



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

MARLI PERNES DA SILVA LOUREIRO

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

RIO DE JANEIRO
2009

MARLI PERNES DA SILVA LOUREIRO

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. José Mauro Braz de Lima

RIO DE JANEIRO
2009

616.8
L892c Loureiro, Marli Pernes da Silva,
Contribuição para o estudo clínico-epidemiológico da
esclerose lateral amiotrófica. / Marli Pernes da Silva Loureiro
- Rio de Janeiro, 2009.

67 f.

Orientador: Prof. Dr. José Mauro Braz de Lima.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,
Mestrado em Neurologia, 2009.

1. Amyotrophic lateral sclerosis. 2. Epidemiology. 3.
Survival. I. Lima, José Mauro Braz de. II. Universidade
Federal do Estado do Rio de Janeiro. IV. Título.

MARLI PERNES DA SILVA LOUREIRO

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Mauro Braz de Lima
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Helcio Alvarenga
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais João e Maria da Luz (in Memoriam) dos quais sempre me orgulharei e que são meus exemplos de vida.

Ao Proni (in Memoriam) meu amigo e companheiro que sempre acreditou nos meus sonhos e vibrou pelas minhas vitórias.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelo dom de viver, pela força física, intelectual e espiritual, sem as quais eu não iria a lugar algum e por Ele ter colocado em meu caminho tantas pessoas maravilhosas que me ajudaram a realizar este sonho e concluir o trabalho.

Ao meu sobrinho Júnior pela ajuda nos dias de muito estresse.

Ao Cláudio Heitor Gress e Simone Zicari, amigos verdadeiros e presentes nesta jornada, pelo muito que me ajudaram na superação dos momentos difíceis que passei neste período.

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UNIRIO, Luiz Eduardo, meu anjo da guarda, toda a minha gratidão pelo apoio técnico na informática, nas tomadas de decisões nas horas certas e principalmente pela solidariedade. Você fez a diferença!

Ao meus amigos do Arquivo do Instituto de Neurologia, em especial as funcionárias Valéria e Terezinha pela paciência e solicitude.

As bibliotecárias do INDC/UFRJ, Núbia e Luzinete pela ajuda nas buscas bibliográficas.

Ao meu amigo e orientador, Prof. Dr. José Mauro Braz de Lima, um exemplo de determinação, otimismo e perseverança, e acima de tudo a dedicação a ELA. Sem você eu não começaria e nem chegaria aonde cheguei. Só tenho a agradecer por tudo que fez por mim.

À Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga, a quem muito respeito e admiro. Pessoa sensível, humana e grande educadora, um exemplo que todo ser humano precisa buscar, que é fazer aquilo que gosta; dessa forma tudo se supera.

Ao Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler, obrigada por tantos esclarecimentos, pelo respaldo e direcionamento na análise estatística deste trabalho.

Ao Prof. Licínio Esmeraldo da Silva da UFF, meus agradecimentos pelo apoio na análise estatística.

Por fim, não menos importantes, aos pacientes com ELA do INDC, que me deram ânimo para galgar novos caminhos em busca do entendimento desta doença e assim aliviar de alguma forma seus sofrimentos.

“O milagre não é realizarmos esse
trabalho, mas que sejamos felizes
fazendo-o”

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), doença de Charcot, considerada a mais importante do grupo das doenças do neurônio motor é uma enfermidade, crônico-degenerativa, progressiva, incomum, de causa desconhecida e inevitavelmente fatal. A incidência e prevalência são praticamente uniformes em todo mundo. Estudos epidemiológicos vêm sendo desenvolvidos com objetivo de estudar a sobrevida e as características clínicas e demográficas desta enfermidade.

OBJETIVO: Descrever e analisar o perfil clínico-epidemiológico da ELA esporádica na cidade do Rio de Janeiro.

METODOLOGIA: Estudo descritivo retrospectivo foi realizado a partir de casos consecutivos de ELA esporádica atendidos no setor de Doenças do Neurônio Motor (DNM/ELA) do INDC da UFRJ no período de 2000 a 2007. Todos os casos preencheram os critérios de El Escorial (revisado) de ELA definida. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS versão 14.0 e os dados foram sumarizados em médias, medianas e proporções.

RESULTADOS: Foram estudados 227 pacientes sendo 143 (63%) homens e 84 (37%) mulheres com razão de sexo (M:F) 1,7:1. A média da idade no início da doença foi de $53,6 \pm 12,1$, o tempo mediano de sobrevida global foi de 49 meses (IC 95%, 42,4-55,5). A cor ou raça branca foi predominante na amostra estudada (71,4%). As formas clássica e bulbar foram as mais comuns representando quase a totalidade do grupo (95,2%). Considerando os grupos de pacientes abaixo e acima de 50 anos foi observado diferença significativa quanto ao sexo e a forma clínica.

CONCLUSÕES: A distribuição das formas clínicas predominantes (clássica e bulbar), se mostra semelhante aos relatos da literatura com maior frequência na faixa etária de 50 a 70 anos, predominando no sexo masculino (1,7:1), e na cor ou raça branca. A forma bulbar foi mais frequente no sexo feminino e nas faixas etárias mais altas em relação à forma clássica. Comparando os grupos abaixo e acima de 50 anos, a forma clássica predominou sobre a bulbar. Maior concentração de pacientes da forma bulbar foi observada no grupo acima de 50 anos. O estudo da sobrevida demonstra variação quando analisamos as formas clássica e bulbar, confirmando que o tempo de sobrevida da forma bulbar é significativamente menor em relação a forma clássica, conforme demonstra a curva de Kaplan-Meier.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica. Epidemiologia. Sobrevida.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), also known as Charcot Disease, considered the most important form of motor neuron disease, is a fatal, progressive, neurodegenerative, rare ailment, with unknown specific causes. Its occurrence and predominance are practically identical around the world. Epidemiological studies have approached the medical and demographic characteristics as well as the outliving (survival) of this disease. **OBJECTIVES:** Describe and analyze sporadic ALS in its clinical and epidemiological profile in city of Rio de Janeiro. **METODOLOGY:** A retrospective, descriptive study was conducted from consecutive, sporadic ALS cases admitted at the Federal University of Rio de Janeiro (INDC/UFRJ) Motor Neuron Disease Center (MND/ALS) from 2000 to 2007. All occurrences matched El Escorial criteria for definite ALS. The statistic analysis was conducted with the use of SPSS 14.0 and the resulting data summarized as means, medians and proportions. **RESULTS:** Two hundred and twenty-seven patients were studied, one hundred and forty-three men (63%) and eighty-four women (37%), with sex ratio (M:F) 1,7:1. With an age average of $53,6 \pm 12,1$ at the primary stages of the disease, 49 months (95% CI: 42,4-55,5) was the average time of the global survival. Caucasian race was predominant in the studied sample (71,4%). Classical and bulbar form added up to almost all the group cases (95,2%). Major differences concerning gender and clinical conditions were seen when analyzing groups of patients under 50 and over 50. **CONCLUSIONS:** The separation of the predominant clinical types into classical and bulbar form was very similar to previous published studies, higher occurrence between the ages of 50 and 70, in the male gender (1,7:1), and within the Caucasian race. Bulbar form has a higher female occurrence and at an older age when compared to classical form. When comparing the under-50 groups to the over-50 ones classical form prevailed over bulbar form, with a higher occurrence of bulbar form in the over-50 groups. The survival graphic shows a much lower survival rate in bulbar form when compared to classical form, as seen in the Kaplan-Meier Survival Curves. The survival curve regarding age, gender and race does not show a considerable difference.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis. Epidemiology. Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Critérios de diagnóstico da ELA (LI et al., 1986)	26
Quadro 2	Classificação da ELA segundo os critérios de El Escorial (BROOKS, et al., 2000)	26
Quadro 3	Diagnóstico diferencial da ELA (BAEKAND; DESAI, 2007 apud PHUKAN; HARDIMAN, 2009)	27
Gráfico 1	Número de pacientes com ELA com início de atendimento no período de 2000 a 2007	43
Gráfico 2	Número geral de pacientes neurológicos com início de atendimento no período de 2000 a 2007	43
Gráfico 3	Sobrevida global	46
Gráfico 4	Sobrevida em relação ao sexo	47
Gráfico 5	Sobrevida em relação a faixa etária	48
Gráfico 6	Sobrevida em relação a cor ou raça	49
Gráfico 7	Sobrevida em relação as formas clínicas	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação clínica das doenças do neurônio motor (DONAGHY, 1999)	19
Tabela 2	Exames recomendados para investigação da ELA (LIMA, 2003 apud ANDERSEN et al., 2005, p. 923-924)	28
Tabela 3	Características demográficas, clínicas e epidemiológicas da ELA em estudos de séries	30
Tabela 4	Dados sócio-demográficos dos pacientes com ELA	39
Tabela 5	Distribuição dos pacientes com ELA com início de atendimento no período de 2000 a 2007	40
Tabela 6	Dados epidemiológicos dos pacientes com ELA	40
Tabela 7	Doenças pré-existentes nos pacientes com ELA	41
Tabela 8	Dados clínicos dos pacientes com ELA	41
Tabela 9	Distribuição do número de casos de ELA com início de atendimento no período de 2000 a 2007, correlacionando com o número total de atendimentos neurológicos	42
Tabela 10	Distribuição de acordo com a faixa etária e sexo	44
Tabela 11	Distribuição de acordo com o sexo, faixa etária e cor ou raça por formas clínicas	45
Tabela 12	Dados demográficos em relação a idade em relação a idade de 50 anos	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEP	Atrofia espinhal progressiva
AMP	Atrofia muscular progressiva
BMAA	Aminoácido beta-metilaminoalanina
BOAA	Aminoácido beta-oxalilamino-L-alanina
DNM	Doença do neurônio motor
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
ENMG	Eletroneuromiografia
ELP	Esclerose lateral primária
INDC	Instituto de Neurologia Deolindo Couto
MI	Membro inferior
NM	Neurônio motor
NMI	Neurônio motor inferior
NMS	Neurônio motor superior
PBP	Paralisia bulbar progressiva
RNM	Ressonância nuclear magnética
RL	Radicais livres
SOD	Superóxido dismutase
SOD1	Superóxido dismutase Cu-Zn
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
USA	<i>United States of America</i>
VAPB	<i>Vesicle-associated protein B</i>
WFN	<i>World Federation of Neurology</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1	HISTÓRICO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	17
3.2	A ELA NO CONTEXTO DAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR	18
3.3	ETIOPATOGENESE	21
3.3.1	Mecanismos genéticos	22
3.3.2	Estresse oxidativo	22
3.3.3	Neuroexcitotoxicidade	23
3.3.4	Fatores imunológicos e inflamatórios	23
3.3.5	Neurofilamento anormal	24
3.3.6	Fatores neurotróficos	24
3.4	CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	25
3.5	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	27
3.6	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	29
4	PACIENTES E MÉTODOS	34
4.1	TIPO DE ESTUDO	34
4.2	SELEÇÃO DE PACIENTES	34
4.3	DEFINIÇÃO DE CASOS	34
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
4.6	COLETA DE DADOS	36
4.7	CLASSIFICAÇÃO DA ELA ESPORÁDICA	36
4.8	EXAMES COMPLEMENTARES	36
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4.10	ASPECTOS ÉTICOS	37
5	RESULTADOS	38

6	DISCUSSÃO	51
7	CONCLUSÕES	55
	REFERÊNCIAS	57
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do INDC/UFRJ	67

1 INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica foi descrita por Charcot e Joffroy há 140 anos e pouco se acrescentou a obra destes grandes mestres franceses, sendo considerada ainda hoje, uma das mais intrigantes e peculiares doenças da Neurologia quanto ao entendimento de sua fisiopatogenia. É uma doença do sistema nervoso central, crônica, degenerativa, progressiva, incomum, de causa desconhecida e invariavelmente fatal, que acomete os neurônios motores (BORASIO; MILLER, 2001; ROWLAND; SHNEIDER, 2001), ocasionando a morte por falência respiratória (GIL et al., 2008). Alterações cognitivas ocorrem entre 20 a 50% e 3 a 5% desenvolvem demência geralmente do tipo frontotemporal (LIMA et al., 1988; LEIGH et al, 2003; LILLO; HODGES, 2009). É conhecida na literatura europeia como Doença de Charcot e nos EUA como Doença de Lou Gehrig (TALBOT, 2002).

A denominação Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) dada por Charcot em 1874 foi baseada em seus estudos anatomopatológicos (CHARCOT, 1874). O termo amiotrofia está relacionado a atrofia das fibras musculares denervadas pelo processo degenerativo que atinge as células do corno anterior da medula espinhal. Outros sinais desta doença são a fraqueza e a fasciculação. A denominação lateral relaciona-se a topografia das lesões no cordão medular onde trafegam fibras da via piramidal no tracto cortico espinhal lateral. O termo esclerose foi atribuído ao aspecto anatomopatológico da lesão deste tracto (ROWLAND; SHNEIDER, 2001).

As alterações anatomopatológicas incluem perda neuronal nas áreas motoras corticais no giro pré-central, nos núcleos motores de nervos cranianos, no tronco cerebral e no corno anterior da medula espinhal. Ocorre gliose e esclerose do trato piramidal (SILVA, 2006).

O diagnóstico é clínico, baseia-se em critérios com apoio em exames complementares e exige a exclusão de outras doenças de causa compressiva, imunológica, infecciosa, inflamatória e genética.

A ELA é a mais freqüente doença do neurônio motor predominando na faixa etária de 65 a 74 anos. Outras doenças deste grupo são a atrofia muscular progressiva (AMP), esclerose lateral primária (ELP) e a paralisia bulbar progressiva (PBP) (MURRAY; MITSUMOTO, 2008). Em torno de 80 a 90% dos casos são esporádicos e 5 a 10% de caráter familiar com transmissão autossômica dominante

(ANDERSON, 2003 apud WIJESEKERA; LEIGH, 2009, p. 207-208). Herança autossômica recessiva tem sido raramente relatada (YANG et al., 2001). Apresenta uma incidência de 0,84 a 2,4 por 100.000/ano e a prevalência de 2 por 100.000 habitantes, ambas consideradas mundialmente uniformes nesta enfermidade (MURRAY; MITSUMOTO, 2008). No entanto, a atenção da comunidade científica sobre a epidemiologia da ELA teve grande impulso nas décadas de 40 e 60, com a identificação de alta incidência desta enfermidade na Ilha de Guam e em ilhas do Pacífico Ocidental, incluindo os casos da península de Kii no Japão (PLATO et al., 2003; MATIAS-GUIU et al., 2007).

Embora de etiologia desconhecida existem várias hipóteses para a fisiopatologia da morte celular na ELA, como por exemplo: fator genético, estresse oxidativo, neuroexcitotoxicidade, autoimunidade, neurofilamento anormal, carência de fatores neurotróficos e fatores genéticos (SHAW, 2005).

O estudo da ELA no Rio de Janeiro vem sendo desenvolvido nos últimos 30 anos pela equipe multidisciplinar do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro (INDC/UFRJ). Considerando a curta sobrevida e a baixa incidência da doença estudos epidemiológicos tornam-se difíceis de serem desenvolvidos comprometendo a realização de uma casuística expressiva e consistente. Temos que considerar, ainda, a variedade não menos incomum de suas diferentes formas clínicas.

