

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

EDUARDO LINDEN JUNIOR

**PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO ESTADO
DO RIO GRANDE DO SUL**

Porto Alegre

2012

EDUARDO LINDEN JUNIOR

**PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO ESTADO
DO RIO GRANDE DO SUL**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

ORIENTADOR: PROF. DR. IRENIO GOMES DA SILVA FILHO

Porto Alegre

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

L744p

Linden Junior, Eduardo

Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no estado do Rio Grande do Sul / Eduardo Linden Junior. – Porto Alegre, 2012.

98 f. il. gráf. tab. Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Irenio Gomes da Silva Filho.

1. NEUROCIÊNCIAS. 2. ESCLEROSE AMIOTRÓFICA LATERAL / epidemiologia. 3. ESCLEROSE AMIOTRÓFICA LATERAL / diagnóstico.
4. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Silva Filho, Irenio Gomes da. II. Título.

C.D.D. 616.834

C.D.U. 616.004(043.3)

N.L.M. WE 550

**Ficha catalográfica elaborada por
Vanessa Pinent
CRB 10/1297**

EDUARDO LINDEN JUNIOR

**PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO ESTADO
DO RIO GRANDE DO SUL**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Gilberto Mastrocola Manzano (UNIFESP)

Prof. Dr. Pedro Schestatsky (UFRGS)

Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa (PUCRS)

Porto Alegre

2012

Dedico esta dissertação aos meus pais,
que tanto apoiaram e incentivaram o meu
crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por me conceder a vida e a oportunidade de crescimento contínuo.

Ao Professor Doutor Irenio Gomes da Silva Filho pela sua orientação, incentivo, competência e oportunidades de aprendizado.

Aos meus pais, pelo constante apoio, carinho, sabedoria, paciência e amor.

Ao meu irmão pelo respeito e compreensão.

Aos meus avós pelo carinho e incentivo.

Aos amigos do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital São Lucas da PUCRS, na pessoa do Doutor Jefferson Becker, por terem me recebido e apoiado durante a pesquisa.

À Associação Regional dos Portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica, que através de sua diretora presidente Leila Ortiz e secretária Luciana Rabello, me receberam de braços abertos e forneceram dados preciosos.

À Sociedade de Neurologia e Neurocirurgia do Estado do Rio Grande do Sul pelo apoio à divulgação da pesquisa e acesso aos neurologistas.

Aos Doutores Pedro Schestatsky, Francisco Tellechea Rotta e Carlo Domenico Marrone pela contribuição e incentivo.

Aos colegas de mestrado pelo companheirismo.

RESUMO

Esclerose lateral amiotrófica é a mais comum doença do neurônio motor em adultos. Caracterizada por degeneração e morte dos neurônios motores localizados no córtex, tronco encefálico e medula espinhal, é uma doença inexoravelmente fatal. Estudos epidemiológicos tem reportado uma frequência de esclerose lateral amiotrófica relativamente uniforme em diversas partes do mundo. Entretanto, a maioria dos estudos é proveniente da Europa e América do Norte. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, assim como, verificar a relação entre a prevalência encontrada no município de Porto Alegre, capital do Estado do Rio Grande do Sul, com a prevalência do interior do Estado do Rio Grande do Sul. Foi descrito também características clínicas de 81 pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Para isso, realizamos uma busca ativa por casos diagnosticados de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul em hospitais e clínicas especializadas, contato com neurologistas e neurofisiologistas, e através da associação regional dos portadores de esclerose lateral amiotrófica. A prevalência de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul, no dia 31 de julho de 2010, foi de 2,2 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 2,0-2,5), sendo 5,0 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 3,9-6,2) no município de Porto Alegre e 1,8 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 1,6-2,1) no interior do Estado. A prevalência foi discretamente maior para os homens, chegando a um pico, em ambos os sexos, na faixa etária entre 70 e 79 anos. Na descrição clínica, em uma série de casos de pacientes com esclerose lateral amiotrófica, a média de idade no início dos sintomas e no momento do diagnóstico foram, respectivamente, $54,2 \pm 12,3$ (variando entre 28,1 a 80,5) e $55,5 \pm 12,4$ (variando entre 29,0 a 80,9) anos. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi $1,6 \pm 1,4$ anos e o sintoma inicial mais frequentemente reportado pelos pacientes foi fraqueza muscular progressiva. Nossos achados são consistentes com estudos realizados em outras partes do mundo, principalmente os resultados encontrados para o município de Porto Alegre, capital do Estado. Na descrição

de casos, a média de idade no início dos sintomas e no momento do diagnóstico foi menor que a reportada em outros estudos no mundo, mas, similar à descrita em estudos brasileiros.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica, prevalência, epidemiologia.

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis is the most common disease of motor neurons in adults. Characterized by degeneration and death of motor neurons in the cortex, brainstem and spinal cord, being invariably fatal. Epidemiological studies have reported a relatively uniform frequency of amyotrophic lateral sclerosis in several parts of the world. However, most studies are conducted in Europe and North America. The purpose of this study was to determine the prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the State of Rio Grande do Sul, as well as to verify the relationship between the prevalence found in the city of Porto Alegre, capital of the State of Rio Grande do Sul, with the prevalence in the inland of the State of Rio Grande do Sul. Clinical characteristics of 81 patients with amyotrophic lateral sclerosis were described. Therefore, we conducted an active search for diagnostic cases of amyotrophic lateral sclerosis in specialized hospitals and clinics in Rio Grande do Sul, by contacting neurologists and neurophysiologists, and through the regional association of patients with amyotrophic lateral sclerosis. The prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Rio Grande do Sul on July 31, 2010 was 2.2 cases per 100,000 people (95% CI 2.0-2.5), with 5.0 cases per 100,000 people (95% CI 3.9-6.2) in Porto Alegre and 1.8 cases per 100,000 people (95% CI 1.6-2.1) in the inland of the state. The prevalence was higher for men, peaking in the age group 70-79 years in both genders. In the clinical description of some patients with amyotrophic lateral sclerosis, the median ages at onset of symptoms and diagnosis were, respectively, 54.2 ± 12.3 (ranging between 28.1 and 80.5) and 55.5 ± 12.4 (ranging between 29.0 and 80.9). The average time from onset of symptoms and diagnosis was 1.6 ± 1.4 years, and the initial symptom most frequently reported by patients was muscle weakness. Our findings are consistent with studies carried out in other parts of the world, especially those conducted in the city of Porto Alegre. In the description of cases, the average age at onset and at diagnosis was lower than that reported in other studies in the world, but similar to that described in other Brazilian studies.

Key-words: Amyotrophic lateral sclerosis, prevalence, epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, por faixa etária e sexo	38
Figura 2 – Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, por faixa etária e sexo	39
Figura 3 – Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no interior do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, por faixa etária e sexo	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos epidemiológicos acerca da ocorrência de esclerose lateral amiotrófica	29
Tabela 2 – Prevalência de esclerose lateral amiotrófica total e por sexo no Estado do Rio Grande do Sul, no município de Porto Alegre e no interior do Estado	37
Tabela 3 – Características clínicas de 81 pacientes com ELA acompanhados nos serviços de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital de Clínicas de Porto Alegre	41
Tabela 4 – Idade e tempo para o diagnóstico de 81 pacientes com ELA acompanhados nos serviços de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital de Clínicas de Porto Alegre	42

LISTA DE SIGLAS

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

ARELA – Associação Regional dos Portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica

SNNRS – Sociedade de Neurologia e Neurocirurgia do Rio Grande do Sul

WFN – World Federation of Neurology

IC – Intervalo de Confiança

DP – Desvio-padrão

MED - Mediana

VMNI – Ventilação Mecânica Não Invasiva

BiPAP – Bilevel Positive Airway Pressure

PaCO₂ – Pressão Parcial de Gás Carbônico no Sangue Arterial

HCO₃ – Bicarbonato

CVF – Capacidade Vital Forçada

SaO₂ – Saturação Arterial de Oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 JUSTIFICATIVA	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	17
3.1.1 Definição e diagnóstico	17
3.1.2 Quadro clínico	19
3.1.3 Etiologia e fatores de risco	22
3.1.4 Patogenia	23
3.1.5 Tratamento	24
3.2 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DA OCORRÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	28
4 OBJETIVOS	30
4.1 GERAL	30
4.2 ESPECÍFICOS	30
5 MÉTODOS	31
5.1 DELINEAMENTO	31
5.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO	31
5.2.1 Descrição do Estado do Rio Grande do Sul	31
5.2.2 População alvo	32
5.2.3 Critérios de definição de caso	32
5.2.4 Pacientes da descrição de série de casos	32
5.3 COLETA DE DADOS	33
5.3.1 Rotina de coleta	33
5.3.2 Descrição dos métodos de mensuração	34
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
6 RESULTADOS	36
6.1 PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL	36

6.2 PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE E INTERIOR DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL	39
6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL	41
7 DISCUSSÃO	43
8 CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A – Justificativa de não apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido	58
APÊNDICE B – Termo de concordância	59
APÊNDICE C – Ficha de prevalência	60
APÊNDICE D – Ficha para médicos	61
APÊNDICE E – Ficha para dados do exame neurofisiológico	62
APÊNDICE F – Ficha para série de casos	63
APÊNDICE G – Artigo I	64
APÊNDICE H – Artigo II	84
ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê Científico do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde	97
ANEXO B – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS	98

1 INTRODUÇÃO

Esclerose lateral amiotrófica (ELA), também conhecida como doença de Lou Gehrig, foi primeiramente descrita como entidade patológica por Jean Martin Charcot em 1869. Caracterizada por rápida e severa degeneração dos neurônios motores, é a mais comum doença do neurônio motor em adultos.¹

Clinicamente, a ELA se apresenta com uma variedade de sinais e sintomas. Fraqueza e atrofia musculares progressivas, disartria, disfagia, fasciculações, câibras e espasticidade são os sintomas mais comuns descritos na literatura.^{1,2} O prognóstico dos pacientes acometidos é ruim. Estudos mostram que a média de sobrevivência após o início dos sintomas é de 2 a 5 anos.³

O diagnóstico da ELA é difícil devido à falta de marcadores biológicos sensíveis. Atualmente, o diagnóstico é baseado em critérios propostos pela “*World Federation of Neurology*”. Estes critérios se baseiam em dados do exame clínico e em exames complementares, permitindo ao examinador classificar o paciente como tendo diagnóstico definitivo, provável ou possível.^{4,5}

A causa desta doença ainda permanece desconhecida na maioria dos casos. Entre 5 e 10% dos indivíduos acometidos tem casos familiares da doença, de origem genética, denominados ELA familiar. Os outros 90 a 95% dos casos são denominados esporádicos e sua etiologia é desconhecida.^{6,7}

As características patológicas da ELA são degeneração e morte dos neurônios motores localizados no córtex, tronco encefálico e medula espinhal, afetando, portanto, tanto os neurônios motores superiores quanto os neurônios motores inferiores. Entretanto, estudos mais recentes mostram que há envolvimento de outras partes do sistema nervoso, e não somente o sistema motor.^{8,9}

O manejo dos pacientes com ELA é difícil. Ainda não há cura para esta doença. A ênfase do tratamento é prolongar a sobrevivência e manter a qualidade de vida e autonomia tanto quanto possível. Suporte respiratório

através da ventilação mecânica não invasiva e suporte nutricional tem se mostrado importantes abordagens para estes pacientes.^{1,2}

Exceto por algumas regiões no oeste do Pacífico, a frequência de ELA é tida como relativamente uniforme no mundo. No entanto, os estudos epidemiológicos mostram uma prevalência variando entre 0,8 e 10,32 casos a cada 100.000 pessoas.¹⁰⁻¹³ Acredita-se, que esta variação se deva à metodologia utilizada e à dificuldade de identificação dos casos em países onde não há um sistema adequado de notificação.

O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, separando a capital e o interior, e estratificando os resultados por faixa etária e sexo, além de descrever as principais características clínicas de uma série de casos da região.

2 JUSTIFICATIVA

Esclerose lateral amiotrófica é um desafio para as ciências da saúde, principalmente pela tragédia que representa para os indivíduos afetados, suas famílias, cuidadores e profissionais envolvidos na assistência.⁸

Nas últimas duas décadas, houve um aumento no número de estudos epidemiológicos envolvendo a ELA. Uma das razões é o estabelecimento do “*El Escorial criteria*”, proposto pela “*World Federation of Neurology*”, que facilitou a identificação dos casos e motivou o aparecimento de registros para esta doença em diversos países.^{14,15}

A pesquisa epidemiológica é fundamental dentro das ciências da saúde. Dentre os objetivos da epidemiologia estão o de descrever a distribuição e a magnitude dos problemas de saúde nas populações e proporcionar dados essenciais para o planejamento, execução e avaliação das ações de prevenção, controle e tratamento das doenças.¹⁶

Dentre os dados epidemiológicos, a prevalência de uma condição clínica ou defeito é uma das medidas mais frequentemente usadas na pesquisa epidemiológica e tem papel muito importante no planejamento e administração de serviços e programas de saúde. Através da prevalência, podem ser obtidos dados sobre a frequência e a distribuição de determinadas condições clínicas.¹⁷

Estudos epidemiológicos têm reportado uma frequência de ELA similar em diversas partes do mundo. Entretanto, a maior parte destes estudos é proveniente da América do Norte e Europa, tornando importante e fundamental a busca por informações oriundas de outras localidades do mundo, e, com isso, melhor compreender a distribuição e os possíveis fatores determinantes desta doença.

No Brasil, até o momento, não encontramos nenhum estudo sobre a prevalência de ELA em uma grande população. Conhecer a prevalência de ELA em uma população é importante, sendo fundamental para formular ações de saúde, as quais beneficiam diretamente os pacientes e demais envolvidos no cuidado destes indivíduos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

3.1.1 Definição e diagnóstico

Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a doença do neurônio motor mais comum em adultos. Também conhecida como doença de Lou Gehrig, foi primeiramente descrita como entidade patológica por Jean Martin Charcot em 1869. Entretanto, antes de Charcot, Bell (1824), Aran (1850), Duchenne (1851) e Cruveilhier fizeram importantes observações que contribuíram para o entendimento desta doença.¹

ELA é uma doença neurológica fatal, caracterizada por degeneração dos neurônios motores no córtex, tronco encefálico e medula espinhal.² Entretanto, embora reconhecida e caracterizada primeiramente por alterações no sistema motor, a ELA é atualmente melhor conceituada como um distúrbio multissistêmico no qual o sistema motor é tipicamente o primeiro e o mais drasticamente afetado.⁹

O termo “esclerose lateral” refere-se ao endurecimento na coluna lateral da medula espinhal que ocorre devido à gliose que segue a degeneração do trato corticoespinhal (1º neurônio). Por sua vez, o termo “amiotrófica” refere-se à atrofia muscular que ocorre devido à perda dos neurônios motores dos núcleos bulbares e corno anterior da medula (2º neurônio).¹⁸

O curso progressivo e fatal da ELA enfatiza a importância de um correto e rápido diagnóstico. Entretanto, este diagnóstico pode ser difícil de ser obtido frente aos diversos sinais e sintomas e outras possibilidades diagnósticas.¹⁹ O padrão clínico atual para o diagnóstico de ELA é baseado em critérios propostos pelo “*World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*”, em 1994 e revisados em 1998.^{3,4} Originalmente, estes

critérios foram formulados para facilitar e padronizar o diagnóstico no contexto da pesquisa, especialmente em estudos clínicos.⁵

O “*revised El Escorial/Airlie House criteria*” divide o corpo em quatro regiões: o tronco cerebral (bulbar) e as regiões da medula espinhal cervical, torácica e lombossacra. Estes critérios ainda classificam o paciente em quatro níveis de probabilidade diagnóstica: ELA clinicamente definida, clinicamente provável, clinicamente provável com suporte laboratorial e clinicamente possível.²⁰

O diagnóstico de ELA requer ⁴:

(A) a presença de:

- (A: 1) evidência de degeneração do neurônio motor inferior (NMI) através de exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico,
- (A: 2) evidência de degeneração do neurônio motor superior (NMS) através de exame clínico, e
- (A: 3) expansão progressiva dos sintomas e sinais dentro de uma região ou por outras regiões, determinada pela história ou exame, junto com:

(B) e ausência de:

- (B: 1) evidência eletrofisiológica e patológica de outras doenças que expliquem os sinais de degeneração do NMI e/ou NMS, e
- (B: 2) evidência de neuroimagem de outras doenças que expliquem a observação clínica e sinais eletrofisiológicos.

