



PROJETO DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO APLICADO NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

**Estudo epidemiológico da Esclerose Lateral
Amiotrófica no Brasil**

Pesquisador

Nome: Mário Emílio Teixeira Dourado Júnior

**NATAL/RN
ABRIL/2020**

SUMÁRIO

RESUMO	1
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Importância e justificativa	3
2. HIPÓTESE	6
3. OBJETIVO PRIMÁRIO	6
4. OBJETIVO SECUNDÁRIO	6
5. MÉTODOS E DESENHO DO ESTUDO	7
5.1 Critérios diagnósticos	8
5.2 Coleta dos casos	8
5.3 Análise estatística	10
6. BENEFÍCIOS	11
7. INOVAÇÃO	11
8. CRONOGRAMA	12
9. BIBLIOGRAFIA	12
10. ANEXOS	16
Formulário A	16
Formulário B Evolução (após 6 meses) OPCIONAL	18
FORMULÁRIO C - autoregistro	19
Glossário	21
Critérios de Airlie House – El Escorial revisado 1998 (BROOKS et al., 2000)	25
Critérios de Awaji 2008	26
Escala funcional da ELA	27
Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão	29
Escala de Apatia	30
Critérios diagnóstico para a variante comportamental da DFT (Rascovski, 2011.)	31
Critérios diagnósticos da Afasia Progressiva Primária variante semântica (APPvs). Gorno-Tempini et al. 2011	32

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa e inexorável, que resulta na degeneração seletiva dos neurônios motores superior e inferior. Trata-se de uma doença rara que é diagnosticada em 1-2 indivíduos por 100.000 habitantes a cada ano na maioria dos países; a prevalência de ELA é de cerca de 5 casos por 100.000 habitantes, o que reflete a rápida letalidade da doença. Estima-se que o número de casos de ELA no mundo aumentará 69% em 2040 comparando com o número de 2015. Este aumento é predominantemente devido ao envelhecimento da população, particularmente entre as nações em desenvolvimento. Soma-se também à maior informação da classe médica em diagnosticá-la e reconhecer seu espectro clínico. O início dos sintomas ocorre comumente aos 55 anos de idade, mas pode iniciar na primeira ou segunda décadas de vida ou até emergir mais tardiamente. Semelhante à maioria das doenças neurodegenerativas, os sintomas começam de forma focal, com posterior disseminação para outras regiões do corpo. A fraqueza muscular, o sintoma cardinal, pode iniciar numa das extremidades, na musculatura bulbar ou, menos frequente, na musculatura respiratória, até alcançar a paralisia de quase toda a musculatura estriada esquelética. Evidências recentes demonstram que existe degeneração de outros sistemas neurológicos, incluindo a cognição (Demência fronto-temporal), entre outros. O diagnóstico baseia-se em características clínicas, presença de sinais de comprometimento do primeiro e do segundo neurônios motores, achados eletrofisiológicos e na exclusão de outras doenças com sintomas sobrepostos. O arcabouço fisiopatológico da doença é altamente complexo, fato que dificulta um tratamento efetivo. A causa da ELA é desconhecida (ELA esporádica) na maioria dos casos (90-95%), mas 5-10% são de origem genética (ELA familiar), clinicamente indistinguíveis.

Apesar de quase um século e meio desde que a condição foi caracterizada pela primeira vez, o extenso conhecimento científico acumulado ainda não é suficiente para desenvolver estratégias terapêuticas verdadeiramente efetivas na atualidade. A ELA é invariavelmente fatal.

Não obstante a sua gravidade, existem poucos estudos epidemiológicos sobre a ELA no Brasil, sendo apenas um de âmbito nacional que estimou a prevalência e incidência de 0,9 a 1,5/100.000 e 0,4/100.000/ano, respectivamente. Estima-se que 30 mil pessoas vão à óbito anualmente pelas complicações dessa doença. A média de sobrevida varia de 24 a 48 meses, embora algumas formas da doença demonstrem uma sobrevivência prolongada.

O tratamento é paliativo, e atualmente não existem outras terapias médicas modificadoras da doença além do riluzole, medicamento que retarda a progressão e prolonga a sobrevida em uma média de 3 meses.

O presente estudo pretende criar um registro nacional que servirá como uma ferramenta para determinar a incidência e prevalência da ELA no Brasil, bem como as características de sua doença, e distribuição regional, durante o período de 1 de março de 2020 a 1 de março de 2021. Os dados obtidos poderão ser utilizados para planejar intervenções de saúde mais específicas, apoiar os processos de decisões, a troca de informações entre os profissionais de saúde, além de determinar o ônus dessa doença na nossa sociedade.

1. INTRODUÇÃO

Um registro é um sistema organizado que coleta dados clínicos e outros dados para uma determinada finalidade com métodos de observação estudos de forma padronizada. Basicamente, compõe dados referentes a todos os casos de doença específica ou todos os sujeitos que compartilham características específicas. Idealmente é implementado numa população definida e também podem incluir informações longitudinais. A coleta sistemática de dados permite avaliar desfechos específicos, características relacionadas à saúde e pontos de acordo com critérios epidemiológicos (Gliklich RE, 2010). Nos últimos anos, é cada vez mais reconhecido a importância das doenças raras na saúde pública. Recentemente o Ministério da Saúde instituiu uma Política Nacional para Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (Portaria Nº 199, de 30 de Janeiro de 2014).

Embora a ELA seja considerada uma doença rara, de características degenerativa, crônica e progressiva, sua distribuição no território nacional é parcialmente conhecida. Descrita e denominada por Jean-Martin Charcot em 187, é marcada pela depleção seletiva dos neurônios motores superior e inferior. Trata-se de uma doença órfã que é diagnosticada em 1-2 indivíduos por 100.000 a cada ano na maioria dos países; a prevalência de ELA é de cerca de 5 casos por 100.000 pessoas, o que reflete a rápida letalidade da doença. (van Es MA et al 2018).

O início dos sintomas ocorre comumente aos 55 anos de idade, podendo começar na primeira ou segunda décadas de vida ou até emergir mais tardiamente. Já falou acima. Semelhante à maioria das doenças neurodegenerativas, os sintomas começam de forma focal, com fraqueza muscular, seguido de disseminação para outras regiões do corpo. A fraqueza muscular, sintoma cardinal, pode iniciar numa das extremidades, na musculatura bulbar ou, menos frequente, na musculatura respiratória, até alcançar a paralisia de quase toda a musculatura estriada esquelética. Evidências recentes apontam para uma degeneração multissistêmica, incluindo: alterações na cognição (alguns com Demência Frontotemporal), extrapiramidais, até mesmo em associação com neuropatias, com diminutos casos de alteração na motricidade ocular.

O diagnóstico baseia-se em características clínicas, presença de sinais de comprometimento do primeiro e do segundo neurônios motores, achados eletrofisiológicos e na exclusão de outras doenças com sintomas sobrepostos. Critérios clínicos já foram

estabelecidos como, os critérios do El Escorial e de Awaji. Ambos com pouca especificidade, mas dotados alta sensibilidade.

A etiologia da doença é complexa, o que contribui para a falta de tratamento efetivo. A ELA é esporádica na maioria dos casos (90-95%), mas 5-10% são de origem genética (ELA familiar). Clinicamente não é possível distinguir a ELA esporádica da ELA familiar.