A autora participa do atendimento a pacientes com ELA no INDC desde 1988 onde acompanha uma coorte, cujas características demográficas e clínicas serão objeto do presente estudo visando mostrar um retrato da ELA na cidade do Rio de Janeiro e também expor algum produto recente de nossas observações clínicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever e analisar o perfil clínico-epidemiológico de uma casuística composta por 227 pacientes com ELA atendida entre os anos de 2000 a 2007 no Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a distribuição das formas clínicas.
- Comparar dados clínico-epidemiológicos dos grupos de pacientes abaixo e acima de 50 anos.
- Avaliar a sobrevida da doença de acordo com as formas clínicas, sexo, idade e raça.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Coube a Duchenne em 1849 e Aran em 1850 as descrições pioneiras de uma doença que pensavam ser muscular e a denominaram de atrofia muscular progressiva (AMP). Numa autópsia realizada em 1853, Cruveilhier observou atrofia nas raízes anteriores dos nervos espinhais e nos nervos motores dos membros em um paciente com o diagnóstico prévio de AMP (BONDUELLE, 1975). No mesmo ano Bell descreveu um caso de degeneração da medula espinhal em uma paciente com AMP. Duchenne em 1860 descreveu a PBP. Em 1869, Charcot e Joffroy fizeram o que é considerada a primeira clássica descrição da ELA no trabalho “*Deux cas d’atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epinière*”. Em 1870, Charcot reconheceu a relação entre a PBP e a ELA ao observar perda de neurônios no núcleo motor do bulbo (BONDUELLE 1975). Em 1874, Charcot introduziu o termo esclerose lateral amiotrófica (ELA) e devido a isto, a enfermidade recebeu o nome de Doença de Charcot. Brain e Walton (1969) criaram o termo Doença do Neurônio Motor (DNM) para denominar AMP, PBP e ELA (BRAIN; WALTON, 1969; ROWLAND, 2001).

Na Inglaterra o termo mais usado é Doença do Neurônio Motor (DNM), em outros países da Europa o termo esclerose lateral amiotrófica (ELA) é o mais utilizado, enquanto nos EUA é reconhecida como Doença de Lou Gerhig em homenagem ao jogador de baseball falecido com a doença em 1941.

No Brasil a primeira descrição coube ao Dr. Cypriano de Souza Freitas, Professor de Anatomia e Fisiologia Patológica da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, que no IV Congresso Médico Latino Americano na cidade do Rio de Janeiro em agosto de 1909 apresentou trabalho “Observações e comentários sobre um caso de ELA”.

O primeiro caso de ELA bulbar foi apresentado, em 1916, pelo Dr. Raul Moreira da Silva em sua tese intitulada “Mal de Charcot (A Respeito de Um Caso de Início Bulbar)” apresentada à Faculdade de Medicina de Porto Alegre/RS. Os estudos epidemiológicos aparecem na literatura médica nacional somente a partir da década de 1980. O primeiro estudo com o título “Aspectos epidemiológicos da esclerose lateral amiotrófica na cidade do Rio de Janeiro”, foi realizado em 1983,

pelo Prof. José Mauro Braz de Lima e outros. O estudo baseou-se nos dados do Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC/UFRJ), referentes a uma casuística composta de 136 pacientes com a Doença de Charcot, correspondentes a um período de 15 anos (1963 a 1977) (QUADROS, 2006).

3.2 A ELA NO CONTEXTO DAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR

As doenças do neurônio motor constituem um largo espectro de enfermidades que acometem os neurônios motores inferiores, superiores ou ambos. Diferente significado tem o termo DNM no singular, usado na sinonímia da ELA (ROWLAND, 1991; JACKSON; ROSENFELD, 2001). Zanotelli e outros (2004) relatam em seu estudo que as principais doenças do neurônio motor de início na vida adulta são: atrofia muscular progressiva (AMP), esclerose lateral primária (ELP), paralisia bulbar progressiva (PBP) e esclerose lateral amiotrófica (ELA). A denominação ELP é utilizada naqueles casos em que houver acometimento puro do neurônio motor superior (NMS). O termo AMP é empregado quando houver envolvimento isolado do neurônio motor inferior (NMI). O envolvimento combinado de lesão do NMS e NMI caracteriza o quadro de ELA. O termo PBP é empregado quando ocorre acometimento isolado ou predominante dos neurônios motores bulbares.

Existem diferentes critérios adotados, quanto a classificação destas doenças. Donaghy (1999) apresenta a classificação das doenças do neurônio motor correlacionando-as com a idade e fator genético. A neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução foi incluída pelo autor pela importância no diagnóstico diferencial da ELA.

Tabela 1: Classificação clínica das doenças do neurônio motor (DONAGHY, 1999)

Alterações	Idade de início	Hereditariedade
Envolvimento do NMI e NMS		
Esclerose lateral amiotrófica		
Esporádica	Adulto, idoso	
Familiar do adulto	Adulto	Autossômica dominante
Familiar juvenil	Infância	Autossômica recessiva
Envolvimento do neurônio motor inferior		
Neuronopatia motora hereditária proximal		
Forma infantil (Werdnig-Hoffmann)	Infantil	Autossômica recessiva
Forma crônica da infância (Doença de Kugelberg-Welander)	Infantil, Infância	Autossômica recessiva
Forma de início no adulto	Adulto	Autossômica recessiva Autossômica dominante
Paralisia bulbar hereditária		
Neuronopatia bulboespinal ligada ao cromossomo X (Doença de Kennedy)	Adulto, idoso	Recessiva ligada ao sexo
Com surdez (Brown-Violetta-Van Laere)	Infância, adulto	?
Sem surdez (Fazio-Londe)	Infância	Autossômica recessiva
Deficiência de Hexosaminidase	Infância, adulto	Autossômica recessiva
Neuropatia motora multifocal	Adulto, idoso	
Síndrome pós pólio	Idoso	
Síndrome pós irradiação	Adulto, idoso	
Amiotrofia monomérica ou atrofia muscular espinhal segmentar ou focal	Adulto	
Envolvimento do neurônio motor superior		
Esclerose lateral primária	Adulto, idoso	
Paraplegia espástica hereditária	Adulto, idoso	Autossômica recessiva
Neurolatirismo	Adulto	
Konzo	Adulto	

A classificação das formas clínicas da ELA esporádica ainda permanece com algumas divergências. Bonduelle (1975) sugere uma classificação com base anatomoclínica onde teríamos as seguintes formas mais comuns, de acordo com as manifestações iniciais.

a) **ELA Forma Clássica:** É a forma mais comum representando 70% a 80% dos casos. Os sinais clínicos proeminentes são de início assimétrico com fraqueza, atrofia e fasciculações, atingindo os membros superiores e em sua evolução os quatro membros. O comprometimento piramidal está presente no início ou no

transcorrer da doença. Posteriormente a musculatura bulbar e respiratória também são afetadas (ROCHA et al., 2005).

b) **ELA Forma Bulbar:** É a segunda forma mais comum representando 22% dos casos (GUBBAY et al., 1985). Caracteriza-se por disfagia ou disartria associada a atrofia e miofasciculação de língua, evoluindo com acometimento do membros superiores e inferiores. É considerada a forma de pior prognóstico (KÜHNLEIN et al., 2008).

c) **ELA Forma de Patrikios ou pseudopolineurítica:** Os membros inferiores são afetados inicialmente, em geral assimétrico, com paresia da dorso flexão do pé evoluindo com acometimento de todo o membro inferior (MI) e atingindo posteriormente o outro membro. As miofasciculações estão presentes e os sinais piramidais aparecem na fase mais tardia assim como o acometimento dos membros superiores e da síndrome bulbar. A evolução clínica nesta forma é mais lenta (CAPPELLARI; CIAMMOLA; SILANI, 2008).

Acompanhando a sugestão de Bonduelle (1975) de acordo com a classificação anatomoclínica e baseando-se nos sintomas iniciais da doença temos as seguintes formas clínicas menos comuns:

a) **Forma Diplégica (Vulpian Bernhardt ou *Flail Arm Syndrome*):** acometimento simétrico e proximal dos membros superiores. Em 23% dos pacientes pode existir somente comprometimento do NMI inicialmente, embora evoluam com alteração bulbar e do NMS (CZAPLINSKI et al., 2004; SAN-JUAN; CASTRO-MACÍAS; CÁRDENAS-HERNÁNDEZ, 2008).

b) **Forma de Mills:** caracteriza-se por hemiplegia, que se inicia em um dos membros evoluindo ipsilateralmente, de evolução bastante lenta permanecendo muitos anos envolvendo um só membro. Apresenta-se com sinais piramidais e amiotrofia moderada, no entanto, as fasciculações são pouco frequentes. A progressão ascendente é a mais comum (GASTAUT; BARTOLOMEI, 1994; RAJABALLY; HBAHBIH; ABBOTT, 2005).

c) **Forma Demencial:** caracteriza-se pelo início da doença com quadro demencial evoluindo posteriormente com sinais do primeiro e segundo neurônio. As alterações anátomo-patológicas revelam atrofia cortical, sobretudo da região pré-frontal (LIMA et al., 1988; LIMA et al., 1995; VERCELLETTO et al., 1999).

d) **Forma Respiratória:** caracteriza-se inicialmente por quadro de dificuldade respiratória devido a fraqueza dos músculos envolvidos na respiração (MURRAY, B.; MITSUMOTO, 2008).

Outra classificação sugerida por Kurland e Brody (1975) estão relacionadas aos três maiores tipos, que são:

a) Tipo esporádico etiologia desconhecida;

b) Tipo familiar de natureza hereditária na maioria autossômica dominante.

c) Tipo de Guam ou tipo das Ilhas do Pacífico Ocidental, incluindo os casos da Península de Kii no Japão, considerado semelhante à da Ilha de Guam frequentemente ligada à demência. Estão relacionados potencialmente a fatores ambientais neurotóxicos.

3.3 ETIOPATOGENESE

Embora de etiologia desconhecida a ELA vem sendo relacionada a alguns fatores de risco, tais como: excessiva atividade física, serviço militar, fumo, choque elétrico, exposição a pesticidas e metais pesados (MATÍAS-GUIU et al., 2008; MIGLIORE; COPPEDÈ, 2008).

Chio e outros (2009) verificaram em seu estudo um aumento significativo do risco de ELA entre os jogadores italianos de futebol profissional e não correlacionaram o mesmo fato aos ciclistas e jogadores de baseball.

Alguns autores consideram estas associações inconsistentes, identificando-as como fator precipitante e não causal (CHANCELLOR et al., 1993; MORAHAN et al., 2007; MATÍAS-GUIU et al., 2008).

É possível que a degeneração neuronal na ELA reflita uma situação multifatorial e seja uma complexa interação entre mecanismos genéticos e ambientais que podem, portanto não ser mutuamente exclusivos. (SHAW, 2005;

COZZOLINO; FERRI; CARRI, 2008). Algumas teorias na análise desta doença incluem:

3.3.1 Mecanismos genéticos

Mutações no gene da enzima superóxido dismutase (SOD) 1 são encontradas em 20% da ELA familiar (ELA1) e em 2% da ELA esporádica (ROSEN et al., 1993). A ação adversa da (SOD) 1 não resulta tanto da perda da função, mas, sobretudo do ganho tóxico da molécula mutante (BECKMAN et al., 1993). Outros exemplos de genes relacionados com a hereditariedade na ELA familiar são:

- O gene que codifica a enzima Alsina, responsável pela ELA 2 (localizado no cromossomo 2q33 (YANG et al., 2001).

- O gene da senataxina, responsável pela ELA 4 (localizado no cromossoma 9q34) (CHEN et al., 2004).

- O gene relacionadop a VAPB (*vesicle-associated protein B*), responsável pela ELA 8, localizado no cromossoma 20q13.3 (NISHIMURA et al., 2004).

Recentemente foi identificada alteração na proteína TDP-43 correlacionando-a com a ELA familiar e esporádica. O gene DTDP-43 que codifica a proteína de ativação transcricional de DNA (TDP-43) está localizado no cromossomo 1p36.2 (DICKSON; JOSEPHS; AMADOR-ORTIZ, 2007; MACKENZIE et al., 2007).

3.3.2 Estresse oxidativo

Um dos mecanismos propostos de morte neuronal na ELA é a acumulação de radicais livres causado por estresse oxidativo. Este mecanismo decorre do desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes resultando na indução de lesões celulares pelos radicais livres (RL) (PÔRTO, 2001). Normalmente os RL são neutralizados pelas enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase e por antioxidantes derivados de nutrientes como a vitaminas C e E, os carotenos, os flavonóides, o glutathione, o ácido úrico e a taurina (SARDESAI, 1995). O radical livre superóxido é uma das principais espécies reativas

de oxigênio (ERO) na célula (O_2^-). A enzima SOD tem 3 isoenzimas no homem, estando o Cu-ZnSOD1 presente no citoplasma da célula e cujo gene localiza-se no cromossoma 21q (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). É uma enzima antioxidante que catalisa a conversão do íon superóxido em peróxido de hidrogênio. A molécula de H_2O_2 é um potente oxidante que gera radicais livres, mas é normalmente inativada pela ação de enzimas anti-oxidantes. O íon superóxido pode ainda gerar peroxinitrito ($ONOO^-$) a partir do óxido nítrico, composto altamente tóxico, pois pode lesar a célula ao oxidar grupos sulfidril (BECKMAN et al., 2001).

3.3.3 Neuroexcitotoxicidade

A ELA tipo Guam com parkinsonismo e demência, tem sido relacionada a hábitos alimentares, no caso ao uso de uma semente derivada do vegetal “*Cycas circinalis*” que possui em sua composição o aminoácido com propriedade neurotóxica beta-metilamino-alanina (BMAA) (SPENCER; LUDOLPH; KISBY, 1993).

O latirismo que é uma doença crônica caracterizada por síndrome piramidal em membros inferiores por sua vez, está associado a ingestão da leguminosa “*Lathyrus sativus*” que contém o aminoácido beta-oxalilamino-L-alanina (BOAA). Estes aminoácidos atuam em receptores glutaminérgicos (SPENCER et al., 1986). A semelhança entre o mecanismo destas doenças sugere a hipótese da neurotoxicidade que foi associada a ELA esporádica.

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro de mamíferos e seu papel tóxico sobre as células nervosas tem suscitado inúmeros trabalhos no campo da pesquisa (MELDRUM; GARTHWAITE, 1990).

Sob certas condições, altas concentrações de glutamato podem se acumular na fenda sináptica e desencadear um mecanismo excitotóxico. O acúmulo de glutamato na fenda sináptica provoca um estímulo excessivo levando a despolarização celular pela entrada de íons de sódio e cálcio para dentro da célula através dos receptores NMDA e AMPA/Kainato, causando finalmente lesões nas células motoras (COURATIER et al., 1993).

3.3.4 Fatores imunológicos e inflamatórios

A ELA não é primariamente ocasionada por distúrbio auto-imune, porém infiltrados de linfócitos T e depósitos anormais de anticorpos IgG na medula espinhal e no córtex motor foram descritos em pacientes com esta enfermidade (ENGELHARDT; TAJTI; APPEL, 1993).

Há considerável evidência de que processos inflamatórios onde prevalece a presença de células microgliais, possam desempenhar uma função na patogenia da ELA (HALL; OOSTVEEN; GURNEY, 1998; ALMER et al., 2001).

3.3.5 Neurofilamento anormal

Os neurofilamentos são fundamentais para o transporte axonal e estão acumulados de maneira aberrante na ELA, considerada uma observação clássica na esclerose lateral amiotrófica (CARPENTER, 1968). A fosforilação dos neurofilamentos acontece de maneira anormal nesta doença e sua desorganização pode alterar o transporte axonal anterógrado. Yano e outros (1994) e Al-chalabi, Powell e Leigh (1995) relatam que doentes com mutação para o gene da SOD1 têm alterações nestas estruturas e que a estimulação dos receptores do glutamato causando fosforilação dos neurofilamentos através da proteinoquinase-2 produz excitotoxicidade alterando a estrutura dos mesmos.