A partir destes critérios, pode-se classificar o paciente como tendo esclerose lateral amiotrófica:

- Clinicamente definida: quando há somente evidência clínica de disfunção nos NMS e NMI na região bulbar e no mínimo em duas regiões espinhais, ou a presença de sinais no NMS e NMI em três regiões da medula espinhal.

- Clinicamente provável: quando há somente evidência clínica de disfunção nos NMS e NMI no mínimo em duas regiões com alguns sinais bulbares.
- Clinicamente provável com suporte laboratorial: quando há sinais clínicos de disfunção nos NMS e NMI somente em uma região, ou quando há somente sinais clínicos de disfunção no NMS e sinais de disfunção no NMI definidos por um exame eletrofisiológico presentes em no mínimo duas regiões com adequada aplicação de exames de imagem e laboratoriais para excluir outras doenças.
- Clinicamente possível: quando há sinais clínicos de disfunção nos NMS e NMI são encontrados em somente uma região ou sinais de disfunção no NMS são encontrados sozinhos em duas ou mais regiões.
- Clinicamente suspeito: quando há suspeita, mas o diagnóstico não pode ser dado com certeza segundo os critérios propostos.

3.1.2 Quadro clínico

As características clínicas da ELA são indicativas de degeneração e morte dos neurônios em todos os níveis do sistema motor, tanto dos neurônios motores superiores quanto dos neurônios motores inferiores. Sinais e sintomas físicos desta doença envolvem, portanto, achados de degeneração em ambos os neurônios motores. As características clínicas podem ser consideradas segundo o nível ou região neurológica, e o local de início dos sintomas em bulbar ou espinhal.⁸

Cãibras e fasciculações são as manifestações iniciais mais comuns em pacientes com ELA. Fraqueza e atrofia musculares progressivas são sintomas comuns. Comumente, não há alterações sensitivas e disfunção vesical associadas. Geralmente, a fraqueza muscular inicial é unilateral, distal e em um único segmento.³

Aproximadamente dois terços dos pacientes com ELA têm a forma espinhal da doença, ou seja, os sinais e sintomas se devem a degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, responsáveis pela motricidade dos membros superiores, tronco e membros inferiores. Comumente, estes indivíduos se apresentam inicialmente com sintomas de fraqueza muscular focal no local onde tiveram início os sintomas, seja nos membros superiores ou membros inferiores, distalmente ou proximalmente. Os pacientes podem também relatar fasciculações ou câibras precedendo o início da fraqueza.^{1,8}

A fraqueza focal que ocorre na ELA é tipicamente de início insidioso, assimétrica, e os outros membros são acometidos mais tarde. Com a progressão da doença, a maioria dos pacientes desenvolvem também sintomas bulbares e respiratórios. Ocasionalmente, pode ocorrer a presença de sintomas que incluem disfunção vesical, sintomas sensitivos, sintomas cognitivos e envolvimento de outros sistemas.^{1,8}

Cerca de um terço dos pacientes com ELA apresentam, primeiramente, comprometimento bulbar.²¹ Disartria e disfagia são os sintomas bulbares mais comuns em indivíduos com esta doença. Um recente estudo mostrou, naqueles que apresentaram sintomas bulbares, a presença de disartria em 93% e disfagia em 86% dos pacientes com ELA.²² Outros sintomas de comprometimento bulbar são disfonia, fraqueza ou atrofia dos músculos faciais, do palato e da língua, fasciculações na língua e reflexo mandibular anormal.^{8,22}

Os sintomas bulbares ocorrem pelo envolvimento do neurônio motor superior, do neurônio motor inferior, ou de ambos. Envolvimento do neurônio motor superior, também denominado paralisia pseudobulbar, é caracterizado por espasticidade dos músculos inervados pelos neurônios motores que têm origem no tronco cerebral, labilidade emocional e reflexo mandibular anormal. Envolvimento do neurônio motor inferior está associado à fraqueza, atrofia muscular e fasciculações.^{8,23}

Em alguns casos, indivíduos com ELA apresentam primeiramente comprometimento respiratório sem sintomas espinhais ou bulbares.²⁴ Estes pacientes podem apresentar sintomas de falência respiratória ou hipoventilação noturna, tais como: dispneia, ortopneia, distúrbios do sono, dor de cabeça pela

manhã, sonolência diária excessiva, anorexia, diminuição da concentração e mudanças no humor.²⁵

Distúrbios que afetam o neurônio motor são tradicionalmente classificados em quatro subtipos principais: degeneração combinada dos neurônios motores superiores e inferiores (ELA), degeneração predominante do neurônio motor superior (esclerose lateral primária), degeneração predominante do neurônio motor inferior bulbar (paralisia bulbar progressiva) e degeneração predominante do neurônio motor inferior espinhal (atrofia muscular progressiva).²⁶ A ELA é o mais comum deles, sendo os outros subtipos comumente chamados de síndromes variantes da ELA.¹

A atrofia muscular progressiva contribui para 5-10% dos pacientes com doença do neurônio motor. A relação entre a atrofia muscular progressiva e a ELA tem sido amplamente debatida. Mais de 50% dos indivíduos que apresentam atrofia muscular progressiva a desenvolvem ao longo do tempo.⁸

Charcot e Heinrich Erb foram os primeiros a descrever características clínicas e patológicas de um distúrbio com degeneração somente do neurônio motor superior que foi denominado esclerose lateral primária. Passado mais de 100 anos ainda se debate se a esclerose lateral primária e a ELA são ou não distúrbios distintos, ou manifestações de uma mesma doença. Estudos recentes sugerem que a esclerose lateral primária pura pode ser definida clinicamente se houver sinais clínicos somente de degeneração dos neurônios motores superiores após 3 a 4 anos do início dos sintomas.²⁷⁻²⁹

Embora a degeneração que ocorre na ELA envolva predominantemente o sistema motor, sintomas cognitivos e comportamentais têm sido descritos ao longo do tempo.³⁰ Muitos estudos têm mostrado déficits cognitivos em 30-50% dos pacientes com ELA.³¹ O declínio cognitivo nos indivíduos com ELA é caracterizado por mudança de personalidade, irritabilidade, obsessão, discernimento deficiente e déficits nas funções executivas do lobo frontal. Estas características são consistentes com mudanças que ocorrem na demência frontotemporal, doença que está presente em aproximadamente 5% dos indivíduos com ELA e é evidenciado por estudos clínicos, radiológicos e neuropatológicos.^{30,31}

Ainda que a progressão da doença possa variar, a ELA é invariavelmente fatal, com morte geralmente ocorrendo dentro de 2 a 5 anos.³ Cerca de 50% dos pacientes morrem dentro de 3 anos após o início dos sintomas.⁸ Entretanto, nos últimos anos, um aumento na sobrevivência dos pacientes diagnosticados tem sido descrita, principalmente devido aos cuidados paliativos.²

3.1.3 Etiologia e fatores de risco

A causa exata da seletiva degeneração dos neurônios motores que ocorre na ELA permanece desconhecida. Entre 5 e 10% dos casos desta doença têm origem familiar com um padrão de herança autossômico dominante. Contudo, nenhum componente genético é evidente em 90 a 95% dos indivíduos acometidos.^{6,32}

As causas genéticas da ELA estão sendo cada vez mais examinadas em detalhes com a ajuda dos recentes avanços da tecnologia genética.⁶ Vários genes têm sido identificados nos casos familiares da doença. Cerca de 20 a 25% de todos os casos familiares resultam de uma mutação no gene que codifica a enzima superoxide dismutase (*SOD1*).³³ A mutação da *SOD1* adquire propriedades que são seletivamente tóxicas aos neurônios motores, causando diversos e inesperados efeitos na estrutura, atividade e estado natural destes.^{6,33}

Diversas pesquisas têm sido realizadas buscando encontrar associações entre fatores de risco ambientais e ELA. Entretanto, recentes revisões sobre o papel destes fatores de risco têm concluído que não existem associações consistentes entre um único fator de risco e o desenvolvimento desta doença.¹

A atividade física rigorosa tem sido sugerida como um fator de risco para o desenvolvimento de ELA. A ideia de que a atividade física pode estar relacionada com a ELA não é nova. Relatos desta doença em atletas profissionais como Lou Gehrig, Matt Hazeltine e Ezzard Charles, contribuíram

para o conceito de que atividade física rigorosa poderia ser um fator de risco.³⁴ Estudos mais recentes utilizando análise estatística mostram que não existe associação forte entre atividade física e o risco de desenvolvimento de ELA. Entretanto, alguns resultados obtidos no estudo de populações com esta doença sugerem que um alto nível de atividade física nos momentos de lazer no período pré-morbidade acelera o início da doença.³⁵

Estudos abrangentes, principalmente de caso-controle, têm sugerido associações entre dieta e ELA, incluindo diminuição do risco de desenvolvimento da doença com a ingestão de fibras, magnésio, licopeno e vitamina E, e aumento no risco com a ingestão de gordura e glutamato. Contudo, as evidências ainda não são consistentes.³⁶⁻⁴⁰

Pesquisadores têm também verificado a associação entre ELA e história de traumas físicos, tais como: fraturas esqueléticas, choques elétricos e cirurgias.⁴¹ Observações clínicas e estudos de caso-controle têm sugerido que trauma físico pode estar associado com o aumento no risco de desenvolvimento de ELA.⁴² Entretanto, recentes revisões têm mostrado que as evidências disponíveis nos estudos acerca da associação entre ELA e traumas físicos não são conclusivas e mais estudos devem ser feitos.⁴²⁻⁴⁴

Dentre os fatores de risco ambientais, o fumo é provavelmente o que está mais associado com o risco de desenvolvimento de ELA.¹ Estudos recentes mostram um aumento no risco de ELA em indivíduos que fumam em relação aos que não fumam.⁴⁵⁻⁴⁷

3.1.4 Patogenia

O aspecto patológico mais evidente desta doença é a lesão progressiva e morte celular dos neurônios motores inferiores na medula espinhal e tronco encefálico, e dos neurônios motores superiores no córtex motor.⁴⁸

O processo degenerativo que ocorre na ELA é complexo e multifatorial.⁴⁸ Hipóteses atuais acerca da patologia subjacente desta doença indicam que há

uma complexa interação entre vários mecanismos incluindo fatores genéticos, dano oxidativo, acúmulo de agregados intracelulares, disfunção mitocondrial, defeitos no transporte axonal, patologia de células da glia e excitotoxicidade.³²

3.1.5 Tratamento

O tratamento da ELA tem mudado, consideravelmente, nas últimas duas décadas, tendo como ênfase o cuidado multidisciplinar. O tratamento de pessoas com ELA é complexo para ambos, pacientes e profissionais da saúde, pois requer o manejo dos diversos problemas de saúde decorrentes da doença, severas incapacidades, e assuntos psicossociais. Conseqüentemente, o conhecimento especializado que provém de uma abordagem multidisciplinar é preferível.⁴⁹

Embora esta condição seja considerada incurável, muitos dos sintomas que surgem durante o curso da doença podem ser tratados e todo esforço deve ser feito para prover qualidade de vida e ajudar na manutenção da autonomia do paciente pelo maior tempo possível. Suporte nutricional e respiratório, bem como cuidados avançados no fim da vida, são assuntos importantes e devem ser discutidos com os pacientes e cuidadores o mais cedo possível.¹

Nos últimos anos, o significativo progresso acerca do conhecimento dos mecanismos celulares da degeneração do neurônio motor na ELA não tem sido acompanhado pelo desenvolvimento de estratégias terapêuticas para prevenir a progressão da doença. As múltiplas potenciais causas e a relativa raridade desta doença são dois importantes fatores que tornam difíceis o desenvolvimento e a avaliação de estudos clínicos.⁵⁰

Riluzole, um agente antiglutamato, permanece sendo o único tratamento farmacológico com alguma eficácia demonstrada em ensaios clínicos controlados para pacientes com ELA.^{51,52} A utilização de 100mg de riluzole todos os dias prolonga, provavelmente, por aproximadamente dois meses a

sobrevivência de pacientes com ELA, quando iniciado de maneira precoce e, em especial, nos casos de início bulbar.⁵³

Pessoas com ELA apresentam sintomas que estão diretamente relacionados com o processo da doença, tais como fraqueza, fasciculações, câibras, espasticidade, dificuldade na comunicação, dispneia, hipoventilação crônica, sialorréia excessiva, disfagia, labilidade emocional e sintomas que estão indiretamente relacionados, tais como: depressão, ansiedade, insônia, fadiga, constipação, dor e desconforto. Estes sintomas devem ser tratados quando prejudicam a qualidade de vida, usando medidas farmacológicas, abordagens não farmacológicas, ou uma combinação de ambas.⁴⁹

Dentre os tratamentos multidisciplinares, estudos recentes têm demonstrado a importância do suporte nutricional e respiratório na manutenção da qualidade de vida e aumento da sobrevivência em pacientes com ELA.

Insuficiência respiratória é uma evolução natural em pacientes com ELA e ocorre devido à fraqueza dos músculos respiratórios. É a principal causa de morte dos indivíduos com esta doença e o manejo dos sintomas é determinante para uma melhor qualidade de vida e maior sobrevivência.^{1,54}

O tratamento do prejuízo respiratório é um dos pontos chave no manejo da ELA. O resultado da diminuição na capacidade respiratória relacionada à fraqueza dos músculos respiratórios resulta em dificuldades na tosse, mecanismo fundamental para a higiene brônquica, favorece a infecção no trato respiratório e comumente resulta em morte.⁵⁵

Hipoventilação noturna é comumente o primeiro sinal de disfunção respiratória. Outros sinais e sintomas incluem excessiva sonolência diária, dor de cabeça pela manhã, dificuldades de concentração, fadiga, dispneia, taquipneia, uso de musculatura acessória, movimento abdominal paradoxal e diminuição do movimento do tórax.^{49,56}

Avaliação da função pulmonar é uma etapa obrigatória a cada três meses. No exame clínico podem ser evidenciados sinais de disfunção diafragmática e hipoventilação. Fraqueza do músculo diafragma resulta em dispneia e respiração paradoxal. Hipoventilação deve ser uma suspeita na presença de

dor de cabeça pela manhã, sonolência diária e perda de concentração relacionada à hipercapnia.^{55,57}

Avaliações laboratoriais são necessárias para mensurar a função respiratória através de espirometria e análise dos gases sanguíneos, a força dos músculos inspiratórios e expiratórios, através da manovacuometria, e a qualidade do sono que pode ser avaliada por oximetria noturna e polissonografia.⁵⁵

O manejo da insuficiência respiratória em pacientes com ELA inclui suporte ventilatório, o qual pode ser invasivo ou não invasivo e abordagens farmacológicas. Assistência respiratória é comumente proporcionada por uso de ventilação mecânica não invasiva, através de um dispositivo de BiPAP.^{1,49} O BiPAP (*bilevel positive airway pressure*) é uma modalidade de ventilação mecânica não invasiva com dois níveis de pressão positiva que tem por objetivo manter a ventilação e melhorar o conforto do paciente.^{58,59}

O melhor momento para iniciar a ventilação mecânica não invasiva em pacientes com ELA não é um consenso entre os pesquisadores e profissionais. Mensurações da capacidade vital forçada (CVF) ou capacidade vital (CV) são as principais medidas disponíveis para detectar o declínio da função respiratória.¹ Comumente uma diminuição na capacidade vital em 50% está associada a sintomas respiratórios.⁶⁰ Entretanto, muitos pacientes podem desenvolver sintomas respiratórios, quando a capacidade vital forçada esta acima de 70% do valor predito.⁴⁹ Critérios recentes propostos em favor da ventilação mecânica não invasiva incluem $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg ou $\text{HCO}_3 > 30$ mmol/L, capacidade vital forçada $< 50\%$ e $\text{SaO}_2 < 90\%$ por mais que 5 minutos de registro.⁵⁵