Estima-se que 30 mil pessoas vão à óbito por ano com essa doença. A média de sobrevida varia de 24 a 48 meses, embora algumas formas da doença demonstram uma sobrevivência prolongada. O tratamento é paliativo, e atualmente não existem outras terapias médicas modificadoras da doença além do riluzole, o que retarda a progressão e prolonga a sobrevida em uma média de 3 meses.

Trata-se de um dos maiores desafios da ciência médica. Apesar de ter sido descrita há mais de 100 anos, muito segue sendo um mistério, na atualidade, é cada vez mais reconhecida a importância das doenças raras no âmbito da saúde pública. Recentemente, o Ministério da Saúde instituiu uma Política Nacional para Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (Portaria Nº 199, de 30 de Janeiro de 2014). Porquanto, a determinação do número de casos de ELA no Brasil é um fator determinante para implementar melhorias nesse campo. Além disso, a criação de um banco de dados, com informações demográficas, diagnósticas e evolutivas, pode servir de modelo para um registro Nacional de ELA (RN/ELA), contribuindo para avançar nas investigações dessa. A coleta sistemática de dados permitirá avaliar desfechos específicos e características relacionadas à saúde.

1.1 Importância e justificativa

Estima-se que o número de casos de ELA no mundo aumentará de 222.801 em 2015 para 376674 em 2040, representando um aumento de 69%. Este aumento é predominantemente devido ao envelhecimento da população, particularmente entre as nações em desenvolvimento, incluindo o Brasil. (Artur KC et al 2016)

Estima-se que 30 mil pessoas morrem por ano com essa doença. Não obstante a sua gravidade, há poucos estudos epidemiológicos sobre a ELA no Brasil. Dietrich-Neto et al. (2000) realizaram o primeiro estudo de âmbito nacional, estimando a prevalência e incidência de 0,9a a 1,5/100.000 e 0,4/100.000/ano respectivamente. Após serem enviado

um formulário para 2505 neurologistas brasileiros no período entre janeiro e setembro de 1995, foram coletados dados de 443 pacientes que se enquadraram nos critérios de ELA provável ou definida de acordo com El Escorial não revisado, sendo analisados. Dos pacientes analisados, duzentos e cinquenta (58,5%) eram do sexo masculino. A idade média de aparecimento dos primeiros sintomas foi de 52 anos. O início em membros ocorreu em 306 pacientes (69%), bulbar em 82 (18,5%) e generalizada em 52 (11,7%). Vinte e seis (5,9%) tinham história familiar.

Em segundo estudo populacional, realizado por Moura e col (2016), no Brasil, usou como fonte de dados os certificados de óbitos, entre Janeiro de 2004 a dezembro de 2013. Ocorreram 9,779,121 mortes, sendo 8942 de indivíduos com ELA. A incidência foi estimada em 0.61 a 0.89/100,000; razão H:M = 1,3:1; a média de idade: 62.7 ± 13.2 . Quanto a raça, predominava em caucasianos; muitos vivendo no Sul e Sudeste; inclusive nas outras regiões, onde há maior proporção de negros. As principais causas de mortes na ELA foram determinadas em 91% dos casos (complicações de insuficiência respiratória ou septicemia).

Apesar de quase um século e meio desde que a condição foi caracterizada pela primeira vez, o extenso conhecimento científico acumulado não foi suficiente para desenvolver estratégias terapêuticas verdadeiramente efetivas até hoje. A ELA é invariavelmente fatal.

Aproximadamente 5-10% dos casos está associado a uma mutação genética, ELA familiar, e os demais casos 90-95% ocorre de forma esporádica (ELA esporádica). Mais de 20 genes já foram associados à patogênese da doença, na sua maioria com herança autossômica dominante.

Estudos populacionais recentes realizados têm revelado evidências de frequência da ELA em diferentes continentes e etnias, indicando diferenças entre fatores de risco nas diferentes populações. Dados do registro EURALS, consórcio europeu, apontam uma incidência de 2,2 por 100.000 pessoas/ ano. Em contraste, a incidência no leste da Ásia foi de 0,89 100.000 pessoas/ ano e no sul da Ásia foi de 0,79 por 100.000 pessoas/ ano. Alguns estudos hipotetizaram que há um gradiente norte-sul.

Um estudo Irlandês, com populações étnicas homogêneas, identificou alta incidência em regiões de maior desenvolvimento econômico e maior densidade populacional. Os autores descreveram uma interação da idade com a área geográfica. Os indivíduos com idades abaixo de 55 anos têm um risco maior de desenvolver a ELA em áreas rurais, onde a

incidência é menor. Portanto, os fatores genéticos são mais encontrados em áreas rurais. Outro estudo realizado no estado de Nova Jérсия (EUA), também demonstrou maior incidência em áreas de maior desenvolvimento econômico e menor entre os negros e asiáticos. Vários estudos realizados no Reino Unido e nos EUA identificaram maior incidência em brancos quando comparados a não brancos.

A idade de início da doença é outro elemento importante a considerar nas diferenças geográficas. Na Europa e nos EUA, o pico de incidência fora de 7 e 8.2 por 100.000/ano nas idades de 71.6 e 77.4 anos, respectivamente. Enquanto que no leste da Ásia o pico de idade estivera na faixa dos 75 anos, mas com incidência de 2,2 por 100.000/ano. (Marin B et al, 2018). Dados esses que sinalizam para uma redução de risco de mais de três vezes na população asiática, indicando a diferença geográfica de fatores de risco.

Um dos fatores de risco bem descrito associado à idade é a expansão da repetição do hexanucleotide GGGGCC no gene C9ORF72. Essa mutação é mais frequente associada com ELA familiar (40%) e esporádica de ELA (8%) na Europa e EUA. Os indivíduos acometidos podem se manifestar com ELA, Demência Frontotemporal (DFT), além da combinação fenotípica ELA-DFT. No Brasil, num estudo de 463 indivíduos com ELA, de diferentes regiões do país, a frequência dessa mutação foi 50% nos pacientes de ELA/DFT familiar e 16,% nos casos de LEA/DFT esporádica. Na ELA clássica, estava presente em 11,8% dos casos familiar e em 3,6% dos casos esporádicos. Já na DFT, sem ELA, familiar a frequência foi de 7,1%. Apesar desse tipo de mutação apresentar se em distribuições geográficas várias, torna-se prevalente na Finlândia. Há 1500 anos a mutação fora detectada na Escandinávia e uma possível migração dos “vikings” contribuiu para disseminar a C9ORF72 na Europa e América do Norte. Nos EUA, essa mutação é altamente prevalente no médio oeste onde há descendentes escandinavos. Portanto, a C9ORF72 é mais uma evidência do componente genético nas diferenças geográficas da ELA.

No Brasil, em especial nos estados de Minas Gerais e São Paulo, há um “clusters” de famílias com ELA familiar devido a mutação do gene VAPB (ELA tipo 8).