3.3.6 Fatores neurotróficos

A diferenciação neuronal e a morte dos neurônios durante a embriogênese é regulada pelos fatores de crescimento e o mesmo acontece com estes neurônios no seu curso natural (HEMPSTEAD, 2004). Fator neurotrófico ciliar (CNTF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofinas 3 (NT-3) e 4 (NT-4), fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e fator de crescimento tipo insulina (IGF-1) são neurotrofinas que têm influência no desenvolvimento e sobrevivência dos neurônios além de exercerem papel protetor e restaurador das funções neuronais (MILONAS, 1998). De acordo com Corse e outros (1999) estas neurotrofinas funcionariam como

potentes protetores neuronais contra o glutamato e sua carência estaria relacionada a morte neuronal.

3.4 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Apesar dos avanços propedêuticos, o diagnóstico da ELA ainda está baseado nas evidências clínicas com auxílio do suporte neurofisiológico (WILBOURN, 1998). A eletroneuromiografia (ENMG) analisa a velocidade de condução elétrica e o estado das unidades motoras. O diagnóstico confirma-se quando há presença de denervação aguda e crônica em grupos musculares de três ou mais segmentos. Os potenciais sensitivos estão inalterados e há ausência de bloqueio de condução nos locais pesquisados. Na avaliação diagnóstica a ENMG assume grande importância ao demonstrar a presença do envolvimento do NMI em regiões clinicamente comprometidas ou não (CAPPELLARI et al., 1999; CARVALHO, BENTES, 2000).

Certas características clínicas como presença de distúrbios sensitivos, sinais extrapiramidais, anormalidades nos movimentos oculares, distúrbios autonômicos e do controle dos esfíncteres estão ausentes na doença. Trabalhos clássicos de patologia têm demonstrado que a população de células do núcleo de Onuf, onde se situam os neurônios motores dos esfíncteres anal e uretral, está preservada na ELA (BONDUELLE, 1975; MANNEN et al., 1982). A constatação destes distúrbios obriga a uma reconsideração do diagnóstico, sendo considerados critérios de exclusão (DAVENPORT et al., 1996).

Li e outros em 1986 propuseram critérios clínicos com apoio na ENMG para diagnóstico da ELA apresentados no quadro 1.

A presença de (critérios positivos):

- Sinais de disfunção do NMI (incluindo EMG em músculos clinicamente não afetados).
- Sinais de disfunção do NMS
- Progressão dos sinais e sintomas

A ausência de (critérios negativos):

- Sinais sensitivos
- Distúrbios esfíncterianos
- Distúrbios visuais
- Disautonomia
- Disfunção dos gânglios da base
- Demência tipo Alzheimer
- Síndromes que mimetizam a ELA

O diagnóstico é apoiado por:

- Fasciculações em uma ou mais regiões
- Alterações neurogênicas na EMG
- Condução motora e sensitiva normal
- Ausência de bloqueio da condução motora

Quadro 1: Critérios de diagnóstico da ELA (LI et al., 1986)

A necessidade de uniformizar critérios de diagnóstico, no entanto, surgiu com os ensaios terapêuticos multicêntricos motivando a criação do Critério de El Escorial, aprovado pela *World Federation of Neurology* (WFN) em 1990. Em 1998, um grupo de especialistas do Comitê de pesquisa em doenças do neurônio motor da WFN se reuniu na Virginia (USA), com o objetivo de rever os critérios de El Escorial a fim de buscar maior acurácia para o diagnóstico da ELA. Neste encontro foi reconhecida a importância das miofasciculações no diagnóstico clínico precoce (BROOKS et al., 2000). O Critério de El Escorial modificado classifica a ELA em quatro categorias de acordo com a presença de sinais do NMI e NMS, baseadas em quatro regiões: bulbar, cervical, torácica e lombossacral.

ELA definida

- Sinais do NMI e NMS em pelo menos 3 regiões

ELA provável

- Sinais de NMI e NMS em 2 regiões com sinais de NMS rostral aos sinais do NMI

ELA provável - com apoio laboratorial

- Sinais de NMS em 1 ou mais regiões e sinais de NMI definido por eletroneuromiografia no mínimo em 2 regiões

ELA possível

- Sinais do NMS e NMI juntos em 1 região
- Sinais do NMS em 2 ou mais regiões
- Sinais do NMS e NMI em 2 regiões com sinais NMS não rostral ao NMI

Quadro 2: Classificação da ELA segundo os critérios de El Escorial (BROOKS, et al., 2000)

Sinais do NMS: clonus, sinal de Babinski, ausência do reflexo cutâneo abdominal, hiperreflexia e hipertonia.

Sinais do NMI: atrofia, fraqueza, fasciculação e hiporreflexia.

3.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações clínicas da ELA no início da doença podem ocasionar alguma dificuldade no diagnóstico, o que não acontece no estágio mais avançado. Daí a importância de uma criteriosa avaliação clínica e laboratorial a fim de realizar com maior exatidão e brevidade um diagnóstico definitivo. A neuropatia motora pura com bloqueio de condução, a mielopatia espondilótica cervical, a doença de Kennedy são alguns dos diagnósticos diferenciais encontrados comumente na prática clínica (DAVENPOR et al., 1996; BROOKS, 1999; TRAYNOR et al., 2000; PRADAT; BRUNETEAU, 2006). O diagnóstico diferencial é bastante extenso e será apresentado no quadro 3.

Doenças do neurônio motor: esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, Doença de Kennedy e Doença de Hirayama.

Doenças neuro-musculares secundárias: mielopatia espondilótica cervical, malformação de Arnold-Chiari, siringomielia, siringobulbia, irradiação do sistema nervoso central e AVE.

Metabólica/tóxica: hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, intoxicação por metal pesado e latirismo.

Imunológicas/inflamatórias: neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, esclerose múltipla, miastenia gravis, miosite por corpos de inclusão, polimiosite e síndromes paraneoplásicas.

Hereditária: deficiência da hexosaminidase A e B, paraparesia espástica com amiotrofia, ataxia espinocerebelar, distrofia muscular óculo-faríngea e deficiência da maltase ácida.

Infeciosa: HIV, HTLV-1 e sífilis.

Outras desordens afetando o sistema nervoso central: degeneração corticobasal, demência com corpúsculos de Lewy, atrofia de múltiplos sistemas (paralisia supra nuclear progressiva) e Doença de Parkinson.

Doenças priônicas: Doença de Cruetzfeld-Jacob.

Quadro 3: Diagnóstico diferencial da ELA (BAEKAND; DESAI, 2007 apud PHUKAN; HARDIMAN, 2009)

Andersen e outros (2005) descrevem exames complementares obrigatórios e opcionais a serem indicados diante de pacientes com síndromes motoras que possam mimetizar a ELA. Alguns destes exames, como por exemplo, a ressonância nuclear magnética (RNM) de coluna cervical e cerebral, o estudo do LCR, exames laboratoriais (CPK, imunoeletroforese de proteínas, anticorpo anti GM1) e eletroneuromiografia são comumente requisitados para o diagnóstico diferencial

(WILBOURN, 1998; MEINEIGER, 1999; LIMA, 2003 apud ANDERSEN et al., 2005, p. 923-924).

Ross e outros (1998) incluem em seu estudo investigação de doenças relacionadas as glândulas tireóide e paratireóide visando o diagnóstico diferencial da ELA.

Tabela 2: Exames recomendados para investigação da ELA (LIMA, 2003 apud ANDERSEN et al., 2005, p. 923-924)

Teste		Obrigatório	Opcional
Sangue	Hemograma completo	X	
	VSH, PCR	X	
	TGO, TGP, GGT,	X	
	LDH	X	
	Vit B12 e ac fólico	X	
	Glicemia	X	
	CPK	X	
	Uréia e creatinina	X	
	Eletrólitos (Na, K, Cl, Ca, PO4)	X	
	Glicose	X	
	Eletroforese proteínas	X	
	Imunoeletroforese	X	
	ECA		X
	Lactato		X
	Hexominidase A e B		X
	Ac anti-GM1		X
	Anti-Hu, anti-MAG		X
	FAN, anti-DNA		X
	Anti-AChR, anti-MUSK		X
	Sorologias borrelia e HIV		X
HTLV			
Líquor	Contagem de células		X
	Proteínas, glicose, lactato		X
	Pesquisa de bandas oligoclonais de IgG		X
	Sorologias (Borrelia, HIV, HTLV)		X
	Anti-gangliosídeos		X
Urina	Chumbo, mercúrio, magnésio		X
	Imunoeletroforese		X
Neurofisiologia	Eletroneuromiografia	X	
	MUNE		X
	Estimulação magnética cortical		X
Radiologia	Rx tórax	X	
	RNM cerebral, coluna cervical, torácica e lombar	X	
	Espectroscopia cerebral		X
	Imagem tensão por difusão		X
	Mielografia		X

	Teste	Obrigatório	Opcional
Biópsia	Músculo		X
	Nervo		X
	Medula óssea		X
	Linfonodo		X

É consenso que os sintomas clínicos da esclerose lateral amiotrófica se manifestam quando a doença já esta se desenvolvendo por um longo período (MURRAY; MITSUMOTO, 2008). Nesse sentido, Wohlfart (1957) chama a atenção para este aspecto considerando que a fraqueza na ELA se apresenta quando já houve perda em torno de 30% dos neurônios motores.

A falta de um exame laboratorial específico ou de um marcador biológico demonstra a relevância do diagnóstico clínico (LIMA et al., 1988). O maior desafio é a realização de um diagnóstico precoce, quando as alterações clínicas são menos marcantes, para serem instituídas condutas terapêuticas e orientação clínica adequada com mais possibilidades de respostas efetivas (MITSUMOTO; RABKIN, 2007).

3.6 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A ELA é uma doença relativamente rara, os dados epidemiológicos, quanto a incidência e a prevalência são praticamente uniformes em todo mundo, com exceção do oeste do Pacífico na Ilha de Guam e na Península de Kii no Japão onde as incidências são muito maiores.

Estudos epidemiológicos têm contribuído para o melhor entendimento da incidência, prevalência e aspectos clínicos desta enfermidade.

Segundo Murray e Mitsumoto (2008), sua incidência é de 0,86 a 2,4 por 100.000 ao ano e a prevalência em torno de 6 por 100.000 habitantes.

Alguns estudos apontam para o aumento da incidência nas últimas décadas, assim como a diminuição da faixa etária de início da doença (WERNECK et al., 2007). A sobrevivência da ELA é de 3 a 5 anos, em alguns casos, cerca de 10 a 15% sobrevivem mais de 10 anos (LEIGH; RAY-CHAUDHRUI, 1994 apud CARVALHO, 1999, p. 16).

A Tabela 3 descreve os estudos de séries que analisaram as características demográficas, clínicas e epidemiológicas da ELA, com diferentes critérios de seleção de pacientes e utilizando distintas classificações.

Tabela 3: Características demográficas, clínicas e epidemiológicas da ELA em estudos de séries

Autores, Data, País, Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Lima et al., 1983. Brasil. Estudo retrospectivo dos casos de ELA atendidos no período de 1963 a 1977 em um centro de referência do Rio de Janeiro (INDC/UFRJ).	Demonstrar a incidência da ELA, bem como os dados demográficos e clínicos.	136 pacientes. 92 homens e 44 mulheres. Razão homem:mulher - 2:1. 55,14% abaixo dos 50 anos. Maior nº. de casos entre 40/49 anos 63, 97% eram brancos, 20,58% pardos e 15,44% negros. Idade média de início da doença: 48,38. 106 (77,94%) com ELA comum, 20 (14,70%) com ELA bulbar e 10 (7,35%) com ELA Pseudopolineurítica. Aumento da incidência nos anos de 1963, 1972 e 1977. incidencia de 6,8 casos por 1000. 122 (89,7%) apresentaram amiotrofia, 122 (89,7%) fasciculação, 102 (75%) síndrome piramidal, 55 (40,44%) XII par, 45 (33,08%) IX e X pares, 4 (2,94%) VII par e 1 (0,73%) V par. Idade média da morte: 56,1 e 29% das mortes ocorreram entre 55 e 64 anos.
Castro-Costa et al., 1999. Brasil. Análise retrospectiva dos casos de ELA atendidos no período de 1980 a 1999 em um Hospital Universitário no Ceará. Utilizado critério de El Escorial e os pacientes classificados como ELA definida, provável, possível e suspeita.	Descrever as características clínicas dos casos atendidos	78 casos de ELA. 51 homens e 27 mulheres. 71 pacientes com a forma espinhal e 7 com a forma bulbar. Relação M:F 1,9:1. 17 (21,8%) entre 15 e 29 anos. 18 (23,1%) entre 30 e 39 anos. 39 (50%) entre 40 e 69 anos. 4 (5,1%) entre 70 e 78 anos. 9% dos casos tiveram início bulbar e 91% início espinhal. Principais sintomas: fraqueza, sinais bulbares, fasciculações e atrofia. Homens predominam sobre as mulheres tanto na forma bulbar quanto na espinhal. A Ela de início bulbar nos pacientes idosos ocorreu predominantemente em mulheres.

Autores, Data, País, Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Argyriou et al., 2005 Grécia. Estudo retrospectivo dos casos atendidos no período 1990 a 2003 em um Hospital Universitário em Patras. Utilizado critério de El Escorial e os pacientes classificados como ELA definida e provável.	Avaliar as características clínicas e epidemiológicas das doenças do neurônio motor.	133 casos. 111 (83,5%) com ELA (73 homens e 38 mulheres), 19 (14,3%) com atrofia muscular espinhal progressiva e 3 (2,2%) de paralisia bulbar progressiva. 22 casos bulbares. Idade média de início da doença: 60,3 ± 13,5 anos. Idade média do diagnóstico: 61,5 ± 13,3 anos. 61,8 ± 13,4 anos para os homens e 60,9 ± 13,2 anos para as mulheres. Relação M:F 1,77:1 .O tempo médio de sobrevida foi de 22 ± 15,2 meses, 20,4 ± 8,3 para a ELA, 15,3 ± 4,5 para paralisia bulbar progressiva e 38,1 ± 26,4 para atrofia muscular espinhal progressiva. O maior número de casos foi na faixa de 60 a 69 anos. O número de casos foi maior para o sexo masculino do que para o feminino em todas as faixas etárias com exceção do grupo etário 30-39.
Drory e Artmonov, 2007. Israel. Análise retrospectiva dos casos atendidos no período de 7 anos em um centro médico de Tel-Aviv. Utilizado critério de El Escorial e os pacientes classificados como ELA definida e provável.	Análise clínica e demográfica dos casos atendidos de ELA.	374 pacientes com ELA. 212 (57%) homens e 162 mulheres. Relação M:F 1,3:1. Idade média de início da doença: 59,3 ± 13. 19 (5%) possuíam distúrbio cognitivo. Pacientes do norte da África e de origem árabe eram mais jovens enquanto os dos Balcãs eram significativamente mais velhos. A curva de sobrevivência mostrou menor sobrevida daqueles pacientes com origem nos Balcãs. Pacientes judeus e do norte da África iniciam a doença precocemente e tem uma sobrevida curta
Forbes et al., 2007. Escócia. Estudo prospectivo dos casos de ELA atendidos no período entre 1989 e 1998. Utilizado critério da WFN para os primeiros 614 casos e os critérios de El Escorial para os 612 restantes.	Descrever a realidade demográfica, clínica e epidemiológica da ELA, confrontando com outros estudos epidemiológicos realizados em países ocidentais.	1226 pacientes com ELA. 667 (54%) homens com idade média de início dos sintomas de 65,2 anos. Ao início, mulheres tinham uma média de 67,7 anos e foram responsáveis por 249 (57,9%) dos 430 casos bulbares. 735 (60%) dos casos tiveram início espinhal e 5% não foram classificados. A idade média do início dos sintomas até a morte foi de 2,8 anos, com uma sobrevida média de 2,1 anos. A incidência anual foi de 2,38/100000 entre 1989 e 1998. A prevalência foi maior em homens 4,7/100000 e 3,1/100000 que mulheres. O "pico" de incidência de ELA foi entre os 74 e 79 anos e o paciente mais jovem tinha 13 anos.