O estado nutricional e o peso corporal são importantes preditores de sobrevivência na ELA.⁶¹ Comprometimento da nutrição levando a perda de peso é um problema comum e significativo na população de pacientes com ELA. O benefício de uma precoce terapia nutricional pode influenciar profundamente o curso da doença, qualidade de vida e sobrevivência.⁶²

A causa do prejuízo nutricional, levando à perda de peso, é multifatorial e inclui disfagia, fraqueza das extremidades, dificuldades na mastigação e a

possibilidade de um estado de hipermetabolismo resultado do aumento da energia gasta.^{63,64} É obrigatório observar o estado nutricional em intervalos regulares, focando no peso corporal, duração e saciedade das refeições, bem como avaliação da dieta checando a ingestão calórica.⁵⁵

Intervenções para manter um adequado estado nutricional podem incluir alteração da consistência dos alimentos, alimentação assistida e suplementos nutricionais de alta caloria.⁶² Entretanto, mesmo o uso de equipamentos adaptados, estratégias e alteração na consistência da comida e líquidos, má nutrição e desidratação podem prevalecer. Para isso, um tubo de alimentação pode providenciar um meio alternativo, suplementar ou completo de nutrição, hidratação e medicação.⁶⁵

O uso de um meio alternativo de nutrição é geralmente indicado quando o paciente tem episódios frequentes de aspiração, envolvimento bulbar significativo, ou mais que 10% de perda do peso corporal normal antes do diagnóstico.⁶¹ Há três opções disponíveis para alimentação entérica incluindo gastrostomia endoscópica percutânea, gastrostomia radiológica percutânea ou gastrostomia inserida radiologicamente e alimentação por tubo nasogástrico. A gastrostomia endoscópica percutânea é o procedimento padrão para alimentação enteral, embora o procedimento envolva sedação e, portanto tem implicações em pacientes com fraqueza respiratória.^{1,61}

O momento certo para a colocação do tubo de gastrostomia varia muito entre os profissionais envolvidos no tratamento. A academia americana de neurologia recomenda que o procedimento deva ser realizado antes que a capacidade vital do paciente caia abaixo de 50%. Este momento é para evitar o risco de comprometimento respiratório durante o procedimento.^{62,65} Há evidências que a colocação de gastrostomia prolonga a sobrevivência, aumenta o índice de massa corporal e diminui a perda de peso.⁶¹

O exercício é amplamente promovido para a população em geral devido a seus benefícios. Entretanto, a recomendação de exercícios para pacientes com distúrbios neuromusculares ainda é discutida. Mais especificamente, a indicação de exercícios terapêuticos em pacientes com ELA e seus potenciais benefícios e efeitos adversos têm sido um assunto de grande interesse para os

profissionais que atendem pacientes com esta doença. Poucos estudos em humanos e animais do efeito do exercício na ELA existem. Grande parte se deve às particularidades desta doença, tais como relativa raridade e progressão rápida dos sintomas.⁶⁶

Duas revisões sistemáticas envolvendo o efeito do exercício terapêutico em pacientes com ELA sugerem que exercício moderado não está associado com efeitos adversos e programas adaptados podem ser realizados com segurança para estes pacientes.^{67,68}

3.2 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DA OCORRÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Prevalência é uma medida de frequência utilizada em epidemiologia para identificar um grupo de pessoas que apresentam uma determinada condição clínica ou desfecho em um determinado tempo.⁶⁹ Descreve a força com que subsistem as doenças em uma população.¹⁶

Estimar a prevalência de uma doença é importante no planejamento e administração de ações e serviços de saúde.¹⁷ O estudo transversal é o delineamento mais comum utilizado na pesquisa epidemiológica para identificar a prevalência.⁷⁰

A partir do estabelecimento do “*El Escorial*” diversos estudos têm sido realizados sobre a ocorrência de ELA, incluindo estudos sobre prevalência. A tabela 1 apresenta estudos epidemiológicos acerca da ocorrência de ELA.

Tabela 1. Estudos epidemiológicos acerca da ocorrência de esclerose lateral amiotrófica.

ÁREA GEOGRÁFICA	PERÍODO DO ESTUDO	PREVALÊNCIA	INCIDÊNCIA	REFERÊNCIA
King, Pierce e Snohomish, Oeste do Estado de Washington, E.U.A.	1990-1995		1,8/100.000	71
Irlanda	1995-1997	4,7/100.000	2,1/100.000	72
Olmsted, Minnesota, E.U.A.	1925-1998		1,7/100.000	73
Modena, Itália	1990-1999	4,02/100.000	2,16/100.000	12
Holanda	2006-2009	10,32/100.000	2,77/100.000	13
Piemonte e Valle d'Aosta, Itália	1995-2004	7,89/100.000	2,9/100.000	74
Puglia, Itália	1998-1999		1,6/100.000	75
Hong Kong, China	1997-2002	3,04/100.000	0,60/100.000	76
Escócia	1989-1998		2,4/100.000	77
Jefferson, Missouri, E.U.A.	1998-2002	3,9/100.000		78
Lombardy, Itália	1998-2002		2,09/100.000	79
Irlanda	1995-2004		2,0/100.000	80
Sudeste da Inglaterra	2002-2006	4,91/100.000	1,06/100.000	81
Reggio Emilia, Itália	1996-2005		1,0/100.000	82
Uruguai	2002-2003	1,9/100.000	1,37/100.000	83
Padova, Itália	1992-2005		1,31/100.000 (1992-1994) e 1,92/100.000 (2004-2005)	84
Suécia	1991-2005		2,32/100.000 (1991-1993) 2,98/100.000 (2003-2005)	85
Limousin, França	1997-2007		2,5/100.000	86
Canterbury, Nova Zelândia	1985-2006		3,3/100.000	87
Nova Scotia, Canadá	2003-2004		2,13/100.000	88
Ontario, Canadá	1978-1982	4,9/100.000	1,63/100.000	89
Isfahan, Irã	2002-2006	1,57/100.000	0,42/100.000	90

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Estudar a ocorrência de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul e suas principais características.

4.2 ESPECÍFICOS

- a) Determinar a prevalência de esclerose lateral amiotrófica na população do Estado do Rio Grande do Sul e separadamente no Município de Porto Alegre e no Interior do Estado.
- b) Apresentar a prevalência de esclerose lateral amiotrófica por faixa etária e por sexo.
- c) Descrever as principais características de pacientes com esclerose lateral amiotrófica do Estado do Rio Grande do Sul.

5 MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Esta pesquisa compreende um estudo transversal (estudo de prevalência) e uma descrição de série de casos.

5.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

5.2.1 Descrição do Estado do Rio Grande do Sul

O Rio Grande do Sul está localizado no extremo sul do Brasil, apresentando uma população de 10.693.929 habitantes⁹¹, aproximadamente 6% do total da população brasileira, e uma área de 281.748,5 Km², que corresponde a cerca de 3% do território brasileiro. A densidade demográfica do Rio Grande do Sul no ano de 2010 foi de 38 hab/km², entretanto, a distribuição dentro do território gaúcho não é uniforme, sendo o eixo entre Porto Alegre e Caxias do Sul a área mais densamente povoada, concentrando grande número de municípios e formando a maior área de continuidade urbana do Estado.⁹²

A população gaúcha é oriunda de muitas raças, com uma cultura de trabalho e firme adesão a valores elevados. Atualmente, o Rio Grande do Sul ocupa o terceiro lugar no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) entre os Estados do país.⁹²

5.2.2 População alvo

População do Estado do Rio Grande do Sul. Foi considerada para o estudo de prevalência a população do Estado definida pelo IBGE no ano de 2010.

5.2.3 Critérios de definição de caso

Foi realizada uma busca ativa por casos de esclerose lateral amiotrófica diagnosticados no Estado do Rio Grande do Sul. Foram incluídos no estudo aqueles que estavam vivos e com diagnóstico da doença, segundo os critérios do El Escorial criteria, em 31 de julho de 2010.

5.2.4 Pacientes da descrição de série de casos

Foram incluídos na descrição de série de casos, os pacientes acompanhados no ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.3 COLETA DE DADOS

5.3.1 Rotina de coleta

Foi realizada uma busca por dados em clínicas e hospitais especializados, associações e profissionais envolvidos no atendimento aos pacientes com esclerose lateral amiotrófica, buscando registros desde o ano de 2000 até 31 de julho de 2010. Para isso as seguintes fontes foram contatadas e participaram da pesquisa:

- a) Associação regional dos portadores de esclerose lateral amiotrófica.
- b) Neurologistas do Estado do Rio Grande do Sul identificados a partir da Sociedade de Neurologia e Neurocirurgia do Rio Grande do Sul.
- c) Ambulatórios de doenças neuromusculares envolvidos no atendimento de pacientes com esclerose lateral amiotrófica.
- d) Clínicas especializadas no atendimento de pacientes com esclerose lateral amiotrófica.

Antes de coletar os dados, foram realizadas reuniões com todos os responsáveis pelos ambulatórios, clínicas, associação regional dos portadores de esclerose lateral amiotrófica e sociedade de neurologia e neurocirurgia do Rio Grande do Sul. Nestas reuniões foram explicados os objetivos da pesquisa e como cada centro poderia ajudar na identificação dos casos. Após a confirmação da participação no estudo, todos os responsáveis assinaram um termo de concordância (Apêndice B). Todos os locais participantes do estudo foram visitados periodicamente na busca por dados e os critérios para definição de casos foram revisados.

A associação regional dos portadores de esclerose lateral amiotrófica (ARELA) é uma entidade sem fins lucrativos que mantém contato com profissionais e centros envolvidos no atendimento de pacientes com esclerose

lateral amiotrófica, além de congregar, integrar, assistir, orientar, informar e apoiar os portadores de ELA. Os dados da ARELA foram coletados respeitando a privacidade dos associados e os pacientes identificados tiveram seus dados cruzados com os outros métodos de busca e/ou contato com seus médicos para averiguar se preenchiam os critérios diagnósticos.

Para os neurologistas do Estado do Rio Grande do Sul foram enviadas cartas já seladas (facilitando o retorno das mesmas) com fichas de prevalência por meio da Sociedade de Neurologia e Neurocirurgia do Rio Grande do Sul. Também, foram visitados periodicamente os ambulatórios de doenças neuromusculares envolvidos no atendimento de pacientes com ELA existentes no Estado, todos localizados na Capital.

Os dados de todas as fontes pesquisadas foram então cruzados para evitar duplicidade de informações.

5.3.2 Descrição dos métodos de mensuração

Os dados foram coletados através de fichas de prevalência (Apêndice C), fichas para médicos (Apêndice D), fichas para registro de dados do exame neurofisiológico (Apêndice E) e fichas para a série de casos (Apêndice F). Foi preenchida uma ficha de prevalência para todos os pacientes diagnosticados com ELA. A ficha para os médicos, registro de dados do exame neurofisiológico e série de casos, foram enviadas, respectivamente, para os neurologistas e neurocirurgiões do Estado do Rio Grande do Sul, para os serviços de neurofisiologia clínica e para os ambulatórios de doenças neuromusculares. Os dados coletados nas fichas foram então armazenados em banco de dados desenvolvido no programa Acess[®].

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados no estudo foram armazenados em um banco de dados específico, criado para a pesquisa, utilizando o programa Access[®] para Windows[®], versão 2010. Posteriormente, os dados foram transferidos para planilha eletrônica, utilizando o programa Excel[®] para Windows[®], versão 2010, onde foi realizada uma conferência minuciosa de todas as informações. As análises foram realizadas no programa SPSS[®] para Windows[®], versão 17. Trata-se de um estudo descritivo, onde foi calculada a prevalência da doença no Estado do Rio Grande do Sul, e separadamente em Porto Alegre e no interior. As descrições foram realizadas por medidas de frequência, com os respectivos intervalos de confiança (95%), médias e desvios-padrão.

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê Científico do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob número CEP 11/05452. Todos os princípios éticos foram respeitados. Um termo de concordância para fornecimento dos dados foi encaminhado para todos os participantes do estudo.

6 RESULTADOS

Um total de 239 indivíduos residentes no Estado do Rio Grande do Sul que estavam vivos em 31 de julho de 2010 e que apresentavam diagnóstico de ELA definida, provável ou possível, segundo os critérios do “*El Escorial*” foram identificados. Destes indivíduos, 55,8% eram do sexo masculino e 44,2% do sexo feminino. A média de idade dos indivíduos no momento da prevalência foi de $60,1 \pm 12,9$ anos.

6.1 PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

No Estado do Rio Grande do Sul, a prevalência encontrada foi de 2,2 casos a cada 100.000 habitantes (IC 95% 2,0-2,5), sendo 2,7 casos a cada 100.000 homens (IC 95% 2,2-3,1) e 1,8 casos a cada 100.000 mulheres (IC 95% 1,5-2,2).

A tabela 1 apresenta a prevalência de ELA total e por sexo no Estado do Rio Grande do Sul, e, separadamente, no município de Porto Alegre e no interior do Estado, assim como, a relação homem /mulher (H:M).

Tabela 2. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica total e por sexo no Estado do Rio Grande do Sul, no município de Porto Alegre e no interior do Estado.

LOCAL	HOMENS				MULHERES				H:M	TOTAL			
	População	N	Prevalência (/10 ⁵)	IC 95%	População	N	Prevalência (/10 ⁵)	IC 95%		População	N	Prevalência (/10 ⁵)	IC 95%
Porto Alegre	653.787	34	5,2	3,6-7,2	755.564	36	4,8	3,4-6,5	1,08	1.409.351	70	5,0	3,9-6,2
Interior	4.551.270	104	2,3	1,9-2,8	4.733.308	65	1,4	1,1-1,7	1,64	9.284.578	169	1,8	1,6-2,1
Rio Grande do Sul	5.205.057	138	2,7	2,2-3,1	5.488.872	101	1,8	1,5-2,2	1,50	10.693.929	239	2,2	2,0-2,5

Quando comparados os resultados por faixa etária e sexo, com exceção da faixa etária de 80 anos ou mais, a prevalência foi maior para os homens do que para as mulheres (Figura 1). A prevalência aumentou com a idade a partir dos 30 anos, atingindo um pico na faixa etária entre 70 e 79 anos (10,7/100.000), tanto no sexo masculino quanto no feminino, seguido de um declínio.

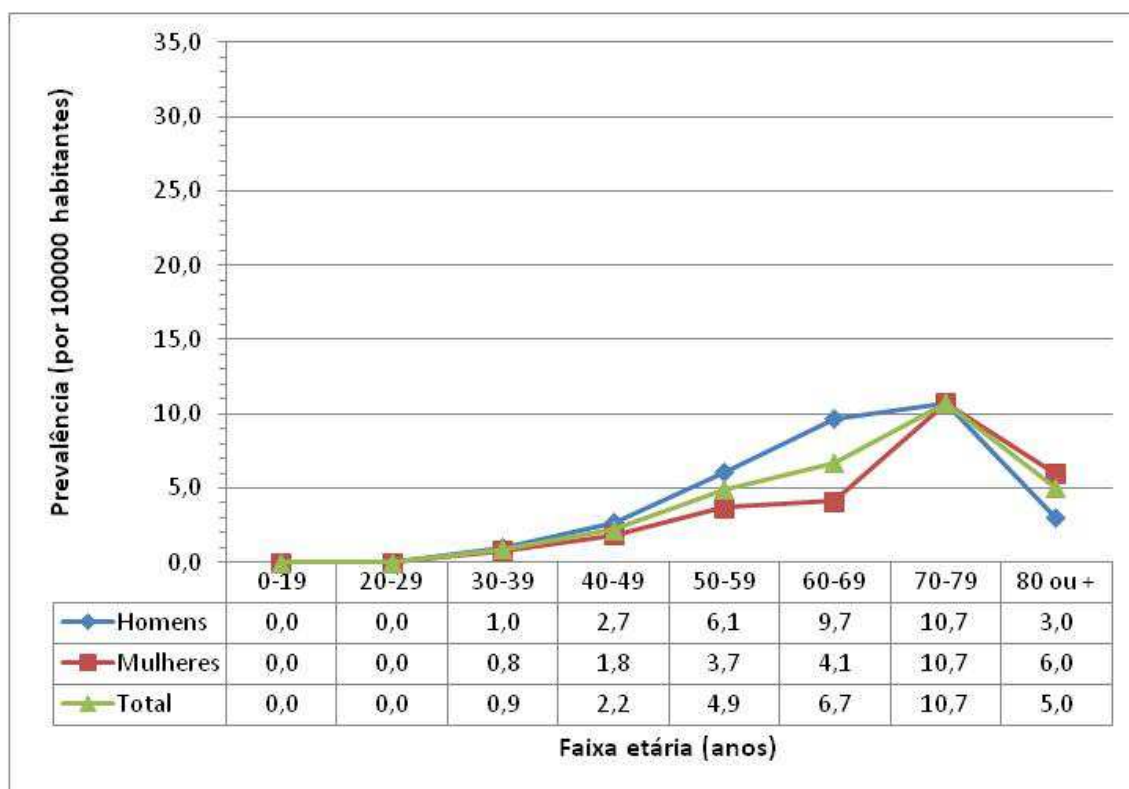


Figura 1. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, por faixa etária e sexo.