Na década de 50, a incidência de ELA era muito elevada na ilhas de Guam, Nova Guiné Ocidental, e na península de Kii - Japão. Na ilhas de Guam a incidência aproximava-se a 100 casos por 100.000/ano. A partir da década de 1960, a incidência da ELA declinou significativamente (3/100.000/ano), em proximidade aos números da Europa e dos EUA. Nessas ilhas, há grupos étnicos seletivamente acometidos, tais como: Chamoros

em Guam, residentes japoneses na península Kii, entre outros, o que sugeria um fator de risco genético. Entretanto, ocorreu uma rápida e constante redução da incidência da ELA nesses grupos étnicos, que foi atribuída às mudanças no estilo de vida desses grupos, ligado à rápida ocidentalização dos costumes. Em outras palavras, houve uma remoção do fator expositor, que acredita estava presente na dieta tradicional (toxina cianobactéria).

Como descrito, é notória a diferença epidemiológica geográfica da ELA, reforçada por fatores genéticos e ambientais. O propósito desse projeto é estabelecer mecanismos que possibilitem dotar o Brasil de instrumentos confiáveis em relação à frequência, fatores de risco e efeitos sociais da ELA no Brasil. Indubitavelmente os Registros de Base Populacional se constituem no mais importante desses instrumentos. Dessa forma, podemos planejar intervenções de planejamento em saúde, apoiar os processos decisórios no que tange ao diagnóstico e evolução da doença. Em adição, a troca de saberes entre os profissionais que lidam com essa grave doença, podem proporcionar melhorias na qualidade de vida dessa população. Não podemos também nos omitir quanto ao ônus provocado aos serviços de saúde.

2. HIPÓTESE

A ELA é uma doença rara no Brasil

3. OBJETIVO PRIMÁRIO

- Criação de um Registro de dados

4. OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Determinar a incidência/prevalência da ELA no Brasil
- Analisar a distribuição geográfica da incidência da doença
- Descrever os principais fatores demográficos (tais como idade, etnia, sexo e histórico familiar de indivíduos diagnosticados com a doença) associados à doença

5. MÉTODOS E DESENHO DO ESTUDO

O registro foi projetado para servir como uma ferramenta para criar uma imagem precisa de quantas pessoas vivem com ELA, bem como as características de sua doença, e distribuição regional da ELA no Brasil. Essa informação aprofundará o conhecimento de como a doença muda com o tempo e avaliar a distribuição de recursos de saúde e assistência social a distribuição de pessoas que vivem com a doença.

O Brasil, país da América do Sul, é o mais extenso da América Latina e um dos maiores do mundo. Ocupa uma área de 8.511.965 km², sendo composto por uma população estimada de 202.768;562 habitantes, conforme dados do publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2018. Figura entre os mais populosos países do mundo, porém com uma fraca densidade demográfica. Localizado entre o Equador e o Trópico de Capricórnio, o território Brasileiro e não possui relevo de grandes altitudes, caracteriza-se por sua tropicalidade, desfrutando das influências benéficas resultantes de sua posição no hemisfério meridional, que se notabiliza pelo equilíbrio térmico. A República Federativa do Brasil é composta de 26 estados e o Distrito Federal, onde se localiza a capital do país – Brasília. O país apresenta grandes desníveis de ordem econômico-social, com áreas de grande concentração de renda (Sul-Sudeste) e áreas de renda muito baixa (Norte-Nordeste).

Trata-se de um registro estudo de base populacional, armazenamento e análise da ocorrência e das características dos casos de ELA, novos (incidência) ou acompanhados (prevalência), no Brasil, durante o período de 1 de março de 2020 a 1 de março de 2021.

O conjunto de dados do registro foi decidido por um comitê formado por doutores especialistas em ELA. Separados por grupos, o conjunto de dados apresenta 25 variáveis, onde algumas são caracterizadas como obrigatórias, formando o conjunto de dados mínimos do registro. Os pacientes serão informados da inclusão dos seus dados no registro e podem revogar por meio de uma objeção formal. Um termo de consentimento será obtido de todos os pacientes, para posterior registro e inclusão dos dados no Registro. Para o autoregistro, o conjunto de dados apresenta 22 variáveis, algumas obrigatórias.

5.1 Critérios diagnósticos

Os casos de ELA serão definidos pelos critérios originais e revisados de “*El Escorial (CDE)*”. Pacientes com variantes de atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva e variantes de esclerose lateral primária também serão incluídos. Síndromes que mimetizam a ELA, tais como, atrofia muscular espinhal, doença de Kennedy, doença neuromotora de Madras, síndrome de Fazio-Londe, síndrome de (Fazio-Londe), **Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere**, Síndrome de O'Sullivan-McLeod, mielopatia cervical, miosite de corpos de inclusão, neuropatia motora multifocal, serão excluídas.

A Escala Funcional da ELA revisada (ALSFRS) consiste de 12 itens (fala, sialorréia, deglutição, escrita, manejo de alimentos, higiene e banho, girar na cama e ajuste dos lençóis, caminhar, subir escadas, dispnéia, ortopnéia e insuficiência respiratória) concebidos para estudos de seguimento longitudinal em pacientes com ELA. Cada item é graduado de 0-4 pelo paciente ou cuidador (variando de 0 incapaz de realizar a função a 4 normal), resultando em um escore máximo de 48 pontos. A escala indiretamente se relaciona ao número de unidades motoras.

Os pacientes serão classificados segundo taxa de progressão da doença em rápida, média e lenta, utilizando o escore da Escala Funcional da ELA revisada (ALSFRS) na primeira consulta. A taxa da progressão da doença será calculada através da equação = $(48 - \text{o escore da escala funcional no diagnóstico}) / \text{duração, em meses, do início dos sintomas até o diagnóstico}$. As taxas de progressão serão: $<0,5$ lenta, $0,5 \leq a < 1$ média e ≥ 1 rápida.

5.2 Coleta dos casos

O registro usará duas abordagens para identificar os casos de ELA: 1) os pacientes são registrados por seus médicos em visitas clínicas rotineiras; 2) de forma voluntária pelos pacientes por meio de um portal web.

Os dados clínicos serão inseridos no registro mediante às visitas de acompanhamento e múltiplas fontes de informação serão utilizadas, incluindo, centros de referência e clínicas particulares. Reuniões presenciais serão conduzidas, antes do início do estudo, visando incentivar a participação médica.

Uma listagem composta por neurologistas e neurofisiologistas será obtida através dos Conselhos Regionais de Medicina, da Academia Brasileira de Neurologia e da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Os neurologistas e neurofisiologistas em atividade serão contactados, por telefone, de forma presencial ou e-mail, para participarem do estudo. A proposta estará direcionada na formulação novos diagnósticos\ou acompanhamento de pacientes com ELA no período em questão. Os dados serão coletados através de aplicativo e armazenados nos computadores da UFRN, para posterior análise e extração de conclusões relativas à proposta. Para este propósito, será utilizado um questionário padrão de coleta de dados pessoais e demográficos (Formulário A). Com relação à história familiar, será definida como ELA familiar se um membro da família (pai, irmão ou filho) tenham sido diagnosticados por um neurologista.

Antecedendo três meses à pesquisa, a comunidade médica nacional receberá um material impresso explicando as características do estudo e fornecendo informações sobre a doença, além de seus critérios diagnósticos.

