efetadoras periféricas, que atuam através de receptores específicos, e têm como função permitir a sobrevivência, diferenciação, manutenção e, quando possível, a regeneração axonal no sistema nervoso central e periférico (DA SILVA *et al.*, 1995; RICHARDSON *et al.*, 1991). Sua deficiência tem sido apontada como um dos fatores etiológicos da ELA. Dentre os fatores neurotróficos estudados, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator neurotrófico ciliar (CNTF)

e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) foram estudados em relação ao seu possível papel na etiologia e seu potencial terapêutico. Não foi demonstrado benefício com a terapia de reposição do BDNF (Neurology, 1999 – autor não listado) e CNTF (MILLER *et al.* 1996). Em relação à terapia com IGF-1, os estudos mostram resultados controversos (LAI *et al.*, 1997; BORASIO *et al.*, 1998). A deficiência do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma citocina essencial para a angiogênese, também foi estudada em modelos animais. Um dos estudos evidenciou aumento da sobrevivência dos camundongos em 30% (AZZOUZ *et al.*, 2004). Entretanto, mais estudos nessa área são necessários para comprovar seu potencial terapêutico.

A disfunção mitocondrial e o desarranjo dos neurofilamentos, que exercem um importante papel estrutural celular, além de auxiliar no transporte axonal, podem levar à degeneração neuronal; entretanto, não está bem estabelecido se esses seriam eventos primários ou secundários na ELA (VUCIC *et al.*, 2014).

2.3 Fatores Genéticos

A ELA_f segue na maioria dos casos um padrão de herança autossômica dominante. Até o momento, 16 *locus* (VUCIC *et al.*, 2014) foram identificados como sendo responsáveis pelas mutações (ALS1 – ALS16), sendo as mais comuns nos genes C9orf72 e SOD1 (ALS1), seguidos pelos genes ALS2 (ALS2), SETX (ALS4), SPG11 (ALS5), FUS (ALS6), VAPB (ALS8), ANG (ALS9), TARDBP (ALS10), FIG4 (ALS11), OPTN (ALS12), ATXN2 (ALS13), VCP (ALS14), UBQLN2 (ALS15) - (MCCLUSKEY *et al.*, 2012). ALS3 e ALS7 não são associadas a um gene específico, e sim, aos cromossomos 18q21 e 20p13 respectivamente. Por outro lado, também foi evidenciada a presença de mutações em alguns casos de ELA_e, sendo as mais encontradas nos genes TARDBP, C9orf72 e SOD1, seguidas pelos genes ANG, FUS, OPTN e SETX (MCCLUSKEY *et al.*, 2012). Uma etiologia genética já foi identificada em cerca

de 20% dos casos de ELA aparentemente esporádica (sem história familiar) e em 60% dos casos de ELAf (VUCIC *et al.*, 2014).

A super-óxido dismutase tipo 1 (SOD1) é uma enzima que neutraliza radicais livres produzidos pelo metabolismo oxidativo neuronal, agindo sobre o superóxido (O_2^-). O O_2^- é transformado em água oxigenada (H_2O_2), que posteriormente é transformada em água (H_2O) pela ação da catalase. Já foram descritas mais de 166 mutações no gene da SOD1, localizado no cromossomo 21, correspondendo a 14-23% dos casos de ELAf e 1-7% dos casos de ELAe (VUCIC *et al.*, 2014). Essas mutações levam a diversos fenótipos distintos e há evidências de variações inter e intra-familiares decorrentes de fatores externos em pacientes que apresentam a mesma mutação. A sua importância na patogênese da ELA é explicada por três mecanismos: ganho tóxico de função (proteína SOD1 tóxica), alteração conformacional e perda de sua função original (VUCIC *et al.*, 2014).

A ação tóxica da SOD1 atua por diversos mecanismos: formação de agregados intracelulares devido ao aumento da ligação com a proteína ubiquitinina (proteína que marca proteínas defeituosas nocivas), alteração de proteassomos (sistema responsável pela destruição de proteínas anormais), efeito amiloide e lesão secundária de mitocôndrias (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

A alteração conformacional promove instabilidade proteica e consequente formação de agregados intracelulares. A gravidade da doença parece ter correlação com o grau de instabilidade da SOD1 mutante (VUCIC *et al.*, 2014). O mecanismo pelo qual a formação dos agregados leva à neurodegeneração ainda não foi elucidado.

A perda da sua função original levaria ao aumento do estresse oxidativo pela ação dos radicais livres, ativação da via de apoptose e consequente morte neuronal. Há controvérsia em relação à verdadeira contribuição deste mecanismo na patogênese da ELA, visto que foram encontradas taxas de atividade normal de SOD1 em pacientes portadores de mutações específicas desse gene. Além disso, não foi encontrada correlação entre a atividade da superóxido e a gravidade da doença, associado ao fato de que os antioxidantes não foram eficazes como tratamento.

Expansões repetidas de hexanucleotídeos (GGGGCC) do gene C9orf72, localizado no cromossomo 9p21, com padrão de herança dominante foi

descoberta em estudos recentes e trouxe grandes contribuições para a elucidação da patogênese da ELA.

Estudo publicado por Byrne *et al.* em 2012 encontrou a mutação do C9orf72 em 41% dos casos de ELAf e 5% dos casos de ELAe. Os pacientes com a mutação apresentavam início dos sintomas mais precoce (média de idade 56,3 versus 61,3 anos), maior frequência de demência frontotemporal (DFT) associada (50% versus 12%) e menor sobrevida média (20 versus 26 meses). Outro dado interessante é que a mutação não foi encontrada nos pacientes que apresentavam cognição preservada e sem história familiar de doença neurodegenerativa.

Essa associação com o espectro ELA, ELA-DFT e DFT sugere que há sobreposições genotípica e fenotípica entre ELA e subtipos de DFT, particularmente a degeneração lobar frontotemporal com histologia com inclusões do tipo “transactive response DNA-binding protein with Mr 43 kDa” (TDP-43) e do subtipo com histologia associada à mutação do gene “fused in sarcoma” (FUS) (BOXER *et al.*, 2013). O mecanismo fisiopatológico comum que causaria a neurodegeneração nesses casos não está bem definido.

Mutações nos genes TARDBP e FUS, que estão envolvidos no processamento do RNA, foram associados a 4-6% dos casos de ELAf e 0,7-2% dos casos de ELAe (VUCIC *et al.*, 2014). O gene TARDBP codifica a proteína TDP-43 e o gene FUS a proteína com o mesmo nome. Essas proteínas são transportadas para o núcleo, porém as mutações em seus respectivos genes levam à criação de proteínas mutantes que, ao invés de serem transportadas para o núcleo, permanecem no citoplasma interferindo no metabolismo e regulação do RNA além de formarem grânulos de estresse oxidativo que levam à neurodegeneração. O acúmulo citoplasmático de TDP-43 e FUS também é observado no espectro ELA/ELA-DFT/DFT (SEELAAR *et al.*, 2011).

2.4 Critérios diagnósticos

O diagnóstico de ELA era feito baseado nos critérios revisados do EI Escorial (BROOKS *et al.*, 2000), também conhecidos como critérios de Airlie House (tabela 1). Em 2008, foram propostos novos critérios conhecidos como Critérios de Awaji para o diagnóstico de ELA (tabela 2), com objetivo de aumentar a sensibilidade sem, entretanto, reduzir a especificidade (DE CARVALHO *et al.*, 2008). Revisão sistemática e meta-análise de 8 estudos publicada em 2012 evidenciou sensibilidade de 81% e 62% para Awaji e EI Escorial respectivamente, com especificidade de ambos em torno de 98% (COSTA *et al.*, 2012).

Quadro 1

Critérios de Airlie House – EI Escorial revisado (1998)

<i>ELA clinicamente definitiva</i>	<i>Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em três regiões.</i>
<i>ELA clinicamente provável</i>	<i>Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em pelo menos duas regiões com algum sinal do NMS rostral (acima) ao do NMI</i>
<i>ELA clinicamente provável – com suporte laboratorial</i>	<i>Evidência clínica de disfunção do NMS e NMI em apenas uma região, ou acometimento isolado do NMS numa região com acometimento do NMI definido por critérios de eletromiografia em pelo menos dois membros, juntamente com a aplicação apropriada de neuroimagem e protocolos laboratoriais clínicos que excluam outras causas.</i>
<i>ELA possível</i>	<i>Evidência clínica de disfunção do NMS e NMI em apenas uma região, ou acometimento do NMS isolado em duas ou mais regiões; ou acometimento do NMI rostral (acima) ao do NMS e o diagnóstico de ELA clinicamente provável com suporte laboratorial não possa ser provado.</i>
<i>ELA suspeita</i>	<i>Evidência clínica isolada de acometimento do NMS ou do NMI em 1 ou mais regiões</i>

Divide-se o corpo em 4 regiões: cranial (bulbar), cervical, torácica e lombossacra.

NMS: neurônio motor superior; NMI: neurônio motor inferior

Quadro 2

Critérios de Awaji 2008

Princípios: O diagnóstico de ELA exige: **(A) A presença de:** (1) evidência de degeneração do neurônio motor inferior (NMI) pelo exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico; (2) evidência de degeneração do neurônio motor superior (NMS) pelo exame clínico e; (3) disseminação progressiva dos sinais e/ou sintomas de uma região para outras, determinado pela história, exame físico ou eletrofisiológico. **(B) Ausência de:** (1) evidência eletrofisiológica ou patológica de outras doenças que poderiam explicar os sinais de degeneração do NMI e / ou NMS, e (2) neuroimagem sugestiva de outras doenças que poderiam explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos observados.

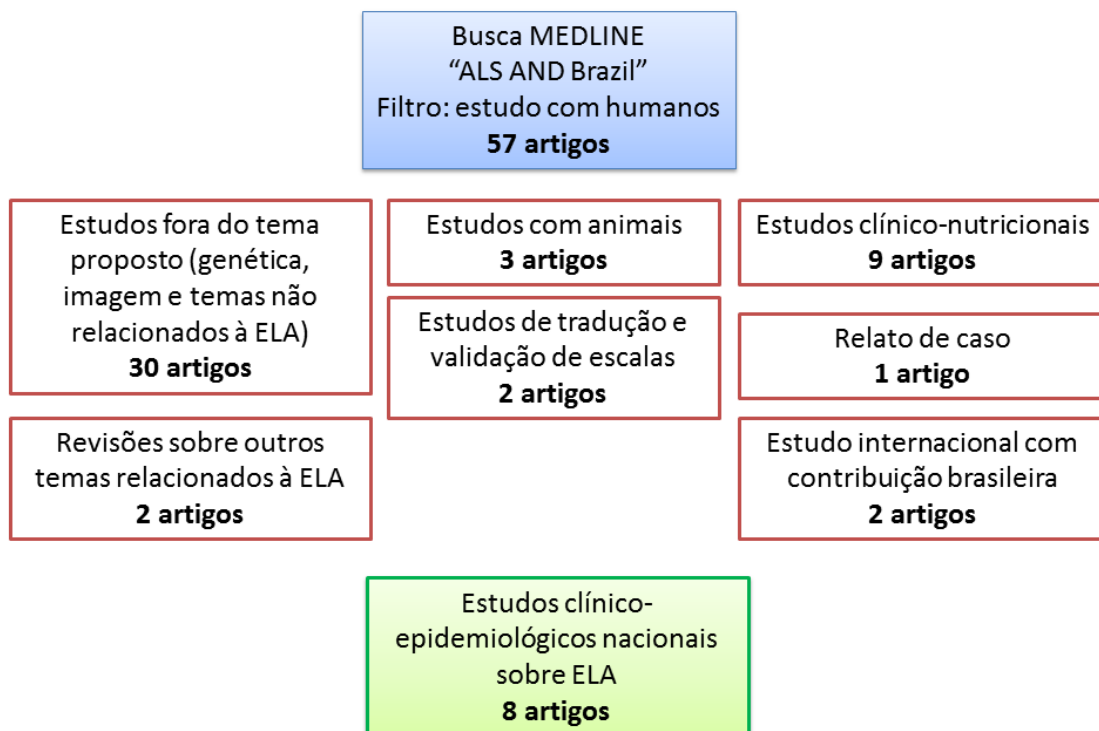
<i>ELA definida</i>	<i>Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais de degeneração de NMI e NMS na região bulbar e em pelo menos duas regiões da medula espinhal (cervical, torácica ou lombossacra) ou a presença de sinais de NMI e NMS em três regiões da medula espinhal</i>
<i>ELA provável</i>	<i>Evidência clínica ou eletrofisiológica de degeneração de NMI e NMS em pelo menos duas regiões com algum sinal de NMS rostral (acima) aos sinais de NMI</i>
<i>ELA possível</i>	<i>Evidência clínica ou eletrofisiológica de degeneração de NMI e NMS em apenas uma região, ou sinais de NMS isolados em duas ou mais regiões, ou sinal de NMI rostral (acima) aos sinais de NMS</i>

2.5 Estudos clínico-epidemiológicos em ELA

Para análise dos estudos internacionais, optamos por realizar uma revisão não sistemática, já que o objetivo principal dessa revisão é a análise comparativa dos estudos nacionais. Optamos por dividir os estudos internacionais em 2 grupos: estudos da América do Sul e de outros continentes (ênfase em estudos europeus e norte-americanos). Para o primeiro grupo não foram encontrados artigos de revisão específicos da América do Sul e, por esse motivo, foram incluídos os três estudos clínico-epidemiológicos sobre ELA encontrados através de busca no MEDLINE utilizando o termo “ALS AND South America”, utilizando como filtro de busca os estudos realizados somente em humanos. Para o segundo grupo, optamos por incluir três artigos de revisão publicados em 2001, 2010 e 2013.

Realizamos em 21/01/2015 uma revisão sistemática dos estudos clínico-epidemiológicos sobre ELA no Brasil através de busca no MEDLINE, utilizando o termo “ALS AND Brazil”. No filtro de busca, optou-se por incluir apenas estudos realizados em humanos, sendo encontrados 57 artigos. Foi realizada uma seleção dos artigos em relação ao filtro de busca e ao tema proposto, sendo incluídos somente artigos sobre estudos clínico-epidemiológicos e excluídos artigos de revisão, artigos de tradução e validação de escalas e artigos que focaram na análise nutricional e pulmonar. Após essa seleção, foram encontrados 8 artigos (Diagrama 1).

Diagrama 1: Mecanismo de busca e critérios de seleção dos artigos da revisão sistemática de estudos clínico-epidemiológicos nacionais em ELA.