6.2 PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE E INTERIOR DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Dos 239 indivíduos diagnosticados, 70 residiam no município de Porto Alegre, capital do Estado do Rio Grande do Sul. Considerando a população e os casos diagnosticados que residem neste município, e separando-os dos casos residentes no interior do Estado, temos uma prevalência de 5,0 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 3,9-6,2) em Porto Alegre e 1,8 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 1,6-2,1) no interior do Estado (Tabela 2).

As figuras 2 e 3 apresentam os resultados separadamente por faixa etária e sexo no município de Porto Alegre e no interior do Estado do Rio Grande do Sul, respectivamente.

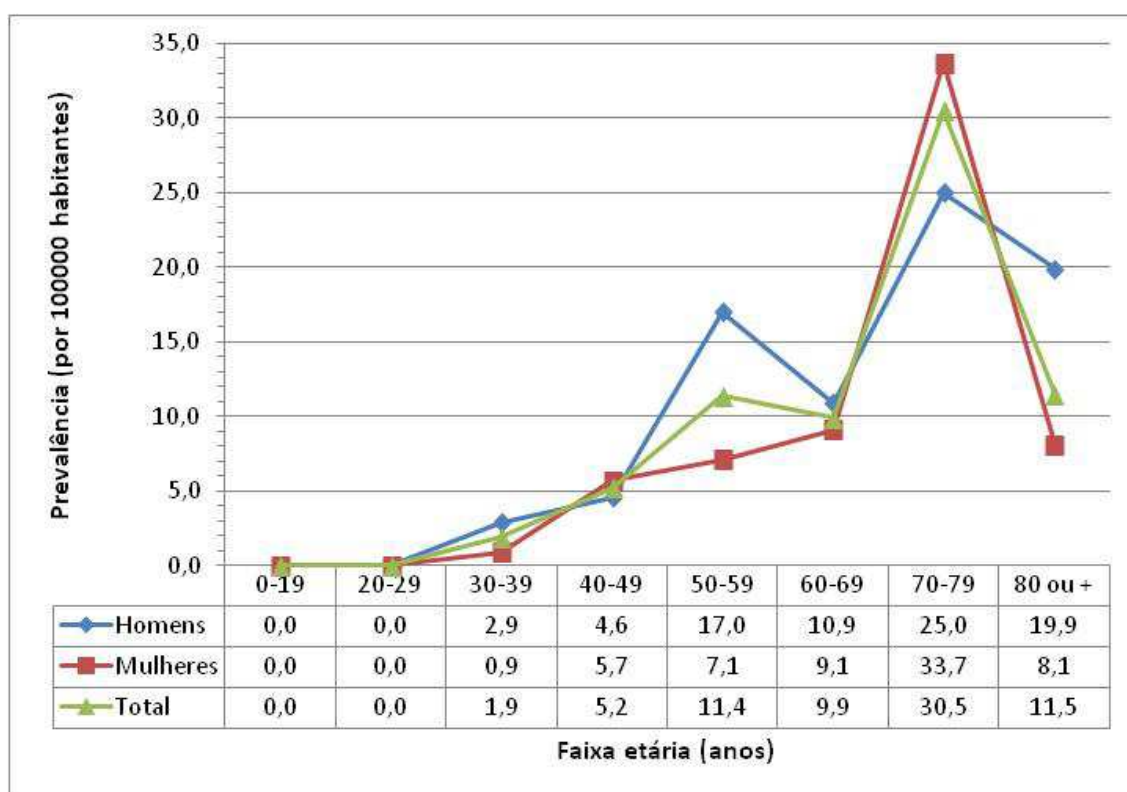


Figura 2. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, por faixa etária e sexo.

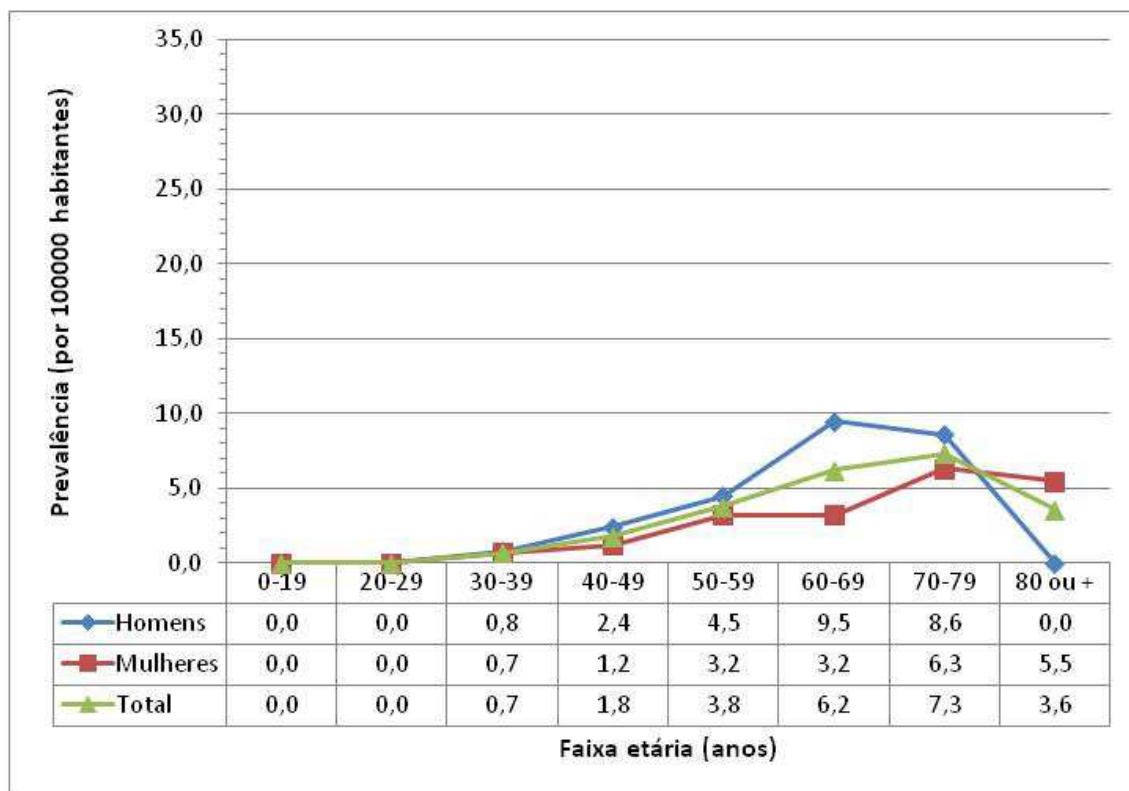


Figura 3. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no interior do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, por faixa etária e sexo.

6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Na tabela 3 são apresentadas características clínicas de 81 pacientes acompanhados nos serviços de neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dos 81 pacientes, 44 eram do sexo masculino e 37 do sexo feminino. O sintoma inicial mais frequente foi fraqueza (46,8%), seguido por disartria (26%) e amiotrofia (10,4%). A localização inicial mais frequente foi membros inferiores (42,7%) e nos membros superiores foi observada uma importante diferença entre os lados.

Tabela 3. Características clínicas de 81 pacientes com ELA acompanhados nos serviços de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

VARIÁVEL	N	%
Sexo		
Masculino	44	54,3
Feminino	37	45,7
Sintoma inicial		
Fraqueza	36	46,8
Disartria	20	26,0
Amiotrofia	8	10,4
Espasticidade	5	6,5
Fasciculações	4	5,2
Disfagia	1	1,3
Outro	3	3,8
Local do sintoma inicial		
Bulbar	21	28,0
MSD	17	22,6
MSE	5	6,7
MID	17	22,7
MIE	15	20,0

Na tabela 4 é apresentada a média de idade no início dos sintomas, média de idade no momento do diagnóstico e a duração média da doença até o diagnóstico destes pacientes. A idade média de início dos sintomas foi 54,2 (DP de 12,3) anos e a média de idade no momento do diagnóstico foi 55,5 (DP de 12,4) anos. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 1,6 (DP de 1,4) anos.

Tabela 4. Idade e tempo para o diagnóstico de 81 pacientes com ELA acompanhados nos serviços de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

VARIÁVEL	FAIXA	M ± DP	MED (IIQ)
Idade de início dos sintomas (anos)	28,1 - 80,5	54,2 ± 12,3	55,5 (44,7 - 64,3)
Idade no diagnóstico (anos)	29,0 - 80,9	55,5 ± 12,4	55,8 (46,1 - 65,3)
Tempo para o diagnóstico (anos)	0,0 - 8,4	1,6 ± 1,4	1,1 (0,8 - 2,0)

7 DISCUSSÃO

A prevalência encontrada no Estado do Rio Grande do Sul foi de 2,2 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 2,0-2,5). Entretanto, quando separamos os casos residentes no município de Porto Alegre dos residentes no interior do Estado, os achados demonstram uma discrepância. Em Porto Alegre, a prevalência estimada foi de 5,0 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 3,9-6,2), enquanto no interior do Estado foram de 1,8 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95% 1,6-2,1).

Esta diferença na prevalência quando comparamos Porto Alegre com o interior do Estado do Rio Grande do Sul pode ser resultado de diagnósticos não realizados no interior do Estado por diversas razões, tais como: poucos centros de referência e/ou poucos profissionais habilitados a realizar o diagnóstico de ELA, ou, muitos médicos que diagnosticaram e acompanham estes pacientes, não responderam a correspondência enviada pela SNNRS.

A prevalência de ELA encontrada no Estado do Rio Grande do Sul (2,2/100.000) é similar à prevalência reportada no Uruguai (1,9/100.000).⁸³ Contudo, é menor que a prevalência reportada em outros estudos.^{12,15,72,78,81} No município de Porto Alegre, a prevalência encontrada (5,0/100.000) foi similar à prevalência reportada no município de Jefferson nos EUA (3,9/100.000)⁷⁸, em Modena na Itália (4,02/100.000)¹², na República da Irlanda (4,7/100.000)⁷², em Ontario no Canadá (4,9/100.000)⁸⁹ e no sudeste da Inglaterra (4,91/100.000)⁸¹. Por outro lado, nossa prevalência estimada em Porto Alegre é maior que a prevalência de ELA reportada em Isfahan no Irã (1,57/100.000)⁹⁰, no Uruguai (1,9/100.000)⁸³ e em Hong Kong na China (3,04/100.000)⁷³, e menor que a prevalência de ELA reportada na Itália (7,89/100.000)⁷⁴ e na Holanda (10,32/100.000)¹³.

Acreditamos que a prevalência encontrada no interior do Estado, que se assemelha a de países não desenvolvidos, seja relacionada aos problemas que comuns a estes países, tais como: poucos centros especializados e falta de um sistema de notificação. Entretanto, a prevalência no município de Porto

Alegre deve estar mais próxima da real e, portanto, se aproxima da encontrada nos países mais desenvolvidos.

Ao analisar os resultados por sexo, encontramos uma prevalência discretamente maior em homens, seja no Rio Grande do Sul (H:M = 1,50:1), em Porto Alegre (H:M = 1,08:1) ou no interior do Estado (H:M = 1,64:1). Diversos estudos têm reportado uma maior prevalência de ELA em homens. Estudos realizados na França, Itália, Japão, Estados Unidos e Índia, reportaram relações masculino e feminino que vão desde 1,05:1 até 3,0:1.^{74,86,93-95} Entretanto, nos últimos anos, esta razão parece estar se aproximando de 1:1.¹⁴

Em nosso estudo, no Estado do Rio Grande do Sul, a prevalência aumentou com o avanço da idade, chegando a um pico entre os 70 e 79 anos (10,7/100.000) em ambos os sexos. Na faixa etária entre 30 e 69 anos, a prevalência de ELA foi maior para os homens, se tornou igual entre os 70 e 79 anos, e foi maior para as mulheres na faixa etária entre 80 anos ou mais. Também, no município de Porto Alegre, a prevalência de ELA aumentou com o avanço da idade, chegando a um pico de 25.0 casos a cada 100,000 pessoas para os homens e 33.7 casos a cada 100,000 pessoas para as mulheres no grupo entre 70 e 79 anos. É importante salientar que no sexo feminino, o aumento da prevalência foi constante dos 30 aos 69 anos (variando de 0.9 a 9.1/100,000), seguido por um rápido aumento entre os 70 e 79 anos. No sexo masculino, por outro lado, ocorreu um aumento inesperado no grupo entre 50 e 59 anos (17.0/100,000), que pode ser devido ao número pequeno de pacientes ("n" baixo), seguido por um declínio no grupo entre 60 e 69 anos (10.9/100,000), e voltando a aumentar até o pico no grupo entre os 70 e 79 anos.

No grupo de 80 anos ou mais, houve uma queda na prevalência para ambos os sexos, tanto no Rio Grande do Sul, quanto em Porto Alegre. Contudo, mesmo com a diminuição da prevalência neste grupo etário, os valores ainda são relativamente altos. Em um estudo realizado na Escócia por Forbes et al.⁹⁶, com o objetivo de descrever características clínicas e epidemiológicas de pacientes com ALS maiores que 80 anos, os achados

mostraram que estes indivíduos apresentaram menor sobrevida após o início dos sintomas quando comparados com os pacientes mais jovens, assim como a incidência foi maior em homens.

Em relação às características clínicas de 81 pacientes com ELA acompanhados em três grandes serviços de neurologia do Estado do Rio Grande do Sul, a média de idade no início dos sintomas e no momento do diagnóstico foram, respectivamente, $54,2 \pm 12,3$ (variando entre 28,1 a 80,5) e $55,5 \pm 12,4$ (variando entre 29,0 a 80,9). Os resultados são semelhantes a dois estudos realizados no Brasil. O primeiro, conduzido por Dietrich-Neto et al.⁹⁷ durante o ano de 1998, reportou que a média de idade no início dos sintomas em 443 pacientes brasileiros foi de 52 anos (DP de 13). O segundo, conduzido por Werneck et al.⁹⁸, reportou uma idade média na avaliação de 54,2 anos (DP de 12,3). Também, na América do Sul, Vázquez et al.⁸³ reportaram uma média de idade no início dos sintomas de 58,7 anos (DP de 12) na população uruguaia com ELA. Esses dados encontrados na América do Sul são menores quando comparados aos achados em estudos na Europa onde a média de idade no início dos sintomas varia entre 60,67 anos, no Sudeste da Inglaterra⁸¹, e 68,0 anos, na França (Região de Limousin)⁸⁶, assim como a média de idade no momento do diagnóstico varia entre 62,35 anos e 69,4 anos nestas mesmas localidades.

Em nosso estudo, o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi $1,6 \pm 1,4$ anos. Nosso achado foi similar a um estudo conduzido na Índia por Nalini et al., que reportou cerca de 1,5 anos de demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico⁹⁵, assim como, o estudo de Dietrich-Neto et al.⁹⁷ Entretanto, maior que os achados de estudos realizados Itália (0,86 anos)⁷⁴ e município de Olmsted nos Estados Unidos (1,08 anos)⁷³.