Associações de pacientes serão convidadas no tocante à busca efetiva de pacientes com tal doença, além de outras estratégias de divulgação para aumentar o engajamento do auto-registro. Para o autoregistro, os dados coletados estão listados no formulário C.

O registro torna possível o acesso dos dados anonimizados do paciente diante de uma aprovação do comitê. É possível também enviar os dados anonimizados para pesquisadores visando auxiliá-los com seus planos de estudos. Nenhuma informação identificável do paciente é enviada e os participantes são capazes de aceitar ou rejeitar convites para participação de pesquisas.

Para o acompanhamento evolutivo de todos os pacientes, será utilizado um segundo questionário (Formulário B), preenchido aos 6 meses. Nele há dados sobre mudanças no diagnóstico, dados da escala funcional, características clínicas como alimentação por sonda, uso de ventilação não invasiva e dados sobre óbito.

Para identificar inclusões repetidas do mesmo caso serão observadas a combinação do nome, data de nascimento, número do CPF, sexo, cidade e estado de residência.

Para garantir a precisão do diagnóstico, uma amostra de casos será selecionada para análise adicional, especialmente casos incomuns, por exemplo, aqueles com idade de início <40 anos. O médico que acompanha o caso será contatado para confirmar os dados.

Os neurologistas ou neurofisiológicas que preencheram os questionários não serão remunerados. O estudo será submetido ao comitê de ética.

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e, portanto, não intervencionista. O levantamento de dados em prontuários não interferirá nos cuidados recebidos pelos pacientes. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional. O risco de vazamento de dados pode ocorrer. Para minimizá-lo, os pesquisadores estão comprometidos em manter sigilo. Os pacientes serão identificados por códigos.

5.3 Análise estatística

Os dados referentes à variáveis qualitativas ou categorizadas serão resumidos em tabelas de frequências unidimensionais ou multidimensionais. O nível de associação entre elas, bem como hipótese de homogeneidade serão avaliados pelo teste do qui-quadrado de máxima verossimilhança, teste exato de Fisher, além do cálculo de coeficientes de associação como Contingência, Lambda e Incerteza. Dados sobre variáveis contínuas serão resumidos em distribuições de frequências por classes e serão apresentados graficamente por histogramas ou Box-plots. Estatísticas básicas como média, mediana, variância e amplitude serão calculadas. Sua propriedade de normalidade será avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilks. Correlação entre medidas contínuas serão exploradas por scatterplots, coeficientes de correlação de Pearson e Spearman. O efeito de fatores qualitativos e ou quantitativos sobre características contínuas do pacientes será analisado através de modelos lineares generalizados, em particular, comparação de médias entre grupos independentes – Modelo ANOVA. Sob falha na hipótese de normalidade, na comparação de medianas entre grupos independentes será usado o teste de Kruskal-Wallis.

A associação entre a taxa de ocorrência entre sintomas ou agravos com outros fatores qualitativos ou quantitativos será avaliada através de modelos logísticos univariados ou multivariados e ODDS-RATIOS e o teste de comparação múltipla de Sidak diante da rejeição da hipótese de igualdade de médias.

A estatística entre fatores qualitativos será avaliada através do teste do Qui-Quadrado da razão de verossimilhança. A comparação de médias entre níveis de fatores qualitativos dicotômicos será feita através do Teste-t para amostras independentes. Para

fatores com mais de dois níveis de resposta será aplicado o teste ANOVA e o teste de comparação múltipla de Sidak diante da rejeição da hipótese de igualdade de médias

Com vistas à obtenção dos denominadores populacionais para o cálculo dos coeficientes e taxas serão usadas projeções a partir dos dados do Censo-Brasil 2010 (FIBGE-Censo, 2010), visando obtenção do número de habitantes por faixa etária, segundo o sexo. Serão calculados os coeficientes brutos e específicos por idade, gênero e grupos etários.

Ferramentas de epidemiologia espacial serão utilizadas para visualizar, estimar e explorar o mapa de risco da doença avaliando a hipótese de total independência espacial através do cálculo de indicadores locais e globais (LISA) de correlações espaciais (Moran e Geary) usando matriz de proximidade e análise de correlogramas. Trevor C et al, 1995; Lance A et al, 2004). Exploração da existência de clusters espaciais e temporais buscando localizar áreas de maior e menor risco no tempo e espaço motivadas pela existência de fatores diversos. Modelagens espaciais através de modelos lineares espaciais tipo SAR (*Simultaneous Autoregressive Model*) procurando investigar a associação do risco da doença com fatores sociodemográficos e ambientais.

A prevalência de ELA será determinada a partir dos pacientes com ELA vivos até o dia 31 de dezembro de 2019.

6. BENEFÍCIOS

Os dados obtidos poderão ser utilizados para planejar intervenções de saúde mais específicas, apoiar os processos de decisões, a troca de informações entre os profissionais de saúde, além de determinar o ônus dessa doença na nossa sociedade. Além disso, a criação do registro local (banco de dados) poderá servir de modelo para um Registro Nacional.

7. INOVAÇÃO

Esse estudo proporcionará procedimentos operativos para recolher, armazenar e analisar eletronicamente dados epidemiológicos, dados clínicos e fatores de risco, de grande escalada e de alta qualidade dos indivíduos com ELA no Brasil. Os resultados irão contribuir na compreensão dos fatores ambientais e genéticos na patogenia da ELA, proporcionando

material para futuros estudos, nacionais e internacionais, incluindo o desenvolvimento de novas terapias.

8. CRONOGRAMA

	Redação do projeto	Apresentação ao CEP	Coleta de dados	Análise dos resultados	Submissão
Set/19 a Fev/20	X				
Ago/20		X			
Out/20 a Out/21			X		
Nov/20 a Nov/21				X	
Dez/21					X

9. BIBLIOGRAFIA

Gliklich RE, Dreyer N: Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet].; 2010. [cited 2011 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49444/>.

Ministério da Saúde. Política Nacional para Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (Portaria N° 199, de 30 de Janeiro de 2014). http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html

Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A: Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008, 371(9629):2039–2041.

van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. *Amyotrophic lateral sclerosis*. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2084-2098.

Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A, Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun*. 2016 Aug 11;7:12408.

Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:623–7.