Autores, Data, País, Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Larrodé-Pellicer et al., 2007. Espanha. Estudo retrospectivo dos casos atendidos no período 1992 a 2006. Utilizado critério de El Escorial e os pacientes classificados como definida, provável, possível e suspeita.	Descrever os dados demográficos, formas de apresentação clínica e evolução dos pacientes com doença do neurônio motor buscando fatores prognósticos.	54 pacientes. 50(92,5%) com ELA, 3 (5,5%)com atrofia muscular progressiva e 1(1,9) com esclerose lateral primária. 30 homens e 24 mulheres. A razão homem:mulher foi de 1,2:1. 13 (24,1%) de início bulbar e 41 (75,9%) espinal. Sinais clínicos encontrados: hiperreflexia, fasciculação, atrofia e espasticidade. Idade média de início da doença: 60 ± 14 (29-82) anos. Idade média de início da doença homens: 56,8 ± 13,7. Idade média de início da doença mulheres: 64 ± 13,5. Nos 13 casos de início bulbar as mulheres (9) predominaram em relação aos homens (4). O tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 45,3 ± 39,9 (11-209) meses. O tempo até o diagnóstico foi de 14,92 ± 14,28 (2-72) meses. O tempo de sobrevida desde o diagnóstico foi de 34,19 ± 39,4 (5-198) meses. O tempo de sobrevida do início da doença até a morte foi de 46,51 ± 40,9 meses (11-209) meses. Ao final do estudo 31 falecidos (57,4%) e 23 vivos (42,6%).
Werneck et al., 2007. Brasil. Estudo retrospectivo transversal dos casos atendidos de 1977 a 2004 em um Hospital Universitário no Paraná. Utilizado critério de El Escorial e os pacientes classificados como ELA definida, provável, possível e suspeita.	Estudar as características clínicas e demográficas da ELA e tentar inferir possíveis fatores de risco a partir da análise da ocupação dos pacientes	251 casos de ELA.157 homens e 94 mulheres. Relação M:F 1,6:1.Idade de início da doença 54,4. 220 (87,6%) casos de início espinal. 24 (9,6%) casos de início bulbar,predominou nas mulheres 7 (2,8%) casos de início familiar. 95,2% pacientes brancos. 60 (23,9%) pacientes de ocupação do lar, 58 (23,11%) agricultores e 56 (22,31%) trabalhadores da indústria. 240 pacientes sofriam de fraqueza generalizada, 145 de fasciculação, 94 de câimbras, 46 de dor, 185 de atrofia muscular, 199 de atrofia muscular, 88 de disfagia e 72 de disartria.

Autores, Data, País, Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
<p>Nalini et al., 2008. Índia. Estudo retrospectivo de casos atendidos entre os anos de 1976 a 2005 em um centro de referência para tratamento da ELA. Utilizado critério de El Escorial modificado e os pacientes classificados como ELA definida, provável e possível</p>	<p>Descrever a apresentação clínica e estudar a sobrevivência entre os pacientes acompanhados.</p>	<p>1153 pacientes com ELA esporádica: 855 (74,2%) homens e 298 (25,8%) mulheres. A razão homem:mulher foi de 3:1. 841 casos (72,9%) iniciaram nos membros e 312 (27,1%) foram de início bulbar. Idade média do diagnóstico: 47,5 ± 13,9. Idade média do início da doença: 46,2 ± 14,1. Idade média da morte: 52,9. Idade média da morte homem: 53,8 ± 10,9. Idade média da morte mulher: 50,1 ± 8,8. Mediana da duração de sobrevida: 114,83 ± 25,9 meses. Média da duração de sobrevida mulheres: 118,9 ± 6,3 meses. 983 pacientes casados, 124 solteiros e 15 viúvos.</p>
<p>O'Toole et al., 2008. Irlanda. Estudo prospectivo dos casos atendidos no período entre 1995 a 1997 e 2002 a 2004 de um Centro Nacional de Neurociências. Utilizado critério de El Escorial e os pacientes classificados como ELA definida, provável, possível e suspeita.</p>	<p>Demonstrar a incidência e prevalência da ELA, bem como os dados demográficos e clínicos.</p>	<p>465 casos de ELA. 268 homens e 197 mulheres. 29 (6,2%) casos tinham ELA familiar. 32 (6,9%) casos tinham ELA e demência frontotemporal. A taxa de incidência da ELA foi de 2,0/100.000. Idade média: 66,0. A prevalência foi de 6,2/100.000. A razão homem:mulher foi de 1,36:1. A média de sobrevida foi de 16,4 meses. A incidência de mulheres foi de 1,7/100.000 e a de homens foi de 2,4/100.000. A incidência da forma bulbar foi de 0,9/100.000. A incidência da forma espinal foi de 1,2/100.000.</p>
<p>Cima et al., 2009. Itália. Estudo retrospectivo dos casos de ELA atendidos no período entre 1992 a 2005 em Padova. Utilizado critério de El Escorial e os pacientes classificados como ELA definida, provável, possível e suspeita.</p>	<p>Demonstrar a incidência da ELA, bem como os dados demográficos e clínicos.</p>	<p>182 casos. 85 homens e 97 mulheres. A razão homem:mulher foi de 0,88:1. Idade média de início da doença: 64,8 ± 9,6 anos. Idade média de início da doença homem: 62,9 ± 9,7 anos. Idade média de início da doença mulher: 66,5 ± 9,3 anos. Tempo até o diagnóstico: 12,5 ± 14,2 meses. 130 (71,4%) com início espinal e 52 (21,9%) bulbar. O "pico" de incidência de ELA foi entre os 65 e 74 anos em ambas as formas. A incidência encontrada foi de 0,58:100.000, o que refere um aumento de incidência em Padova. Fraqueza, atrofia e fasciculação foram os principais sintomas encontrados.</p>

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo retrospectivo.

4.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

No arquivo médico do ambulatório de doenças do neurônio motor (DNM/ELA) do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ foram identificados casos consecutivos com diagnóstico de ELA esporádica com atendimento de início no período compreendido entre 01/01/2000 a 31/12/2007. As anotações médicas referendadas para o registro foram revisadas rotineiramente, no mínimo num intervalo de dois meses ou de acordo com a demanda do próprio paciente e todos foram examinados e acompanhados pela autora.

4.3 DEFINIÇÃO DE CASOS

O acometimento dos neurônios motores superiores e inferiores foram identificados por combinação de graus variados de disfunção motora atribuídos a lesão da medula espinhal (ponta anterior), bulbo pontina e do encéfalo (área motora) com instalação insidiosa e curso evolutivo, sem manifestações de distúrbios esfinteriano, da sensibilidade e ocular. Como sinais do NMI e NMS, temos:

Sinais do neurônio motor inferior: atrofia muscular, miofasciculações, fraqueza, câimbras, hiporreflexia.

Sinais do neurônio motor superior: hiperreflexia, sinal de Hoffman, espasticidade.

Sinais bulbares: disfagia, disartria, atrofia de língua com miofasciculações associadas.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes com ELA esporádica e que realizaram investigação complementar dirigida às doenças do neurônio motor incluindo, no mínimo, estudo eletroneurofisiológico demonstrando acometimento do NMI e sendo comprovado pela avaliação clínica. Todos os casos preencheram os critérios de El Escorial (revisado) de ELA definida (maior probabilidade de certeza diagnóstica) onde os sinais do NMI e NMS são evidentes em pelo menos três das quatro regiões citadas: bulbar, cervical, torácica e lombar.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

A partir de dados de anamnese, exame clínico e exames complementares foram excluídas:

- Neuropatia motora multifocal
- Doença de Kennedy
- Neuropatia motora
- Mielopatia não compressiva
- Mielopatia espondilótica cervical
- Paraparesia espástica hereditária
- Síndrome pós pólio
- Esclerose múltipla
- Hipertireoidismo
- Outras doenças do neurônio motor
- Outras doenças que possam mimetizar a ELA esporádica

4.6 COLETA DE DADOS

Foram coletadas diretamente dos prontuários médicos as seguintes informações: sexo (feminino/masculino), idade de início da doença (anos) e na época do diagnóstico (anos), ano de admissão, prática de esporte, data da última visita, data de óbito, local de óbito, cor ou raça (branca/preta/parda), estado civil, naturalidade, formas clínicas, doenças pré-existentes, sinais e sintomas da doença.

4.7 CLASSIFICAÇÃO DA ELA ESPORÁDICA

A ELA esporádica foi classificada em: Clássica, Bulbar, Pseudopolineurítica ou de Patrikios, Diplégica, Mills, Demencial e Respiratória, baseada na classificação anátomo clínica e de acordo com as manifestações clínicas iniciais da doença (BONDUELLE, 1975).

4.8 EXAMES COMPLEMENTARES

Os pacientes se submeteram a diagnóstico apropriado, através avaliação clínica, incluindo exames complementares de eletroneuromiografia, exames laboratoriais, do líquido, neuroimagens do cérebro e medula espinhal.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e analisados no programa SPSS (2006), versão 14.0. As variáveis categóricas foram apresentadas como percentuais acompanhadas dos respectivos intervalos com 95% de confiança. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, acompanhada de mediana e dos valores mínimo e máximo. Proporções de grupos dicotômicos de variáveis qualitativas tiveram sua diferença avaliada pelo teste binomial. A avaliação de sobrevida utilizou o método de Kaplan-Meier com comparações entre extratos

avaliados pelo Teste do Log-Rank. Foram considerados como estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INDC (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Considerando os dados presentes neste estudo clínico-epidemiológico sobre uma consistente casuística de 227 pacientes com diagnóstico de ELA definida, de acordo com os critérios de El Escorial, não incluindo aqueles casos cujo diagnóstico ainda depende de confirmação, ou seja, os casos prováveis e/ou possíveis encontramos os seguintes resultados conforme se discorre a seguir. O período observado foi de primeiro de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2007, ou seja, de oito anos, durante o qual estes pacientes foram examinados no Setor de Doença do Neurônio Motor/Esclerose Lateral Amiotrófica (Setor DNM/ELA) do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ, que funciona há cerca de 30 anos de modo ininterrupto. Vale ressaltar que os 227 pacientes deste estudo foram observados e examinados pelos mesmos profissionais, seguindo os mesmos parâmetros e critérios clínicos.

Conforme podemos observar na Tabela 4, a amostra analisada foi constituída de 143 (63%) pacientes do sexo masculino e 84 (37%) do sexo feminino, sendo a razão de sexo (M:F), 1,7:1. A proporção de casos masculinos supera com significância estatística ($p < 0,05$) a proporção de casos femininos (teste binomial; valor-p = 0,001).

De acordo com a faixa etária observamos uma maior concentração de casos na faixa de 40 a 69 anos num total de 175 pacientes (77,1%).

Verificamos com relação a cor ou raça que a cor branca representa 71,4% dos casos (162 pacientes), a preta 15,9% (36 pacientes) e a parda 12,8% (29 pacientes). A proporção de casos da cor branca supera com significância estatística ($p < 0,05$) a proporção dos demais casos (28,6%), considerando a cor ou raça (teste binomial; valor-p = 0).

Analisando a prática de esporte nos pacientes observou-se que a proporção daqueles (4,4%) que desenvolvem esta atividade é significativamente menor que os não praticantes (95,6%) (teste binomial; valor-p = 0).

Dos 227 casos estudados mais da metade (55,1%) evoluiu para o óbito.

Tabela 4: Dados sócio-demográficos dos pacientes com ELA

Variável	Resultados
Sexo, N (%)	
Masculino	143 (63)
Feminino	84 (37)
Faixa Etária, N (%)	
20-29	1 (0,4)
30-39	22 (9,7)
40-49	56 (24,7)
50-59	55 (24,2)
60-69	64 (28,2)
70-79	29 (12,8)
Cor ou raça, N (%)	
Branca	162 (71,4)
Preta	36 (15,9)
Parda	29 (12,8)
Estado Civil, N (%)	
Casado	160 (70,5)
Solteiro	44 (19,4)
Divorciado	12 (5,3)
Viúvo	9 (4)
Relação estável	2 (0,9)
Naturalidade, N (%)	
Sudeste	185 (81,5)
Nordeste	35 (15,4)
Outros Países	4 (1,8)
Norte	2 (0,9)
Sul	1 (0,4)
Esporte, N (%)	
Sim	10 (4,4)
Não	217 (95,6)
Óbito	
Sim	125 (55,1)
Não	102 (44,9)
Local de óbito, N (%)	
Hospital	59 (47,2)
Desconhecido	45 (36)
Domicílio	21 (16,8)

Na Tabela 5 podemos observar a distribuição dos casos atendidos no período de 2000 a 2007 (8 anos), ano a ano, perfazendo média de atendimento/ano de 28,4 pacientes, cerca de 2,4 pacientes/mês.

Tabela 5: Distribuição dos pacientes com ELA com início de atendimento no período de 2000 a 2007

Variável	Resultados
Nº Casos/Ano, N (%)	
2000	17 (7,5)
2001	24 (10,6)
2002	20 (8,8)
2003	36 (15,9)
2004	32 (14,1)
2005	33 (14,5)
2006	38 (16,7)
2007	27 (11,9)
Total, N (%)	227 (100,0)

Na tabela 6 a idade média por ocasião do diagnóstico foi de 55,2 anos, sendo, porém, para o início da doença 53,6 anos. As idades mínimas e máximas na época do diagnóstico e no início da doença foram de 24 e 79 anos e 21 e 79 anos respectivamente. A idade média com relação ao óbito foi de 56,7 anos.

Tabela 6: Dados epidemiológicos dos pacientes com ELA

Variável	Resultados
Idade de início da doença, Média (\pm DP)	53,6 (12,1)
Idade na época do diagnóstico, Média (\pm DP)	55,2 (12,0)
Tempo até o diagnóstico, Mediana (Mín-Max)	14 (1-108 meses)
Idade da morte, Média	56,7 (11,9)
Idade da morte Homem, Média (\pm DP)	55,6 (11,1)
Idade da morte Mulher, Média (\pm DP)	58,5 (12,9)

Na tabela 7 estão relacionados dados referentes a doenças pré-existentes. Destaca-se o fato de não ter em nossa casuística, nenhum registro de antecedente ou seqüela de poliomielite.

Tabela 7: Doenças pré-existentes nos pacientes com ELA

Variável	Resultados
Hipertensão arterial, N (%)	
Sim	54 (23,8)
Não	173 (76,2)
Diabetes, N (%)	
Sim	9 (4)
Não	218 (96)
Cardiopatia, N (%)	
Sim	9 (4)
Não	218 (96)
Pólio, N (%)	
Sim	0 (0)
Não	227 (100)

Na tabela 8 foram relatadas diversas manifestações clínicas comuns da DNM/ELA dependendo da forma e do estágio de evolução da doença. Neste sentido, observou-se que as manifestações mais marcantes foram: miofasciculações (96,5%), amiotrofias (94,3%), síndrome piramidal (96,5%), paralisias (92,1%). As formas clássica e bulbar foram as mais comuns.