Dos 81 casos acompanhados, 54,3% eram do sexo masculino e 45,7% do sexo feminino. O sintoma inicial mais comum foi fraqueza (46,8%), seguido por disartria (26,0%), amiotrofia (10,4%), espasticidade (6,5%), fasciculações (5,2%) e disfagia (1,3%). Werneck et al.⁹⁸ no estudo realizado com uma população do sul do Brasil, reportou de modo similar que a fraqueza é o sintoma inicial mais comum referido pelos pacientes, seguido por

fasciculações, câibras e disfagia. Igualmente, Vázquez et al.⁸³ mostrou que a fraqueza muscular é o sintoma inicial mais comum (60,1%) nos indivíduos uruguaiois com ELA, seguido de câibras nos músculos (31,8%), disartria (22,3%), fasciculações (13,5%), disfagia (11,5%) e amiotrofia (8,8%).

Em nosso estudo, o início dos sintomas foi espinhal em 72% dos casos e bulbar em 28%. Diversos estudos mostram que o número de pacientes com ELA de início espinhal é maior que o de pacientes com início bulbar.¹ Tanto os estudos brasileiros de Werneck et al.⁹⁸ e Dietrich-Neto et al.⁹⁷ quanto o estudo uruguaio reportaram uma predominância dos casos de início espinhal (> 60%). Estudos Europeus também apontam resultados.⁹⁹

CONCLUSÕES

O estudo teve por objetivos determinar a ocorrência de ELA no Estado do Rio Grande do Sul, assim como, verificar a relação entre a prevalência no município de Porto Alegre e interior do Estado. Um ponto forte do estudo foi a intensa e ampla busca por casos de ELA diagnosticados no Estado em hospitais, clínicas e profissionais especializados no atendimento destes pacientes, contato com neurologistas e através da associação regional dos portadores de esclerose lateral amiotrófica, sendo que no Brasil, não existe ainda um registro para pacientes diagnosticados com esta doença. Por outro lado, como ponto fraco, podemos citar o baixo retorno de informações provenientes do interior do Estado (poucas informações retornaram dos médicos neurologistas), levando a uma grande diferença nos achados entre Porto Alegre e interior do Estado do Rio Grande do Sul.

A ocorrência de ELA no Estado do Rio Grande do Sul estimada foi menor que a reportada em outras localidades do mundo, entretanto, similar à identificada no Uruguai. Contudo, acreditamos que esta prevalência esteja subestimada devido à relação encontrada entre a prevalência no município de Porto Alegre e interior do Estado do Rio Grande do Sul.

A prevalência de ELA encontrada no município de Porto Alegre, capital do Estado do Rio Grande do Sul, e onde estão concentrados os principais centros de atendimento a pacientes com ELA, foi similar à encontrada em diversos outros estudos. Esses achados reforçam a hipótese de uma distribuição muito similar da doença nas mais diversas partes do mundo.

Nossos achados demonstram também uma ocorrência levemente maior em homens quando comparados com as mulheres, chegando a um pico, em ambos os sexos, na faixa etária entre os 70 e 79 anos. Estes achados são similares a outros estudos realizados no mundo.

Descrever características clínicas de uma população de pacientes com ELA foi um dos nossos objetivos. Nossos achados foram similares aos encontrados em outras descrições de série de casos conduzidos em outras

localidades. Dentre os resultados, é importante salientar a idade média no início dos sintomas e no diagnóstico, que apesar de ser similar a outros estudos brasileiros e sul-americanos, é menor que a reportada em outras partes do mundo.

Mais estudos devem ser realizados, principalmente em outras regiões do Brasil para conhecermos melhor a ocorrência desta doença no País.

REFERÊNCIAS

1. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:1-22.
2. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. *J Clin Neurosci.* 2009;16:505-512.
3. Ferguson TA, Elman LB. Clinical presentation and diagnosis de amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2007;22:409-16.
4. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1:293-99.
5. De Carvalho M, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10:53-57.
6. Beleza-Meireles A, Al-Chalabi A. Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10:1-14.
7. Armon C. Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2001;20:2-6.
8. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2007;369:2031-41.
9. Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders.* New York: McGraw-Hill; 2008.
10. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:1106-15.
11. Román GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:131-37.
12. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology.* 2003;60:683-89.
13. Huisman MHB, Jong SW, Doormaal PTC, Weinreich SS, Schelhaas HJ, Kooi AJ, et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral

- sclerosis using capture-recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1165-70.
14. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:6-11.
 15. Matías-Guiu J, Galán L, García-Ramos R, Vela A, Guerrero A. Epidemiología descriptiva de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*. 2007;22:368:80.
 16. Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia & saúde*. 6 ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.
 17. Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
 18. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1688-1700.
 19. Fuglsang-Frederiksen A. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:495-96.
 20. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:646-49.
 21. Higo R, Tayama N, Nito T. Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Auris Nasus Larynx*. 2004;31:247-54.
 22. Chen A, Garrett CG. Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateral sclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:500-04.
 23. Kühnlein P, Gdynia HJ, Sperfeld AD, Lindner-Pfleghar B, Ludolph AC, Prosiegel M, et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:366-74.
 24. Chen R, Grand'Maison F, Strong MJ, Ramsay DA, Bolton CF. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:455-58.
 25. Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:5-15.

26. Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HHM, Wharton SB, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*. 2003;60:1252-58.
27. Le Forestier N, Maisonobe T, Spelle L, Lesort A, Salachas F, Lacomblez L, et al. Primary lateral sclerosis: further clarification. *J Neurol Sci*. 2001;185:95-100.
28. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*. 2006;66:647-53.
29. Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange JB, Grace G, Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2007;64:232-36.
30. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:994-1003.
31. Elman LB, Grossman M. Neuropsychiatric features of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2007;22:425-29.
32. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;65 Suppl:S3-9.
33. Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetic. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:710-23.
34. Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, Wang Y, Van Belle G. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity. *Arch Neurol*. 1998;55:201-06.
35. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JHJ, Van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology*. 2005;64:241-45.
36. Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Calle EE, Thun MJ, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*. 2008;19:324-37.
37. Nelson LM, Matkin C, Longstreth WT, McGuire V. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *Am J Epidemiol*. 2000;151:164-73.
38. Longnecker MP, Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Lansdell LW, et al. Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2000;19:210-16.

39. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Wunderink W, Koster A, de Vries JHM, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:367-71.
40. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2005;57:104-10.
41. Cruz DC, Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT. Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 1999;18:101-10.
42. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2007;166:810-16.
43. Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J Neurol Sci*. 2007;262:45-53.
44. Abhinav K, Al-Chalabi A, Hortobagyi T, Leigh PN. Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:450-53.
45. Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkovicz M, Ascherio A. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2004;160:26-33.
46. Fang F, Bellocco R, Hernán MA, Ye W. Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective cohort study. *Neuroepidemiology*. 2006;27:217-21.
47. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JHJ, Huisman MHB, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology*. 2007;69:1508-14.
48. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1046-57.
49. Radunovic A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:913-25.
50. Vincent AM, Sakowski SA, Schuyler A, Feldman EL. Strategic approaches to developing drug treatments for ALS. *Drug Discov Today*. 2008;13:67-72.

51. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 1994;330:585-91.
52. Nirmalanathan N, Greensmith L. Amyotrophic lateral sclerosis: recent advances and future therapies. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:712-19.
53. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2003;4:191-206.
54. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest.* 2006;130:1879-86.
55. Corcia P, Meininger V. Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs.* 2008;68:1037-48.
56. Piepers S, Van Den Berg JP, Kalmijn S, Van Der Pol WL, Wokke JHJ, Lindeman E, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7:195-200.
57. Bourke SC, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004;5:67-71.
58. Machado MGR. Bases da fisioterapia respiratória: terapia intensiva e reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
59. Sarmiento GJV (organizador). Fisioterapia respiratória no paciente crítico: rotinas clínicas. 3 ed. Barueri: Manole; 2010.
60. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Macleod H, Kinneer W, Oliver D, et al. Management of respiration in MDN/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7:5-15.
61. Rocha JA, Reis C, Simões F, Fonseca J, Ribeiro JM. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *J Neurol.* 2005;252:1435-47.
62. Rosenfeld J, Ellis A. Nutrition and dietary supplements in motor neuron diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19:573-89.
63. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:328-34.
64. Sherman MS, Pillai A, Kackson A, Heiman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in

- patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:442-46.
65. Golaszewski A. Nutrition throughout the course of ALS. *NeuroRehabilitation.* 2007;22:431-34.
66. Chen A, Montes J, Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19:545-57.
67. Dal Bello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane review.* 2008.
68. Lui AJ, Byl NN. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Phys Ther.* 2009;33:68-87.
69. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais.* 4 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2006.
70. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.* 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
71. McGuire V, Longstreth WT, Koepsell TD, Belle G. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology.* 1996;47:571-73.
72. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 1999;52:504-09.
73. Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT, Windebank AJ. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 2002;58:280-82.
74. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R. Epidemiology of ALS in Italy. *Neurology* 2009;72:725-31.
75. Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1094-98.
76. Fong GCY, Cheng TS, Lam K, Cheng WK, Mok KY, Cheung CM, et al. An epidemiological study of motor neuron disease in Hong Kong. *Amyotroph Lateral Scler* 2005;6:164-68.

77. Forbes RB, Colville S, Parratt J, Swingler RJ. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol* 2007;254:866-69.
78. Turabelidze G, Zhu B, Schootman M, Malone JL, Horowitz S, Weidinger J, et al. An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Jefferson County, Missouri, 1998-2002. *Neurotoxicology* 2008;29:81-86.
79. Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology* 2007;68:141-45.
80. O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B, et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995-2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:30-32.
81. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in southeast England: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;29:44-48.
82. Bonvicini F, Vinceti M, Marcello N, Rodolfi R, Rinaldi M. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Reggio Emilia, Italy. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:350-53.
83. Vázquez MC, Ketzoián C, Legnani C, Rega I, Sánchez N, Perna A, et al. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2008;30:105-11.
84. Cima V, Logroscino G, D'Ascenzo C, Palmieri A, Volpe M, Briani C, et al. Epidemiology of ALS in Padova district, Italy, from 1992 to 2005. *Eur J Neurol* 2009;16:920-24.
85. Fang F, Valdimarsdóttir U, Bellocco R, Ronnevi L, Sparén P, Fall K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol* 2009;66:515-19.
86. Marin B, Gil J, Preux PM, Funalot B, Couratier P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:216-20.
87. Murphy M, Quinn S, Young J, Parkin P, Taylor B. Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology* 2008;71:1889-95.
88. Wolfson C, Kilborn S, Oskoui M, Genge A. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Canada: a systematic review of the literature. *Neuroepidemiology* 2009;33:79-88.

89. Hudson AJ, Davenport A, Hader WJ. The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada. *Neurology* 1986;36:1524-28.
90. Sajjadi M, Etemadifar M, Nemati A, Ghazavi H, Basiri K, Khoundabi B, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Isfahan, Iran. *Eur J Neurol* 2010;17:984-89.
91. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do censo demográfico 2010: Rio Grande do Sul. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [acesso 2011 dez. 1]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/>
92. Rio Grande do Sul. Atlas socioeconômico Rio Grande do Sul (on-line). [acesso 2011 dez. 30]. Disponível em: <http://www.seplag.rs.gov.br/atlas/default.asp>
93. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, et al. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;276:163-69.
94. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. *Neurology* 1998;50:66-72.
95. Nalini A, Thennarasu K, Gourie-Devi M, Shenoy S, Kulshreshtha D. Clinical characteristics and survival pattern of 1153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: experience over 30 years from India. *J Neurol Sci* 2008;272:60-70.
96. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004;33:131-34.
97. Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E, Silva HA, Ferraz ME, Lima JMB, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:607-15.
98. Werneck LC, Bezerra R, Neto OS, Scola RH. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:189-95.
99. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:385-90.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Justificativa de não apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido

**JUSTIFICATIVA DE NÃO APRESENTAÇÃO DO TERMO DE
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O projeto de Pesquisa “Prevalência de esclerose lateral amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul” refere-se a pesquisa em dados obtidos através de banco de dados em serviços de neurofisiologia clínica e dados informados pelos médicos neurologistas do Estado do Rio Grande do Sul, e portanto impossível de localizar os sujeitos do estudo.

Sendo assim, comprometo-me a cumprir as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde relacionado em IV.1.g “a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa”.

Atenciosamente,

Irenio Gomes da Silva Filho

Porto Alegre, de de .

APÊNDICE B – Termo de concordância

Porto Alegre, de de .

TERMO DE CONCORDÂNCIA

Eu, _____, responsável pelo
_____ do
_____ declaro conhecer o teor do
protocolo de pesquisa intitulado “prevalência de esclerose lateral
amiotrófica no Estado do Rio Grande do Sul”, a ser desenvolvido pelos
autores Dr. Irenio Gomes da Silva Filho e Eduardo Linden Junior.

O início da execução deste projeto de pesquisa no
_____ do _____
deverá ocorrer a partir da apresentação da Carta de aprovação do Comitê
de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Atenciosamente,

Nome

Assinatura

APÊNDICE C – Ficha de prevalência

FICHA DE PREVALÊNCIA

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

FICHA N° _____ / DATA ___ / ___ / _____

NOME COMPLETO _____

DATA DE NASCIMENTO ___ / ___ / _____ IDADE: _____ SEXO () M () F

CIDADE ONDE MORA/MORAVA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO:

FONTE

() SERVIÇO DE NEUROFISIOLOGIA - QUAL? _____

() MÉDICO DO ESTADO - CRM _____

() ASSOCIAÇÃO REGIONAL ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

() OUTRA _____

QUANDO SURGIRAM OS PRIMEIROS SINTOMAS (MÊS/ANO) ___ / _____

DATA DO DIAGNÓSTICO (MÊS/ANO) ___ / _____

DATA DO ÓBITO (SE OCORREU – DIA/MÊS/ANO) ___ / ___ / _____

MÉDICO QUE ACOMPANHA _____

OBSERVAÇÕES:

APÊNDICE D – Ficha para médicos

FICHA PARA MÉDICOS**ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

DADOS DO MÉDICO

NOME COMPLETO _____

CRM _____ CONTATO _____

DADOS DO PACIENTE

NOME COMPLETO _____

DATA DE NASCIMENTO ___/___/____ IDADE: _____ SEXO () M () F

CIDADE ONDE MORA/MORAVA NO DIAGNÓSTICO _____

QUANDO SURGIRAM OS PRIMEIROS SINTOMAS (MÊS/ANO) ___/___

LOCAL DO PRIMEIRO SINTOMA

() BULBAR () TRONCO

() MSD () MID

() MSE () MIE

CARACTERÍSTICA DO PRIMEIRO SINTOMA

() DISARTRIA () FASCICULAÇÃO

() DISFAGIA () FRAQUEZA

() ATROFIA MUSCULAR () ESPASTICIDADE

() OUTRO. QUAL: _____

DATA DO DIAGNÓSTICO (MÊS/ANO) ___/___

DATA DO ÓBITO (SE OCORREU – DIA/MÊS/ANO) ___/___/___

OBSERVAÇÕES

APÊNDICE E – Ficha para dados do exame neurofisiológico

FICHA PARA DADOS DO EXAME NEUROFISIOLÓGICO

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

DATA DO EXAME ____ / ____ / ____ IDADE DO PACIENTE _____ SEXO ____

NOME COMPLETO _____

MÉDICO ASSISTENTE _____ CRM _____

DADOS DO EXAME (N = NÃO / S = SIM / NR = NÃO REGISTRADO)

REDUÇÃO DA AMPLITUDE MOTORA

() MSD () MID

() MSE () MIE

ALTERAÇÃO DA CONDUÇÃO SENSITIVA

() QUAL REGIÃO _____

COMPROMETIMENTO MOTOR / AGULHA (NO ESPAÇO AO LADO
COLOCAR SE HÁ DESNERVAÇÃO E/OU REINERVAÇÃO)