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

- Moura MC et al. Ethnic and demographic incidence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Brazil: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(3-4):275-81.
- Logroscino G, Piccininni M. Amyotrophic Lateral Sclerosis_Descriptive_Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology.* 2019;52(1-2):93-103.
- Chio A, Cucatto A, Calvo A, Terreni AA, Magnani C, Schiffer D: Amyotrophic lateral sclerosis among the migrant population to Piemonte, northwestern Italy. *J Neurol* 1999; 246: 175–180
- Rooney J, Byrne S, Heverin M, Corr B, Elamin M, Staines A, Goldacre B, Hardiman O: Survival analysis of rish amyotrophic lateral sclerosis patients diagnosed from 1995–2010. *PLoS One* 2013; 8:e74733.
- Henry KA, Fagliano J, Jordan HM, Rechtman L, Kaye WE: Geographic variation of amyotrophic lateral sclerosis incidence in New Jersey, 2009–2011. *Am J Epidemiol* 2015; 182:512–519.
- Marin B, Fontana A, Arcuti S, Copetti M, Boumediene F, Couratier P, Beghi E, Preux PM, Logroscino G: Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 621–634.
- Pliner HA, Mann DM, Traynor BJ: Searching for Grendel: origin and global spread of the C9ORF72 repeat expansion. *Acta neuropathol* 2014; 127: 391–396.
- Cintra VP, Bonadia LC, Andrade HMT, de Albuquerque M, Eusébio MF, de Oliveira DS, et al. The frequency of the C9orf72 expansion in Brazilian population. *Neurobiol Aging.* 2018 Jun;66:179.e1-179.e4.
- Murros K, Fogelholm R: Amyotrophic lateral sclerosis in Middle-Finland: an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 41–47.
- Harms MB, Cady J, Zaidman C, Cooper P, Bali T, Allred P, Cruchaga C, Baughn M, Libby RT, Pestronk A, Goate A, Ravits J, Baloh RH: Lack of C9ORF72 coding mutations supports a gain of function for repeat expansions in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 2234.e2213–e2239.
- Plato CC, Garruto RM, Galasko D, Craig UK, Plato M, Gamst A, Torres JM, Wiederholt W: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 149–157.
- Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124 (suppl): 96–107.

- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, and the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–99.
- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503.
- Chadi G, Maximino JR, Jorge FMH. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateralsclerosis in Brazilian Research Center. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 May;18(3-4):249-255.
- Chiò A., Calvo A., Moglia C., Mazzini L., Mora G., PARALS Study Group Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011;82:740–746.
- Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006;66:647–53.
- Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:522–8.
- Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16:291–2.
- Pinto WBVR, et al. O’Sullivan–McLeod syndrome: Unmasking a rare atypical motor neuron disease. *Revue neurologique* 2019 Jan - Feb;175(1-2):81-86
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2456-77.
- Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 131–46.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76: 1006–14.
- Nalini A, Pandraud A, Mok K, Houlden H. Madras motor neuron disease (MMND) is distinct from the riboflavin transporter genetic defects that cause Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *J Neurol Sci.* 2013 Nov 15;334(1-2):119-22
- March of Dimes. Post-polio Syndrome: Identifying Best Practices in Diagnosis and Care. (2001). Available online at: <http://www.post-polio.org/edu/pps.html>
- Farbu E. Update on current and emerging treatment options for post-polio syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* (2010) 6:307–13.

Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurologia Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010 Dec;15(4):295-301

10. ANEXOS

Formulário A

1. Nome (iniciais):
 2. Dados registrado por:
 3. Cartão SUS:
 4. Data de nascimento --/--/---- (dd/mm/aaaa)
 5. Gênero do paciente: Masculino Feminino
 6. Cor referida do paciente Branco Pardo Negro Amarelo Indígena
 7. Endereço atual do paciente:
 8. Telefone: (DD XXXXX XXXX)
 9. Data da inclusão no estudo (dd/mm/aaaa)
 10. Data do primeiro sintoma (mm/aaaa)
 11. Idade ao início dos sintomas ? --- (anos)
 12. Data do diagnóstico clínico (dd/mm/aaaa)
 13. Idade no momento do diagnóstico (anos)
 14. Município de residência no início da doença (primeiros sintomas):
 - Tempo de moradia nesse município
 15. Naturalidade (cidade e estado onde nasceu):
 16. **História familiar de ELA:**
 - Sim Não .
 - Conceito de ELA familiar (abrir aba)
- Se sim, quem? Mãe Pai Irmãos Outros -----
17. **O primeiro sintoma iniciou-se no:**
 - Membro superior proximal direito (elevação do braço)
 - Membro superior proximal esquerdo (elevação do braço)
 - Membro superior distal direito (fraqueza mão)
 - Membro superior distal esquerdo (fraqueza mão)
 - Membro inferior direito (perna)
 - Membro inferior esquerdo (perna)
 - Falta de ar

- Dificuldades para engolir e engasgos
- Dificuldade para articular palavras e fonação
- Não possível determinar

18. Fenótipos motores:

- ELA clássica
- Esclerose Lateral Primária
- Atrofia Muscular Progressiva
- Síndrome *flail-arm* (doença de Vulpian-Bernhardt)
- Síndrome *flail-leg* (forma pseudopolineurítica)
- Paralisia bulbar progressiva
- Paralisia pseudobulbar progressiva
- ELA/DFT
- ELA/DFT variante comportamental
- ELA/DFT variante cognitiva
- ELA/extramidal-cerebelar

19. **Critérios diagnóstico do Escorial:** Definida Provável Provável com apoio de laboratório Possível Suspeita **OPCIONAL**

20. **Avaliação da gravidade e da velocidade de progressão da doença** **OPCIONAL**

- **Escala funcional ELA revisada (0 a 48)*** --
- **Taxa de progressão** = (48-valor da escala na primeira avaliação)/ intervalo de tempo da avaliação (meses)

21. **Tratamento com riluzole:** Sim Não **OPCIONAL**

- Se sim quando (data) -

22. **Tratamento com endaravone:** Sim Não **OPCIONAL**

- Se sim quando (data) -

23. **Ventilação não invasiva (BIPAP):** Sim Não **OPCIONAL**

- Se Sim, data do início do uso: --/--/---- (dd/mm/aaaa)
- Se sim? Noturna (>4hs) De 8-20 h > de 20h <4h por dia

24. **Traqueostomia:** Sim Não **OPCIONAL**

- Se Sim, data do procedimento: --/--/---- (dd/mm/aaaa)
 - Ela foi realizada: de urgência Eletiva/programada
25. **Gastrostomia:** Sim Não **OPCIONAL**
- Se Sim, data do procedimento: --/--/---- (dd/mm/aaaa)

Formulário B Evolução (após 6 meses) OPCIONAL

1. **Código do paciente:**
 2. **Dados registrados por:**
 3. **O diagnóstico ainda é ELA ?:** Sim Não – diagnóstico alternativo: -----
 4. **Critérios diagnóstico do Escorial revisado:** Definida Provável Provável com apoio de laboratório Possível Suspeita
 5. **Avaliação da severidade : Escala funcional ELA revisada (0 a 48)* --**
 6. **Alterações cognitivas:** Desinibição* Apatia* Déficit de linguagem*
 7. **Depressão:** Sim Não . **OPCIONAL**
 8. **Ansiedade:** Sim Não . **OPCIONAL**
 9. **Dor:** Sim Não . **OPCIONAL**
 10. **Tratamento com riluzole:** Sim Não
 11. **Tratamento com endaravone:** Sim Não Se sim quando (data)
 12. **Ventilação não invasiva (BIPAP):** Sim Não
- Se Sim, data do início do uso: --/--/---- (dd/mm/aaaa)
- Se sim? Noturna (>4hs) De 8-20 h > de 20h <4h por dia
13. **Traqueostomia:** Sim Não
 - Se Sim, data do procedimento: --/--/---- (dd/mm/aaaa)
 14. **Gastrostomia:** Sim Não
 - Se Sim, data do procedimento: --/--/---- (dd/mm/aaaa)
 15. **Cough assist/máquina da tosse** Sim Não **OPCIONAL**
 16. **Tecnologia de comunicação** Sim Não **OPCIONAL**
 17. **Multidisciplinaridade oferecida** Sim Não **OPCIONAL**
 - Em caso de sim: Fonoaudiologia Fisioterapia Psicologia Nutrição

18. Home care/assistência domiciliar Sim Não **OPCIONAL**

19. Óbito: Sim Não

- **Data do óbito:** --/--/---- (dd/mm/aaaa) **Causa do óbito:**
- **Local do óbito:** Na sua casa Na urgência do hospital Na UTI No hospital de crônicos
- **Tempo de sobrevida** (meses; do início dos primeiros sintomas ao dia do óbito):

FORMULÁRIO C - autoregistro

1. Algum profissional de saúde disse que possivelmente você tem Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)? Sim Não
2. Foi diagnosticada clinicamente de ELA? Sim Não
3. Foi avaliado por um Neurologista ? Sim Não
4. Data do diagnóstico clínico (dd/mm/aaaa)
5. Nome (iniciais):
6. Data de nascimento --/--/---- (dd/mm/aaaa)
7. Gênero do paciente: Masculino Feminino
8. Cor referida do paciente Branco Pardo Negro Amarelo Indígena
9. Endereço atual do paciente:
10. Telefone: (DD XXXXX XXXX)
11. Data do primeiro sintoma (mm/aaaa)
12. Idade ao início dos sintomas ? --- (anos)
13. Idade no momento do diagnóstico (anos)
14. Município de residência no início da doença (primeiros sintomas):Tempo de moradia nesse município
15. Naturalidade (cidade e estado onde nasceu):
16. **História familiar de ELA:**
Sim Não
Conceito de ELA familiar (abrir aba)
- Se sim, quem? Mãe Pai Irmãos Outros -----
17. **O primeiro sintoma iniciou-se no:**

- Membro superior proximal direito (elevação do braço)
- Membro superior proximal esquerdo (elevação do braço)
- Membro superior distal direito (fraqueza mão)
- Membro superior distal esquerdo (fraqueza mão)
- Membro inferior direito (perna)
- Membro inferior esquerdo (perna)
- Falta de ar
- Dificuldades para engolir e engasgos
- Dificuldade para articular palavras e fonação
- Não possível determinar
-

18. Tratamento com riluzole: Sim Não **OPCIONAL**

Se sim quando (data) - OPCIONAL

19. Tratamento com endaravone: Sim Não **OPCIONAL**

Se sim quando (data) -

20. Ventilação não invasiva (BIPAP): Sim Não **OPCIONAL**

Se Sim, data do início do uso: --/--/---- (dd/mm/aaaa)

Se sim? Noturna (>4hs) De 8-20 h > de 20h <4h por dia

21. Traqueostomia: Sim Não **OPCIONAL**

Se Sim, data do procedimento: --/--/---- (dd/mm/aaaa)

Ela foi realizada: de urgência Eletiva/programada

22. Gastrostomia: Sim Não **OPCIONAL**

Se Sim, data do procedimento: --/--/---- (dd/mm/aaaa)

Glossário

<p>Esclerose Lateral Amiotrófica clássica</p>	<p>É uma doença progressiva, degenerativa, e inexorável com evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais de degeneração de NMI e NMS em pelo menos uma (possível), duas (provável) ou três (definida) regiões (bulbar, cervical, torácica e lombo-sacra) e; progressão dos sinais e/ou sintomas de uma região para outras, determinado pela história, exame físico ou eletrofisiológico. Ausência de evidência eletrofisiológica ou patológica de outras doenças que poderiam explicar os sinais de degeneração do NMI e / ou NMS, e de neuroimagem sugestiva de outras doenças que poderiam explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos observados.</p>
<p>Esclerose Lateral Primária</p>	<p>É uma variante caracterizada por sinais do neurônio motor superior (marcha espástica, hiperreflexia, sinal de Babinski, clonus), lentamente progressiva, que não pode ser explicada por outra doença. O início é mais comum na forma de paraparesia espástica, mas os pacientes geralmente progridem para envolvimento dos membros superiores e forma bulbar. Não há sinais ou eletromiográficos de envolvimento dos neurônios motores inferiores. Quando isto acontece, nos primeiros 3 anos da doença, o diagnóstico modifica-se para ELA de predomínio do neurônio motor superior (Gordon et al 2006)</p>
<p>Atrofia Muscular Progressiva</p>	<p>Sinais e sintomas clínicos (fraqueza, atrofia e fasciculações), e/ou eletromiográficos de envolvimento difuso e exclusivo do neurônio motor inferior em duas ou mais regiões do corpo, sem a presença de sinais de depleção dos neurônios motores superiores (El Escorial 1994. Visser J et al, 2007. Ludolp et al, 2015). Assumindo que foram descartadas outras doenças que mimetizam a Doença do Neurônio Motor. Com o tempo, alguns pacientes podem progredir para desenvolver sinais dos neurônios motores superiores, dos quais evidências patológicas são comuns mesmo em pacientes que nunca apresentaram sinais clínicos dos neurônios motores superiores, sugerindo que a atrofia muscular progressiva é uma forma clássica de ELA.</p>
<p>Síndrome <i>flail-arm</i> (doença de Vulpian-Bernhardt)</p>	<p>A variante braço em mangual (diplegia braquial amiotrófica ou síndrome de Vulpian-Bernhardt), da AMP, ocorre quando a apresentação, predominantemente do NMI, afetando a musculatura estriada esquelética dos braços. A fraqueza muscular e a amiotrofia afetam sobremaneira a parte proximal braquial em uma progressão</p>

		simétrica, o que leva a um emagrecimento grave circunjacente à cintura escapular, fazendo os braços tornarem-se pendurados e flácidos de cada lado. Sinais piramidais são normalmente ausentes.
	Síndrome <i>flail-leg</i> (forma pseudopolineurítica)	Variante da AMP, que ocorre quando o envolvimento do NMI (fraqueza muscular, amiotrofia, hipotonia e arreflexia) inicia em terço distal crural simulando uma polineuropatia. Sinais piramidais são normalmente ausentes.
	Paralisia bulbar progressiva (PBP)	A paralisia bulbar progressiva (PBP) é uma variante da ELA que se apresenta inicialmente com sintomas de envolvimento bulbar, como disartria, disфонia, dispneia, e disfagia, por envolvimento preferencial do neurônio motor inferior. Os sintomas devem permanecer relativamente confinados à região bulbar por pelo menos 6 meses (Chio, et al 2011). Os pacientes geralmente progridem para os membros, desenvolvendo características consistentes com a ELA clássica em um estágio posterior da doença.
	Paralisia pseudobulbar progressiva	Sinais e sintomas de degeneração do neurônio motor superior (disartria espástica, disfagia, choro e riso imotivado, reflexos mandibular e palmo-mentoneano presentes, clonus mandibular) são as características comuns da paralisia pseudobulbar progressiva. Normalmente, sinais leves de neurônios motores inferiores observados na paralisia bulbar progressiva também podem coexistir ou podem se desenvolver durante a progressão da doença.
	Variante respiratória da ELA	O comprometimento respiratório prevalece no início da doença (dispneia, ortopnéia). Pode existir, nos primeiros 6 meses, mínimos sinais de comprometimento do neurônio motor nas extremidades ou na região bulbar. Depois, o quadro evoluiu como uma ELA clássica.
ELA PLUS	ELA/disfunção comportamental	Alterações do comportamento caracterizado por: 1) desinibição precoce; 2) apatia ou inércia precoce; 3) comportamentos repetitivos ou ritualistas, esterotipados ou perseverativos precoces; 4) hiperoralidade e mudanças na dieta; 6) disfunções executivas; 7) declínio funcional. Pelo menos 3 dessas alterações (Strong, 2009, Rascovski, 2011.)
	ELA /disfunção cognitiva	Alterações das capacidades executivas (planeamento, memória de trabalho, abstração, flexibilidade mental, solução de problemas, cognição social), disfunção de linguagem ou ambos. É definida por alteração no teste de fluência verbal (letras) ou em dois testes de funções executivas. O comprometimento de linguagem é definido como alteração em dois testes no qual a alteração da linguagem não pode ser explicado pelo deficit de fluência. (Strong, 2009. de Vries, 2019).
	ELA/Demência Fronto-Temporal	Quando há evidência de deterioração progressiva do comportamento e / ou linguagem e cognição E (1) pelo

		menos três dos critérios de Rascovsky OU (2) pelo menos dois dos critérios de Rascovsky em combinação com perda de percepção e / ou sintomas psicóticos OU (3) comprometimento da linguagem que atenda aos critérios de Afasia Progressiva Primária variante semântica ou Afasia Progressiva Primária variante não fluente, que pode coexistir com outros comportamentos e / ou sintomas cognitivos.
	ELA/Extrapiramidal	Esta categoria representa um grupo de distúrbios com sintomas motores da ELA e características sobrepostas de disfunção extrapiramidal ou cerebelar.
Síndrome de Fazio-Londe		Paralisia bulbar progressiva de início na infância que apresenta hipotonia e insuficiência respiratória. Ocorre por mutação no <i>SLC52A3</i> que codifica uma proteína transmembrana que medeia a captação celular de riboflavina. Responde a suplementação da riboflavina
Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (SBVVL)		O fenótipo é caracterizado por perda auditiva no início da infância (1 a 12 anos de idade) e ataxia sensorial seguida de fraqueza progressiva nos membros superiores, atrofia óptica, paralisia bulbar e insuficiência respiratória. Um dos genes responsáveis pela síndrome é o da Síndrome de Fazio-Londe, <i>SLC5A3</i> , transportador da Riboflavina. Portanto, pode responder a suplementação de riboflavina.
Doença neuromotora de Madras		De início da infância, é caracterizada por fraqueza e atrofia dos membros, sinais de disfunção piramidal, paralisia múltipla dos nervos cranianos inferiores (VII, IX e X) e surdez neurossensorial. Clinicamente se sobrepõem com a SBVVL, mas o comprometimento dos neurônios motores inferior e superior não é habitual. (Nalini, 2013)
Atrofia monomiélica		Sinônimo: doença de Hirayama. Atrofia e fraqueza restritas a um membro superior, miótomos C7 a T1, poupando o músculo braquiorradial (C5-6), de início na segunda ou terceira década, de predomínio em homens e de causa esporádica. Outras características incluem ausência de sinais do neurônio motor superior, progressão lenta seguida de estabilização em alguns anos e um curso. É particularmente prevalente na Ásia, embora seja encontrado em todo o mundo.
A síndrome de O'Sullivan-McLeod		Esta síndrome é caracterizada por fraqueza e atrofia, assimétrica e lentamente progressivas dos músculos das mãos, podendo se estender para os antebraços, ausência de sinais sensoriais ou piramidais. A maioria dos casos é de início juvenil ou adulto precoce, embora casos de início tardio tenham sido relatados (Pinto et al , 2019)
Doença de Kennedy		Sinônimo de atrofia muscular bulbo-espinal (BSMA), é uma doença rara ligada ao X recessiva, do neurônio motor inferior. Caracteriza-se por fraqueza, atrofia, fasciculações, lentamente progressiva das musculaturas apendicular e

	bulbar, com ausência de sinais do neurônio motor superior. Os reflexos profundos estão abolidos. Há tremor, ginecomastia, resistência à insulina, diabetes melito e tireideopatias.
Síndrome pós-poliomielite	Caracteriza-se por novos déficits neurológicos após um longo período de estabilidade neurológica, tipicamente pelo menos 15 anos após a infecção inicial da poliomielite. Manifesta-se por fraqueza muscular ou fadiga, de início gradual e progressivo, com ou sem atrofia muscular, mialgia e artralgia. Os sintomas devem persistir por pelo menos 1 ano. Deve ser excluídas outras causas neuromuscular, medica ou ortopédica que justifiquem os sintomas. (March of Dimes, 2001. Farbu, 2010)
Neuropatia motora multifocal com bloqueio da condução	É uma neuropatia motora pura caracterizada por fraqueza lentamente progressiva, assimétrica e distal, na distribuição motora de pelo menos dois nervos, por mais de 1 mês. Ausência objetiva de anormalidades sensitivas. Predomina nos membros superiores, em homens. A fraqueza do punho ou dos dedos é o sintoma inicial frequente, mas um terço dos casos ocorre no membro inferior. Os reflexos geralmente estão abolidos. Não há comprometimento de nervos cranianos ou de sinais piramidais. As presenças de bloqueio da condução de nervos motores, do anticorpo anti-GM1 IgM e do hipersinal na RNM do plexo braquial auxiliam no diagnóstico, mas nem sempre estão presentes. Respondem a tratamento imunomodulador. (Joint Task Force of the EFNS and the PNS 2010)

Crêterios de Airlie House – El Escorial revisado 1998 (BROOKS *et al.*, 2000)

ELA clinicamente definitiva	Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em três regiões.
ELA clinicamente provável	Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em duas regiões com algum sinal do NMS rostral (acima) ao do NMI.
ELA clinicamente provável com suporte de laboratório	Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em apenas uma região com acometimento do NMI definido por critérios eletromiográficos em pelo menos dois membros, juntamente com aplica�o apropriada de neuroimagem e protocolos laboratoriais clínicos que excluam outras causas.
ELA possível	Evidência clínica de disfun�o do NMS e NMI em apenas uma região, ou acometimento do NMS isolado em duas ou mais regiões; ou acometimento do NMI rostral (acima) ao do NMS e o diagnóstico de ELA clinicamente provável por com suporte de laboratório não possa ser aprovado.
ELA suspeita	Evidência clínica isolada de acometimento do NMS ou do NMI em 1 ou mais regiões.

Divide-se o corpo em 4 regiões: cranial (bulbar), cervical, torácica e lombossacra. NMS: neurônio motor superior; NMI: neurônio motor inferior.

Critérios de Awaji 2008

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

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

Escala funcional da ELA

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

OBS: Deve ser preenchido pelo médico

1 - Fala

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

2 - Salivação

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

3 - Deglutição

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

4 - Escrita

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

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

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

(Indivíduos com gastrostomia)

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

6 - Vestuário e Higiene

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

7 - Virar na cama e ajustar a roupa de cama	
Normal	4
Um pouco lento ou desajeitado, não necessita de ajuda	3
Pode virar sozinho ou ajustar o lençol com grande dificuldade	2
Tem iniciativa, não consegue virar ou ajustar o lençol sozinho	1
Incapaz	0
8 - Andar	
Normal	4
Deambulação precoce dificultada	3
Passeios com assistência	2
Movimento funcional não-deambulatório somente	1
Não apresenta movimentação voluntária das pernas	0
9 - Subir escadas	
Normal	4
Lentidão	3
Ligeiro desequilíbrio ou fadiga	2
Necessita de assistência	1
Não realiza	0
10 - Dispnéia	
Nenhuma	4
Ocorre quando caminha	3
Ocorre quando come, toma banho e se veste	2
Ocorre no repouso, ou sentado ou deitado	1
Dificuldade significativa, considerando suporte mecânico	0
11 - Ortopnéia	
Nenhuma	4
Alguma dificuldade de dormir, falta de ar, não se utiliza rotineiramente mais que 2 travesseiros	3
Necessita de travesseiros extras para dormir (mais que 2)	2
Pode dormir somente sentado	1
Não consegue dormir	0
12 - Insuficiência respiratória	
Nenhuma	4
Uso intermitente do BIPAP	3
Uso contínuo do BIPAP à noite	2
Uso contínuo do BIPAP durante o dia e a noite	1
Ventilação mecânica invasiva por intubação	0
TOTAL: _____/48	

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Quadro 1 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

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

- | | |
|--|---|
| <p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Nunca</p> | <p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
0 () Nunca
1 () De vez em quando
2 () Muitas vezes
3 () Quase sempre</p> |
| <p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
0 () Sim, do mesmo jeito que antes
1 () Não tanto quanto antes
2 () Só um pouco
3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> | <p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
3 () Completamente
2 () Não estou mais me cuidando como deveria
1 () Talvez não tanto quanto antes
0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> |
| <p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
3 () Sim, e de um jeito muito forte
2 () Sim, mas não tão forte
1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
0 () Não sinto nada disso</p> | <p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
3 () Sim, demais
2 () Bastante
1 () Um pouco
0 () Não me sinto assim</p> |
| <p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Atualmente um pouco menos
2 () Atualmente bem menos
3 () Não consigo mais</p> | <p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Um pouco menos do que antes
2 () Bem menos do que antes
3 () Quase nunca</p> |
| <p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Raramente</p> | <p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
3 () A quase todo momento
2 () Várias vezes
1 () De vez em quando
0 () Não sinto isso</p> |
| <p>D 6) Eu me sinto alegre:
3 () Nunca
2 () Poucas vezes
1 () Muitas vezes
0 () A maior parte do tempo</p> | <p>D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
0 () Quase sempre
1 () Várias vezes
2 () Poucas vezes
3 () Quase nunca</p> |
| <p>A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
0 () Sim, quase sempre
1 () Muitas vezes
2 () Poucas vezes
3 () Nunca</p> | |
| <p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
3 () Quase sempre
2 () Muitas vezes
1 () De vez em quando
0 () Nunca</p> | |

Marcolino JAM, Mathias LAST, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LAC — Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da Validade de Critério e da Confiabilidade com Pacientes no Pré-Operatório. Rev Bras Anestesiol 2007; 57: 1: 52-62

Escala de Apatia

APPENDIX 2

Brazilian caregiver version of the Apathy Scale

1. Ele/ela está interessado em aprender coisas novas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
2. Há alguma coisa que interesse a ele/ela?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
3. Ele/ela aparenta estar preocupado(a) com a sua condição?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
4. Ele(a) se esforça nas coisas que faz?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
5. Ele(a) está sempre procurando alguma coisa para fazer?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
6. Ele/ela tem planos ou metas para o futuro?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
7. Ele/ela tem motivação?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
8. Ele/ela tem disposição para as atividades diárias?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
9. Alguém tem que dizer a ele/ela o que fazer a cada dia?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
10. Ele(a) está indiferente às coisas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
11. Ele/ela está despreocupado(a) com muitas das coisas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
12. Ele/ela necessita de um empurrão para iniciar as coisas?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
13. Ele /ela aparenta estar nem feliz nem triste, simplesmente no meio termo?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
14. Você o(a) considera apático?	de jeito nenhum (3)	um pouco (2)	mais ou menos (1)	muito(0)
Total (0-42):				

Critérios diagnóstico para a variante comportamental da DFT (Rascovski, 2011.)

1. Desinibição comportamental precoce a) Comportamentos socialmente inapropriados b) Perda de modos ou decoro ou c) Atos impulsivos, precipitados.
2. Apatia ou inércia precoce a) Perda da empatia ou simpatia/compaixão precoce; b) Indiferença em relação às necessidades/sentimentos de outros, ou c) Diminuição do interesse social, em relacionamentos mutuos ou de afeto.
3. Comportamentos compulsivos/ritualísticos, estereotipados ou perseverativos precoces, a) Movimentos repetitivos simples b) Comportamentos complexos, compulsivos ou ritualistas, ou c) Estereotipias da fala.
4. Hiperoralidade e mudanças na dieta a) Mudanças nas preferencias alimentares, b) Aumento no consumo de álcool ou cigarros ou c) Exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis.
5. Perfil neuropsicológico: disfunção executiva com preservação relativa de memória e habilidades visuoespaciais.
6. Declínio funcional.
7. Preenche critérios para doença neurodegenerativa.

Critérios diagnósticos da Afasia Progressiva Primária variante semântica (APPvs). Gorno-Tempini et al. 2011

Diagnóstico Clínico da APPvs

1. Ambos critérios centrais devem estar presentes:
 - a) Comprometimento da nomeação por confrontação;
 - b) Comprometimento na compreensão de palavras isoladas;
2. Ao menos três das seguintes características devem estar presentes:
 - a) Comprometimento do conhecimento de objetos;
 - b) Dislexia ou disgrafia de superfície;
 - c) Repetição preservada;
 - d) Produção de fala preservada (gramática e aspectos motores da fala).

Diagnóstico Clínico da APPvs com suporte de neuroimagem

1. Ambos os critérios devem estar presentes:
 - a) Diagnóstico clínico de APPvs
 - b) Neuroimagem deve mostrar um ou mais dos seguintes achados
 - i. Atrofia predominante do lobo temporal anterior;
 - ii. Hipoperfusão ou hipometabolismo predominante no lobo temporal anterior.

Critérios diagnósticos da variante Afasia Progressiva Primária variante não fluente (APPvnf). Gorno-Tempini et al. 2011.

Diagnóstico Clínico da APPvnf

1. Ao menos um dos critérios centrais deve estar presente:
 - a) Agramatismo;
 - b) Apraxia da fala.
2. Ao menos duas das seguintes características devem estar presentes:
 - a) Comprometimento da compreensão de frases complexas;
 - b) Preservação da compreensão de palavras isoladas;
 - c) Preservação do conhecimento de objetos.

Diagnóstico Clínico da APPvnf com suporte de neuroimagem

3. Ambos os critérios devem estar presentes:
 - a) Diagnóstico clínico de APPvnf
 - b) Neuroimagem deve mostrar um ou mais dos seguintes achados
 - i. Atrofia predominante na região frontoinsular posterior esquerda;
 - ii. Hipoperfusão ou hipometabolismo predominante na região frontoinsular posterior esquerda.