2.5.1 Estudos Internacionais

Outros continentes

Em 2001, Worms publicou uma revisão de 15 artigos epidemiológicos europeus e norte-americanos. Não foram especificados na metodologia os critérios diagnósticos utilizados na inclusão dos pacientes. A conclusão foi que, na década de 1990, a taxa média de incidência e mortalidade por ELA foi de 1,89 por 100.000/ano (variando de 1,47-2,7/100.000/ano) e 1,91 por 100.000/ano, respectivamente, sendo evidenciado um aumento de 46% e 57%, respectivamente, em relação às décadas de 1960-1970. O aumento da incidência parece ter sido maior entre as mulheres, já que a razão homem:mulher na década de 1960 era de 2:1 e passou para 1,34:1 na década de 1990. O aumento global da incidência pode dever-se a diferenças regionais, pois foi observado aumento da taxa de incidência (TI) de 162% e 17% no Sul e Norte da Europa, respectivamente, e não foi observada mudanças na TI da América do Norte entre as décadas de 1960-1970 e 1990. O Sul da Europa alcançou na década de 1990 valores de incidência próximos aos das outras regiões. Foram citadas como possíveis causas desse aumento: a publicação dos critérios de El Escorial que facilitaram o diagnóstico, a melhor definição da doença pelo CID (Classificação Internacional de Doenças) e a presença de fatores externos (por ex.: ambientais) específicos de cada região. A prevalência de ELA na década de 1990 variou de 2,7 a 7,4/100.000 (média de 5,2/100.000), sendo os maiores índices encontrados na América do Norte (Canadá). A sobrevida média foi de 25,8 meses nas décadas de 1970-1980, aumentando para 32,6 meses na década de 1990 (aumento de 26%), o que pode ser atribuído à melhoria da assistência médica e ao aprimoramento dos cuidados especializados ao portador de ELA.

Em 2010, Logroscino *et al.* publicaram um estudo sobre a incidência de ELA na Europa baseado em 6 estudos prospectivos realizados no período de 1998-1999. Apesar do título “Incidência de ELA na Europa”, foram incluídos na análise da TI, além da ELA suspeita, possível, provável e definida (conforme critérios de El Escorial), casos de paralisia bulbar progressiva, atrofia muscular progressiva e esclerose lateral primária. Logo trata-se de um artigo mais

voltado para análise de doença do neurônio motor (DNM) do que somente de ELA. Foi encontrada uma TI de 2,16/100.000/ano, sendo maior entre homens. A razão homem:mulher foi de 1,3:1 (1,1:1 a 1,8:1). Outro dado interessante observado é que a ocorrência da doença se reduz rapidamente após os 80 anos, levando a crer que a ELA não seria uma doença secundária ao avanço da idade, e, sim, uma doença que acomete grupos populacionais específicos e susceptíveis. Avaliando os diversos estudos regionais/nacionais europeus, a menor TI foi encontrada em Lancashire/Inglaterra (1,5/100.000/ano) e a maior na Irlanda (2,7/100.000/ano). Foi discutido que a fonte de informação e a forma de coleta foram diferentes entre os estudos o que poderia gerar um viés na coleta dos dados. A idade média ao início dos sintomas variou de 62,8 a 68,7 anos entre as regiões estudadas. A idade média ao diagnóstico foi de 65,2 anos para homens e 67 anos para mulheres, sendo o tempo médio até o diagnóstico de 9 meses. A forma espinal foi observada em 61,7% dos casos, bulbar em 27%, generalizada em 3,1% e não especificada em 8,2%. A idade média do início dos sintomas variou de 62,8 a 68,7 anos entre as regiões estudadas.

Em 2013, Chiò *et al.* publicaram uma revisão sistemática de 37 artigos de diversos países. A TI média da Europa foi de 2,08/100.000/ano, variando de 0,5 a 3,6/100.000/ano. Já na América do Norte a TI variou de 1,8 a 2,2/100.000/ano e nos demais países de 0,3 a 3,3/100.000/ano. A taxa de prevalência média na Europa foi de 5,4/100.000, variando de 1,1 a 8,2/100.000. Em dois estudos americanos analisados houve uma pequena variação da taxa de prevalência (2,9 a 3,9/100.000). Em outros países houve uma variação de 1,1/100.000 (China) a 11,3/100.000 (Japão). A idade média do início dos sintomas foi de 61,8 anos e o tempo médio até o diagnóstico de 12,6 meses. O estudo conclui que essa variabilidade pode dever-se tanto à metodologia utilizada por cada estudo, quanto às características demográficas da população de cada país. Foi sugerido que os próximos estudos tenham uma metodologia padrão para reduzir o viés de análise das próximas revisões.

América do Sul

Em 2008, foi publicado, por Vázquez *et al.*, estudo nacional uruguaio referente ao período de 2002-2003. A TI foi de 1,37/100.000/ano com pico de

incidência entre 65-74 para os homens e 55-64 para as mulheres. A prevalência foi de 1,9/100.000 e a idade média ao início dos sintomas foi de 58,7 anos.

Em 2013, Bettini *et al.* publicaram os dados de Buenos Aires/Argentina referentes a 2003-2010. A TI foi de 3,17/100.000/ano e, ao ajustar para a faixa etária da população, encontrou-se um valor de 2,23/100.000/ano. A prevalência foi de 8,86/100.000 (a maior prevalência dentre os estudos da América do Sul, entretanto, dentro da variabilidade encontrada na revisão de Chiò *et al.*, 2013).

Em 2014, foi publicado por Bucheli *et al.* estudo realizado em dois hospitais de referência do Equador com dados referentes ao período de 2000-2012. A TI foi de 0,2-0,6/100.000/ano e a idade média de início dos sintomas foi de 54,3 anos.

Considerando os estudos da América do Sul, podemos observar certa variabilidade das taxas de incidência e prevalência, e, em relação à idade média de início dos sintomas, observamos que os dados do Uruguai (58,7 anos) se assemelham mais aos estudos europeus e norte-americanos e os dados do Equador são mais próximos dos estudos brasileiros (54,3 anos – ver seção a seguir). Da mesma forma, os dados de estimativa de incidência brasileira (0,3-0,4/100.000/ano) se assemelham aos do Equador.

Os dados comparativos dos estudos internacionais foram resumidos na tabela 1.

Tabela 1: Análise comparativa dos estudos clínico-epidemiológicos internacionais

	Período	Incidência (/100.000/ano)	Prevalência (/100.000)	Mortalidade (/100.000/ano)	Razão H:M	Idade ao início dos sintomas (anos)
Worms, 2001 América do Norte e Europa	1990-1999 15 artigos	1,89	2,7 a 7,4	1,91	1,3:1	
Logroscino, 2010 Europa	1998-1999 6 artigos	2,16 (1,5 a 2,7)			1,3:1 (1,1-1,8)	62,8 a 68,7
Chiò, 2013 Mundial	1995-2011 37 artigos	2,08 (Europa) 0,3 a 3,6 (geral)	5,4 (Europa) 1,0 a 11,3 (geral)			61,8
América do Sul						
Vázquez, 2008 Uruguai	2002-2003	1,37	1,9			58,7
Bettini, 2013 Argentina Buenos Aires	2003-2010	3,17 2,23*	8,86			
Bucheli, 2014 Equador	2000-2012	0,2 a 0,6				54,3

M-mulheres H-Homens *ajustado para faixa etária da população

2.5.2 Estudos Nacionais

Há somente um estudo de âmbito nacional, sendo os demais estudos regionais, principalmente realizados nas grandes cidades brasileiras, onde se concentram os centros de referência para tratamento e acompanhamento dos pacientes. É importante ressaltar que não há estudos clínico-epidemiológicos sobre ELA em Minas Gerais.

Na revisão sistemática não foram encontrados os artigos publicados antes de 1999, apesar de não ter sido colocado na busca um filtro de data. Esses cinco artigos foram descritos no estudo epidemiológico nacional de Dietrich-Neto et al, publicado em 2000, e foram realizados nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo entre 1983 a 1998. Dois destes estudos foram publicados na Revista Brasileira de Neurologia e nos Arquivos Brasileiros de Medicina (revistas não indexadas no MEDLINE, nem no LILACS). Os demais foram apresentados na forma de pôster no XVIII Congresso Brasileiro de Neurologia e publicados como suplemento nos Arquivos de Neuropsiquiatria.

Dois estudos cariocas (1983 e 1991) estabeleceram a taxa de mortalidade por DNM, um estudo paulista estimou a TI a partir da taxa de mortalidade e os demais estudos descreveram aspectos clínicos da doença, sem especificar bem a procedência e/ou os critérios de inclusão dos pacientes em cada estudo (disponível somente o resumo do pôster). A TI estimada encontrada foi de 0,3/100.000/ano (MORAES *et al.*, 1998) e a taxa de mortalidade variou de 0,2 a 0,9/100.000 (LIMA *et al.*, 1983; GOMES *et al.*, 1991; MORAES *et al.*, 1998). Os dados referentes a esses estudos encontram-se resumidos na tabela 2.

Tabela 2: Análise comparativa dos estudos nacionais publicados de 1983 a 1998

	Amostra	Tipo de estudo / obtenção de dados	Incidência (/100.000/ano)	Prevalência (/100.000)	Razão H:M	%ELAf	Idade ao início sintomas (anos)	Tempo até diagnóstico (meses)	Sobrevida (meses)	Mortalidade (/100.000)
Lima, 1983 Rio de Janeiro	136	Retrospectivo Prontuário, declaração de óbito			2:1	4,4	48			0,3-0,9
Gomes, 1991 Rio de Janeiro	173	Retrospectivo Declaração de óbito			1,7:1					0,4
Almeida Silva, 1998 São Paulo	51	Prospectivo			1,7:1	4				
Lima, 1998 Rio de Janeiro	50	Retrospectivo Prontuário			1:1	4				
Moraes, 1998 São Paulo	Não informado	Retrospectivo Declaração de óbito	0,3*							0,2-0,32 (1991-94) 0,36-0,41 (1995-97)

*estimativa

M-mulheres H-Homens

No estudo nacional, publicado por Dietrich-Neto *et al.* em 2000, foram enviados formulários para 2505 neurologistas brasileiros, selecionados em listas de congressos e da Associação Brasileira de Neurologia, para serem preenchidos com dados clínico-epidemiológicos dos pacientes com ELA atendidos no ano de 1998. Quinhentos e quarenta formulários foram preenchidos e devolvidos por 168 neurologistas e desses 540, foram selecionados 443, que se enquadravam no diagnóstico de ELA provável (14,2%) ou definida (85,8%) conforme critérios do El Escorial. A razão homem:mulher foi de 1,4:1. O início dos sintomas ocorreu na forma espinhal em 69% dos pacientes, na apresentação bulbar em 18,5% e foi generalizada em 11,7% dos casos. A forma espinhal ocorreu mais frequentemente entre os homens e a bulbar mais entre as mulheres ($p < 0,05$). O diagnóstico foi feito, em

média, 18 meses após o início dos sintomas e a sobrevida média foi de 42 meses (3 anos e 6 meses), sendo esta menor entre os pacientes com a forma bulbar. Não é relatado um motivo para o tempo até o diagnóstico ser maior do que o encontrado nos estudos internacionais, entretanto, podemos observar uma grande variabilidade desse tempo (0 a 332 meses), o que levou a um desvio-padrão alto (28 meses). Um dos fatores que poderia explicar essa diferença seria a dificuldade de acesso à especialidade neurológica e a demora para realização de exames complementares. História familiar de ELA foi relatada em 5,9% dos casos. O estudo não trouxe dados sobre investigação genética nos casos de ELAf. A idade média do início dos sintomas foi de 52 anos para ELAe e de 47 anos para ELAf. Ajustando para a distribuição da população brasileira segundo a faixa etária, a maior incidência ocorreu entre 65 e 74 anos de idade. Não foram realizadas outras análises comparativas entre os grupos de ELAe e ELAf. O estudo ainda traz uma revisão de literatura internacional e nacional com artigos publicados até 1999 sobre epidemiologia da ELA. Baseado nos dados de mortalidade e de TI estimada referente à cidade de São Paulo (MORAES *et al*, 1998) foi feita uma estimativa de prevalência e incidência nacional de 0,9 a 1,5/100.000 e 0,4/100.000/ano, respectivamente.

Dois estudos foram realizados em Fortaleza e publicados em 1999 e 2000 por Costa *et al*. Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos de ELA atendidos no Hospital Universitário de Fortaleza entre 1980-1999, sendo que no estudo de 2000 foi feita também uma análise das outras DNM e que não será discutida neste trabalho. Os 78 casos foram divididos em ELA definida, provável, possível e suspeita, conforme os critérios de El Escorial e posteriormente divididos por idade. Dois eram portadores de ELAf (2,6%). A análise da sobrevida média (30 meses) foi realizada com amostra de somente seis pacientes. Foi observado grande número de casos de ELAe juvenil (21,1%) e da forma adulta precoce, o que não foi reafirmado nos demais estudos regionais. O significado desse dado foi considerado incerto pelos autores que consideraram como uma hipótese explicativa o fato da nossa população ser mais jovem do que nos demais países na época da análise. Outro dado controverso é o achado de dor como sintoma inicial em 21,8% dos casos. Considerando os exames complementares citados na metodologia que

foram utilizados para diagnóstico diferencial na seleção dos casos, observamos que não foram incluídos, devido a restrições econômicas, exames importantes como a tomografia ou a ressonância da coluna cervical e do crânio, sendo solicitado somente o raio-x da junção crânio-cervical. Isso poderia gerar um viés na análise, visto que diagnósticos diferenciais importantes e que podem gerar dor como sintoma inicial poderiam não ser pesquisados (por exemplo: mielopatia cervical compressiva). Além disso, foram incluídos no estudo os pacientes que tinham diagnóstico de ELA possível ou suspeita (28,2% dos casos), o que geralmente não foi feito nos demais estudos, por aumentar o risco de viés de erro no diagnóstico.

No estudo realizado em Curitiba, publicado por Werneck *et al.* em 2007, foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de DNM atendidos entre 1977 e 2004 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e em uma clínica privada de um dos autores. Somente os casos de ELA diagnosticados conforme os critérios de El Escorial foram selecionados. Inicialmente, havia pacientes em todas as categorias diagnósticas; porém, ao longo da evolução, todos preencheram os critérios para ELA definida. Dos 251 casos, sete (2,8%) eram portadores de ELAf. Foi encontrada associação estatística entre ocupação que demanda esforço físico e diagnóstico de ELA em homens, não sendo observada essa associação em indivíduos do sexo feminino. Não foram encontradas associações significativas entre diagnóstico de ELA e exposição a agentes tóxicos e traumatismos. A ELA de início bulbar ocorre mais frequentemente em mulheres ($p=0,008$), semelhantemente ao que fora reportado por Dietrich-Neto *et al* (2000). As classes sócio-econômicas mais altas procuram atendimento mais precocemente ($p<0,004$) e, conseqüentemente, seu tempo até o diagnóstico é menor.

Em 2012, foi publicado por Loureiro *et al.* um estudo retrospectivo no qual foram selecionados somente pacientes com diagnóstico de ELAe definida conforme os critérios de El Escorial atendidos entre 2000 e 2007 no Instituto Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro. A forma bulbar foi mais vista nas mulheres, o que reafirma os achados dos estudos anteriores de Dietrich-Neto *et al* (2000) e Werneck *et al* (2007). Além disso, a forma bulbar foi mais comum nos indivíduos na faixa etária de 60-69 anos e apresentou menor sobrevida em comparação com a ELA espinal ($p=0,001$). Também foi

observado um predomínio da doença em pacientes brancos ($p < 0,05$), apesar de esse dado ser de difícil análise devido à grande miscigenação no Brasil.

Os estudos de Matos *et al.*, publicado em 2011, calculou a taxa de mortalidade por ELA entre os anos de 2002 e 2006 da cidade de São Paulo sendo encontrada uma variação de 0,44-0,76/100.000.

Linden-Junior *et al.* estimaram a prevalência de ELA de 5,0/100.000 na cidade de Porto Alegre no ano de 2010.

Estudo de Campinas, publicado em 2011 por Lima *et al.*, avaliou o perfil clínico e assistencial dos pacientes com ELAe. Foram encontrados razão homem:mulher de 1,9:1, idade média à avaliação de 49,2 anos (variando de 20-70 anos) e duração média dos sintomas de 34,9 meses. A pontuação média na escala funcional (ALSFRS-R) foi de 30,1 à admissão e 24,4 após um ano. Foi o único estudo encontrado na revisão sistemática que realizou uma análise prospectiva de série de casos. Os demais utilizaram outros meios de obtenção de dados (análise de prontuários, declaração de óbito, questionários enviados a neurologistas), de forma retrospectiva.

Em relação aos estudos nacionais, é importante observar que não foi definida uma taxa de incidência fidedigna da ELA no Brasil. Foi realizada somente uma estimativa de TI de 0,3/100.000/ano a partir dos dados de mortalidade entre 1991-1997 da cidade de São Paulo por Moraes *et al.*, e, a partir desses resultados, foi estimada um TI nacional de 0,4/100.000/ano por Dietrich-Neto *et al.* em 2000.

Existem poucos estudos com foco em prevalência e mortalidade e poucos estudos prospectivos. Observa-se variabilidade entre a razão homem:mulher e sobre a porcentagem de casos de ELAf. Dados importantes, como idade de início dos sintomas, foram avaliados em somente quatro estudos, havendo em um deles certa controvérsia em relação aos achados (COSTA *et al.*, 1999). A presença de somente um estudo nacional também reforça a ideia de que a ELA não é bem estudada no Brasil e que mais estudos de âmbito estadual e nacional devem ser realizados para melhor entendimento da doença no nosso meio.

Os artigos encontrados na revisão sistemática encontram-se resumidos na tabela 3.

Tabela 3: Revisão sistemática na base de dados MEDLINE - análise comparativa dos estudos clínico-epidemiológicos publicados no Brasil

	Amostra	Tipo de estudo / obtenção de dados	Incidência (/100.000/ano)	Prevalência (/100.000)	Razão H:M	%ELAf	Idade ao início sintomas (anos)	Tempo até diagnóstico (meses)	Sobrevida (meses)	Mortalidade (/100.000)
Costa, 1999 Ceará	78	Retrospectivo Prontuário			1,8:1	2,6	42		30	
Dietrich-Neto, 2000 Brasil	443	Formulários a neurologistas	0,4**	0,9 a 1,5**	1,4:1	5,9	ELAE:52 ELAf:47 65-74*	18	42	
Costa, 2000 Ceará	78	Retrospectivo Prontuário			1,8:1	2,6	42			
Werneck, 2007 Paraná	251	Retrospectivo Prontuário			1,6:1	2,8	52,8	17		
Matos, 2011 São Paulo	326	Retrospectivo Declaração de óbito								2002: 0,44 2006: 0,76
Lima, 2011 Campinas	29	Prospectivo Série de casos			1,9:1					
Loureiro, 2012 Rio de Janeiro	227	Retrospectivo Prontuário			1,7:1		53,6		49	
Linden-Junior, 2013 Porto Alegre	70	Retrospectivo Contato com hosp,médicos e associação regional		5,0						

M-mulheres H-Homens; *ajustado para faixa etária da população; **estimativa

2.6 Cognição na ELA

Durante muito tempo, considerou-se que a cognição permanecia intacta em pacientes com ELA. Contudo, as evidências atuais apontam, cada vez mais, que a ELA não é uma doença exclusiva do neurônio motor, acometendo também a cognição dos pacientes.

Baixa escolaridade e início bulbar dos sintomas foram associados à presença de envolvimento cognitivo (GORDON *et al.*, 2011), que, por sua vez, foi associado à redução da sobrevida (ELAMIN *et al.*, 2011).

Meta-análise publicada em 2010 analisou dezesseis artigos e concluiu que os déficits cognitivos na ELA parecem abranger diversos domínios, principalmente funções executivas, mas também linguagem e memória. Entretanto, é ressaltado que os dados devem ser analisados com cautela devido à sua limitação, principalmente, em relação à interferência da incapacidade funcional nos testes cognitivos (RAAPHORST *et al.*, 2010).

A alteração no teste de fluência verbal, que parece ser mediada por disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral, foi considerada como um sensível marcador de déficit cognitivo na ELA (GOLDSTEIN *et al.*, 2013). Alguns estudos desenvolveram novos parâmetros para a realização do teste, na tentativa de reduzir o viés causado pela disartrofia (ABRAHAMS *et al.*, 2000). A alteração da fluência verbal também foi avaliada por neuroimagem (RNM funcional e PET), confirmando o envolvimento do córtex pré-frontal dorsolateral e também do giro do cíngulo anterior (GOLDSTEIN *et al.*, 2013)

Outros trabalhos avaliaram os portadores de ELA em relação à cognição social, teoria da mente e processamento emocional, sendo encontrada uma disfunção do reconhecimento de emoções e da teoria da mente (SCHMOLCK *et al.*, 2007; GIRARDI *et al.*, 2011). A disfunção nesses domínios estaria associada a acometimento da porção órbito-frontal do córtex préfrontal.

As alterações neuropsicológicas e comportamentais observadas na ELA são similares às observadas na variante comportamental da DFT. De fato, estudo publicado por RINGHOLZ *et al.* em 2005 revelou que cerca de 50% dos pacientes com ELA esporádica tinham algum tipo de alteração cognitiva (essencialmente disexecutiva) e que 15% preenchiam critérios para DFT.

Devido à similaridade de alguns achados comportamentais e cognitivos entre a variante comportamental da DFT (bvDFT) e a ELA, foi sugerida a existência de espectro clínico entre essas duas entidades, que foi corroborado também por estudos de neuroimagem que demonstraram um *continuum* crescente de alterações neuropsicológicas e de RNM estrutural ao se avaliar ELA, ELA associada à DFT (ELA-DFT) e DFT (LILLO *et al.*, 2012), com graus variáveis de acometimento do córtex préfrontal em cada uma dessas apresentações. A sobreposição de padrões neuropsicológicos e de neuroimagem entre ELA e DFT é uma promissora linha de pesquisa que pode trazer informações significativas sobre a neurobiologia dessas doenças.

2.7 Depressão e Ansiedade na ELA

A avaliação da prevalência de depressão e ansiedade nos pacientes com ELA, por meio de escalas padronizadas, é dificultada devido às perguntas com ênfase nos sintomas físicos relacionados a esses casos, que podem ser confundidos com sintomas secundários à ELA.

Estudo demonstrou diferença em relação à prevalência de depressão ao aplicarem diferentes escalas em um mesmo paciente (FERENTINOS *et al.*, 2011). A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e o Inventário de Depressão em ELA (ADI) apresentaram menores taxas de prevalência de depressão em comparação com o Inventário de Depressão de Beck (BDI-I) e a Escala de depressão do centro de estudos epidemiológicos (CES-D), provavelmente pelo fato das duas últimas escalas darem mais foco aos sintomas físicos da depressão (FERENTINOS *et al.*, 2011).

Revisão não sistemática, publicada em 2007, analisou doze artigos sobre depressão e cinco artigos sobre ansiedade na ELA. Foi encontrada variação da taxa de prevalência da depressão de 0 a 44%. Os três estudos, que utilizaram entrevistas estruturadas e o DSM-IV como critério diagnóstico, encontraram taxas de 9 a 11% de transtorno depressivo maior. A taxa de prevalência de ansiedade variou de 0 a 30%. A metodologia utilizada foi muito

diversificada o que poderia explicar essa variabilidade de resultados (KURT *et al.*, 2007).

Estudos mais recentes têm contribuído não só para o esclarecimento da frequência dos sintomas neuropsiquiátricos na ELA, como também tentam definir possíveis associações com características clínicas da doença.

Estudo de 2011, publicado por Atassi *et al.*, avaliou 127 pacientes com ELA, através do ADI, e demonstrou uma prevalência de depressão leve de 29% e grave de 6%, sendo menor do que a prevalência de depressão maior na população geral (cerca de 10%). Mais de 1/3 dos pacientes utilizavam antidepressivos para tratamento de sintomas secundários à ELA (insônia, sialorréia e afeto pseudobulbar), o que poderia explicar essa baixa prevalência de depressão grave nessa amostra. A prevalência de depressão não teve relação com a duração ou a progressão da doença. A presença de ansiedade foi um preditor de depressão ($p < 0,05$).

Em 2012, Swain *et al.* publicaram um estudo que avaliou pacientes com ELA e controles saudáveis em relação a presença de sintomas depressivos, alterações cognitivas e a progressão da doença. Houve correlação entre aumento dos escores de sintomas depressivos com a taxa de progressão da doença (ao contrário do observado no estudo anterior de ATASSI *et al.*, 2011) e com a disfunção motora dos membros. Foi visto que os portadores de ELA não são mais deprimidos do que os controles; entretanto, tiveram piores resultados nos testes cognitivos, principalmente nos domínios de função executiva, aprendizado e memória. Essa diferença não teve relação com a presença de sintomas depressivos.

Estudo recente, publicado por Chen *et al.* em 2015, avaliou a presença de sintomas neuropsiquiátricos (depressão e ansiedade) nos portadores de ELA e seus cuidadores. Dos 93 pacientes, 57% tiveram diagnóstico de depressão e 67,7% receberam diagnóstico de ansiedade baseado na avaliação pela Escala de Depressão e Ansiedade de Hamilton. Foi evidenciada correlação positiva não só entre a presença de depressão e ansiedade entre os pacientes e cuidadores, como também, em relação à gravidade desses sintomas. Não foi encontrada, entre os grupos, correlação entre a gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos e a incapacidade funcional, e nem em relação

à duração da doença, ao contrário do encontrado no estudo de SWAIN et al., 2012.

Estudo longitudinal com amostra de 329 pacientes, realizado através de questionário telefônico, encontrou prevalência de 7% de transtorno depressivo menor e 5% de transtorno depressivo maior nos pacientes com ELA, conforme os critérios do DSM-IV. Dentre os demais resultados, destaca-se o relato de piora da qualidade de vida e dos sintomas ansiosos ao se comparar pacientes deprimidos e sem depressão ($p < 0,001$) (RABKIN *et al.*, 2014).

A associação entre depressão e piora da qualidade de vida também foi evidenciada em outros estudos (LOU *et al.*, 2003; KLUBER *et al.*, 2005; PIZZIMENTI *et al.*, 2013).

Em suma, os dados mostram uma variabilidade da frequência de depressão e ansiedade na ELA, que pode estar associada à metodologia utilizada. Há também controvérsia em relação à associação com alguns parâmetros clínicos. A associação entre depressão e piora da qualidade de vida está bem estabelecida e deve ser levada em conta durante o acompanhamento clínico dos pacientes.

Em relação ao tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na ELA, há um consenso entre os especialistas em utilizar os inibidores de recaptção de serotonina (ISRS) e os tricíclicos, principalmente se houver interesse nos benefícios anticolinérgicos dessa categoria para o tratamento de sintomas secundários, como a sialorréia (KURT *et al.*, 2007).

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Analisar de forma sistemática a primeira série de casos de ELA em Minas Gerais

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os dados encontrados com a literatura nacional e internacional
- Verificar possíveis associações entre sintomas neuropsiquiátricos e a evolução clínica da doença

4. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo cuja amostra foi composta por pacientes diagnosticados com ELA provável ou definida, conforme os critérios de Awaji, que estão em acompanhamento em dois centros de referência de Belo Horizonte: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) e Hospital Júlia Kubitscheck (HJK/FHEMIG).

O HC/UFMG é um hospital terciário federal que presta serviços na área de neurologia. O Ambulatório de Neuromuscular do HC funciona como centro de referência em diagnóstico e acompanhamento neurológico dos portadores de ELA.

O HJK é um hospital terciário da rede estadual (FHEMIG) que presta serviços na área da pneumologia, dentre outros. O Ambulatório de Neuromuscular do HJK é considerado centro de referência para acompanhamento da função pulmonar e suporte ventilatório dos portadores de ELA e conta com uma equipe multidisciplinar formada por pneumologista, fisioterapeuta, psicóloga, fonoaudióloga e nutricionista.

O atendimento realizado nesses hospitais é gratuito e faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFMG e do HJK/FHEMIG (Anexo 3).

Este estudo faz parte de um projeto mais amplo, que envolve análise longitudinal dessa amostra e suas associações com biomarcadores. Um subgrupo desses pacientes está sendo avaliado através de bateria neuropsicológica completa e neuroimagem estrutural e os resultados serão comparados com grupo controle e com grupo de pacientes com DFT.

Critérios de inclusão

- Diagnóstico de ELA provável ou definida conforme os critérios de Awaji;
- Concordar em participar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A)

Crêterios de exclusão

- Portadores de outras doenças neurológicas cujos sinais e sintomas sejam semelhantes aos da ELA (por exemplo: neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução e mielopatias cervicais);
- Menores de 18 anos.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão/exclusão foram recrutados durante o atendimento ambulatorial de rotina. Os que aceitaram participar assinaram o TCLE em duas vias, sendo uma do pesquisador e a outra entregue ao voluntário. A partir desse momento, foram aplicados os protocolos previstos no projeto.

O protocolo (Anexo 1) consiste em:

- 1) Dados para caracterização sócio-demográfica e clínica da amostra: data de nascimento, cor da pele, g nero, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão, nível sócio-econômico (conforme os critérios da ABIPEME – Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado), uso de álcool, tabagismo, idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico, sintomas iniciais, história familiar de ELA, história social (praticava esporte?, prestou serviço militar?), trauma ou choque elétrico prévio, comorbidades prévias, uso de medicamentos, contato com fertilizantes ou produtos tóxicos, uso de ambu, ventilação não invasiva (BIPAP) ou traqueostomia, necessidade de gastrostomia, uso de riluzol.
- 2) Avaliação funcional: versão traduzida e validada para o português da *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSFRRS-R) (GUEDES *et al.*, 2010). Essa escala é composta por 12 itens (fala, salivação, deglutição, escrita, manipulação de alimentos, vestuário e higiene, virar na cama e ajustar a roupa de cama, andar, subir escadas, dispnéia, ortopnéia, insuficiência respiratória). Cada item tem 5 opções de resposta numeradas de 0 a 4. Os escores variam de 0 (incapacidade completa) a 48 (normal).
- 3) Avaliação da presença de sintomas depressivos e ansiosos: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). Essa escala é composta por 14 itens, divididos igualmente entre sintomas ansiosos e depressivos. Cada item tem quatro opções de resposta, numeradas de 0 a 3. Somam-se os pontos

para obter o escore em sintomas de ansiedade e outro escore para os sintomas depressivos. Foram considerados como portadores de depressão os pacientes que obtiveram escore ≥ 9 em sintomas relacionados à depressão. O mesmo critério foi utilizado para o diagnóstico de ansiedade (BOTEGA *et al.*, 1995).

4) Rastreamento de déficit cognitivo: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (BRUCKI *et al.*, 2003) e Escala Cognitiva de Montreal (MoCA) (MEMÓRIA *et al.*, 2012). Ambos testam diversos domínios cognitivos e a pontuação total pode variar de 0 a 30. Avaliamos também o MEEM utilizando 25 pontos como a pontuação total para os pacientes com déficit motor que eram incapazes de realizar os testes de comando de estágios, escrever uma frase e copiar o desenho. Na análise do MEEM, corrigimos a pontuação obtida pela escolaridade do indivíduo (FALCÃO *et al.*, 2010). Optou-se por avaliar isoladamente o teste de fluência verbal com a letra F (testada no MoCA dentro do domínio cognitivo da linguagem). Um subgrupo dos pacientes (excluídos os casos com disfunção motora em membros superiores e/ou disartria) foi avaliado pelo teste de reconhecimento de emoções faciais, que integra a Social and Emotional Assesment (SEA), bateria neuropsicológica usada para avaliação da cognição sócio-emocional (FUNKIEWIEZ *et al.*, 2012). Esse teste avalia a identificação de sete emoções (raiva, nojo, medo, tristeza, surpresa, alegria e neutro), sendo que cada emoção é apresentada cinco vezes. Tem-se, assim um escore total pontuado em até 35, e um escore para cada emoção pontuado em até cinco. Os dados normativos desse teste ainda estão sendo definidos, entretanto, consideramos para análise, dados prévios da literatura em que indivíduos controles têm até 20% de erros no teste (BERTOUX *et al.*, 2014).

Os dados dos voluntários foram registrados em formulários em que constam suas iniciais, data de nascimento e um número de código, utilizados apenas para o estudo proposto, sendo mantido o anonimato dos participantes. Os resultados serão divulgados em eventos nacionais e internacionais, assim como publicações em revistas indexadas.

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada pelo programa SPSS versão 19.

Após a realização de análises descritivas (média, mediana, desvio-padrão, valores mínimo e máximo para cada variável contínua; frequência para variáveis qualitativas), a normalidade dos dados foi investigada com o teste de Kolmogorov-Smirnov e pela inspeção visual dos histogramas.

A seguir, foram feitos dois procedimentos de análise estatística:

1) Análises comparativas

Para a análise de comparação de grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney, já que as variáveis não seguiam uma distribuição normal conforme o teste Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado também o teste Qui-quadrado para comparação de variáveis categóricas. A amostra total dos pacientes com ELA foi dividida em subgrupos para análises comparativas, de acordo com os seguintes parâmetros: idade de início dos sintomas (dividida conforme a mediana em 2 grupos: até 55 anos e mais de 55 anos), diagnóstico de depressão (considerado como deprimido uma pontuação na HAD ≥ 9 em relação aos sintomas de depressão), diagnóstico de ansiedade (considerado como ansiedade uma pontuação na HAD ≥ 9 em relação aos sintomas ansiosos), forma inicial (considerados somente os casos de início bulbar versus espinhal).

As variáveis contínuas utilizadas foram: idade atual, idade ao início dos sintomas, anos de estudo, pontuação na escala de nível sócio-econômico, tempo de evolução da doença (em anos), pontuação obtida na HAD para depressão e ansiedade (analisados separadamente), pontuação no MEEM e na MoCA, sendo incluídos somente os que completaram todo o teste, pontuação obtida na escala funcional (ALSFRS-R) e na fluência verbal com a letra F.

2) Análise de correlação

A análise correlacional foi realizada utilizando o teste de Spearman. As variáveis utilizadas foram: pontuação na HAD para depressão e ansiedade, pontuações no MEEM, na MoCA, na escala funcional (ALSFRS-R) e a fluência verbal com a letra F.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5. RESULTADOS

Foram recrutados 72 pacientes para o estudo. Desses, dois concordaram em participar no retorno após a primeira consulta, porém faleceram no intervalo entre as consultas e dois pacientes se recusaram a participar. Restaram 68 pacientes, sendo 61 casos (89,7%) de ELA esporádica (ELAe) e sete casos (10,3%) de ELA familiar (ELAf). Dos pacientes com ELAf, três tinham diagnóstico genético de ELA tipo 8. Devido à grande diferença entre a idade média do início dos sintomas (54,9 anos para ELAe e 42,7 anos para ELAf) e o tempo médio de duração da doença (3,7 anos para ELAe e 7 anos para ELAf), optamos por analisar somente os casos de ELAe. Alguns dados referentes aos pacientes portadores de ELAf encontram-se no Anexo 2.

5.1 Descrição sócio-demográfica

Em relação à naturalidade, dos 61 pacientes portadores de ELAe, dezenove deles (31,1%) eram naturais da Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), sendo quinze desses da cidade de Belo Horizonte (BH). Trinta e oito eram naturais de outras cidades de Minas Gerais (MG) e quatro eram de outros estados.

Ao se avaliar a procedência, subiu para 33 (54,1%) o número de pacientes procedentes da RMBH, sendo que, desses, dezenove residem em BH. Vinte e oito pacientes são procedentes de outras cidades de MG e nenhum é procedente de outro estado.

Em relação ao nível sócio-econômico, treze pacientes são da classe B, 36 da classe C, doze da classe E, quatro não responderam. O tempo médio de anos de estudo foi de seis anos ($DP \pm 3,7$), variando de 0 a 16 anos completos de estudo. Quatro pacientes (6,5%) ainda trabalhavam, os demais encontravam-se afastados ou aposentados.

Tabela 4: Análise comparativa conforme nível sócio-econômico

NÍVEL SÓCIO- ECONÔMICO (DIVISÃO POR CLASSE)	A	B	C	D	E	NR	TOTAL
Nº DE PACIENTES	0	11	33	10	3	4	61
%	0	18	54,1	16,4	4,9	6,6	100

NR: não respondeu todo o questionário

5.2 Descrição dos possíveis fatores de risco

Contato com produtos tóxicos foi relatado por 26 casos, sendo os mais citados os herbicidas (citado por onze pacientes) e pesticidas (citado por oito pacientes), seguidos por óleos (citado por quatro pacientes), tintas (citado por três pacientes), cola e gás para solda (citado por dois pacientes/cada). Outros produtos citados somente uma vez foram: esmalante, pó, resina, adubo, fertilizante, chumbo, alumínio, sinteco, tinner, ácido muriático e cloro. A prática de esporte semanal era feita por 25 pacientes, sendo a grande maioria amadora. Prestação de serviço militar foi relatada por quatro pacientes, sendo por curto período (seis meses em dois casos e um ano nos demais). Traumatismo crânio-encefálico ou em região da coluna previamente à doença ocorreu em nove casos e choque elétrico em dois casos. Trinta pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas (Tabela 5).

Tabela 5: Análise dos possíveis fatores de risco associados à ELA

POSSÍVEIS FATORES DE RISCO	SIM (%)	NÃO (%)	NÃO RESPONDEU (%)
CONTATO COM PRODUTO TÓXICO	26 (42,6)	34 (55,7)	1 (1,7)
TRAUMATISMO (CRÂNIO-ENCEFÁLICO OU NA COLUNA)	9 (14,7)	50 (82)	2 (3,3)
CHOQUE ELÉTRICO	5 (8,2)	54 (88,5)	2 (3,3)
SERVIÇO MILITAR	4 (6,6)	57 (93,4)	0 (0)
PRÁTICA DE ESPORTE (AMADOR E PROFISSIONAL)	25 (41)	36 (59)	0 (0)
TABAGISMO (ATUAL OU PRÉVIO)	30 (49,2)	31 (50,8)	0 (0)

5.3 Descrição de parâmetros clínicos

Os dados referentes aos parâmetros clínicos encontram-se na tabela 6.

A idade média ao início dos sintomas foi de 54,9 anos (DP \pm 11,4). A idade média ao diagnóstico foi de 56,3 anos (DP \pm 11,1) e o tempo médio para se obter o diagnóstico foi de 1,7 anos (DP \pm 2,0). A idade média à avaliação foi de 58,6 anos (DP \pm 10,7) e o tempo médio de evolução da doença foi de 3,7 anos (DP \pm 2,9). Trinta e oito pacientes (62,3%) eram do sexo masculino, 23 do sexo feminino (37,7%), sendo a razão homem:mulher de 1,6. A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes conforme a idade ao início dos sintomas e a Figura 2 conforme o tempo de evolução da doença.

Tabela 6: Análise descritiva de parâmetros clínicos dos pacientes portadores de ELA

ELA ESPORÁDICA	AMOSTRA	MÉDIA (DP \pm)	MEDIANA	MÍNIMO	MAXIMO
IDADE AO INÍCIO DOS SINTOMAS*	61	54,9 (11,4)	55	26	82
IDADE AO DIAGNÓSTICO*	60	56,3 (11,1)	57	27	82
IDADE À AVALIAÇÃO*	61	58,6 (10,7)	58	34	83
TEMPO DE EVOLUÇÃO*	61	3,7 (2,9)	3	0	14
TEMPO ATÉ O DIAGNÓSTICO*	60	1,7 (2,0)	1	0	11

*Em anos

DP \pm : Desvio Padrão

Figura 1: Distribuição dos casos conforme a idade ao início dos sintomas

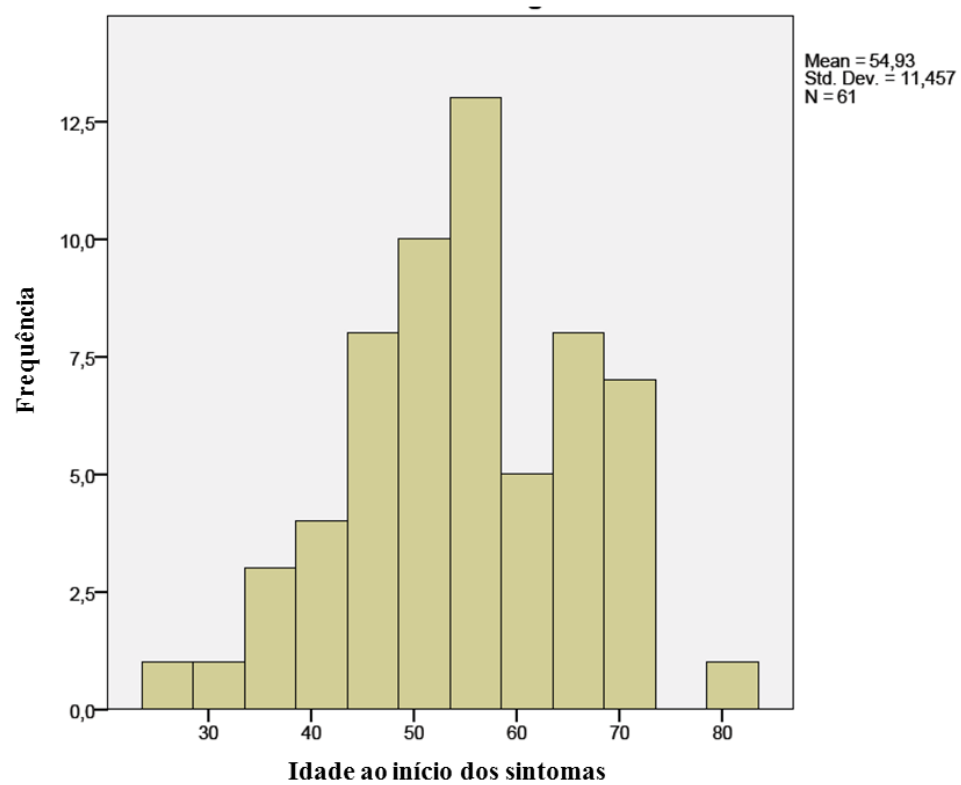
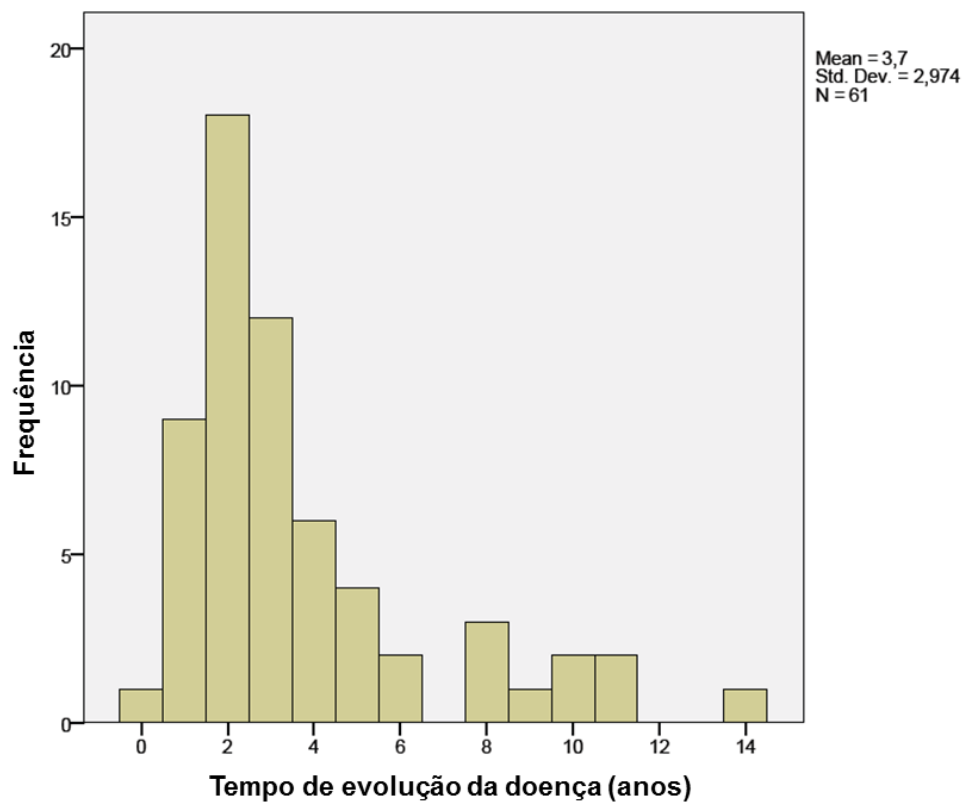


Figura 2: Distribuição dos casos em relação ao tempo de evolução da doença



Os sintomas iniciais da ELA foram divididos em acometimento dos membros inferiores (MI), membros superiores (MS), disfagia (DE), dispneia (FA), disartria/disfonia (DF) e outros (O), sendo que a “outros” correspondem sintomas de fasciculação, câimbra, tosse ineficaz, emagrecimento e clônus (conforme relato dos pacientes).

O primeiro sintoma ocorreu no MS em 23 casos, MI em vinte casos, sintomas bulbares (DE, DF e FA) em dez casos e O em oito casos.

O segundo sintoma ocorreu no MS em 27 casos, MI em vinte casos, sintomas bulbares (DE, DF e FA) em doze casos e O em dois casos.

Ao se avaliar o primeiro e segundo sintomas apresentados pelos pacientes, podemos inferir que a forma inicial de apresentação foi bulbar em seis casos (9,8%), espinal em 43 (70,5%) e generalizada em doze casos (19,7%). As tabelas 7 e 8 resumem esses achados.

Tabela 7: Análise da localização dos sintomas iniciais

LOCALIZAÇÃO INICIAL DOS SINTOMAS	1º SINTOMA		2º SINTOMA	
	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%
MEMBRO SUPERIOR	23	37,7	27	44,3
MEMBRO INFERIOR	20	32,8	20	32,8
DISPNEIA	2	3,3	0	0
DISARTRIA/DISFONIA	8	13,1	5	8,2
DISFAGIA	0	0	7	11,4
OUTROS	8	13,1	2	3,3
TOTAL	61	100	61	100

Tabela 8: Análise das formas iniciais de acometimento da ELA

FORMA INICIAL	Nº CASOS	%
BULBAR	6	9,8
ESPINHAL	43	70,5
GENERALIZADA	12	19,7
TOTAL	61	100

Vinte e dois pacientes (36%) relataram uso de dispositivo bolsa-válvula-máscara (Ambu). Quinze pacientes usam BIPAP (24,6%), sendo que seis usam <8h/dia, quatro usam de 8-20h/dia e 5 usam > 20h/dia. Três pacientes (4,9%) foram traqueostomizados durante internação hospitalar. Nove (14,7%) possuem gastrostomia (PEG), sendo sete realizadas de forma eletiva, uma durante internação hospitalar (informação não disponível para um paciente). O tempo médio de uso da PEG foi de 10,2 meses (DP \pm 10,2), sendo o tempo mínimo de um mês e o máximo de trinta meses (Tabela 9).

Tabela 9: Análise da necessidade de suporte ventilatório e/ou nutricional

	SIM (%)	NÃO (%)	NÃO RESPONDEU (%)
AMBU	22 (36)	38 (62,3)	1 (1,7)
BIPAP	15 (24,6)	42 (68,8)	4 (6,6)
TRAQUEOSTOMIA	3 (5)	58 (95)	0 (0)
GASTROSTOMIA	9 (14,7)	52 (85,3)	0 (0)

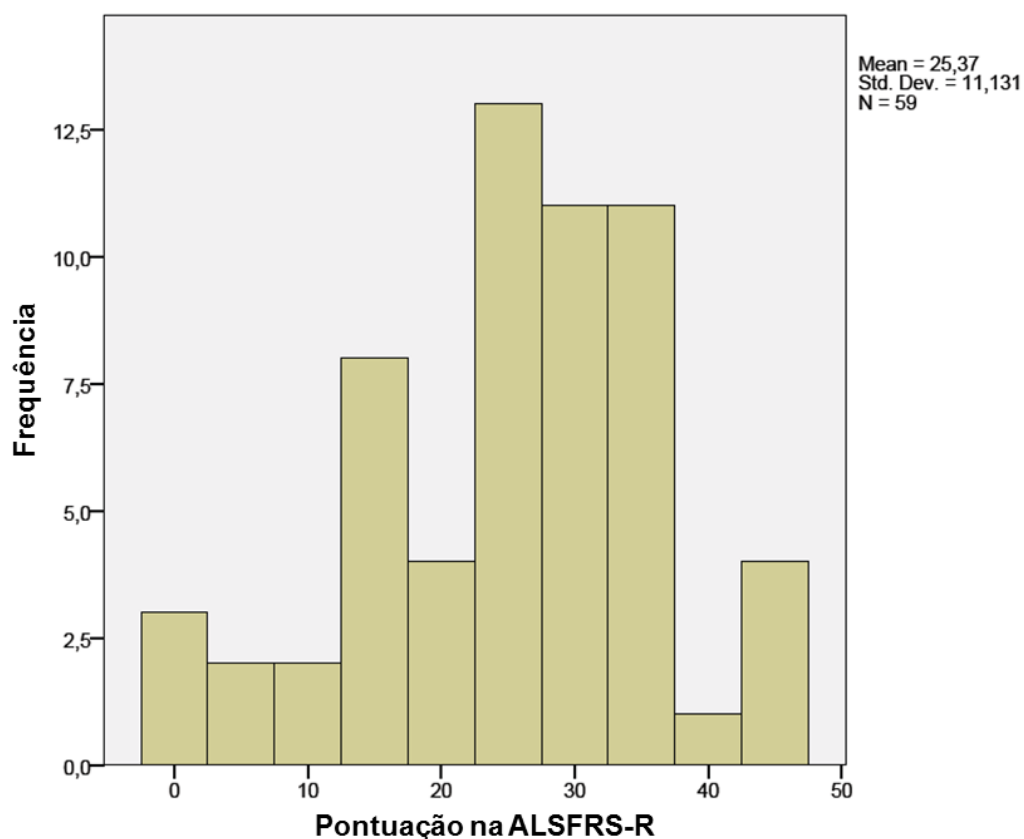
Trinta e cinco pacientes (57,4%) apresentam outras doenças além da ELA (informação não disponível para um paciente). Doenças que aumentam o risco cardiovascular estão presentes em 22 pacientes, sendo a hipertensão arterial sistêmica a mais comum (citada por vinte pacientes). Depressão foi a segunda doença mais citada, porém somente por cinco pacientes. Ao se avaliar os pacientes pela HAD e considerando uma pontuação para sintomas depressivos \geq 9 como sugestiva de depressão, esse número aumentou para vinte pacientes (32,8%).

Trinta e três pacientes (54,1%) utilizam antidepressivos, sendo os mais comuns os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), usados por dezesseis indivíduos, e os tricíclicos, citados por outros onze. Seis pacientes utilizavam ISRS e tricíclicos ao mesmo tempo. Outros antidepressivos citados foram a mirtazapina (três casos), duloxetina (dois casos) e a venlafaxina (um caso). Benzodiazepínicos (BZD) são utilizados por quatro pacientes e indutores do sono não-BZD (zolpidem) são usados por outros quatro pacientes.

Anticonvulsivantes são usados por quatro pacientes, sendo a gabapentina a mais comum (três casos). Cinquenta e dois pacientes (85,2%) fazem uso regular do riluzol, oito não utilizam devido à intolerância ao medicamento ou por estarem aguardando sua liberação pela Secretaria de Saúde (informação não disponível para um paciente).

A ALSFRS-R foi avaliada em 59 pacientes, sendo encontrada uma pontuação média de 25,3 (DP \pm 11,1) e mediana de 27 (mínimo de zero e máximo de 46 pontos) - Figura 3.

Figura 3: Distribuição dos casos conforme pontuação na escala ALSFRS-R



5.4 Descrição de sintomas neuropsiquiátricos

Avaliamos os pacientes pela HAD e consideramos uma pontuação para sintomas depressivos ≥ 9 como sugestiva de depressão (BOTEGA *et al.*, 1995). Em relação aos sintomas ansiosos, foi considerado o mesmo ponto de corte. Dessa forma, ansiedade foi constatada em dezoito pacientes (29,5%) e depressão em vinte pacientes (32,8%). Onze pacientes apresentavam ansiedade e depressão associados. Oito pacientes não responderam esse quesito (Tabela 10). Sintomas psicóticos não foram avaliados de forma sistemática; entretanto, não foram relatados por nenhum paciente durante a consulta.

Tabela 10: Presença de ansiedade ou depressão nos pacientes portadores de ELA

HAD	SIM (%)	NÃO (%)	NR (%)	TOTAL (%)
ANSIEDADE	18 (29,5)	35 (57,4)	8 (13,1)	61 (100)
DEPRESSÃO	20 (32,8)	33 (54,1)	8 (13,1)	61 (100)

NR: não respondeu

5.5 Descrição de funcionamento cognitivo

Dezessete pacientes fizeram o MEEM por completo e a pontuação obtida foi considerada normal ou alterada conforme a escolaridade de cada paciente. Somente quatro exames (23,5%) apresentaram alteração, sendo que três desses pacientes tinham oito ou mais anos de estudo (Tabela 11). Os domínios acometidos foram orientação no espaço, atenção e cálculo, memória de evocação e desenho.

Tabela 11: Análise da pontuação no MEEM conforme anos de estudo e descrição da pontuação dos pacientes com MEEM alterado

MEEM COMPLETO				
ANOS DE ESTUDO	PONTO DE CORTE	AMOSTRA	NORMAL	ALTERADO
0	>18	2	2	0
1-3	>21	1	1	0
4-7	>24	9	8	1
>7	>27	5	2	3
TOTAL		17	13 (76,5%)	4 (23,5%)

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
ORIENTAÇÃO - TEMPO	5	5	5	5
ORIENTAÇÃO - ESPAÇO	3	5	5	5
REGISTRO	3	3	3	3
ATENÇÃO E CÁLCULO	2	3	2	4
EVOCAÇÃO	0	1	1	2
NOMEAÇÃO	2	2	2	2
REPETIÇÃO	1	1	1	1
COMANDO DE ESTAGIOS	3	3	3	3
FRASE	1	1	1	1
LER E EXECUTAR	1	1	1	1
DESENHO	1	1	1	0
TOTAL	22	26	25	27
ANOS DE ESTUDO	7	9	11	8

Dez pacientes fizeram o MEEM parcialmente, não sendo possível realizar as tarefas de comando de estágios, escrever uma frase e copiar o desenho devido ao déficit motor secundário à doença. Nesses casos a pontuação máxima foi de 25 pontos. Foi obtida uma pontuação média de 21,9 (DP \pm 2,3). A escolaridade média desses pacientes foi de 6,3 anos completos de estudo (DP \pm 3,3).

A MoCA foi realizada por completo por apenas 14 pacientes. Foi obtida uma pontuação média de 21,2 (DP \pm 4,9). A escolaridade média desses pacientes foi de 6,5 anos completos de estudo (DP \pm 4,6). A pontuação de

cut-off do MoCA é de 26 pontos; entretanto, não há, para a população brasileira, uma diferenciação em relação ao nível de escolaridade o que poderia gerar um viés na análise (Tabela 12). Os domínios acometidos, em ordem decrescente de frequência, foram: memória - evocação tardia (treze pacientes), visuoespacial/executiva (doze pacientes), atenção (oito pacientes), linguagem (oito pacientes), nomeação (seis pacientes) e abstração (cinco pacientes). Nenhum dos casos errou as perguntas referentes à orientação.

O teste de fluência verbal com a letra F (um dos itens da MoCA) foi feito por 35 pacientes, sendo que quinze deles (42,8%) obtiveram pontuação abaixo do esperado (considerado normal: ≥ 11 palavras em um minuto).

Os demais pacientes, devido à incapacidade funcional, ou não conseguiram realizar o exame ou fizeram apenas alguns dos testes. Outros recusaram a realização do mesmo devido a cansaço ou à restrição quanto ao tempo de aplicação.

Um subgrupo de pacientes (N=15) foi avaliado pelo teste de reconhecimento de emoções faciais, que integra a Social and Emotional Assessment (SEA). Nove casos (60%) apresentaram alteração. A pontuação média obtida foi de 24,6 (DP $\pm 4,5$), (variando de 17 a 30 pontos). As médias de desempenho dos pacientes em cada uma das emoções avaliadas foram: medo (1,9), raiva (2,8), tristeza (3,3), surpresa (3,5), neutro (4,0), nojo (4,3) e alegria (4,9).

Na nossa amostra não foi feito diagnóstico clínico de demência nos pacientes analisados. Não houve também um relato espontâneo dos familiares em relação a sintomas cognitivos.

Tabela 12: Análise descritiva da pontuação nos testes MEEM parcial e MoCA

TESTE	AMOSTRA	PONTUAÇÃO MÉDIA (DP \pm)	MEDIANA	MÍNIMO	MAXIMO
MEEM PARCIAL Máximo: 25	10	21,9 (2,3)	22	17	25
MoCA COMPLETO	14	21,2 (4,9)	22,5	13	30

DP \pm : Desvio Padrão

5.6 Comparação de grupos

No teste de Mann-Whitney, houve diferença entre os grupos depressão versus ausência de depressão em relação à pontuação obtida na HAD para ansiedade ($p < 0,001$). Da mesma forma, ao se comparar os grupos ansiedade versus ausência de ansiedade com as variáveis contínuas também foi observada diferença em relação à pontuação obtida na HAD para depressão ($p = 0,001$).

É importante ressaltar que na análise de grupos depressão e ansiedade não houve diferença em relação à duração da doença, pontuação na escala funcional ou nos testes cognitivos (MoCA, MEEM e fluência verbal).

Os resultados encontram-se resumidos nas Tabelas 13 e 14.

No teste Qui-quadrado, foi encontrada diferença significativa entre os grupos deprimido x não deprimido em relação à presença de ansiedade, sendo que os pacientes deprimidos apresentaram mais ansiedade do que os pacientes não deprimidos. Não houve diferença em relação ao sexo em nenhum dos grupos (Tabela 15 e 16).

Tabela 13: Análise comparativa Depressão versus Ausência de depressão em relação a variáveis contínuas

	DEPRESSÃO				<i>p</i>
	SIM		NÃO		
	N	MED (var)	N	MED (var)	
IDADE ATUAL**	20	59 (43-74)	33	57 (34-83)	0,279
ANOS DE ESTUDO	20	5 (1-11)	33	5 (0-16)	0,941
PONTUAÇÃO NA ESCALA DE NSE	20	43,5 (15-81)	32	47,5 (15-81)	0,172
IDADE DO INÍCIO DOS SINTOMAS**	20	56 (41-71)	33	53 (26-82)	0,247
ANSIEDADE	20	11,5 (4-17)	33	5 (1-15)	0,000*
MEEM	5	27 (26-28)	12	25 (20-30)	0,524
MoCA	6	22,5 (17-26)	8	22 (13-30)	0,559
ALSFRR-R	18	27 (0-46)	33	30 (5-46)	0,300
TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA**	20	2,5 (0-11)	33	3 (1-14)	0,993
FLUÊNCIA VERBAL	12	11,5 (5-17)	22	11,5 (2-21)	0,899

Legenda: * $p < 0,05$; **Em anos; MED: Mediana; var: Variação; NSE: Nível sócio-econômico

Tabela 14: Análise comparativa Ansiedade versus Ausência de ansiedade em relação a variáveis contínuas

	ANSIEDADE				<i>p</i>
	SIM		NÃO		
	N	MED (var)	N	MED (var)	
IDADE ATUAL**	18	57,5 (43-74)	35	57 (34-83)	0,918
ANOS DE ESTUDO	18	6,5 (0-16)	35	4 (0-16)	0,223
PONTUAÇÃO NA ESCALA DE NSE	18	43 (15-81)	34	46 (15-81)	0,751
IDADE DO INÍCIO DOS SINTOMAS**	18	55 (41-71)	35	54 (26-82)	0,993
DEPRESSÃO	18	10 (3-18)	35	4 (0-16)	0,001*
MEEM	3	26 (25-26)	14	27,5 (20-30)	0,611
MoCA	4	24,5 (17-26)	10	20,5 (13-30)	0,286
ALSFRS-R	17	30 (0-43)	34	27,5 (5-46)	0,944
TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA**	18	3 (0-11)	35	3 (1-14)	0,598
FLUÊNCIA VERBAL	11	12 (2-18)	23	11 (4-21)	0,200

Legenda: * $p < 0,05$; **Em anos; MED: Mediana; var: Variação; NSE: Nível sócio-econômico

Tabela 15: Análise comparativa Depressão versus Ausência de depressão em relação a variáveis categóricas

		DEPRIMIDO	NÃO DEPRIMIDO	<i>p</i>
		n=20 (37,7%)	n=33 (62,3%)	
		n(%)	n(%)	
SEXO	FEMININO	9(45)	9(27,3)	0,187
	MASCULINO	11(55)	24(72,7)	
ANSIEDADE	ANSIOSO	11(55)	7(21,2)	0,012*
	NÃO ANSIOSO	9(45)	26(78,8)	

* $p < 0,05$

Tabela 16: Análise comparativa Ansiedade versus Ausência de ansiedade em relação a variáveis categóricas

		ANSIEDADE		
		ANSIOSO	NÃO ANSIOSO	<i>p</i>
		n=18 (34%)	n=35 (66%)	
		n(%)	n(%)	
SEXO	FEMININO	8(44,4)	10(28,6)	0,248
	MASCULINO	10(55,6)	25(71,4)	

Ao se comparar a idade ao início dos sintomas (até 55 anos versus > 55 anos), pelo teste de Mann-Whitney, foi observada diferença entre a idade atual ($p < 0,001$), o que já era esperado, e em relação à fluência verbal ($p = 0,025$) (Tabela 17). Não houve diferença em relação à forma inicial no teste Qui-quadrado (Tabela 18)

Tabela 17: Análise comparativa conforme idade ao início dos sintomas (até 55 anos versus >55 anos) em relação a variáveis contínuas

	IDADE AO INÍCIO DOS SINTOMAS				<i>p</i>
	ATÉ 55 ANOS		> 55 ANOS		
	N	MED (var)	N	MED (var)	
IDADE ATUAL**	33	53 (34-60)	28	68,5 (57-83)	0,000*
ANOS DE ESTUDO	33	6 (0-16)	28	4 (0-16)	0,061
PONTUAÇÃO NA ESCALA DE NSE	32	43,5 (15-77)	26	45,5 (18-81)	0,950
ANSIEDADE	31	6 (1-17)	22	5,5 (1-17)	0,355
DEPRESSÃO	31	6 (0-16)	22	7,5 (0-18)	0,270
MEEM	9	28 (20-30)	8	25 (22-29)	0,174
MoCA	9	24 (16-30)	5	20 (13-24)	0,094
ALSFERS-R	32	26,5 (0-43)	27	27 (1-46)	0,921
FLUÊNCIA VERBAL	20	12 (2-21)	14	9 (4-18)	0,025*
TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA**	33	3 (1-14)	28	2 (0-11)	0,127

Legenda: * $p < 0,05$; **Em anos; MED: Mediana; var: Variação; NSE: Nível sócio-econômico

Tabela 18: Análise comparativa da idade ao início dos sintomas em relação a variáveis categóricas

		IDADE AO INÍCIO DOS SINTOMAS		
		ATÉ 55 ANOS	> 55 ANOS	p
		n=28 (57,1%) n(%)	n=21(42,9%) n(%)	
FORMA	BULBAR	2(7,1)	4(19)	0,208
INICIAL	ESPINHAL	26(92,9)	17(81)	

Comparamos, pelo teste Qui-quadrado, a forma inicial (considerados somente os casos de início bulbar e espinhal) com sexo, presença ou ausência de depressão e ansiedade e idade ao início dos sintomas. Não foi encontrada diferenças significativas entre eles (Tabela 19):

Tabela 19: Análise comparativa entre formas de apresentação Bulbar versus Espinhal em relação a variáveis categóricas

		FORMA INICIAL		
		BULBAR	ESPINHAL	p
		n=6 (12,2%) n(%)	n=43 (87,8%) n(%)	
SEXO	FEMININO	2(33,3)	13(30,2)	0,877
	MASCULINO	4(66,7)	30(69,8)	
IDADE AO INÍCIO DOS SINTOMAS	ATÉ 55 ANOS	2(33,3)	26(60,5)	0,208
	> 55 ANOS	4(66,7)	17(39,5)	

		BULBAR	ESPINHAL	p
		n=5 (11,6%) n(%)	n=38 (88,4%) n(%)	
DEPRESSÃO	DEPRIMIDO	2(40)	15(39,5)	0,982
	NÃO DEPRIMIDO	3(60)	23(60,5)	
ANSIEDADE	ANSIOSO	2(40)	14(36,8)	0,891
	NÃO ANSIOSO	3(60)	24(63,2)	

5.7 Análises de correlações

Foi encontrada correlação positiva entre ansiedade e depressão ($r = 0,573$, $p = 0,000$), pontuação no MEEM e fluência verbal ($r = 0,561$, $p = 0,046$), e pontuação na MoCA e fluência verbal ($r = 0,722$, $p = 0,004$) (Tabela 20).

Tabela 20: Análise de correlação entre variáveis contínuas

		ANSIEDADE	DEPRESSÃO	MEEM	MoCA	ALSFRS-R	FLUÊNCIA VERBAL
ANSIEDADE	CC	1,000	0,573	-0,003	0,181	0,046	0,169
	p	-	0,000*	0,990	0,536	0,747	0,339
	N	53	53	17	14	51	34
DEPRESSÃO	CC	0,573	1,000	-0,045	0,216	-0,90	0,103
	p	0,000*	-	0,862	0,458	0,529	0,563
	N	53	53	17	14	51	34
MEEM	CC	-0,003	-0,045	1,000	0,567	0,338	0,561
	p	0,990	0,862	-	0,054	0,184	0,046*
	N	17	17	17	12	17	13
MoCA	CC	0,181	0,216	0,567	1,000	0,163	0,722
	p	0,536	0,458	0,054	-	0,579	0,004*
	N	14	14	12	14	14	14
ALSFRS-R	CC	0,046	-0,90	0,338	0,163	1,000	0,003
	p	0,747	0,529	0,184	0,579	-	0,988
	N	51	51	17	14	59	33
FLUÊNCIA VERBAL	CC	0,169	0,103	0,561	0,722	0,003	1,000
	p	0,339	0,563	0,046*	0,004*	0,988	-
	N	34	34	13	14	33	34

CC: coeficiente de correlação

p: valor de p

N: amostra

6. DISCUSSÃO

A análise do perfil clínico-epidemiológico de uma doença é de importância, não só para o conhecimento da patologia em si, como também, para definir as prioridades assistenciais necessárias em cada caso. Minas Gerais, o segundo estado mais populoso do Brasil, carece de estudos sobre ELA, o que consequentemente dificulta a organização dos serviços de assistência dos seus habitantes. O Brasil também carece de estudos de âmbito nacional. Exemplo disso são os dados de incidência e prevalência nacional serem baseados em estimativas de estudos de somente dois grandes centros (Rio de Janeiro e São Paulo).

Consideramos nosso estudo de relevância clínica e de saúde pública, sendo provavelmente, o primeiro estudo desse tipo em Minas Gerais.

Os dados referentes à porcentagem de ELAe (89,7%) e ELAf (10,3%) são semelhantes aos encontrados na literatura internacional (KIERNAN *et al.*, 2011); entretanto, ao analisar os estudos brasileiros, a maior porcentagem de ELAf foi de 5,9% (DIETRICH-NETO *et al.*, 2000). Por serem centros de referência, o HC e o HJK muitas vezes recebem mais de um membro da mesma família acometida, talvez, o motivo dessa diferença em relação aos estudos nacionais.

A idade média ao início dos sintomas (54,9 anos) foi a maior dentre todos os estudos nacionais, assemelhando-se ao estudo realizado no Equador (54,3 anos) (BUCHELI *et al.*, 2014). Porém, em relação aos demais estudos internacionais, observa-se que a população brasileira apresenta o início dos sintomas mais precoce. No estudo nacional a idade do início dos sintomas foi ajustada conforme a faixa etária da população para 65-74 anos (DIETRICH-NETO *et al.*, 2000), sendo semelhante aos estudos internacionais. Consideramos que as idades dos demais estudos brasileiros deveriam seguir essa recomendação para reavaliação desse dado.

O atraso de 1,7 anos para se obter o diagnóstico foi maior do que o encontrado por Dietrich-Neto et al., 2000 (18 meses) e pelos estudos internacionais de Logroscino *et al.*, 2010 e Chiò *et al.*, 2013 (9 e 12,6 meses, respectivamente). A provável explicação é a falta de conhecimento da doença pela população e também por alguns médicos, o que pode levar a um atraso no encaminhamento à neurologia. Além disso, visto que só foram atendidos pacientes da rede pública (SUS), o paciente, uma vez encaminhado, deve aguardar a fila de espera para atendimento da especialidade e também para a realização dos exames complementares, o que poderia ter aumentado esse tempo de definição diagnóstica. O estudo nacional contemplou pacientes da rede pública e privada, o que poderia justificar a diferença em relação aos dados ora reportados.

Baseado nas informações coletadas serem bastante heterogêneas, não foi possível estabelecer uma relação entre os possíveis fatores de risco e a ocorrência da doença. Seriam necessários estudos de maior amostragem, e com grupo controle, para elucidar essas questões.

Observa-se uma variabilidade na razão homem:mulher nos diversos estudos nacionais e internacionais, prevalecendo sempre o sexo masculino. O nosso dado (1,6:1) se assemelha às demais amostras. O único estudo que demonstrou razão de 1:1 foi feito por Lima et al em 1998, sem definir ao certo o motivo desse achado.

Para a comparação de grupos entre as formas iniciais, seria necessária uma amostra maior de pacientes para fortalecer seu valor estatístico, visto que na nossa amostra somente seis pacientes (9,8%) apresentaram a forma bulbar versus 43 pacientes com a forma espinhal (70,5%).

Ao se comparar a idade ao início dos sintomas (até 55 anos versus > 55 anos) foi observada diferença significativa entre a idade atual ($p < 0,001$), o que já era esperado, e em relação à fluência verbal ($p = 0,025$), sugerindo que os pacientes que tiveram início da doença antes de 55 anos obtiveram melhores resultados na fluência verbal do que o outro grupo. Esse dado deve ser interpretado com cautela, visto que há diferença entre o número de amostras

em cada grupo, além de não ter sido feita comparação com controles, pareados em termos de escolaridade.

A prevalência de depressão e ansiedade na ELA é variável e dependente da metodologia utilizada. Os dados encontrados neste trabalho (32,8% de pacientes com depressão e 29,5% de pacientes com ansiedade) encontram-se dentro da variabilidade dos demais estudos (KURT *et al.*, 2007; ATASSI *et al.*, 2011).

A presença de depressão e/ou ansiedade não foi associada à duração da doença, sexo, forma inicial, pontuação na escala funcional ou na pontuação nos testes cognitivos neste trabalho.

Entretanto, vale ressaltar a controvérsia em relação aos achados dos demais estudos que abordaram esse tema (ATASSI *et al.*, 2011; SWAIN *et al.*, 2012).

Na análise de comparação de grupos houve diferença em relação à depressão e a pontuação na escala de ansiedade e vice versa ($p < 0,001$ e $p = 0,001$ respectivamente), sugerindo que os pacientes deprimidos apresentaram mais ansiedade do que os pacientes não deprimidos e vice versa. A correlação positiva entre depressão e ansiedade ($p < 0,001$) também corroborou esse achado.

Por serem prevalentes (KURT *et al.*, 2007) e trazerem prejuízo à qualidade de vida (LOU *et al.*, 2003; KLUBER *et al.*, 2005; PIZZIMENTI *et al.*, 2013), os sintomas neuropsiquiátricos devem ser sempre suspeitados e investigados durante o acompanhamento clínico dos pacientes.

Escalas mais adequadas devem ser feitas para evitar o risco de viés secundário à incapacidade funcional.

Os antidepressivos são utilizados em mais da metade dos pacientes (54,1%), não só para tratamento de depressão, que ocorreu em 32,8% dos casos, como também para manejo dos sintomas secundários à doença (sialorreia, afeto pseudobulbar, dor e insônia). Não foi especificado no protocolo a indicação de cada medicamento utilizado, não sendo possível definir os percentuais de uso para cada tipo de complicação secundária à doença.

Muitos pacientes não conseguiram completar todos os testes cognitivos devido à disfunção motora dos membros superiores e/ou da fala. Outros recusaram a realização do mesmo devido a cansaço ou à restrição quanto ao tempo de aplicação.

Apesar da pequena amostra de casos nos testes de MEEM e MoCA (dezessete e quatorze pacientes, respectivamente), podemos verificar que os domínios cognitivos alterados foram heterogêneos (orientação no espaço, orientação visuoespacial, função executiva, nomeação, atenção, linguagem, abstração e memória); e esse achado é corroborado pela meta-análise publicada em 2010 (RAAPHORST *et al.*, 2010).

Ao se avaliar o teste de fluência verbal isoladamente (N=35), foi evidenciada alteração em 42,8% da amostra, o que é semelhante ao estudo de RINGHOLZ *et al.*, 2005, que encontrou cerca de 50% de algum tipo de alteração cognitiva nos portadores de ELA. Não foi avaliado nesse trabalho o percentual total de anormalidade nos três testes (MoCA, fluência e MEEM), que poderia ser mais próximo ou até maior do que o estudo de RINGHOLZ *et al.*, 2005.

Consideramos interessante a correlação positiva entre fluência verbal e o MEEM, visto que o primeiro é um teste utilizado para avaliação de função executiva, o que não é feito no último.

A pontuação nos testes cognitivos não teve relação com a presença de depressão e ansiedade, o que geralmente é visto em outras condições clínicas. Esse dado pode sugerir que, na ELA, as alterações cognitivas e as manifestações comportamentais (ansiedade e depressão) se devem a mecanismos neurobiológicos distintos.

Como ainda não há dados normativos para o teste de reconhecimento de emoções, não podemos afirmar com segurança quais pacientes apresentaram alterações, entretanto, se considerarmos o valor normativo de até 20% de erro (BERTOUX *et al.*, 2014), o teste foi alterado em 60% da amostra. Alterações no teste de reconhecimento de emoções também foram encontradas por outros pesquisadores (SCHMOLCK *et al.*, 2007; GIRARDI *et al.*, 2011), e sua importância tem aumentado nos últimos anos, com o objetivo

de definir o real comprometimento da cognição sócio-emocional nos pacientes com ELA.

Para a análise de alterações cognitivas, consideramos que seria importante uma amostragem maior. Outro dado importante seria a comparação com um grupo controle, pareado com em termos de idade e de escolaridade, o que não foi feito neste estudo. As escalas utilizadas também não são perfeitamente adaptadas ao paciente com ELA, devido à interferência da disfunção motora e da fala, que prejudicaria o desempenho no teste de alguns dos pacientes. Por esses motivos, os dados cognitivos aqui apresentados devem ser interpretados com cautela e sob um prisma essencialmente descritivo.

Esse foi o primeiro passo de um estudo mais amplo, que tem como objetivo analisar de forma longitudinal os portadores de ELA. Pretendemos aprofundar a avaliação neuropsicológica dos pacientes e sua relação com parâmetros moleculares e de neuroimagem, comparando-os com um grupo de indivíduos controles e com portadores de variante comportamental de DFT. A análise longitudinal dos casos também está sendo feita para futuras associações entre parâmetros clínicos e moleculares.