() BULBAR _____ () TRONCO _____

() MSD _____ () MID _____

() MSE _____ () MIE _____

REGIÃO MAIS COMPROMETIDA

() BULBAR () TRONCO

() CERVICAL () LOMBOSSACRA

ASSIMÉTRICO () SIM () NÃO

EXAME SUGESTIVO DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICO

() SIM () NÃO

LAUDO DO EXAME

APÊNDICE F – Ficha para série de casos

FICHA PARA SÉRIE DE CASOS

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

FICHA N° _____

NOME COMPLETO _____

N° DO PRONTUÁRIO _____

SEXO _____ IDADE/DATA DE NASCIMENTO _____ - ____ / ____ / _____

CIDADE ONDE MORA _____

CIDADE ONDE NASCEU _____

QUANDO SURGIRAM OS PRIMEIROS SINTOMAS (MÊS/ANO) _____ / _____

LOCAL DOS PRIMEIROS SINTOMAS

 BULBAR TRONCO MSD MID MSE MIE

CARACTERÍSTICAS DOS PRIMEIROS SINTOMAS

 DISARTRIA FASCICULAÇÃO DISFAGIA ESPASTICIDADE ATROFIA MUSCULAR OUTRO. QUAL: _____

DATA DO DIAGNÓSTICO (MÊS/ANO) _____ / _____

EVOLUÇÃO DA DOENÇA E O TRATAMENTO REALIZADO (MÊS/ANO)

OBSERVAÇÕES _____

APÊNDICE G – Artigo I

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Amyotrophic lateral sclerosis: a literature review

Eduardo Linden Junior ¹; Jefferson Becker ²; Irenio Gomes da Silva Filho ³

1. Fisioterapeuta. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração Neurociências, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil, e-mail: eduardolindenjunior@gmail.com
2. Médico Neurologista e Neurofisiologista. Doutor e Mestre em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Pesquisador do Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil, e-mail: jeffersonbecker@hotmail.com
3. Médico Neurologista e Neurofisiologista. Doutor em Medicina e Mestre em Biologia Celular e Molecular. Professor Adjunto de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil, e-mail: irenio.filho@puers.br

Resumo

Introdução: Esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurológica progressiva e fatal. É uma desordem devastadora para pacientes, familiares, cuidadores e profissionais envolvidos no seu tratamento. **Objetivo:** Conhecer o estado da arte acerca da esclerose lateral amiotrófica. **Metodologia:** Foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE. Foram incluídos nesta revisão os artigos mais relevantes. **Resultados:** Esclerose lateral amiotrófica é uma doença caracterizada por degeneração e morte dos neurônios motores no córtex, tronco cerebral e medula espinhal. De causa ainda desconhecida na maioria dos casos, é invariavelmente fatal, com morte do indivíduo afetado ocorrendo comumente dentro de 2 a 5 anos após o início dos sintomas. Hipóteses atuais acerca dos mecanismos patológicos e possíveis fatores de risco sugerem que o processo degenerativo que ocorre nesta doença é complexo e multifatorial. O tratamento é multidisciplinar e busca prover qualidade de vida e ajudar na manutenção da autonomia do paciente. Dentre as abordagens multidisciplinares, o suporte nutricional e respiratório tem demonstrado um importante papel na manutenção da qualidade de vida e aumento da sobrevivência. **Considerações Finais:** Apesar dos importantes avanços no conhecimento dos mecanismos patológicos e intervenções apropriadas, a esclerose lateral amiotrófica continua sendo uma doença inexoravelmente progressiva e fatal. São

necessárias mais pesquisas tanto para entender os mecanismos patológicos quanto para encontrar estratégias de tratamento eficientes.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica. Doença do neurônio motor. Doença de Lou Gehrig.

Abstract

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis is a progressive and fatal neurological disease. It is a devastating condition with enormous impact on patients, family members, caregivers and professionals involved in the treatment. **Objective:** Review the state of the art of research on amyotrophic lateral sclerosis. **Methodology:** A literature search was conducted on the SciELO, LILACS and MEDLINE databases. This review included the most relevant articles on the topic. **Results:** Amyotrophic lateral sclerosis is a disorder characterized by degeneration and cell death of neurons in the motor cortex, brainstem and spinal cord. In most cases the cause of the disease is unknown, and it is invariably fatal, with the death of the individual usually occurring within 2 to 5 years after onset of symptoms. The current hypotheses regarding the pathological mechanisms and possible risk factors suggest that the degenerative process of this disease has a complex and multifactorial etiology. The treatment is multidisciplinary and is focused on ensuring quality of life and maintaining patient autonomy. The current multidisciplinary approaches include nutritional and respiratory support, which were found to significantly contribute to the maintenance of quality of life and prolongation of survival. **Final considerations:** Despite significant advances in knowledge about the pathological mechanisms and clinically relevant interventions, amyotrophic lateral sclerosis is still a disease with symptoms that progress inexorably culminating in death. More research is needed to better understand the disease mechanisms and develop more effective treatment strategies.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis. Motor neuron disease. Lou Gehrig's disease.

Introdução

Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a mais comum doença do neurônio motor. Também conhecida como doença de Lou Gehrig, foi primeiramente descrita como entidade patológica por Jean Martin Charcot em 1869. Entretanto, antes de Charcot, Bell (1824), Aran (1850), Duchenne (1851), e Cruveilhaer fizeram importantes observações que contribuíram para o entendimento desta doença (1).

ELA é uma doença neurológica fatal, caracterizada por degeneração dos neurônios motores no córtex, tronco cerebral e medula espinhal (2). Embora reconhecida e caracterizada primeiramente por alterações no sistema motor, a ELA é atualmente melhor conceituada como um distúrbio multissistêmico no qual o sistema motor é tipicamente o primeiro e o mais drasticamente afetado (3).

ELA é uma doença devastadora para pacientes, familiares, cuidadores e profissionais envolvidos no seu tratamento. É também uma das mais enigmáticas doenças em termos de entendimento da sua patogênese (4). O objetivo desta revisão é conhecer o estado da arte acerca da esclerose lateral amiotrófica.

Metodologia

Foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE. Os descritores utilizados foram: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, Lou Gehrig's disease. Foram incluídos nesta revisão os artigos mais relevantes.

Epidemiologia

ELA é uma doença neurodegenerativa relativamente rara. Nos últimos anos, um grande número de estudos epidemiológicos tem permitido obter uma ampla informação acerca de sua ocorrência. A prevalência desta doença na população, em geral, é estimada em torno de 6 casos por 100.000 habitantes, e a incidência varia entre 1,5 e 2,5 casos por 100.000 habitantes (5, 6).

Em algumas partes do mundo, no entanto, há um aumento na ocorrência de ELA. Populações das Ilhas Guam e Marianas, da península Kii na Ilha Honshu, e do sudoeste da Nova Guiné apresentam uma alta prevalência e incidência da doença, quando comparadas com a população mundial. No entanto, a causa deste aumento da ocorrência ainda é desconhecida (1, 7).

Na Europa, a incidência anual de ELA está em torno de 2,16 casos por 100.000 habitantes. Dentre os países Europeus que apresentam estudos epidemiológicos, a Irlanda é o que apresenta maior incidência com 2,7 casos por 100.000 habitantes, enquanto Lancashire no Reino Unido revela a menor incidência com 1,5 casos por 100.000 habitantes (8). Na América do Norte, em províncias estudadas no Canadá, a incidência reportada pelos estudos varia entre 2,0 e 2,6 casos por 100.000 habitantes (9).

Os indivíduos do sexo masculino são levemente mais afetados que os do sexo feminino, em uma proporção M:F em torno de 1,5:1, entretanto, dados mais recentes sugerem que esta razão pode estar se aproximando de (1, 10). A incidência de ELA

umenta depois dos 40 anos, alcançando um pico por volta dos 60 anos, seguido por um rápido declínio (5, 11). No Brasil, alguns estudos epidemiológicos demonstram que as características são semelhantes às da população em geral (12).

Quadro clínico

As características clínicas da ELA são indicativas de degeneração e morte dos neurônios em todos os níveis do sistema motor, tanto dos neurônios motores superiores quanto dos neurônios motores inferiores. Sinais e sintomas físicos desta doença envolvem, portanto, achados de degeneração em ambos os neurônios motores. As características clínicas podem ser consideradas segundo o nível ou região neurológica, e o local de início dos sintomas em bulbar ou espinhal (4).

Cãibras e fasciculações são as queixas iniciais mais comuns em pacientes com ELA. Fraqueza e atrofia muscular progressiva são sintomas comuns. Comumente, não há alterações sensitivas e disfunção vesical associada. Geralmente, a fraqueza muscular inicial é unilateral, distal e em um único segmento (13).

Aproximadamente dois terços dos pacientes com ELA têm a forma espinhal da doença, ou seja, os sinais e sintomas se devem a degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, responsáveis pela motricidade dos membros superiores, tronco e membros inferiores. Comumente, estes indivíduos se apresentam inicialmente com sintomas de fraqueza muscular focal no local onde tiveram início os sintomas, seja nos membros superiores ou membros inferiores, distalmente ou proximalmente. Os pacientes podem também relatar fasciculações ou cãibras precedendo o início da fraqueza (1, 4).

A fraqueza focal que ocorre na ELA é tipicamente de início insidioso, assimétrica, e os outros membros são acometidos mais tarde. Com a progressão da doença, a maioria dos pacientes desenvolvem também sintomas bulbares e respiratórios. Ocasionalmente, pode ocorrer a presença de sintomas que incluem disfunção vesical, sintomas sensitivos, sintomas cognitivos e envolvimento de outros sistemas (1, 4).

Cerca de um terço dos pacientes com ELA apresentam, primeiramente, comprometimento bulbar (14). Disartria e disfagia são os sintomas bulbares mais comuns em indivíduos com esta doença. Um recente estudo mostrou, naqueles que

apresentaram sintomas bulbares, a presença de disartria em 93% e disfagia em 86% dos pacientes com ELA (15). Outros sintomas de comprometimento bulbar são disfonia, fraqueza ou atrofia dos músculos faciais, do palato e da língua, fasciculações na língua e reflexo mandibular anormal (4, 15).

Os sintomas bulbares ocorrem pelo envolvimento do neurônio motor superior, do neurônio motor inferior, ou de ambos. Envolvimento do neurônio motor superior, também denominado paralisia pseudobulbar, é caracterizado por espasticidade dos músculos inervados pelos neurônios motores que têm origem no tronco cerebral, labilidade emocional e reflexo mandibular anormal. Envolvimento do neurônio motor inferior está associado à fraqueza, atrofia muscular e fasciculações (4, 16).

Em alguns casos, indivíduos com ELA apresentam primeiramente comprometimento respiratório sem sintomas espinhais ou bulbares (17). Estes pacientes podem apresentar sintomas de falência respiratória ou hipoventilação noturna, tais como: dispneia, ortopneia, distúrbios do sono, dor de cabeça pela manhã, sonolência excessiva nas horas do dia, anorexia, diminuição da concentração e mudanças no humor (18).

Distúrbios que afetam o neurônio motor são tradicionalmente classificados em quatro subtipos principais: degeneração combinada dos neurônios motores superiores e inferiores (ELA), degeneração pura do neurônio motor superior (esclerose lateral primária), degeneração pura do neurônio motor inferior bulbar (paralisia bulbar progressiva) e degeneração pura do neurônio motor inferior espinal (atrofia muscular progressiva) (19). A ELA é o mais comum deles, sendo os outros subtipos comumente chamados de síndromes variantes da ELA (1).

A atrofia muscular progressiva contribui para 5-10% dos pacientes com doença do neurônio motor. A relação entre a atrofia muscular progressiva e a ELA tem sido amplamente debatida. Mais de 50% dos indivíduos que apresentam atrofia muscular progressiva a desenvolvem ao longo do tempo (4).

Charcot e Heinrich Erb foram os primeiros a descrever características clínicas e patológicas de um distúrbio com degeneração somente do neurônio motor superior que foi denominado esclerose lateral primária. Passados mais de 100 anos, ainda se debate se a esclerose lateral primária e a ELA são ou não distúrbios distintos, ou manifestações de uma mesma doença. Estudos recentes sugerem que a esclerose lateral primária pura

pode ser definida clinicamente se houver somente sinais de degeneração dos neurônios motores superiores após 3 a 4 anos do início dos sintomas (20, 21, 22).

Embora a degeneração que ocorre na ELA envolva predominantemente o sistema motor, sintomas cognitivos e comportamentais têm sido descritos ao longo do tempo (23). Muitos estudos têm mostrado déficits cognitivos em 30-50% dos pacientes com ELA (24). O declínio cognitivo nos indivíduos com ELA é caracterizado por mudança de personalidade, irritabilidade, obsessão, discernimento deficiente e déficits na função executiva do lobo frontal. Estas características são consistentes com mudanças que ocorrem na demência frontotemporal, doença que está presente em aproximadamente 5% dos indivíduos com ELA e é evidenciado por estudos clínicos, radiológicos e neuropatológicos (23, 24).

Ainda que a progressão da doença possa variar, a ELA é invariavelmente fatal, com morte geralmente ocorrendo dentro de 2 a 5 anos (13). Cerca de 50% dos pacientes morrem dentro de 3 anos após o início dos sintomas (4). Entretanto, nos últimos anos, um aumento na sobrevivência dos pacientes diagnosticados tem sido descrita, principalmente devido aos cuidados paliativos (2).

Definição e diagnóstico

O termo “esclerose lateral” refere-se ao endurecimento na coluna lateral da medula espinhal que ocorre devido à gliose que segue a degeneração do trato corticoespinhal. Por sua vez, o termo “amiotrófica” refere-se à atrofia muscular (25).

O curso progressivo e fatal da ELA enfatiza a importância de um correto e rápido diagnóstico. Entretanto, este diagnóstico pode ser difícil de ser obtido frente aos poucos sinais e sintomas e outras possibilidades diagnósticas (26).

O padrão clínico atual para o diagnóstico de ELA é baseado em critérios propostos pela World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Motor Neuron Diseases em 1994 e revisados em 1998 (13, 27). Originalmente, estes critérios foram formulados para facilitar e padronizar o diagnóstico no contexto da pesquisa, especialmente em estudos clínicos (28).

O revised El Escorial/Airlie House criteria divide o corpo em quatro regiões: o tronco cerebral (bulbar) e as regiões da medula espinhal cervical, torácica e

lombossacra. Estes critérios ainda classificam o paciente em quatro níveis de probabilidade diagnóstica: ELA clinicamente definida, clinicamente provável, clinicamente provável com suporte laboratorial e clinicamente possível (29).

O diagnóstico de ELA requer (27):

(C) a presença de:

- (A: 1) evidência de degeneração do neurônio motor inferior (NMI) através de exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico,
- (A: 2) evidência de degeneração do neurônio motor superior (NMS) através de exame clínico, e
- (A: 3) expansão progressiva dos sintomas e sinais dentro de uma região ou por outras regiões, determinada pela história ou exame, junto com:

(D) e ausência de:

- (B: 1) evidência eletrofisiológica e patológica de outras doenças que expliquem os sinais de degeneração do NMI e/ou NMS, e
- (B: 2) evidência de neuroimagem de outras doenças que expliquem a observação clínica e sinais eletrofisiológicos.

A partir destes critérios, pode-se classificar o paciente como tendo esclerose lateral amiotrófica:

- Clinicamente definida: quando há somente evidência clínica de disfunção nos NMS e NMI na região bulbar e no mínimo em duas regiões espinhais, ou a presença de sinais no NMS e NMI em três regiões da medula espinhal.
- Clinicamente provável: quando há somente evidência clínica de disfunção nos NMS e NMI no mínimo em duas regiões com alguns sinais bulbares.
- Clinicamente provável com suporte laboratorial: quando há sinais clínicos de disfunção nos NMS e NMI somente em uma região, ou quando há somente sinais clínicos de disfunção no NMS e sinais de disfunção no NMI definidos por um exame eletrofisiológico presentes em no mínimo

duas regiões com adequada aplicação de exames de imagem e laboratoriais para excluir outras doenças.