Tabela 8: Dados clínicos dos pacientes com ELA

Variável	Resultados
Dispneia, N (%)	
Sim	178 (78,4)
Não	49 (21,6)
Fadiga, N (%)	
Sim	115 (49,3)
Não	112 (50,7)
Câimbras, N (%)	
Sim	88 (38,8)
Não	139 (61,2)
Distúrbio cognitivo, N (%)	
Sim	7 (3,1)
Não	220 (96,9)
Amiotrofia, N (%)	
Sim	214 (94,3)
Não	13 (5,7)
Miofasciculação, N (%)	
Sim	219 (96,5)
Não	8 (3,5)
Síndrome piramidal, N (%)	
Sim	219 (96,5)
Não	8 (3,5)

Variável	Resultados
Formas Clínicas, N (%)	
Clássica	147 (64,8)
Bulbar	69 (30,4)
Patrikios	5 (2,2)
Diplégica	3 (1,3)
Demencial	2 (0,9)
Mills	1 (0,4)
Parestesia, N (%)	
Sim	6 (2,6)
Não	210 (92,5)
Não informado	11 (4,8)
Paralisia, N (%)	
Sim	209 (92,1)
Não	18 (7,9)
Disfagia e disartria, N (%)	
Sim	176 (77,6)
Não	51 (22,4)
Depressão, N (%)	
Sim	60 (26,4)
Não	167 (73,6)
Dor, N (%)	
Sim	48 (21,1)
Não	168 (74)
Não informado	11 (4,8)

A tabela 9 demonstra o número de pacientes de ELA atendidos no período de 2000 a 2007 comparado com o total de pacientes neurológicos atendidos no mesmo período.

Tabela 9: Distribuição do número de casos de ELA com início de atendimento no período de 2000 a 2007, correlacionando com o número total de atendimentos neurológicos

Ano	Nº casos (1)	% (2)	Nº. Pac. Geral (3)	% (4)	Relação ELA/Geral (/1000)
2000	17	7,5	1.570	9,5	10,8
2001	24	10,6	1.750	10,6	13,7
2002	20	8,8	1.812	11,0	11,0
2003	36	15,9	2.712	16,5	13,2
2004	32	14,1	1.972	11,9	16,2
2005	33	14,5	2.295	14,0	14,3
2006	38	16,7	2.273	13,9	16,7
2007	27	11,9	2.079	12,6	12,9
Total	227	100,0	16.463	100,0	13,7

A proporção de casos de ELA em relação ao total de atendimentos neurológicos não apresenta diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) de ano para ano no período 2000-2007 (teste do qui-quadrado: $\chi^2 = 5,528$; g.l. = 7; valor-p = 0,717).

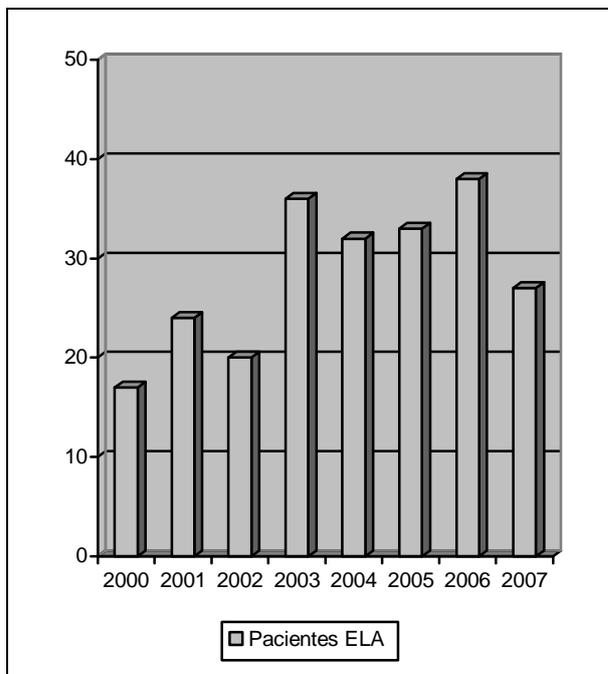


Gráfico 1: Número de pacientes com ELA com início de atendimento no período de 2000 a 2007

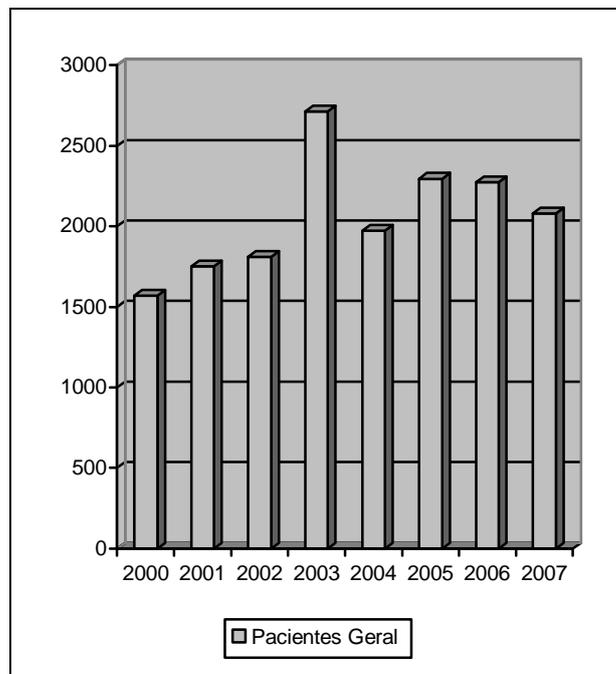


Gráfico 2: Número geral de pacientes neurológicos com início de atendimento no período de 2000 a 2007

De acordo com a tabela 9 observamos uma distribuição dos casos no período de 8 anos de forma não regular, onde nos anos de 2003 a 2006 (4 anos), com maior frequência, constatamos 139 casos, diferente dos outros de menor frequência 2000 a 2002 e 2007 (4 anos), em que encontramos 88 casos.

Observamos nos gráficos 1 e 2, o aumento dos casos de ELA relativos aos anos de baixa e de alta frequência. Neste sentido, notamos a diferença entre o aumento do número geral de pacientes neurológicos de 7.211 para 9.252, ou seja, 12,4% e do número de pacientes com ELA de 88 para 139, ou seja, 22,4%, quase o dobro relativamente.

Estes dados sugerem que a influência de prováveis fatores externos não conhecidos estejam relacionados a estas variações, demonstrando que a incidência de casos novos registrados no referido serviço não teve correspondência com o

número global de pacientes atendidos naqueles anos, embora não se tenha constatado diferença estatisticamente significativa na análise destes dados.

Considerando a relação de casos de ELA em função dos pacientes neurológicos atendidos no Serviço de Neurologia (coeficiente de pacientes com ELA por pacientes neurológicos) no período de 2000 a 2007, podemos notar que a frequência relativa por 1000 pacientes gerais neurológicos, varia de 10,8% (2000) a 16,7% (2006), sem concordância com o número de pacientes com ELA atendidos em cada ano, mostrando a independência de ambas frequências.

De acordo com a tabela 10, que diz respeito a distribuição da faixa etária e sexo, podemos observar a maior concentração de casos na faixa dos 60 a 69 anos com 64 pacientes (28,2%). O predomínio de casos masculinos encontra-se em quase todas as faixas etárias, com maior razão de sexo (M:F) na faixa de 40-49 anos (3:1). Os casos femininos predominaram na faixa etária de 70-79 anos, com razão de sexo (M:F) de (0,8:1).

Tabela 10: Distribuição de acordo com a faixa etária e sexo

Faixa Etária	Nº.	%	M	%	F	%
20-29	1	0,4	1	100,0	0	0
30-39	22	9,7	14	63,6	8	36,4
40-49	56	24,7	42	75,0	14	25,0
50-59	55	24,2	37	67,3	18	32,7
60-69	64	28,2	36	56,2	28	43,8
70-79	29	12,8	13	44,8	16	55,2
Total	227	100,0	143	63,0	84	37,0

Considerando a distribuição das faixas etárias em relação às formas clínicas, a tabela 11 mostra a nítida preponderância das formas mais frequentes: clássica e bulbar, sobre as demais (formas de Patrikios, diplégica, demencial e de Mills). O primeiro grupo (forma clássica e forma bulbar) representa 95,2% da casuística (216 pacientes). Levando-se em conta este aspecto, para efeito de avaliação comparativa com relato de outros autores e em face da magnitude representada, tomaremos por base estas duas formas. Assim as demais formas: 5 casos da forma Patrikios (2,2%), 3 da forma diplégica (1,3%), 2 da forma demencial (0,9%) e um da forma de

Mills (0,4%), pela pequena representatividade de amostra (4,8%) não serão consideradas no estudo comparativo.

Com relação ao sexo e as formas clínicas observamos maior número da forma bulbar 36 casos (52,2%) no sexo feminino. Analisando as faixas etárias e as formas clínicas tivemos predomínio da forma bulbar na faixa de 60 a 69 anos (33,3%) enquanto a clássica de 40 a 49 anos (27,2%). A cor ou raça branca predominou em todas as formas.

Tabela 11: Distribuição de acordo com o sexo, faixa etária e cor ou raça por formas clínicas

Características	Forma Clínica					
	Clássica	Bulbar	Patrikios	Diplégica	Demencial	Mills
Sexo, N (%)						
Masculino	102 (69,4)	33 (47,8)	2 (40)	3 (100)	2 (100)	1 (100)
Feminino	45 (30,6)	36 (52,2)	3 (60)	0	0	0
Faixa Etária, N (%)						
20-29	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
30-39	19 (12,9)	3 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
40-49	40 (27,2)	10 (14,5)	3 (60)	2 (66,7)	0 (0)	1 (100)
50-59	35 (23,8)	20 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
60-69	37 (25,2)	23 (33,3)	2 (40)	1 (33,3)	1 (50)	0 (0)
70-79	15 (10,2)	13 (18,9)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Cor, N (%)						
Branca	106 (72,1)	48 (69,6)	3 (60)	3 (100)	2 (100)	0 (0)
Preta	23 (15,7)	13 (18,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parda	18 (12,2)	8 (11,6)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

Na tabela 12 a comparação dos dados demográficos entre os grupos com idade menor que 50 anos e maior ou igual a 50 anos demonstra diferença significativa em relação ao sexo onde o masculino foi mais frequente nos dois grupos. Não houve diferença quanto a cor ou raça e óbito, porém houve diferença estatisticamente significativa com relação as formas clínicas. Ao analisarmos os resultados, a forma clássica foi mais frequente nos dois grupos e os casos bulbares concentraram-se na faixa etária com idade maior ou igual a 50 anos.

Tabela 12: Dados demográficos em relação a idade em relação a idade de 50 anos

Variável	< 50 anos (n=79 - 34,8%)	≥ 50 anos (n=148 - 65,2%)	Valor de p
Sexo, N (%)			
Masculino	57 (72,2)	86 (58,1)	0,04
Feminino	22 (27,8)	62 (41,9)	
Cor, N (%)			
Branca	51 (64,5)	111 (75)	0,24
Preta	15 (19)	21 (14,2)	
Parda	13 (16,5)	16 (10,8)	
Óbito, N (%)			
Sim	38 (48,1)	87 (58,8)	0,12
Não	41 (51,9)	61 (41,2)	
Forma Clínica, N (%)			
Clássica	60 (75,9)	87 (58,8)	0,008
Bulbar	13 (16,5)	56 (37,9)	
Patrikios	3 (3,8)	2 (1,3)	
Diplégica	2 (2,5)	1 (0,7)	
Demencial	0 (0)	2 (1,3)	
Mills	1 (1,3)	0 (0)	

No estudo da sobrevida observando os gráficos das curvas de Kaplan-Meier, podemos verificar os seguintes resultados abaixo citados.

Nesta série o tempo mediano de sobrevida global foi de 49 meses (IC 95%, 42,5-55,5) (gráfico 3).

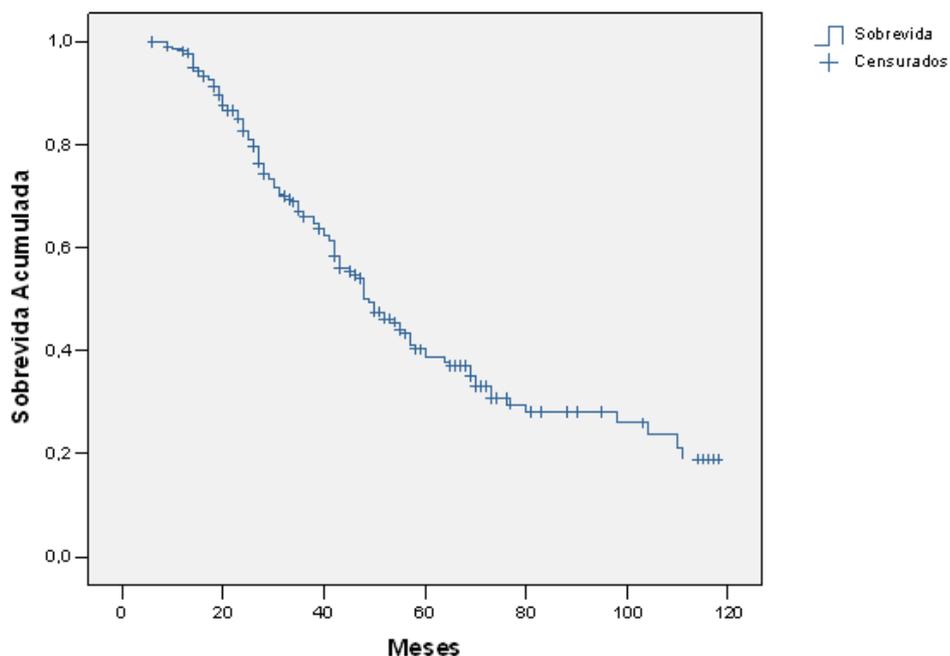


Gráfico 3: Sobrevida global

O tempo mediano de sobrevida para o sexo masculino foi de 52 meses (IC 95%, 45-58,9) e para o feminino tempo mediano foi 48 meses (IC 95%, 41,5-54,4), não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,57$) entre os sexos (gráfico 4).

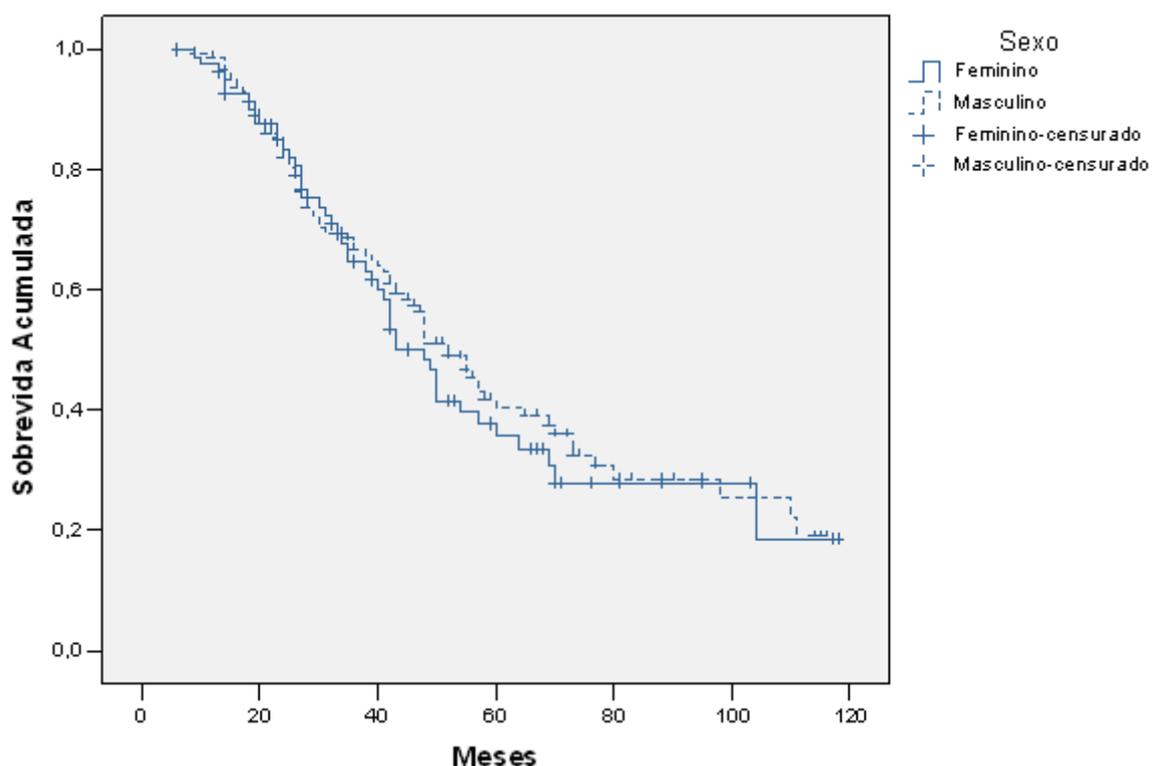


Gráfico 4: Sobrevida em relação ao sexo

Quanto a faixa etária, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,11$) no tempo mediano de sobrevida para os menores de 50 anos, mediana de 55 meses (IC 95%, 43,7-66,2) quando comparados àqueles com mais de 50 anos, mediana de 48 meses (IC 95%, 41,1-54,8). Não há, portanto diferença com relação a sobrevivência para quem tem menos ou mais de 50 anos (gráfico 5).