7. CONCLUSÃO

Os perfis demográfico e clínico da presente amostra se assemelham, de forma geral, ao de outras séries nacionais e internacionais.

O encontro de correlação positiva entre ansiedade e depressão nos pacientes com ELA também foi corroborado por outros estudos.

O conhecimento do perfil dos pacientes é o primeiro passo para a definição de prioridades assistenciais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAMS *et al.* Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Neuropsychologia** 2000; 38: 734–47.
- ALMEIDA SILVA *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Brazil : multidisciplinary and prospective evaluation of 51 patients (Abstr). **Arq Neuropsiquiatr**, 1998;56(Supl 1):342-343.
- ATASSI *et al.* Depression in amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotroph Lateral Scler.** 2011; 12(2): 109–112
- AZZOUZ *et al.* VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model. **Nature.** 2004; 429(6990):413-417.
- BEDLACK *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: current practice and future treatments. **Current Opinion in Neurology** 2010; 23(5):524-9.
- BELEZA-MEIRELES *et al.* Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. **Amyotroph Lateral Scler** 2009; 10:1-14.
- BERTOLUCCI *et al.* [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. **Arq Neuropsiquiatr.** 1994; 52(1):1-7
- BERTOUX *et al.* How preserved is emotion recognition in Alzheimer disease compared with behavioral variant frontotemporal dementia. **Alzheimer Dis Assoc Disord.** Mar, 2014. [Epub ahead of print]
- BETTINI *et al.* Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in an HMO of Buenos Aires, Argentina. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, 2013; Early Online: 1–6

BLOTTNER *et al.* Neurotrophin and regeneration in vivo. **Acta Anat.**, 1994; 150: 235-245

BOILLEE *et al.* Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. **Science** 2006; 312, 1389–1392

BORASIO *et al.* A placebo-controlled trial of insulin-like growth factor-I in amyotrophic lateral sclerosis. European ALS/IGF-I Study Group. **Neurology**. 1998; 51(2):583.

BOTEGA *et al.* Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev. Saúde Pública**. 1995; 29(5) :359-363

BOXER *et al.* Frontotemporal degeneration, the next therapeutic frontier: molecules and animal models for frontotemporal degeneration drug development. **Alzheimer's & Dementia**. 2013; 9:176–188

BROOKS *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.

BRUCKI *et al.* [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**. 2003; 61(3B):777-81.

BUCHELI *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: analysis of ALS cases in a predominantly admixed population of Ecuador. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener**. 2014; 15(1-2):106-13

BYRNE *et al.* Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. **Lancet Neurology** 2012; 11:232-40

CARVALHO *et al.* Eletrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Review. **Clinical Neurophysiology**. 2008; 119:497-503.

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

CHIÒ *et al.* Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. **Neuroepidemiology** 2013; 41:118–130

CLUSKEY *et al.* Mechanisms of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. **J Clin Pathol: Mol Pathol** 2001; 54:386-92.

CORCIA *et al.* Molecular imaging of microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis. **PLoS One**. 2012; 7(12):e52941.

COSTA *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (northeastern Brazil). **Arq Neuropsiquiatr**. 1999; 57(3-B): 761-774

COSTA *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

COSTA *et al.* Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. **Arch Neurol**. 2012; 69(11):1410.

DA SILVA *et al.* Fatores Neurotróficos: estrutura, funções e aplicações clínicas. **Atual. Neuroc.**, 1995; 1:1-19

DIETRICH-NETO *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. **Arq. Neuro-Psiquiatr**. 2000; 58(3-A):607-615

EISEN *et al.* Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. **Muscle Nerve** 1993; 16:27-32

ELAMIN *et al.* Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. **Neurology** 2011; 76:1263–69.

FALCÃO *et al.* Manual de Neurologia. 1ª edição, 2010. Editora Roca

FERENTINOS *et al.* Prevalence of major depression in ALS: Comparison of a semi-structured interview and four self-report measures. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**. 2011; 12: 297–302

FUNKIEWIEZ *et al.* The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. **Neuropsychology**. 2012; 26(1):81-90.

GIRARDI *et al.* Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. **Neuropsychology**. 2011; 25: 53–65.

GOLDSTEIN *et al.* Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. **Lancet Neurol** 2013; 12:368–80.

GOMES *et al.* Envelhecimento e o aumento das doenças abiotróficas: epidemiologia das doenças (crônicas) das células do corno anterior da medula. **Arq Bras Med**. 1991; 65(6): 589-594

GORDON *et al.* The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of neuropsychological test performance. **Amyotroph Lateral Scler** 2011; 12:372–78.

GUEDES *et al.* Cross-cultural adaptation and validation of ALS Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. **Arq Neuropsiquiatr** 2010; 68(1):44-47

HAIDET-PHILLIPS *et al.* Astrocytes from familial and sporadic ALS patients are toxic to motor neurons. **Nat. Biotechnol.** 2011; 29:824–828

HENKEL *et al.* Microglia in ALS: the good, the bad, and the resting. **J NeuroimmunePharmacol.** 2009; 4:389–398

KARSARSKIS *et al.* Management of ALS. **Neurology** 1996; 47(Suppl 2):S118-S120.

KIERNAN, *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Lancet.** 2011; 377:942-55

KUBLER *et al.* Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Neurorehabil Neural Repair.** 2005; 19:182–93.

KURT *et al.* Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. **CNS Drugs.** 2007; 21(4):279-91.

LAI *et al.* Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS. A placebo-controlled study. The North America ALS/IGF-I Study Group. **Neurology.** 1997; 49(6):1621-30

LAMBRECHTS *et al.* VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. **Nat Genet.** 2003; 34(4):383-94.

LILLO *et al.* Grey and white matter changes across the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. **PLOS ONE.** 2012; 7(8):1-10

LIMA *et al.* Clinical attention and assistance profile of patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr** 2011; 69(2-A):170-175

LIMA *et al.* Epidemiological aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Rio de Janeiro city. **Rev bras Neurol.** 1983; 19(3):75-78

LIMA *et al.* Epidemiologic study of patients with amyotrophic lateral amyotrophic (Abstr). **Arq Neuropsiquiatr**, 1998; 56(Supl 1):344.

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

LOGROSCINO *et al.* Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2010; 81(4): 385–390

LOMEN-HOERTH *et al.* Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? **Neurology**. 2003; 60:1094-1097

LOU *et al.* Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. **Neurology**. 2003; 60:122–3.

LOUREIRO *et al.* Clinical aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Rio de Janeiro/Brazil. **Journal of Neurological Sciences**. 2012; 316(1):61-66

MARAGAKIS *et al.* Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. **UptoDate**. Last updated: Out 23, 2012

MATOS *et al.* Mortality rates due to amyotrophic lateral sclerosis in São Paulo City from 2002 to 2006. **Arq. Neuro-Psiquiatr**. 2011; 69(6):861-866

MCCLUSKEY *et al.* Familial amyotrophic lateral sclerosis. **UptoDate**. Last updated: Dez 18, 2012

MEMORIA *et al.* Brief screening for mild cognitive impairment: validation of brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment. **Int J Geriatr Psychiatry**. 2013; 28(1):34-40.

MILLER *et al.* A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rhCNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. rhCNTF ALS Study Group. **Ann Neurol**. 1996; 39(2):256.

MILLER *et al.* Practice Parameter Update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology** 2009; 73: 1218-26.

MITCHELL *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet** 2007; 369:2031-41.

MITSUMOTO *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. In: **Contemporary Neurology Series**, 1998; 49:47-64

MORAES *et al.* Incidence rate of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Sao Paulo city, Brazil, 1991-1997. **Arq Neuropsiquiatr**, 1998; 56(Supl 1):343.

No authors listed. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). **Neurology**. 1999; 52(7):1427-33

OLIVEIRA *et al.* Esclerose Lateral Amiotrófica: sua manifestação no Brasil. **Revista Neurociências**. 2006; 14(Supl 2)

PAVAN *et al.* Validation of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-40) Scale in the Portuguese Language. **Arq Neuropsiquiatr** 2010; 68(1):48-51

PHILIPS *et al.* Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. **Lancet Neurol** 2011; 10:253–263.

PIZZIMENTI *et al.* Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. **Functional Neurology** 2013; 28(2):115-119

QUADROS *et al.* ELA. <www.abrela.org.br> Acesso em: 08/02/2015

RAAPHORST *et al.* The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. **Amyotroph Lateral Scler** 2010; 11:27–37.

RABKIN *et al.* Depression and wish to die in a multicenter cohort of ALS patients. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.** 2014; 8:1-9.

RICHARDSON *et al.* Neurotrophic factors in regeneration. **Curr. Op. Neurob.** 1991; 1:401-406.

RINGHOLZ *et al.* Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. **Neurology.** 2005; 65(4):586-90

ROWLAND *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis. **The New England Journal of Medicine** 2001; 344(22):1688-1700.

SCHMOLCK *et al.* Rating the approachability of faces in ALS. **Neurology** 2007; 69:2232–35

SEELAAR *et al.* Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2011; 82:476-486.

SHOESMITH *et al.* Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2007; 78(6):629.

STORKEBAUM *et al.* Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. **Nat Neurosci.** 2005; 8(1):85.

SWAIN *et al.* The relationship between depressive symptoms, disease state, and cognition in amyotrophic lateral sclerosis. **Frontiers in Psychology.** 2012; 3(542):1-10

VÁZQUEZ *et al.* Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. **Neuroepidemiology**. 2008; 30(2):105-11.

VUCIC *et al.* Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. **Trends of Neurosciences**. 2014; 37(8):433-442

WERNECK *et al.* A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr**. 2007; 65(2A):189-195

WORMS. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. **Journal of the Neurological Sciences**, 2001; 191:3–9

YAMANAKA *et al.* Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. **Nat. Neurosci**. 2008; 11:251–253

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurológica degenerativa que acomete os neurônios motores, responsáveis pela inervação dos músculos do corpo. A morte gradual destes neurônios promove um quadro de fraqueza da musculatura afetada, levando aos sintomas característicos da doença.

O objetivo da pesquisa é conhecer o perfil dos pacientes com ELA no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) e no Hospital Júlia Kubitscheck (HJK/FHEMIG) e comparar os dados obtidos com outros estudos nacionais e internacionais. Além disso, pretende-se analisar a evolução clínica da doença por meio de exames clínicos e questionários específicos, além de investigar a evolução das variáveis moleculares (polimorfismos genéticos e biomarcadores) por meio da coleta de sangue.

A justificativa para realização da pesquisa é avaliar possíveis associações causais na busca pela causa da doença, além de buscar melhorar a abordagem e tratamento dos pacientes.

Os pacientes serão acompanhados em etapas ao longo de 24 meses (2 anos): mês 0 (primeira avaliação), mês 6 (após seis meses de acompanhamento) e mês 12 (após 01 ano) e mês 24 (após 02 anos) com objetivo de avaliar os parâmetros clínicos e moleculares da doença.

As informações serão adquiridas através da leitura dos prontuários, exame clínico de rotina e por meio de protocolos específicos que tem como objetivo avaliar a cognição, capacidade funcional, qualidade de vida e sintomas ansiosos e depressivos associados à doença.

A coleta de sangue (amostra de cerca de 5ml) será realizada por um profissional experiente e sua análise será realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) localizado na Faculdade de Medicina da UFMG.

Os protocolos que serão aplicados não trazem riscos para o paciente. A desvantagem é que podem ser demorados e exigir paciência e concentração.

A coleta de sangue pode gerar dor e hematoma transitórios locais. Esse risco será minimizado por cuidados na punção, a qual será feita por um coletor experiente.

A participação é voluntária, sendo possível desistir em qualquer momento, sem qualquer mudança ou prejuízo no atendimento realizado de rotina no ambulatório. Não haverá remuneração para os participantes.

Os dados coletados são sigilosos e serão utilizados somente para o projeto de pesquisa. Somente os pesquisadores terão acesso aos mesmos. Em caso de publicação científica e atividades didáticas, os nomes dos pacientes não serão divulgados.

Eu, _____
 compreendo as informações fornecidas acima, os objetivos e métodos a serem utilizados
 nesse projeto de pesquisa. Entendo que a participação é voluntária e desejo participar.
 Estou ciente de que posso desistir a qualquer momento sem consequências ou prejuízo ao
 meu atendimento neste ambulatório.

Em caso de dúvidas posso entrar em contato com:

Antônio Lúcio Teixeira Jr. Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM), sala 281,
 Faculdade de Medicina, UFMG. Avenida Professor Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, Belo
 Horizonte. Tel: (31) 3409-8073. Correio eletrônico: altextr@gmail.com

Laura de Godoy Rousseff Prado Tel.: (31)88918764

A Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG poderá ser contatada pelo telefone (31) 3409-
 4592 ou no endereço Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala
 2005 – Campus Pampulha – Belo Horizonte, MG, Brasil – CEP 31270-901.

PACIENTE	PESQUISADOR
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE E/OU RESPONSÁVEL LEGAL	
Nome do paciente: _____	
Registro: _____	Identidade: _____ Data nascimento: ____/____/____
Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem	Tel: (____) _____
Endereço: _____	
Nome do responsável legal: _____	
Identidade: _____	Data nascimento: ____/____/____
Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem	Tel: (____) _____
Endereço: _____	

ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

Data: ____/____/____

Nome: _____

Registro: _____ Tel contato: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Sexo: Masc Fem

Cor da pele: Branca Negra Parda/mulata Amarela

Naturalidade (cidade e estado onde nasceu): _____

Procedência (cidade onde mora): _____

Grau de escolaridade:

Analfabeto 1º Grau Incompleto 1º Grau Completo

2º Grau Incompleto 2º Grau Completo 3º Grau Incompleto

3º Grau Completo Pós-graduação

Quantos anos completos de estudos? _____

Ocupação atual: Trabalhando Afastado/Aposentado

Profissão (atual ou prévia): _____

Nível sócio-econômico (pelos critérios da ABIPEME)

Circule o número da coluna que indica o que você possui. Exemplo: se possui 1 carro, circule o número 4 na linha que corresponde a automóvel.

Itens de posse	Não tem	Quantidade possuída					
		1	2	3	4	5	6 e+
Automóvel	<input type="checkbox"/>	4	9	13	18	22	26
Televisor em cores	<input type="checkbox"/>	4	7	11	14	18	22
Banheiro	<input type="checkbox"/>	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	<input type="checkbox"/>	5	11	16	21	26	32
Rádio (excluindo o do carro)	<input type="checkbox"/>	2	3	5	6	8	9
Máquina de lavar roupa	<input type="checkbox"/>	8	8	8	8	8	8
Vídeo cassete	<input type="checkbox"/>	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	<input type="checkbox"/>	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou com freezer	<input type="checkbox"/>	7	7	7	7	7	7

Circule o grau de instrução do chefe da família, ou seja, da pessoa que traz renda para a família do paciente.

a) Instrução do chefe da família	ABIPEME
Analfabeto primário incompleto	0
primário completo ginasial incompleto	5
ginasial completo colegial incompleto	10
colegial completo superior incompleto	15
superior completo	21

Os limites de classificação ficaram assim definidos:

(ESSE CAMPO DEVE SER PREENCHIDO PELO MÉDICO)

Classes	critério ABIPEME
A -	89 e +
B -	59/88
C -	35/58
D -	20/34
E -	0/19

Praticava esporte? Não Sim

Se sim, qual esporte? _____ Por quantos anos? _____

Quantas horas por semana dedicava ao esporte? _____ horas

Prestou serviço militar? Não Sim Se sim, por quantos anos? _____

Contato com herbicida, produtos tóxicos? Não Sim Qual? _____

Traumas / choque elétrico prévios? Não Sim

Fuma/ já fumou? Não Sim

Se sim, por quantos anos? _____ Quantos cigarros por dia? _____

Ingere ou já ingeriu bebida alcoólica frequentemente? Não Sim

Se sim, por quantos anos? _____ Quantas doses por dia? _____

História familiar de ELA? Não Sim

Se sim, quem? Mãe Pai Irmãos Outro: _____

Possui outras doenças? Não Sim

Se sim, quais: _____

Usa medicamentos? Não Sim

Se sim, quais? _____

Data (ano) do início dos sintomas: _____

Idade ao início dos sintomas: _____

Idade ao diagnóstico: _____

O primeiro sintoma iniciou em:

membro superior (braço)	<input type="checkbox"/>	membro inferior (perna)	<input type="checkbox"/>
dificuldade para falar	<input type="checkbox"/>	dificuldade para engolir	<input type="checkbox"/>
falta de ar	<input type="checkbox"/>	Outro: _____	<input type="checkbox"/>

O segundo sintoma iniciou em:

membro superior (braço)	<input type="checkbox"/>	membro inferior (perna)	<input type="checkbox"/>
dificuldade de fala	<input type="checkbox"/>	dificuldade para engolir	<input type="checkbox"/>
falta de ar	<input type="checkbox"/>	Outro: _____	<input type="checkbox"/>

Espirometria:

Data: _____ CV: _____ CIM: _____ Peak Flow E: _____ A: _____

Usa Ambu? Sim Não

Usa ventilação não invasiva (BIPAP)? Sim Não

Se Sim: Noturna (8h) de 8 – 20h mais de 20h

Possui Traqueostomia (TQT) ? Sim Não

Se Sim, ela foi realizada: Durante internação hospitalar
 Eletiva/programada

Se Sim, há quanto tempo possui TQT? _____

Gastrostomia presente? Sim Não

Se Sim, ela foi realizada: Durante internação hospitalar
 Eletiva/programada

Se Sim, há quanto tempo possui gastrostomia? _____

Em uso de Riluzol? Sim Não

Se sim, há quanto tempo? _____

ANEXO

Escala de Ansiedade e Depressão para Hospital Geral (HAD)

d
o
b
r
a
r

ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO - HAD*


Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na *última semana*. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- A Eu me sinto tenso ou contraído:
 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Nunca
-
- D Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
 1 () Não tanto quanto antes
 2 () Só um pouco
 3 () Já não sinto mais prazer em nada
- A Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
 3 () Sim, e de um jeito muito forte
 2 () Sim, mas não tão forte
 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
 0 () Não sinto nada disso
-
- D Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
 0 () Do mesmo jeito que antes
 1 () Atualmente um pouco menos
 2 () Atualmente bem menos
 3 () Não consigo mais
- A Estou com a cabeça cheia de preocupações:
 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Raramente
- D Eu me sinto alegre:
 3 () Nunca
 2 () Poucas vezes
 1 () Muitas vezes
 0 () A maior parte do tempo
-
- A Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
 0 () Sim, quase sempre
 1 () Muitas vezes
 2 () Poucas vezes
 3 () Nunca
- D Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
 3 () Quase sempre
 2 () Muitas vezes
 1 () De vez em quando
 0 () Nunca
- A Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
 0 () Nunca
 1 () De vez em quando
 2 () Muitas vezes
 3 () Quase sempre

- D Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
 3 () Completamente
 2 () Não estou mais me cuidando como eu deveria
 1 () Talvez não tanto quanto antes
 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes
- A
 3 Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
 2 () Sim, demais
 1 () Bastante
 0 () Um pouco
 0 () Não me sinto assim
- D
 0 Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
 1 () Do mesmo jeito que antes
 2 () Um pouco menos do que antes
 3 () Bem menos do que antes
 3 () Quase nunca
- A
 3 De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
 2 () A quase todo momento
 1 () Várias vezes
 0 () De vez em quando
 0 () Não sinto isso
- D
 0 Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:
 1 () Quase sempre
 2 () Várias vezes
 3 () Poucas vezes
 3 () Quase nunca
- A — D —

Quadro 1 – Miniexame do estado mental (MEEM)

Orientação temporal (5 pontos)	Qual a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (5 pontos)	Em que local estamos?
	Que local é este aqui?
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Em que cidade nós estamos?
	Em que estado nós estamos?
Registro (3 pontos)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO
Atenção e cálculo (5 pontos)	Subtrair: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e caneta
REPETIR (1 ponto)	“Nem aqui, nem ali, nem lá”
Comando de estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido
Ler e executar (1 ponto)	Feche seus olhos
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção
	

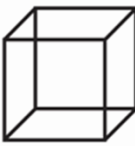
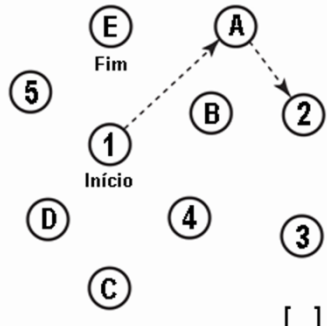

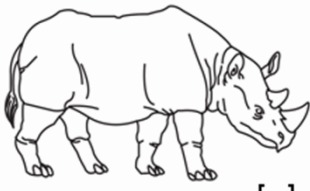
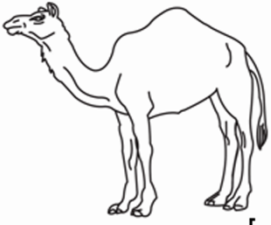
Fonte: Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto JH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3B):777-81.

ESCALA COGNITIVA DE MONTREAL (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
 Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
 Escolaridade: _____
 Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
 Data de avaliação: ____/____/____
 Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		 Copiar o cubo	Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)	Pontos																		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
		Contorno	Números	Ponteiros																		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
5																						
NOMEAÇÃO																						
																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
3																						
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Rosto</td> <td style="text-align: center;">Veludo</td> <td style="text-align: center;">Igreja</td> <td style="text-align: center;">Margarida</td> <td style="text-align: center;">Vermelho</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1ª tentativa</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2ª tentativa</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2ª tentativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sem Pontuação
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																	
1ª tentativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
2ª tentativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta	<input type="checkbox"/>	2 1 8 5 4																	
			O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta	<input type="checkbox"/>	7 4 2																	
2																						
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.																				
		<input type="checkbox"/>																				
F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B																						
1																						
		Subtração de 7 começando pelo 100																				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
		93	86	79																		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
		72	65	<input type="checkbox"/>																		
3																						
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.	<input type="checkbox"/>	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.	<input type="checkbox"/>																	
2																						
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).																				
		<input type="checkbox"/>																				
(N ≥ 11 palavras)																						
1																						
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta	<input type="checkbox"/>	trem - bicicleta	<input type="checkbox"/>																	
			<input type="checkbox"/>	relógio - régua	<input type="checkbox"/>																	
2																						
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja																	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
		Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS																		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
OPCIONAL		Pista de categoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
		Pista de múltipla escolha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
5																						
ORIENTAÇÃO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
		Dia do mês	Mês	Ano	Dia da semana																	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
		Lugar	<input type="checkbox"/>	Cidade	<input type="checkbox"/>																	
6																						

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
 Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento
 Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

(UNIFESP-SP 2007)

TOTAL
 Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade **30**

ESCALA FUNCIONAL (ALS Functional Rating Scale – Revised/ALSFRS-R)

OBS: Deve ser preenchido pelo médico

1 - Fala

Processo da fala normal	4
Distúrbio da fala detectável	3
Compreensível com repetição	2
Fala combinada com comunicação não-vocal	1
Perda da utilidade da fala	0

2 - Salivação

Normal	4
Insignificante, mas notável o excesso de saliva na boca podendo ter babas noturnas	3
Excesso de saliva moderada, podendo ter mínimas babas	2
Excesso acentuado de saliva com alguma baba	1
Baba acentuada exigindo constante uso de babador ou lenço para boca	0

3 - Deglutição

Normal	4
Problemas precoces para comer, engasgos ocasionais	3
Alteração na consistência da dieta	2
Necessidade de suplemento alimentar pastoso	1
Nada pela boca, exclusivamente parenteral ou enteral	0

4 - Escrita

Normal	4
Lentificada ou descuidada, todas as palavras são legíveis	3
Nem todas as palavras são legíveis	2
Capaz de segurar a caneta, mas incapaz de escrever	1
Não é capaz de segurar a caneta	0

5 - Manipulação de alimentos e utensílios (Indivíduos sem gastrostomia)

Normal	4
Um pouco lento e desajeitado, mas não necessita de ajuda	3
Pode cortar o alimento embora lento e desajeitado; necessita de alguma ajuda	2
Alimentos cortados por outra pessoa, mas alimenta-se sozinho lentamente	1
Precisa ser alimentado	0

(Indivíduos com gastrostomia)

Normal	4
Desajeitado, mas capaz de desempenhar todas as manipulações	3
Alguma ajuda necessária com tampas e fechos	2
Oferece assistência mínima ao cuidador	1
Incapaz de executar qualquer aspecto da tarefa	0

6 - Vestuário e Higiene

Normal	4
Independente de auto-cuidado com diminuição do rendimento do esforço	3
Assistência intermitente ou substituição dos métodos	2
Necessita do cuidador para auto-cuidado	1
Dependência total	0

7 - Virar na cama e ajustar a roupa de cama

Normal	4
Um pouco lento ou desajeitado, não necessita de ajuda	3
Pode virar sozinho ou ajustar o lençol com grande dificuldade	2
Tem iniciativa, não consegue virar ou ajustar o lençol sozinho	1
Incapaz	0

8 - Andar

Normal	4
Deambulação precoce dificultada	3
Passeios com assistência	2
Movimento funcional não-deambulatório somente	1
Não apresenta movimentação voluntária das pernas	0

9 - Subir escadas

Normal	4
Lentidão	3
Ligeiro desequilíbrio ou fadiga	2
Necessita de assistência	1
Não realiza	0

10 - Dispneia

Nenhuma	4
Ocorre quando caminha	3
Ocorre quando come, toma banho e se veste	2
Ocorre no repouso, ou sentado ou deitado	1
Dificuldade significativa, considerando suporte mecânico	0

11 - Ortopnéia

Nenhuma	4
Alguma dificuldade de dormir, falta de ar, não se utiliza rotineiramente mais que 2 travesseiros	3
Necessita de travesseiros extras para dormir (mais que 2)	2
Pode dormir somente sentado	1
Não consegue dormir	0

12 - Insuficiência respiratória

Nenhuma	4
Uso intermitente do BIPAP	3
Uso contínuo do BIPAP à noite	2
Uso contínuo do BIPAP durante o dia e a noite	1
Ventilação mecânica invasiva por intubação	0

TOTAL: _____/48

ANEXO 2

TABELAS REFERENTES AOS PARÂMETROS CLÍNICOS DOS PACIENTES PORTADORES DE ELA FAMILIAR (N=7)

ELA FAMILIAR	MÉDIA (DP ±)	MEDIANA	MÍNIMO	MAXIMO
IDADE AO INÍCIO DOS SINTOMAS*	42,7 (4,4)	40	38	49
IDADE AO DIAGNÓSTICO*	44,5 (4,1)	47	39	50
IDADE À AVALIAÇÃO*	49,7 (3,9)	49	43	54
TEMPO DE EVOLUÇÃO*	7 (2,0)	8	4	9
TEMPO ATÉ O DIAGNÓSTICO*	1,8 (2,4)	1	0	7

DP ±: Desvio Padrão *Em anos

ELA FAMILIAR	1º SINTOMA		2º SINTOMA	
	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%
MEMBRO SUPERIOR	0	0	1	14,3
MEMBRO INFERIOR	5	71,4	3	42,85
DISPNEIA	0	0	0	0
DISARTRIA/DISFONIA	0	0	0	0
DISFAGIA	0	0	0	0
OUTROS	2	28,6	3	42,85
TOTAL	7	100	7	100

ANEXO 3**CARTAS DE APROVAÇÃO DO COEP DO HC/UFMG E DO HJK/FHEMIG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE -19599813.0.0000.5149

Interessado(a): Prof. Antônio Lucio Teixeira Junior
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 11 de dezembro de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo longitudinal de parâmetros clínicos e moleculares na esclerose lateral amiotrófica**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

PARECER Nº.002B/2014**Data:** 31/03/2014**Registro CEP/FHEMIG:** 002B/2014 (este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).**Instituição Proponente****Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.****CAAE:** 19599813.0.0000.5149**Pesquisador responsável:****Antônio Lúcio Teixeira Júnior.****Instituição Coparticipante****Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG.****Hospital Júlia Kubitscheck – HJK.****DECISÃO:**

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FHEMIG) aprovou em 31 de março de 2014 o projeto de pesquisa intitulado: “Estudo longitudinal de parâmetros clínicos e moleculares na Esclerose Lateral Amiotrófica” e novo TCLE com todas as correções solicitadas.



Vanderson Assis Romualdo
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa / FHEMIG

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

SIPRO: 777512014-5

043 Prado, Laura de Godoy Rousseff.
Perfil clínico de pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica
acompanhados em centros de referência de Belo Horizonte, MG [manuscrito] /
Laura de Godoy Rousseff Prado. - 2015.

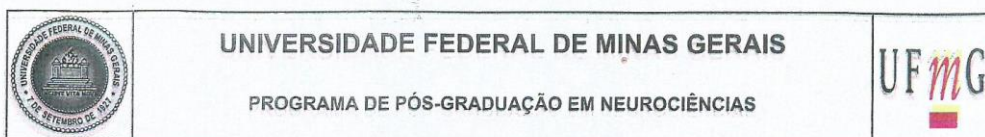
92 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Junior. Co-orientador: Leonardo Cruz de
Souza.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de
Ciências Biológicas.

1. Esclerose lateral amiotrófica - Aspectos clínicos - Belo Horizonte (MG) -
Teses. 2. Epidemiologia - Teses. 3. Depressão - Teses. 4. Ansiedade - Teses. 5.
Neurociências - Teses. I. Teixeira Junior, Antônio Lúcio. II. Souza, Leonardo
Cruz de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências
Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.81



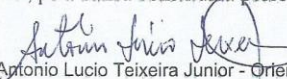
FOLHA DE APROVAÇÃO


**Perfil clínico de pacientes portadores de esclerose lateral
amiotrófica acompanhados em centros de referência de Belo
Horizonte, MG**

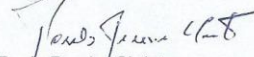
LAURA DE GODOY ROUSSEFF PRADO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 11 de março de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador
UFMG


Prof(a). Paulo Caramelli
UFMG


Prof(a). Paulo Pereira Christo
Santa Casa de BH

Belo Horizonte, 11 de março de 2015.