- Clinicamente possível: quando há sinais clínicos de disfunção nos NMS e NMI são encontrados em somente uma região ou sinais de disfunção no NMS são encontrados sozinhos em duas ou mais regiões.
- Clinicamente suspeito: quando há suspeita, mas o diagnóstico não pode ser dado com certeza segundo os critérios propostos.

Etiologia e fatores de risco

A causa exata da seletiva degeneração dos neurônios motores que ocorre na ELA permanece desconhecida. Entre 5 e 10% dos casos desta doença têm origem familiar com um padrão de herança autossômico dominante. Contudo, nenhum componente genético é evidente em 90 a 95% dos indivíduos acometidos (30, 31).

As causas genéticas da ELA estão sendo cada vez mais examinadas em detalhes com a ajuda dos recentes avanços da tecnologia genética (30). Vários genes têm sido identificados nos casos familiares da doença. Cerca de 20 a 25% de todos os casos familiares resultam de uma mutação no gene que codifica a enzima superoxide dismutase (*SOD1*) (32). A mutação da *SOD1* adquire propriedades que são seletivamente tóxicas aos neurônios motores, causando diversos e inesperados efeitos na estrutura, atividade e estado natural destes (30, 32).

Diversas pesquisas têm sido realizadas buscando encontrar associações entre fatores de risco ambientais e ELA. Entretanto, recentes revisões sobre o papel destes fatores de risco têm concluído que não existem associações consistentes entre um único fator de risco e o desenvolvimento desta doença (1).

A atividade física rigorosa tem sido sugerida como um fator de risco para o desenvolvimento de ELA. A ideia de que a atividade física pode estar relacionada com a ELA não é nova. Relatos desta doença em atletas profissionais como Lou Gehrig, Matt Hazeltine e Ezzard Charles, contribuíram para o conceito de que atividade física rigorosa poderia ser um fator de risco (33). Estudos mais recentes utilizando análise estatística mostram que não existe associação forte entre atividade física e o risco de desenvolvimento de ELA. Entretanto, alguns resultados obtidos no estudo de

populações com esta doença sugerem que um alto nível de atividade física nos momentos de lazer no período pré-morbidade acelera o início da doença (34).

Estudos abrangentes, principalmente de caso-controle, têm sugerido associações entre dieta e ELA, incluindo diminuição do risco de desenvolvimento da doença com a ingestão de fibras, magnésio, licopeno e vitamina E, e aumento no risco com a ingestão de gordura e glutamato. Contudo, as evidências ainda não são consistentes (35, 36, 37, 38, 39).

Pesquisadores têm também verificado a associação entre ELA e história de traumas físicos, tais como: fraturas esqueléticas, choques elétricos e cirurgias (40). Observações clínicas e estudos de caso-controle têm sugerido que trauma físico pode estar associado com o aumento no risco de desenvolvimento de ELA (41). Entretanto, recentes revisões têm mostrado que as evidências disponíveis nos estudos acerca da associação entre ELA e traumas físicos não são conclusivas e mais estudos devem ser feitos (41, 42, 43).

Dentre os fatores de risco ambientais, o fumo é provavelmente o que está mais associado com o risco de desenvolvimento de ELA (1). Estudos recentes mostram um aumento no risco de ELA em indivíduos que fumam, em relação aos que não fumam (44, 45, 46).

Patogenia

O aspecto patológico mais evidente desta doença é a lesão progressiva e morte celular dos neurônios motores inferiores na medula espinhal e tronco cerebral, e dos neurônios motores superiores no córtex motor (47).

O processo degenerativo que ocorre na ELA é complexo e multifatorial (47). Hipóteses atuais acerca da patologia subjacente desta doença indicam que há uma complexa interação entre vários mecanismos incluindo fatores genéticos, dano oxidativo, acúmulo de agregados intracelulares, disfunção mitocondrial, defeitos no transporte axonal, patologia de células da glia e excitotoxicidade (31).

Tratamento

O tratamento da ELA tem mudado, consideravelmente, nas últimas duas décadas, tendo como ênfase o cuidado multidisciplinar. O tratamento de pessoas com ELA é complexo para ambos, pacientes e profissionais da saúde, pois requer o manejo dos diversos problemas de saúde decorrentes da doença, severas incapacidades, e assuntos psicossociais. Conseqüentemente, o conhecimento especializado que provém de uma abordagem multidisciplinar é preferível (48).

Embora esta condição seja considerada incurável, muitos dos sintomas que surgem durante o curso da doença podem ser tratados e todo esforço deve ser feito para prover qualidade de vida e ajudar na manutenção da autonomia do paciente pelo maior tempo possível. Suporte nutricional e respiratório, bem como cuidados avançados no fim da vida, são assuntos importantes e devem ser discutidos com os pacientes e cuidadores o mais cedo possível (1).

Tratamento modificador da doença

Nos últimos anos, o significativo progresso acerca do conhecimento dos mecanismos celulares da degeneração do neurônio motor na ELA não tem sido acompanhado pelo desenvolvimento de estratégias terapêuticas para prevenir a progressão da doença. As múltiplas potenciais causas e a relativa raridade desta doença são dois importantes fatores que tornam difíceis o desenvolvimento e a avaliação de estudos clínicos (49).

Riluzole, um agente antiglutamato, permanece sendo o único tratamento farmacológico com alguma eficácia demonstrada em ensaios clínicos controlados para pacientes com ELA (50, 51). A utilização de 100mg de riluzole todos os dias prolonga, provavelmente, por aproximadamente dois meses a sobrevivência de pacientes com ELA, quando iniciado de maneira precoce e, em especial, nos casos de início bulbar (52).

Abordagens multidisciplinares

Pessoas com ELA apresentam sintomas que estão diretamente relacionados com o processo da doença, tais como fraqueza, fasciculações, câibras, espasticidade,

dificuldade na comunicação, dispneia, hipoventilação crônica, sialorréia excessiva, disfagia, labilidade emocional e sintomas que estão indiretamente relacionados, tais como: depressão, ansiedade, insônia, fadiga, constipação, dor e desconforto. Estes sintomas devem ser tratados quando prejudicam a qualidade de vida, usando medidas farmacológicas, abordagens não farmacológicas, ou uma combinação de ambas (48).

Dentre os tratamentos multidisciplinares, estudos recentes têm demonstrado a importância do suporte nutricional e respiratório na manutenção da qualidade de vida e aumento da sobrevivência em pacientes com ELA.

Suporte respiratório

Insuficiência respiratória é comum em pacientes com ELA e ocorre devido à fraqueza dos músculos respiratórios. É a principal causa de morte dos indivíduos com esta doença e o manejo dos sintomas é determinante para uma melhor qualidade de vida e maior sobrevivência (1, 53).

O tratamento do prejuízo respiratório é um dos pontos chave no manejo da ELA. O resultado da diminuição na capacidade respiratória relacionada à fraqueza dos músculos respiratórios resulta em dificuldades na tosse, mecanismo fundamental para a higiene brônquica, favorece a infecção no trato respiratório e comumente resulta em morte (54).

Hipoventilação noturna é comumente o primeiro sinal de disfunção respiratória. Outros sinais e sintomas incluem excessiva sonolência diária, dor de cabeça pela manhã, dificuldades de concentração, fadiga, dispneia, taquipneia, uso de musculatura acessória, movimento abdominal paradoxal e diminuição do movimento do tórax (48, 55).

Avaliação da função pulmonar é uma etapa obrigatória a cada três meses. No exame clínico podem ser evidenciados sinais de disfunção diafragmática e hipoventilação. Fraqueza do músculo diafragma resulta em dispneia e respiração paradoxal. Hipoventilação deve ser uma suspeita na presença de dor de cabeça pela manhã, sonolência diária e perda de concentração relacionada à hipercapnia (54, 56).

Avaliações laboratoriais são necessárias para mensurar a função respiratória através de espirometria e análise dos gases sanguíneos, a força dos músculos

inspiratórios e expiratórios, através da manovacuometria, e a qualidade do sono que pode ser avaliada por oximetria noturna e polissonografia (54).

O manejo da insuficiência respiratória em pacientes com ELA inclui suporte ventilatório, o qual pode ser invasivo ou não invasivo e abordagens farmacológicas. Assistência respiratória é comumente proporcionada por uso de ventilação mecânica não invasiva, através de um dispositivo de BiPAP (1, 48).

O melhor momento para iniciar a ventilação mecânica não invasiva em pacientes com ELA não é um consenso entre os pesquisadores e profissionais. Mensurações da capacidade vital forçada (CVF) ou capacidade vital (CV) são as principais medidas disponíveis para detectar o declínio da função respiratória (1). Comumente uma diminuição na capacidade vital em 50% está associada a sintomas respiratórios (57). Entretanto, muitos pacientes podem desenvolver sintomas respiratórios, quando a capacidade vital forçada esta acima de 70% do valor predito (48). Critérios recentes propostos em favor da ventilação mecânica não invasiva incluem $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg ou $\text{HCO}_3 > 30$ mmol/L, capacidade vital forçada $< 50\%$ e $\text{SaO}_2 < 90\%$ por mais que 5 minutos de registro (54).

Suporte nutricional

O estado nutricional e o peso corporal são importantes preditores de sobrevivência na ELA (58). Comprometimento da nutrição levando a perda de peso é um problema comum e significativo na população de pacientes com ELA. O benefício de uma precoce terapia nutricional pode influenciar profundamente o curso da doença, qualidade de vida e sobrevivência (59).

A causa do prejuízo nutricional, levando à perda de peso, é multifatorial e inclui disfagia, fraqueza das extremidades, dificuldades na mastigação e a possibilidade de um estado de hipermetabolismo resultado do aumento da energia gasta (60, 61). É obrigatório observar o estado nutricional em intervalos regulares, focando no peso corporal, duração e saciedade das refeições, bem como avaliação da dieta checando a ingestão calórica (54).

Intervenções para manter um adequado estado nutricional podem incluir alteração da consistência dos alimentos, alimentação assistida e suplementos nutricionais de alta

caloria (59). Entretanto, mesmo o uso de equipamentos adaptados, estratégias e alteração na consistência da comida e líquidos, má nutrição e desidratação podem prevalecer. Para isso, um tubo de alimentação pode providenciar um meio alternativo, suplementar ou completo de nutrição, hidratação e medicação (62).

O uso de um meio alternativo de nutrição é geralmente indicado quando o paciente tem episódios frequentes de aspiração, envolvimento bulbar significativo, ou mais que 10% de perda do peso corporal normal antes do diagnóstico (58). Há três opções disponíveis para alimentação entérica incluindo gastrostomia endoscópica percutânea, gastrostomia radiológica percutânea ou gastrostomia inserida radiologicamente e alimentação por tubo nasogástrico. A gastrostomia endoscópica percutânea é o procedimento padrão para alimentação enteral, embora o procedimento envolva sedação e, portanto tem implicações em pacientes com fraqueza respiratória (1, 58).

O momento certo para a colocação do tubo de gastrostomia varia muito entre os profissionais envolvidos no tratamento. A Academia Americana de Neurologia recomenda que o procedimento deva ser realizado antes que a capacidade vital do paciente caia abaixo de 50%. Este momento é para evitar o risco de comprometimento respiratório durante o procedimento (59, 62).

Há evidências que a colocação de gastrostomia prolonga a sobrevivência, aumenta o índice de massa corporal e diminui a perda de peso (58).

Exercício terapêutico

O exercício é amplamente promovido para a população em geral devido a seus benefícios. Entretanto, a recomendação de exercícios para pacientes com distúrbios neuromusculares ainda é discutida. Mais especificamente, a indicação de exercícios terapêuticos em pacientes com ELA e seus potenciais benefícios e efeitos adversos têm sido um assunto de grande interesse para os profissionais que atendem pacientes com esta doença. Poucos estudos em humanos e animais do efeito do exercício na ELA existem. Grande parte se deve às particularidades desta doença, tais como relativa raridade e progressão rápida dos sintomas (63).

Duas revisões sistemáticas envolvendo o efeito do exercício terapêutico em pacientes com ELA sugerem que exercício moderado não está associado com efeitos adversos e programas adaptados podem ser realizados com segurança para estes pacientes (64, 65).

Considerações finais

ELA é um desafio para os profissionais e cuidadores envolvidos na pesquisa e assistência ao paciente com esta doença. Apesar dos importantes avanços no conhecimento dos mecanismos patológicos e de intervenções apropriadas, a ELA continua sendo uma doença assustadora, inexoravelmente progressiva e fatal (48).

Mais pesquisas são necessárias, com evidências consistentes, buscando estratégias de tratamento que aumente a sobrevivência e melhorem a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

Referências

1. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:1-22.
2. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. *J Clin Neurosci*. 2009;16:505-512.
3. Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw-Hill; 2008.
4. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007;369:2031-41.
5. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:6-11.
6. Matías-Guiu J, Galán L, García-Ramos R, Vela A, Guerrero A. Epidemiología descriptiva de la sclerosis lateral amiotrófica. *Neurologia*. 2007;22:368-80.
7. Steele JC, McGeer PL. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology*. 2008;70:1984-90.

8. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:385-90.
9. Wolfson C, Kilborn S, Oskoui M, Genge A. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Canada: a systematic review of the literature. *Neuroepidemiology*. 2009;33:79-88.
10. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci*. 2001;191:3-9.
11. Okamoto K. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *J Epidemiol*. 2005;15:20-23.
12. Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E, Silva HA, Ferraz ME, Lima JMB, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:607-15.
13. Ferguson TA, Elman LB. Clinical presentation and diagnosis de amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2007;22:409-16.
14. Higo R, Tayama N, Nito T. Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Auris Nasus Larynx*. 2004;31:247-54.
15. Chen A, Garrett CG. Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateral sclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:500-04.
16. Kühnlein P, Gdynia HJ, Sperfeld AD, Lindner-Pfleghar B, Ludolph AC, Prosiegel M, et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:366-74.
17. Chen R, Grand'Maison F, Strong MJ, Ramsay DA, Bolton CF. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:455-58.
18. Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:5-15.
19. Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HHM, Wharton SB, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*. 2003;60:1252-58.
20. Le Forestier N, Maisonnobe T, Spelle L, Lesort A, Salachas F, Lacomblez L, et al. Primary lateral sclerosis: further clarification. *J Neurol Sci*. 2001;185:95-100.

21. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*. 2006;66:647-53.
22. Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange JB, Grace G, Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2007;64:232-36.
23. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:994-1003.
24. Elman LB, Grossman M. Neuropsychiatric features of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2007;22:425-29.
25. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1688-1700.
26. Fuglsang-Frederiksen A. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:495-96.
27. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293-99.
28. De Carvalho M, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:53-57.
29. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:646-49.
30. Belezza-Meireles A, Al-Chalabi A. Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:1-14.
31. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;65 Suppl:S3-9.
32. Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetic. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:710-23.
33. Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, Wang Y, Van Belle G. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity. *Arch Neurol*. 1998;55:201-06.

34. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JHJ, Van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology*. 2005;64:241-45.
35. Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Calle EE, Thun MJ, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*. 2008;19:324-37.
36. Nelson LM, Matkin C, Longstreth WT, McGuire V. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *Am J Epidemiol*. 2000;151:164-73.
37. Longnecker MP, Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Lansdell LW, et al. Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2000;19:210-16.
38. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Wunderink W, Koster A, de Vries JHM, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:367-71.
39. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2005;57:104-10.
40. Cruz DC, Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT. Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 1999;18:101-10.
41. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2007;166:810-16.
42. Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J Neurol Sci*. 2007;262:45-53.
43. Abhinav K, Al-Chalabi A, Hortobagyi T, Leigh PN. Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:450-53.
44. Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2004;160:26-33.