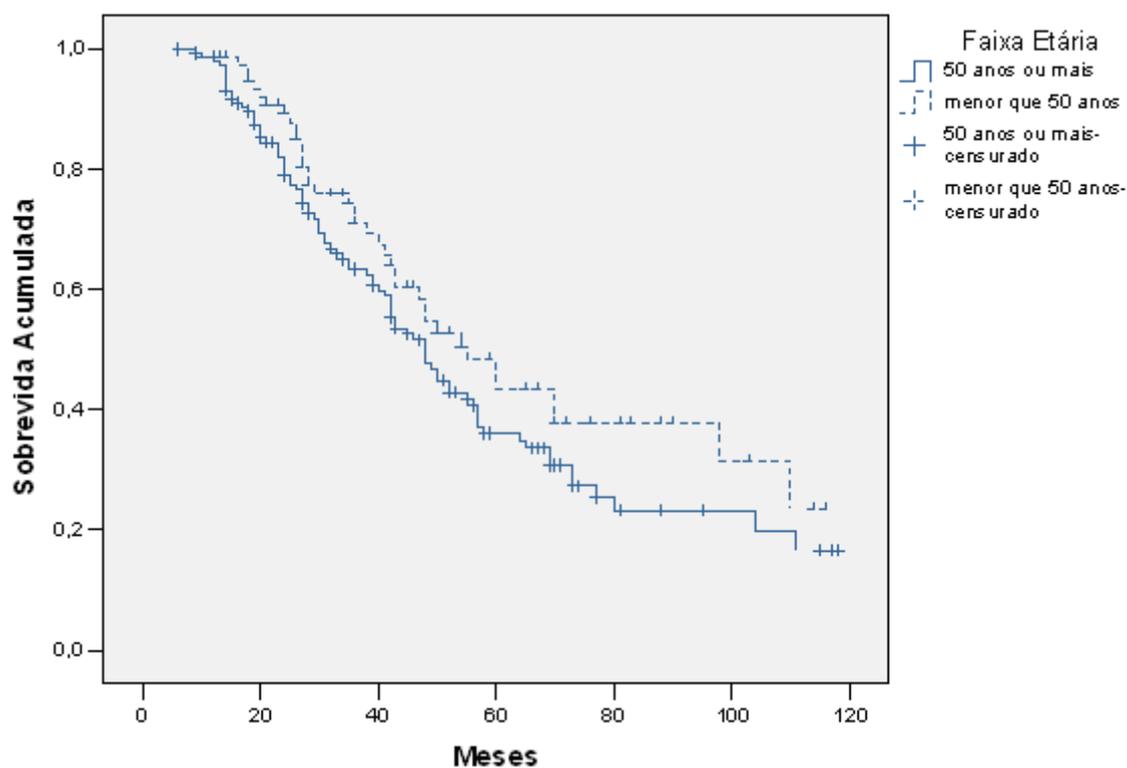


Gráfico 5: Sobrevida em relação a faixa etária

Analisando a sobrevida com relação a cor ou raça a mediana estimada para a cor branca foi de 50 meses (IC 95%, 44,5-55,4). Para a cor ou raça preta a mediana foi de 40 meses (IC 95%, 25,3-54,6). Quanto a cor ou raça parda a mediana foi de 43 meses (IC 95%, 10,5-75,4). De acordo com os dados não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,596$) (gráfico 6).

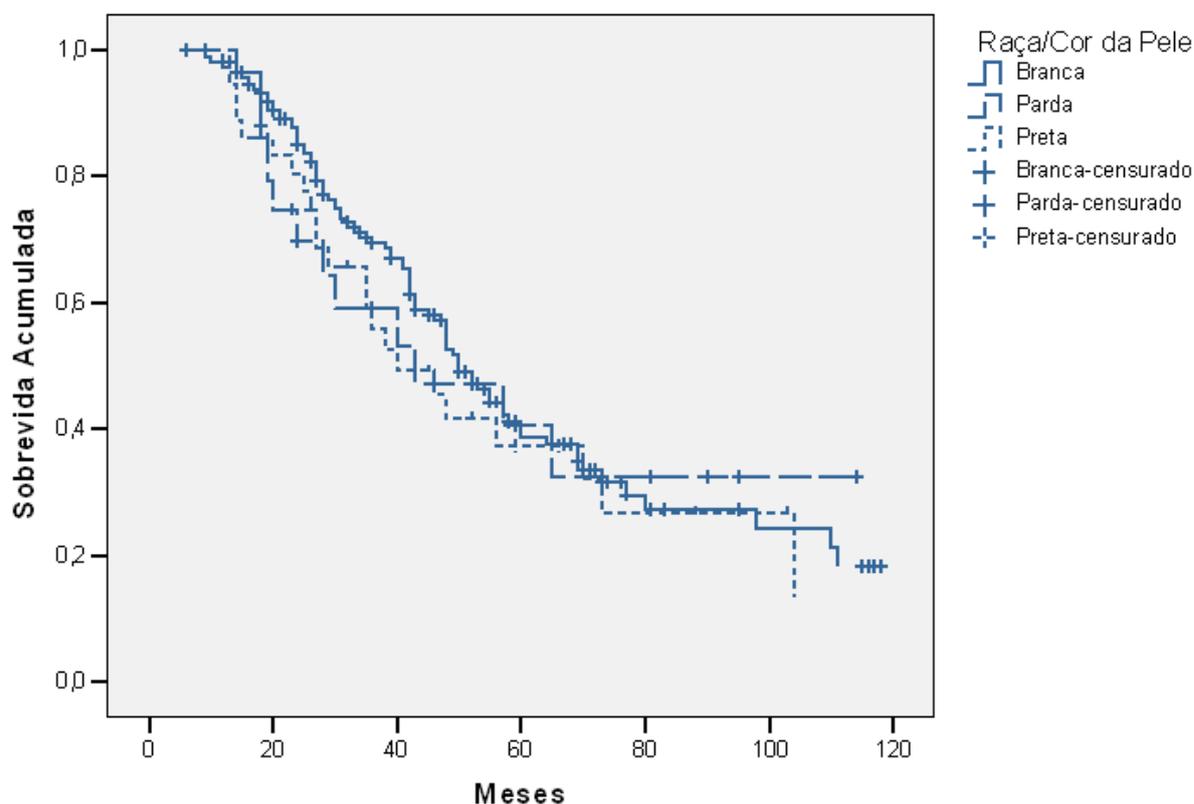


Gráfico 6: Sobrevida em relação a cor ou raça

Quanto às formas clínicas à avaliação dos dados tomamos por base apenas as duas mais relevantes (clássica e bulbar), sendo estas numericamente expressivas em relação as demais que apresentam número reduzido na amostra. Observamos que na forma bulbar tivemos a mediana de 35 meses (IC 95%, 28,7-41,2). A forma clássica apresentou mediana de 57 meses (IC 95%, 45,3-68,6). Os dados quanto as formas clínicas, mostram-se estatisticamente significantes ($p=0,001$) no que diz respeito as respectivas curvas de sobrevivência das formas clássica e bulbar (gráfico 7).

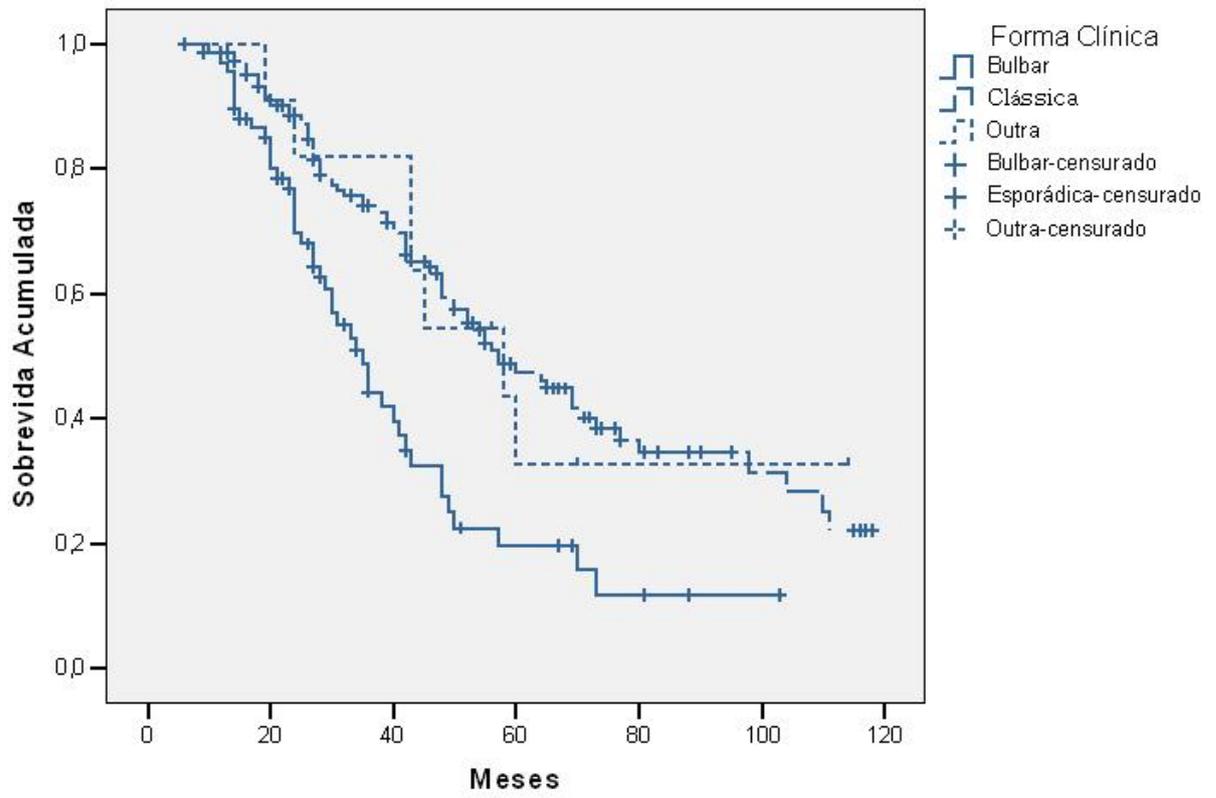


Gráfico 7: Sobrevida em relação as formas clínicas

6 DISCUSSÃO

A ELA, doença crônico-degenerativa, relativamente, incomum, descrita há quase 150 anos por Jean Martin Charcot, continua a representar uma condição nosológica de relevante interesse para Neurologia. Apesar do grande número de relatos científicos nas últimas três décadas, ainda restam muitas perguntas sem respostas mais consistentes com relação a pontos ainda obscuros e desconhecidos no que se refere aos mecanismos fisiopatogênicos e etiopatogênicos. Mesmo no que se refere a classificação das diversas formas clínicas, não existe um consenso estabelecido e aceito por todos. Os critérios de El Escorial (1990), reavaliado pelo encontro de Airlie House (1998), não são suficientes para responder muitas questões embora representem relevante contribuição para uma abordagem mais pragmática da ELA.

Apesar dos grandes avanços nos estudos de genética, da neurofarmacobiologia, da neuropatologia e da neuroimagem, os trabalhos epidemiológicos continuam trazendo importantes contribuições para melhor compreensão da natureza desta enfermidade. Neste sentido, seguindo o caminho de importantes estudos clínicos-epidemiológicos, desenvolvidos em importantes centros de estudos da ELA, realizamos o presente trabalho com foco em dados clínico-epidemiológicos de extensa casuística (227 pacientes) atendida no Setor DNM/ELA do INDC da UFRJ, no período de 2000 a 2007 (8 anos). Deste modo, o presente estudo do tipo descritivo retrospectivo, procura ressaltar, para fins de análise e estudos comparativos com outros da literatura geral, aspectos comuns do perfil do grupo estudado abrangendo idade, sexo, cor ou raça, formas clínicas e sobrevida. Deve-se observar que este trabalho do período 2000 a 2007, procura integrar estudo clínico-epidemiológico mais extenso do Setor DNM/ELA na tentativa de se estabelecer o perfil dos pacientes com ELA na cidade do Rio de Janeiro, uma vez que sendo serviço de referência ligado a Hospital Público Universitário é procurado pela extensa maioria dos casos existentes nesta cidade, além de ser referência de outros estados. Outra observação importante é que tomamos como premissa para maior acurácia do estudo, incluir somente pacientes com o diagnóstico de ELA definida, excluindo os casos de diagnóstico provável e possível o que aumenta a fidedignidade dos dados apresentados (critério de El Escorial modificado em Airlie House na Virginia em 1998).

No grupo estudado, formado por 227 casos, a predominância do sexo masculino 143 (63%) sobre o feminino, 84 (37%), guardando uma razão de sexo (M:F) de 1.7:1 é de expressiva significância estatística, embora não difira da literatura geral, conforme Drory e Artmonov (2007).

No que tange a idade, grande parte dos relatos apontam para maior frequência na faixa de 50 a 70 anos, como em nosso estudo que aponta 148 pacientes acima de 50 anos (65,2%), embora o número de pacientes com menos de 50 anos seja expressivo, 79 pacientes (34,8%). Alguns trabalhos demonstram que esta frequência varia entre 53,4% (ARGYRIOU et al., 2005) a 68,1% (CIMA et al., 2009), indicando que nossos achados se aproximam aos descritos na literatura. Contudo, ressalta o fato de no sexo feminino ocorrer um desvio para faixas etárias mais altas (LARRODÉ-PELLICER et al., 2007). A razão de sexo (M:F) na faixa etária de 60 a 70 anos é de 1,2:1 e na faixa de 70 a 79 é de 0,8:1. Isto demonstra que quando a idade dos pacientes aumenta o sexo feminino passa a predominar.

Lima e outros (1983) apresentaram em seu estudo epidemiológico desenvolvido na cidade do Rio de Janeiro maior frequência de pacientes na faixa etária de 40 a 49 anos, e no presente estudo, na faixa de 60 a 69 anos. Maior número de pacientes abaixo de 50 anos (55,14%) observado por Lima e outros (1983) contrasta com o presente estudo que aponta para a maior frequência de casos acima de 50 anos (65,2%). Outro diferencial neste grupo do Rio de Janeiro foi o fato da idade média de início da doença ser no grupo de Lima e outros (1983) de 48,38 e neste estudo de $53,6 \pm 12,1$. Estes achados podem estar relacionados com o aumento da população e conseqüentemente ao maior número de idosos e da expectativa de vida. Nesse sentido podemos observar que a população segundo dados do IBGE na década de 70 era em torno de 93 milhões e em 2008 encontra-se estimada em 193 milhões.

É importante acrescentar que a idade média de início da doença verificada em nosso trabalho ($53,6 \pm 12,1$) se torna comparável com os resultados de Larrodé-Pellicer e outros (2007), 60 ± 14 anos e Cima e outros (2009), $64,8 \pm 9,6$ anos.

No que se refere a cor ou raça, variável considerada estatisticamente significativa em nosso estudo ($p < 0,05$), a cor branca representa 71,4% da casuística, a preta 15,9% e a parda 12,8. Dados do IBGE estimam que os pretos (incluindo os brasileiros pardos) no país representam cerca da metade de nossa população.

Drory e Atmonov (2007) demonstram em seu estudo que características da doença podem variar em diferentes populações ao concluírem que pacientes do Norte da África, judeus e árabes iniciam a doença precocemente enquanto os dos Balcãs eram significativamente mais velhos. Os autores correlacionam estes achados a possibilidade de fatores étnicos e de susceptibilidade genética serem agentes influenciadores na ocorrência e progressão desta enfermidade. São necessários maiores estudos epidemiológicos multirraciais para se definir com mais profundidade estas pontuações.

Alguns relatos sobre a associação da ELA com a prática de esporte pesado, como o futebol, por exemplo, (Chio et al., 2009) tem sido citado, porém a grande maioria (95%) dos pacientes do nosso estudo não tem relação com esta prática, o que indica a necessidade de estudos mais aprofundados no assunto para se poder concluir qualquer relação mais direta.

Na análise do perfil clínico, esta casuística, naturalmente ressaltou a observação predominante das manifestações capitais da ELA: amiotrofias, miofasciculações, hiperreflexia, disfagia e disartria conforme Cima e outros (2009). Tal fato se deve ao critério de termos incluído apenas pacientes com ELA definida.

Comparando os dados relativos às formas clínicas, consideramos somente as formas clássica e bulbar por representarem quase a totalidade da amostra (95,2%) Assim, constatamos que a forma predominante foi a clássica (64,8%) seguida da bulbar (30,4%) coincidindo com trabalhos publicados na literatura (FORBES et al.,2007; NALINI et al., 2008). A diferenciação quanto ao sexo demonstra o predomínio do sexo masculino na forma clássica (69,4%) e o do sexo feminino na bulbar (52,2%) conforme observado na literatura em geral (ARGYRIOU et al., 2005; WERNECK et al., 2007).

Quanto a idade, a forma clássica predomina nos pacientes mais jovens na faixa de 40 a 49 anos (27,2%) e a bulbar nos mais velhos entre 60 a 69 anos (33,3%), resultados já demonstrados em outros trabalhos (LARRODÉ et al., 2007).

Em face da cor ou raça, tanto na forma clássica como na bulbar predomina a branca o que mostra que a ELA denota uma tendência efetiva de incidir mais nos brancos do que nos pretos e pardos, resultado também encontrado por Werneck e outros (2007).

Na análise do grupo de pacientes com menos de 50 anos, 79 (34,8%) constatamos o expressivo predomínio da forma clássica, 60 pacientes (75,9%) em

relação a forma bulbar, 13 pacientes (16,5%) e predomínio do sexo masculino, 57 (72,2%) sobre o sexo feminino, 22 (27,8%). No grupo com mais de 50 anos observamos que a forma clássica, 87 (58,8%) ainda predomina sobre a forma bulbar, 56 (37,9%), porém de maneira menos expressiva. No que se refere ao sexo neste grupo, também constatamos o predomínio do sexo masculino, 86 pacientes (58,1%) sobre o sexo feminino, 62 pacientes (41,9%), porém de maneira menos expressiva. Constatamos que no grupo com menos de 50 anos é marcante a maior frequência da forma clássica com relação a bulbar apontando para significativa influência do fator idade.

Nalini e outros (2008) encontraram em seu estudo (ELA definida) predomínio da forma clássica (67,1%) sobre a bulbar (41,8%) no grupo de pacientes com menos de 50 anos. No grupo de pacientes com mais de 50 anos a forma bulbar (58,2%) predominou sobre a clássica (32,9%), o que difere do nosso estudo, onde encontramos predomínio da forma clássica em ambos os grupos, com menor diferença entre as formas no grupo acima de 50 anos.

Forbes e outros (2007) encontraram em seu estudo predomínio do sexo masculino sobre o feminino em ambos os grupos. No grupo acima de 50 anos o sexo masculino predominou com maior expressão, razão de sexo (M:F) 1,6:1. No grupo com menos de 50 anos o predomínio se deu de maneira menos expressiva, razão de sexo (M:F) 1,1:1, o que se compara aos nossos resultados.

Na avaliação do tempo de sobrevida utilizando a curva de Kaplan-Meier, fazendo referência ao comportamento da sobrevida geral, do sexo, da idade relativa aos grupos abaixo e acima de 50 anos, à cor ou raça e às formas clínicas (clássica e bulbar), constatamos que este método, mostra de forma objetiva o comportamento de sobrevida da ELA.

Com respeito às formas clínicas, tomando por base as formas mais relevantes (clássica e bulbar), observamos para a forma clássica uma mediana de 57 meses (IC 95%, 45,3-68,3) e com relação a forma bulbar de 35 meses (IC 95%, 28,7- 41,2). Os dados foram estatisticamente significativos ($p=0,001$). Larrodé-Pellicer e outros (2007) e O'Toole e outros (2008), em seus estudos de sobrevivência, relacionam menor sobrevida a forma bulbar como demonstrado em nosso trabalho.

Não foi observada diferença significativa quanto ao sexo, a faixa etária e a cor ou raça com relação a sobrevida em nossa casuística.

7 CONCLUSÕES

1. A distribuição das formas clínicas predominantes (clássica e bulbar), se mostra semelhante aos relatos da literatura com maior frequência na faixa etária de 50 a 70 anos, predominando no sexo masculino (1,7:1), e da cor ou raça branca.

2. A forma bulbar foi mais frequente no sexo feminino e nas faixas etárias mais altas em relação à forma clássica.

3. Comparando os grupos abaixo e acima de 50 anos, a forma clássica predominou sobre a bulbar. Maior concentração de pacientes da forma bulbar foi observada no grupo acima de 50 anos.

4. O estudo da sobrevida demonstra variação quando analisamos as formas clássica e bulbar, confirmando que o tempo de sobrevida da forma bulbar é significativamente menor em relação a forma clássica, conforme demonstra a curva de Kaplan-Meier.

Deste modo as conclusões deste estudo resultante da análise de expressiva casuística de pacientes com ELA forma esporádica, definida de acordo com os critérios de El Escorial, representam uma contribuição para o estudo clínico-epidemiológico, que devem ser ampliados e aprofundados na expectativa de melhor compreendermos a natureza desta “terrible maladie” como dizia o próprio Charcot. Por fim, é importante ressaltar que o objetivo maior destes estudos é, de alguma, forma contribuir para minimizar o sofrimento dos pacientes e das famílias, assim como, de outras pessoas envolvidas direta ou indiretamente com esta doença.

REFERÊNCIAS

- AL-CHALABI, A.; POWELL, J.F.; LEIGH, P.N. Neurofilaments, free radicals, excitotoxins, and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.*, [S.l.], v. 18, n. 5, p. 540-545, May. 1995.
- ALMER, G.; GUÉGAN, C.; TEISMANN, P.; NAINI, A.; ROSOKLIJA, G.; HAYS, A.P.; CHEN, C.; PRZEDBORSKI, S. Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 49, n. 2, p. 176-185, Feb. 2001.
- ANDERSEN, P.M.; BORASIO, G.D.; DENGLER, R.; HADIMAN, O.; KOLLEWE, K.; LEIGH, P.N.; PRADAT, P.F.; SILANI, V.; TOMIK, B. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol.*, [S.l.], v. 12, n. 12, p. 921-938. Dec. 2005.
- ARAN, F.A. Recherches sur une maladie non encore décrite du Systeme musculaire (atrophic musculaire progressive). *Arch Gen Med.*, [S.l.], v. 24, n. 5-35, p. 172-214, 1850.
- ARGYRIOU, A.A.; POLYCHRONOPOULOS, P.; PAPAPETROPOULOS, S.; ELLUI, J.; ANDRIOPOULOS, I.; KATSOULAS, G.; SALAKOU, S.; CHRONI, E. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand.*, [S.l.], v. 111, n. 2, p. 108-113, Feb. 2005.
- BECKMAN, J.S.; CARSON, M.; SMITH, C.D.; KOPPENOL, W.H. ALS, SOD and peroxyxynitrite. *Nature*, [S.l.], v. 364, n. 6438, p. 584, Aug. 1993.
- BECKMAN, J.S.; ESTÉVEZ, A.G.; CROW, J.P.; BARBEITO, L. Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS. *Trends Neurosci.*, [S.l.], v. 24, n. 11 Suppl., p. S15-S20, Nov. 2001.
- BRAIN W.R.; WALTON, J.N. *Brain's diseases of the nervous system*. London: Oxford University Press, 1969.
- BROOKS B.R. Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.*, [S.l.], v. 165, n. Suppl 1, p. S1-S9, Jun. 1999.

BROOKS B.R., MILLER R.G., SWASH, M., MUNSAT, T.L.; WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY RESEARCH GROUP ON MOTOR NEURON DISEASES. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.*, [S.l.], v. 1, n. 5, p. 293-299, Dec. 2000.

BONDUELLE, M. Amyotrophic lateral sclerosis. In: VINKEN, P.J.; BRUYN, G.W. (Orgs.). *Handbook of Clinical Neurology. System Disorders and Atrophies Part II*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1975. p. 281-338.

BORASIO, G.D.; MILLER, R.G. Clinical characteristics and management of ALS. *Semin Neurol.*, [S.l.], v. 21, n. 2, p. 155-166, Jun. 2001.

CAPPELLARI, A.; BRIOSCHI, A.; BARBIERI, S.; BRAGA, M.; SCARLATO, G.; SILANI, V. A tentative interpretation of electromyographic regional differences in bulbar- and limb-onset ALS. *Neurology*, [S.l.], v. 52, n. 3, p.644-646, 1999.

CAPPELLARI A, CIAMMOLA A, SILANI V. The pseudopolyneuritic form of amyotrophic lateral sclerosis (Patrikios' disease). *Electromyogr Clin Neurophysiol.*, [S.l.], v. 48, n. 2, p. 75-81, Mar. 2008.

CARPENTER, S. Proximal axonal enlargement in motor neuron disease. *Neurology*, [S.l.], v. 18, n. 9, p. 841-851, Sept. 1968.

CARVALHO, M.A. *Contributo da Neurofisiologia para a Compreensão da Esclerose Lateral Amiotrófica*. 1999. 197 f. Tese (Doutorado em Neurologia) - Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa.1999.

CARVALHO, M.A.; BENTES, C. A tentative interpretation of electromyographic regional differences in bulbar- and limb-onset ALS. *Neurology*. [S.l.], v. 54, n.2, p. 536-537, 2000.

CASTRO-COSTA, C.M.; ORIÁ, R.B.; MACHADO-FILHO, J.A.; FRANCO, M.T.G.; DINIZ, D.L.O; GIFFONI, S.D.; SANTOS, T.J.T.; CUNHA, F.M.B.; BRUIN, V.S.; TEIXEIRA, C.A.C. Amyotrophic lateral sclerosis. Clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (Northeastern Brazil). *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 57, n. 3-B, p. 761-774, 1999.

CHANCELLOR, A.M.; SLATTERY, J.M.; FRASER, H.; WARLOW, C.P. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 56, n. 11, p.1200-1206, Nov. 1993.

CHARCOT. De La sclerose laterale amyotrophique. *Prog Med.*, [S.I.], v. 2; p. 325-341, 1874.

CHARCOT J.M.; JOFFROY, A. Deux cas d' atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epinière. *Arch Physiol Neurol Path.*, [S.I.], v. 2, p. 744, 1869.

CHIO, A.; CALVO, A.; DOSSENA, M.; GHIGLIONE, P.; MUTANI, R.; MORA, G. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler.*, [S.I.], v. 10, n. 4, p. 205-209, Aug. 2009.

CHEN Y.Z.; BENNETT, C.L.; HUYNH, H.M.; BLAIR, I.P.; PULS, I.; IROBI, J.; DIERICK, I.; ABEL, A.; KENNERSON, M.L.; RABIN, B.A.; NICHOLSON, G.A.; AUER-GRUMBACH, M.; WAGNER, K.; DE JONGHE, P.; GRIFFIN, J.W.; FISCHBECK, K.H.; TIMMERMAN, V.; CORNBLATH, D.R.; CHANCE, P.F. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet.*, [S.I.], v. 74, n. 6, p. 1128-1135, Jun. 2004.

CIMA, V.; LOGROSCINO, G.; D'ASCENZO, C.; PALMIERI, A.; VOLPE, M.; BRIANI, C.; PEGORARO, E.; ANGELINI, C.; SORATU, G. Epidemiology of ALS in Padova district, Italy, from 1992 to 2005. *Eur J Neurol.*, [S.I.], v. 16, n. 8, p. 920-924, Aug. 2009.

CORSE, A.M.; BILAK, M.M.; BILAK, S.R.; LEHAR, M.; ROTHSTEIN, J.D.; KUNCL, R.W. Preclinical testing of neuroprotective neurotrophic factors in a model of chronic neuron degeneration. *Neurobiol Dis.*, [S.I.], v. 6, n. 5, p. 335-346, 1999.

COURATIER P, HUGON J, SINDOU P, VALLAT JM, DUMAS M. Cell culture evidence for neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis being linked to glutamate AMPA/kainate receptors. *Lancet*, [S.I.], v. 341, n. 8840, p. 265-268, Jan. 1993.

COZZOLINO, M.; FERRI, A.; CARRI, M.T. Amyotrophic lateral sclerosis: from current developments in the laboratory to clinical implications. *Antioxid Redox Signal.*, [S.I.], v. 10, n. 3, p.405-443, Mar. 2008.

CZAPLINSKI, A.; STECK, A.J.; ANDERSEN, P.M.; WEBER, M. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.*, [S.I.], v. 11, n. 8, p. 567-568, Aug. 2004.

DAVENPORT, R.J.; SWINGLER, R.J.; CHANCELLOR, A.M.; WARLOW, C.P. Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease: lessons from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, [S.I.], v. 60, n. 2, p. 147-151, Feb. 1996.

DICKSON, D.W.; JOSEPHS, K.A.; AMADOR-ORTIZ, C. TDP-43 in differential diagnosis of motor neuron disorders. *Acta Neuropathol.*, [S.I.], v. 114, n. 1, p. 71-79, Jul. 2007.

DONAGHY, M. Classification and clinical features of motor neurone diseases and motor neuropathies in adults. *J Neurol.*, [S.I.], v. 246, n. 5, p. 331-333, May. 1999.

DRORY, V.E.; ARTMONOV, I. Earlier onset and shorter survival of amyotrophic lateral sclerosis in Jewish patients of North African origin: A clue to modifying genetic factors? *J Neurol Sci.*, [S.I.], v. 258, n. 1-2, p. 39-43, Jul. 2007.

DUCHENNE, G.B. Recherches faites à l'orde des galvanise sur l'état de La contractilité et de La sensibilité électromusculaire dans les paralysies des membres supérieurs. *CR Acad Sci.*, Paris, v. 29, p. 667, 1849.

DUCHENNE, G.B. Paralysie musculaire progressive de la langue, du voile du palais et des lèvres: affection non encore décrire comme espèce morbide distincte. *Arch Gén Méd.*, [S.I.], v. 16, n. 283, p. 431, 1860.

ENGELHARDT, J.I.; TAJTI, J.; APPEL, S.H. Lymphocytic infiltrates in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 50, n. 1, p. 30-36, Jan. 1993.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Bras.*, [S.I.], v.43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FORBES, R. B.; COLVILLE, S.; PARRAT, J.; SWINGLER, R.J. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol.*, [S.I.], v. 254, n. 7, p. 866-869, Jul. 2007.

GASTAUT, J.L.; BARTOLOMEI, F. Mills' syndrome: ascending (or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 57, n. 10, p. 1280-1281, Oct. 1994.

GIL, J.; FUNALOT, B.; VERSCHUEREN, A.; DANIEL-BRUNAUD, V.; CAMU, W.; VANDENBERGHE, N.; DESNUELLE, C.; GUY, N.; CAMDESSANCHE, J.P.; CINTAS, P.; CARLUER, L.; PITTION, S.; NICOLAS, G.; CORCIA, P.; FLEURY, M.C.; MAUGRAS, C.; BESSON, G.; LE MASSON, G.; COURATIER, P. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol*, [S.I.], v. 15, n. 11, p.1245-1251, Nov. 2008.

GUBBAY, S.S.; KAHANA, E.; ZILBER, N.; COOPER, G.; PINTOV, S.; LEIBOWITZ, Y. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J. Neurol.*, [S.I.], v. 232, n. 5, p. 295-300, 1985.

HALL, E.D.; OOSTVEEN J.A.; GURNEY, M.E. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia*, [S.I.], v. 23, n. 3, p. 249-256, Jul. 1998.

HEMPSTEAD, B.L. Sculpting organ innervation. *J Clin Invest.*, [S.I.], v. 113, n. 6, p. 811-813, Mar. 2004.

JACKSON, C.E.; ROSENFELD, J. Motor neuron disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.*, [S.I.], v. 12, n. 2, p. 335-352, May. 2001.

KÜHNLEIN, P.; GDYNIA, H.J.; SPERFELD, A.D.; LINDNER-PFLEGHAR, B.; LUDOLPH, A.C.; PROSIEGEL, M.; RIECKER, A.; MEDSCAPE. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.*, [S.I.], v. 4, n. 7, p. 366-374, Jul. 2008.

KURLAND, L.T.; BRODY, J.A. Amyotrophic lateral sclerosis Guam type. In: VINKEN, P.J.; BRUYN, G.W. (Orgs.). *Handbook of Clinical Neurology. System Disorders and Atrophies Part II*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1975. p. 339-347.

LARRODÉ-PELLICER, P.; ALBERTI-GONZÁLEZ, O.; IÑIGUEZ-MARTINEZ, C.; SANTOS LASAOSA, S.; PÉREZ-LÁZARO, C. LÓPEZ DEL VAL, L.J. Factores pronósticos y supervivencia en la enfermedad de neurona motora. *Neurología*, [S.I.], v. 22, n. 6, p. 362-367, 2007.

LEIGH, P.N.; ABRAHAMS, S.; AL-CHALABI, A.; AMPONG, M.A.; GOLDSTEIN, L.H.; JOHNSON, J.; LYALL, R.; MOXHAM, J.; MUSTFA, N.; RIO, A; SHAW, C.; WILLEY, E.; KING'S MND CARE AND RESEARCH TEAM. The management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.l.], v. 74, n. Suppl. 4, p. iv32-iv47, Dec. 2003.

LI, T.M.; DAY, S.J.; ALBERMAN, E.; SWASH, M. Differential diagnosis of motoneurone disease from other neurological conditions. *Lancet.*, [S.l.], v. 328, n. 8509, p. 731-733, Sept. 1986.

LILLO, P.; HODGES, J.R. Frontotemporal dementia and motor neurone disease: Overlapping clinic-pathological disorders. *J Clin Neurosci.*, [S.l.], v. 16, n. 9, p. 1131-1135, 2009.

LIMA, J.M.B.; ALENCAR, A.; BRANCO, R.; MESQUITA, N. Atrofia cortical na esclerose lateral amiotrófica. Contribuição para o estudo da forma demencial. *Rev Bras Neurol.*, Rio de Janeiro, v. 24, n.4, p. 95-116, 1988.

LIMA, J.M.B.; LOUREIRO, M.P.S.; PINTO, L.A.C.; ANJOS, R.S.B.; LEVY, S. Novos aspectos neuropatológicos da ELA. *Rev Bras Neurol.*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 139-140, 1995.

LIMA, J.M.B.; MESQUITA, N.; DURO, L.A.A.; FURTADO, A.B. Epidemiological aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Rio de Janeiro City. *Rev Bras Neurol.*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 75-78, 1983.

MACKENZIE, I.R.; BIGIO, E.H.; INCE, P.G.; GESER, F.; NEUMANN, M.; CAIRNS, N.J.; KWONG, L.K.; FORMAN, M.S.; RAVITS, J.; STEWART, H.; EISEN, A.; MCCLUSKY, L.; KRETZSCHMAR, H.A.; MONORANU, C.M.; HIGHLEY, J.R.; KIRBY, J.; SIDDIQUE, T.; SHAW, P.J.; LEE, V.M.; TROJANOWSKI, J.Q. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 61, n. 5, p. 427-434, May. 2007.

MANNEN, T.; IWATA, M.; TOYOKURA, Y.; NAGASHIMA, K. The Onuf's nucleus and the external anal sphincter muscles in amyotrophic lateral sclerosis and Shy-Drager syndrome. *Acta Neuropathol.*, [S.l.], v. 58, n. 4, p. 255-60, 1982.

MATIAS-GUIU, J.; GALÁN, L.; GARCIA-RAMOS, R.; VELA, A.; GUERRERO, A. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurología.*, [S.l.], v. 22, n.6, p. 368-380, Jul-Aug. 2007.

MATÍAS-GUIU, J.; GARCÍA-RAMOS, R.; GALÁN, L.; VELA, A.; GUERRERO, A. Epidemiología analítica de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*, [S.I.], v. 23, n. 3, p.168-178, 2008.

MEININGER, V. Getting the diagnosis right: beyond El Escorial. *J Neurol.*, [S.I.], v. 246, n. (Suppl. 3), p. III10-III12, 1999.

MELDRUM, B.; GARTHWAITE, J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol Sci.*, [S.I.], v. 11, n. 9, p. 379-387, Sept. 1990.

MIGLIORE, L.; COPPEDÈ, F. Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutat Res.*, [S.I.], v. 667, n. 1-2, p. 82-97, Oct. 2008.

MILONAS, I. Amyotrophic lateral sclerosis: an introduction. *J Neurol.*, [S.I.], v. 245, n. Suppl. 2, p. S1-S3, Aug. 1998.

MITSUMOTO, H.; RABKIN, J.G. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: "prepare for the worst and hope for the best". *JAMA.*, [S.I.], v. 298, n. 2, p. 207-16, Jul. 2007.

MORAHAN, J.M.; YU, B.; TRENT, R.J.; PAMPHLETT, R. Genetic susceptibility to environmental toxicants in ALS. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, [S.I.], v. 144B, n. 7, p. 885-890, Oct. 2007.

MURRAY, B.; MITSUMOTO, B. Disorders of Upper and Lower Motor Neuron. In: BRADLEY, W.G.; DAROFF, R.B.; FENICHEL, G.M.; JANKOVIC, J. (Org.). *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann and imprint of Elsevier Inc., 2008. p. 2183-2220.

NALINI, A.; THENNARASU, K.; GOURIE-DEVI, M.; SHENOY, S.; KULSHRESHTHA, D. Clinical characteristics and survival pattern of 1,153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: experience over 30 years from India. *J Neurol Sci.*, [S.I.], v. 272, n. 1-2, p. 60-70, Sept. 2008.

NISHIMURA AL, MITNE-NETO M, SILVA HC, RICHIERI-COSTA A, MIDDLETON S, CASCIO D, KOK F, OLIVEIRA JR, GILLINGWATER T, WEBB J, SKEHEL P, ZATZ M. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet.*, [S.I.], v. 75, n. 5, p. 822-831, Nov. 2004.

O'TOOLE, O.; TRAYNOR, B.J.; BRENNAN, P.; SHEEHAN, C.; FROST, E.; CORR, B.; HARDIMAN, O. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 79, p. 30-32, 2008.

PLATO, C.C.; GARRUTO, R.M.; GALASKO, D.; CRAIG, U.K.; PLATO, M.; GAMST, A.; TORRES, J.M.; WIEDERHOLT, W. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol*, [S.I.], v. 157, n. 2, p. 149-157, Jan. 2003.

PÔRTO, W.G. Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia? *Rev. Neurociências*, [S.I.], v. 9, n. 2, p. 70-76, 2001.

PRADAT, P.F.; BRUNETEAU, G. Clinical characteristics of ALS subsets. *Rev Neurol*, Paris, v. 162, n. 2, p. 4S29-4S33, 2006.

PHUKAN J, HARDIMAN O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, [S.I.], v. 256, n. 2, p. 176-186, Feb. 2009.

QUADROS, A.A.J. História da Esclerose Lateral Amiotrófica no Brasil. *Rev. Neurociências*, [S.I.], v.14, n. 2, p. 14-23, 2006.

RAJABALLY, Y.A.; HBAHBIH, M.; ABBOTT, R.J. Hemiplegic ALS: Mills syndrome. *Neurology*, [S.I.], v. 64, n. 11, p. 1984-1985, Jun. 2005.

ROCHA, J.A.; REIS, C.; SIMÕES, F.; FONSECA, J.; MENDES RIBEIRO, J. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *J Neurol*, [S.I.], v. 252, n. 12, p. 1435-1447, Dec. 2005.

ROSEN, D.R.; SIDIQUE, T.; PATTERSON, D.; FIGKWICZ, D.A.; SAPP, P.; HENTATI, A.; DONALDSON, D.; GOTO, J.; O' REGAN, J.P.; DENG, H.X.; KRIZUS, A.; MCKENNA-YASEC, D.; CAYABYAC, A.; GASTÓN, S.M.; BERGER, R.; TANZI, R.E.; HALPERIN, J.J.; HERZFELT, B.; BERHH, R.V.; HUNG, W.Y.; BIRD, T.; DENG, G.; MULDER, D.W.; SMYTH, D.; LANG, N.; SORIANO, E.; PERICAK-VANCE, M.A.; HAINES, J.; ROULEAU, G.A.; GUSELA, J.S.; HORVITZ, H.R.; BROWN, H.R. Mutations in Cu/Zn superóxido desmutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, [S.I.], v. 362, p. 59-62, 1993.

ROSS, M.A.; MILLER, R.G.; BERCHERT, L.; PARRY, G.; BAROHN, R.J.; ARMON, C.; BRYAN, W.W.; PETAJAN, J.; STROMATT, S.; GOODPASTURE, J.; MCGUIRE, D. Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: revised criteria. rhCNTF ALS Study Group. *Neurology*, [S.I.], v. 50, n. 3, p. 768-72, Mar. 1998.

ROWLAND, L.P. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 58, n. 3, p. 512-515, Mar. 2001.

ROWLAND, L.P. Ten central themes in a decade of ALS research. *Adv Neurol.*, [S.I.], v. 56, p. 3-23, 1991.

ROWLAND, L.P.; SHNEIDER, N.A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.*, [S.I.], v. 344, n. 22, p.1688-1700, May. 2001.

SAN-JUAN, O.D.; CASTRO-MACÍAS, G.; CÁRDENAS-HERNÁNDEZ, G. Diplejía braquial como variante de esclerosis lateral amiotrófica (síndrome de Vulpian-Bernhart): descripción del primer caso mexicano y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.*, [S.I.], v. 46, p. 30-31, 2008.

VERCELLETTO, M.; RONIN, M.; HUVET, M.; MAGNE, C.; FEVE, J.R. Frontal type dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and SPECT study of five clinical cases. *Eur J Neurol.*, [S.I.], v. 6, n. 3, p. 295-259, May. 1999.

SARDESAI, V.M. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract.*, [S.I.], v. 10, n. 1, p. 19-25, Feb. 1995.

SHAW, P.J. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, [S.I.], v. 76, n. 8, p.1046-1057, Aug. 2005.

SILVA, H.C.A. Etiopatogenia da ELA: causa única ou várias causas? *Rev. Neurociências*, [S.I.], v.14, n. 2, p. 35-42, 2006.

SPENCER, P.S.; ROY, D.N.; LUDOLPH, A.; HUGON, J.; DWIVEDI, M.P.; SCHAUMBURG, H.H. Lathyrism: evidence for role of the neuroexcitatory aminoacid BOAA. *Lancet*, [S.I.], v. 328, p. 1066-1067, Nov. 1986.

SPENCER, P.S.; LUDOLPH, A.C.; KISBY, G.E. Neurologic diseases associated with use of plant components with toxic potential. *Environ Res.*, [S.I.], v. 62, n. 1, p. 106-113, Jul. 1993.

TALBOT, K. Motor neurone disease. *Postgrad Med J.*, [S.I.], v. 78, n. 923, p. 513-519, Sept. 2002.

TRAYNOR, B.J.; CODD, M.B.; CORR, B.; FORDE, C.; FROST, E.; HARDIMAN, O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 57, n. 1, p. 109-113, Jan. 2000.

WERNECK, L.C.; BEZERRA, R.; NETO, O.S.; SCOLA, R.H. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 65, n. 2-A, p. 189-195, 2007.

WIJESEKERA, L.C.; LEIGH, P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.*, [S.I.], v. 4, n. 3, p. 1-22, 2009.

WILBOURN, A.J. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: The Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci.*, [S.I.], v. 160, n. (Suppl. 1), p. S25-S29, 1998.

WOLFART, G. Collateral regeneration from residual motor nerve fibres in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 7, n. 2, p. 124-134, 1957.

YANG, Y.; HENTATI, A.; DENG, H.X.; DABBAGH, O.; SASAKI, T.; HIRANO, M.; HUNG, W.Y.; OUAHCHI, K.; YAN, J.; AZIM, A.C.; COLE, N.; GASCON, G.; YAGMOUR, A.; BEN-HAMIDA, M.; PERICAK-VANCE, M.; HENTATI, F.; SIDDIQUE, T. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.*, [S.I.], v. 29, n. 2, p.160-165, Oct. 2001.

YANO, S.; FUKUNAGA, K.; USHIO, Y.; MIYAMOTO, E. Activation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and phosphorylation of intermediate filament proteins by stimulation of glutamate receptors in cultured rat cortical astrocytes. *J Biol Chem.*, [S.I.], v. 269, n. 7, p. 5428-5439, Feb. 1994.

ZANOTELI, E.; PERES, A.B.A.; OLIVEIRA, A.S.B.; GABBAI, A.A. Biologia molecular nas doenças do neurônio motor. *Rev. Neurociências*, [S.I.], v. 12, n. 1, p. 24-29, 2004.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do INDC/UFRJ

UNIVERSIDADE
DO BRASIL
UFRJ

Comitê de Ética em Pesquisa
INSTITUTO DE NEUROLOGIA DEOLINDO COUTO

Rio de Janeiro, 17 de dezembro de 2008

CEP – MEMO – nº 010/08

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Marli Pernes da Silva Loureiro

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa. que o CEP constituído nos Termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e devidamente \ registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 007/08 - CEP

Título: "Contribuições para o estudo clínico, epidemiológico da esclerose lateral amiotrófica".

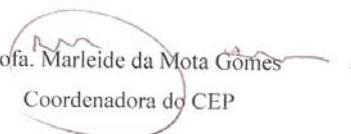
Pesquisador (a) responsável: Marli Pernes da Silva Loureiro

Data de apreciação do parecer: 03/11/2008

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório da pesquisa no prazo de um ano a partir desta data.

Atenciosamente,


Prof. Marleide da Mota Gomes

Coordenadora do CEP