45. Fang F, Bellocco R, Hernán MA, Ye W. Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective cohort study. *Neuroepidemiology*. 2006;27:217-21.
46. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JHJ, Huisman MHB, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology*. 2007;69:1508-14.
47. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1046-57.
48. Radunovic A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:913-25.
49. Vincent AM, Sakowski SA, Schuyler A, Feldman EL. Strategic approaches to developing drug treatments for ALS. *Drug Discov Today*. 2008;13:67-72.
50. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 1994;330:585-91.
51. Nirmalanathan N, Greensmith L. Amyotrophic lateral sclerosis: recent advances and future therapies. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:712-19.
52. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003;4:191-206.
53. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest*. 2006;130:1879-86.
54. Corcia P, Meininger V. Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs*. 2008;68:1037-48.
55. Piepers S, Van Den Berg JP, Kalmijn S, Van Der Pol WL, Wokke JHJ, Lindeman E, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7:195-200.
56. Bourke SC, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5:67-71.
57. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Macleod H, Kinnear W, Oliver D, et al. Management of respiration in MDN/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7:5-15.

58. Rocha JA, Reis C, Simões F, Fonseca J, Ribeiro JM. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *J Neurol*. 2005;252:1435-47.
59. Rosenfeld J, Ellis A. Nutrition and dietary supplements in motor neuron diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19:573-89.
60. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:328-34.
61. Sherman MS, Pillai A, Kackson A, Heiman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28:442-46.
62. Golaszewski A. Nutrition throughout the course of ALS. *NeuroRehabilitation*. 2007;22:431-34.
63. Chen A, Montes J, Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19:545-57.
64. Dal Bello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane review*. 2008.
65. Lui AJ, Byl NN. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Phys Ther*. 2009;33:68-87.

APÊNDICE H – Artigo II

**PREVALENCE OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN THE CITY
OF PORTO ALEGRE, IN SOUTHERN BRAZIL**

Running title: Prevalence of ALS in southern Brazil.

EDUARDO LINDEN JUNIOR¹, JEFFERSON BECKER¹, FRANCISCO
TELLECHEA ROTTA², PEDRO SCHESTATSKY³, CARLO DOMENICO
MARRONE¹ & IRENIO GOMES¹

¹*Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul*, ²*Santa Casa of Porto Alegre*

³*Federal University of Rio Grande do Sul*.

Correspondence: Irenio Gomes, Institute of Geriatrics and Gerontology, Pontifical
Catholic University of Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6690, CEP:90610-000,
Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: irenio.filho@puers.br

Abstract

The purpose of the present study was to determine the prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, as well as presenting the prevalence by age group and gender. Therefore, we conducted an extensive investigation in clinics and hospitals that provide specialized assistance to these patients, contacted neurologists and neurophysiologists and the regional association of people with amyotrophic lateral sclerosis. On July 31, 2010, 70 patients were alive and diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis. Considering the population living in the city in the same period (1,409,351), the estimated prevalence was 5.0 cases per 100,000 people (95% CI, 3.9-6.2), being higher for men (5.2/100,000 95% CI, 3.6-7.2) than for women (4.8/100,000 95% CI, 3.4-6.5). The prevalence increased with age peaking in the age group 70-79 years in both genders. The findings of this study show that the prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre is similar to that reported in other parts of the world.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, epidemiology, prevalence.

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a disorder characterized by degeneration and cell death of neurons in the motor cortex, brainstem and spinal cord (1). In most cases the cause of the disease is unknown, and it is usually a sporadic disorder, although about 5% of cases have a positive family history (2). ALS is a devastating condition with enormous impact on patients, family members, caregivers and professionals involved in the treatment. It is also one of the most intriguing diseases regarding the understanding of its pathogenesis (3).

The degenerative process of this disease has a complex and multifactorial etiology (4). The current hypotheses about the underlying pathological mechanisms of this disease suggest that there is a complex interaction between the various mechanisms, including genetic factors, oxidative damage, accumulation of intracellular aggregates, mitochondrial dysfunction, axonal transport defects, pathology of glial cells and excitotoxicity (5).

Except for a few islands located in the western Pacific, it is believed that ALS has a relatively even distribution in the world. However, epidemiological studies have reported a prevalence ranging from 0.8 to 10.32 cases per 100,000 people (6-9). This variability can be explained by methodological differences, variability in diagnostic criteria over time and because several countries such as Brazil do not have adequate systems of disease notification. Incidence studies, which have lower variability, as they can only be conducted under ideal conditions of disease documentation, show a variation between 1.5 and 2.5 cases per 100,000 people per year (10). Nevertheless, most epidemiological studies are conducted in North America and Europe. So, it is

essential to seek information from other parts of the world and thereby better understand the distribution and possible determinants of the disease.

In South America there is little information available about the occurrence of ALS. The first study to identify the incidence and prevalence of ALS in a South American country was recently published (11). In Brazil, the largest South American country, no study has been conducted so far on the frequency of ALS based on a large population and on El Escorial criteria for amyotrophic lateral sclerosis established in the 1990's.

The present study was aimed to determine the prevalence of ALS in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, presenting the prevalence by age group and gender.

Patients and Methods

The research was conducted in the city of Porto Alegre, capital of the State of Rio Grande do Sul, Brazil. According to data of the national census of 2010, the population of Porto Alegre was 1,409,351 people living in an area of 476.3 km² (12). The study was approved by PUCRS' Ethic Research Committee under number 11/05452. The study included all patients identified with a diagnosis of definite, probable or possible ALS, according to El Escorial criteria, who remained alive on July 31, 2010.

In order to identify the cases of ALS an extensive search using three simultaneous strategies was performed from July to October 2010. All local clinics and hospitals that provide specialized assistance to patients with neuromuscular disorders were contacted and provided the requested information on the patients diagnosed with ALS and followed-up from 2009 to 2010. All neurologists or neurosurgeons were contacted through a message of the Rio Grande do Sul's Society of Neurology and Neurosurgery

requesting information from patients diagnosed with ALS followed up from 2009 to 2010. Finally, the regional association of people with amyotrophic lateral sclerosis was contacted and also provided information on patients registered in the referred years.

The data collected were stored in an Access database and analysis was made using SPSS (version 17). The prevalence was calculated by the number of cases of patients diagnosed with ALS that were alive on July 31, 2010, divided by the total population of the study city. For inference of such data to other similar cities of the region, random variation was calculated for the study sample using a 95% confidence interval. Prevalence stratified by gender and age was also calculated.

Results

70 individuals (34 men and 36 women) who remained alive on July 31, 2010 were identified with a diagnosis of definite, probable or possible ALS, according to El Escorial criteria. The age ranged from 31 to 93 years, with an average of 61.5 years, 59.3 for men and 63.6 for women.

The prevalence was 5.0 cases per 100,000 people, considering the population living in the city of Porto Alegre in 2010, being slightly higher for men, with a male/female ratio of 1.08:1. Table I shows the total prevalence and the prevalence stratified by gender, with the respective confidence intervals.

Figure 1 shows the prevalence of ALS by age group and gender. The prevalence of ALS was zero until the fourth decade of life. From then on, the prevalence of ALS increased with the age, peaking in the age group 70-79 years (30.5/100,000), both for men (25.0/100,000) and women (33.7/100,000), and decreasing in the 80 years or over age group (11.5/100,000).

Discussion

This study is the first to estimate the prevalence of ALS in Brazil. It is also one of the first studies of its kind in Latin America. Therefore, an extensive investigation of ALS cases in specialized centers was performed, including contact with neurologists and also through the regional association of people with amyotrophic lateral sclerosis, which is very active in the region. Thus, one strength of the study is the probable identification of all patients diagnosed with ALS and who were alive in the study period.

We found that the prevalence of ALS in the city of Porto Alegre, Brazil, is currently 5.0 cases per 100,000 people. The estimated prevalence in our study was close to the prevalence reported for the city of Jefferson in the USA (3.9/100,000) (13), in Modena, Italy (4.02/100,000) (8), in the Republic of Ireland (4.7/100,000) (14), in Ontario, Canada (4.9/100,000) (15) and in southeast England (4.91/100,000) (16). On the other hand, our estimated prevalence is higher than the prevalence of ALS reported in Isfahan, Iran (1.57/100,000) (17), in Uruguay (1.9/100,000) (11) and in Hong Kong, China (3.04/100,000) (18), and lower than the prevalence of ALS reported in Italy (7.89/100,000) (19) and in the Netherlands (10.32/100,000) (9).

In our analysis of the results by gender, we found a higher prevalence of ALS for men (5.2/100,000) compared to women (4.8/100,000). However, this difference is very small, with a female/male ratio of 1.08:1. Several studies have reported a higher prevalence of ALS in men. Studies conducted in France, Italy, Japan, the United States and India reported male/female ratios ranging from 1.05:1 to 3.0:1 (19-23).

In our study, the prevalence of ALS in women and men increased with age, with a peak of 25.0 cases per 100,000 people for men and 33.7 cases per 100,000 people for

women, in the age group 70-79 years, followed by a decline in the 80 years or over age group. These findings are consistent with studies carried out in the Netherlands (9). In women, the increase in prevalence was steady from 30 to 69 years (ranging between 0.9 and 9.1/100,000), followed by a rapid increase between 70 and 79 years. In men, on the other hand, there was a sudden increase in the age group of 50- 59 years (17.0/100,000), followed by a decline in the age group of 60- 69 years (10.9/100,000), and peaking in the age group of 70-79 years.

In the 80 years or over age group there was a decline in the prevalence of ALS for both genders (19.9/100,000 for men and 8.1/100,000 for women). However, despite the decline in the prevalence in this age group, the values are still relatively high. In a study conducted in Scotland by Forbes et al., aimed to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with ALS over 80 years, the findings showed that these individuals had lower survival rate at onset of symptoms compared to younger patients, and the incidence was higher in men than in women (24).

From the results, we can infer that the prevalence of ALS is around 5 cases per 100,000 people in the Southern region of Brazil, and perhaps also, it represents the Southern region of the country. We do not know, however, if the Center-West, North and North-East regions of Brazil have the same prevalence of the disease, since it presents different sociodemographic and health characteristics. Further epidemiological studies are needed in the referred regions. We believe, however, that our findings corroborate the hypothesis of a very similar distribution in different geographical regions, since Brazil is a developing country with a recent and rapid demographic transition, where the occurrence of the disease was similar to the one described in developed countries, which have also a different epidemiological profile.

References

1. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1-22.
2. Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:623-27.
3. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007;369:2031-41.
4. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1046-57.
5. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009;65 Suppl:S3-9.
6. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1106-15.
7. Román GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:131-37.
8. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 2003;60:683-89.
9. Huisman MHB, Jong SW, Doormaal PTC, Weinreich SS, Schelhaas HJ, Kooi AJ, et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using

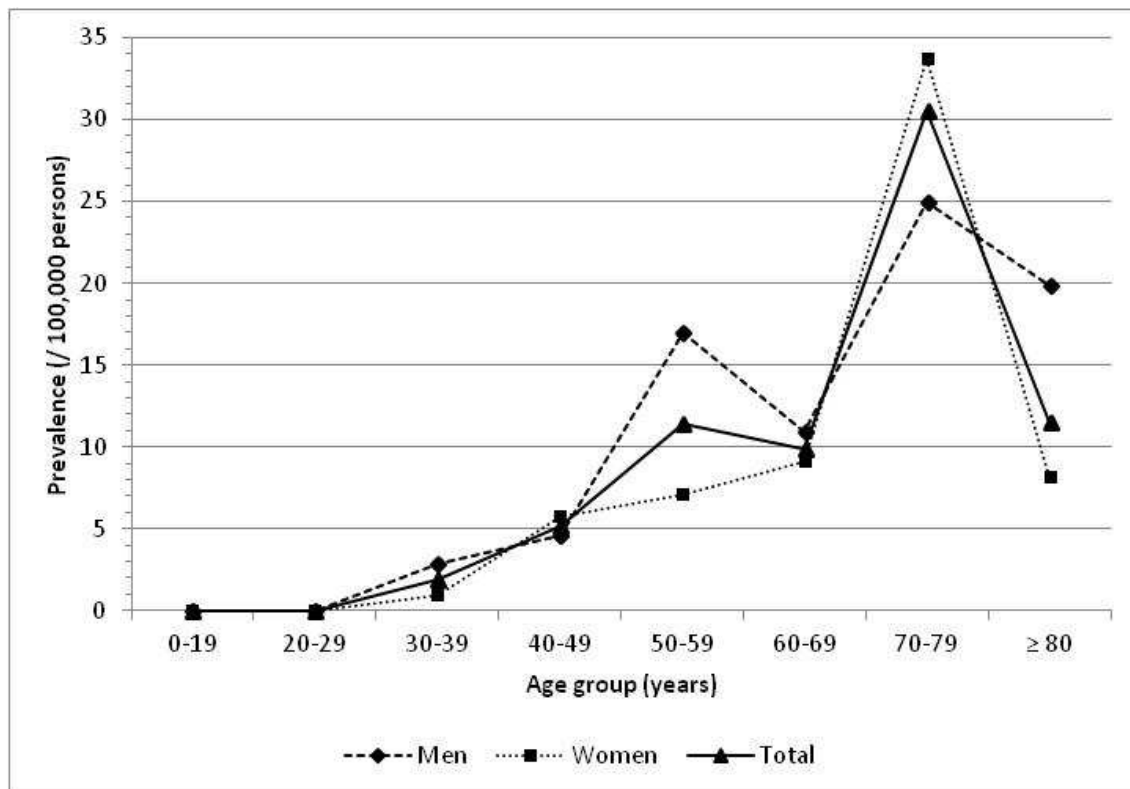
- capture-recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1165-70.
10. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:6-11.
 11. Vázquez MC, Ketzoian C, Legnani C, Rega I, Sánchez N, Perna A, et al. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2008;30:105-11.
 12. IBGE. Sinopse censo 2010 (online). Available at: <http://www.ibge.gov.br>. Accessed: December 23, 2010.
 13. Turabelidze G, Zhu B, Schootman M, Malone JL, Horowitz S, Weidinger J, et al. An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Jefferson County, Missouri, 1998-2002. *Neurotoxicology* 2008;29:81-86.
 14. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 1999;52:504-09.
 15. Hudson AJ, Davenport A, Hader WJ. The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada. *Neurology* 1986;36:1524-28.
 16. Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in southeast England: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2007;29:44-48.
 17. Sajjadi M, Etemadifar M, Nemati A, Ghazavi H, Basiri K, Khoundabi B, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Isfahan, Iran. *Eur J Neurol* 2010;17:984-89.

18. Fong GCY, Cheng TS, Lam K, Cheng WK, Mok KY, Cheung CM, et al. An epidemiological study of motor neuron disease in Hong Kong. *Amyotroph Lateral Scler* 2005;6:164-68.
19. Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R. Epidemiology of ALS in Italy. *Neurology* 2009;72:725-31.
20. Marin B, Gil J, Preux PM, Funalot B, Couratier P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:216-20.
21. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, et al. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;276:163-69.
22. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. *Neurology* 1998;50:66-72.
23. Nalini A, Thennarasu K, Gourie-Devi M, Shenoy S, Kulshreshtha D. Clinical characteristics and survival pattern of 1153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: experience over 30 years from India. *J Neurol Sci* 2008;272:60-70.
24. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004;33:131-34.

Table I. Prevalence of ALS by gender and total in the city of Porto Alegre, Brazil.

Population	N	Prevalence (/100,000 persons)	95% CI
Men			
653,787	34	5.2	3.6-7.2
Women			
755,564	36	4.8	3.4-6.5
Total			
1,409,351	70	5.0	3.9-6.2

Figure 1. Prevalence of ALS by age group and gender in the city of Porto Alegre, Brazil.



ANEXOS

ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê Científico do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 330/10-PG

Porto Alegre, 28 de setembro de 2010.

Ao Pós-Graduando
Eduardo Linden Junior
N/Faculdade

Prezado Pós-Graduando:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada **“PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL”** foi **aprovada** pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do setor de **Pesquisas e Estágios**, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Após aprovação do CEP entregar cópia na secretaria do Programa. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,


Profa. Dr. Magda Lahorgue Nunes
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – 3º andar – CEP 90610-000
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51) 3320-3318 – Fax (51) 3320-3316
E-mail: medicina-pg@pucrs.br
www.pucrs.br/famed/pos

ANEXO B – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1046/11

Porto Alegre, 27 de junho de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05452 intitulado **"Prevalência da esclerose lateral amiotrófica no estado do Rio Grande do Sul"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Irenio Gomes da Silva Filho
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep