

# Perfil clínico de pacientes com doença do neurônio motor no ambulatório da Unifesp

*Clinical features of motor neuron disease patients treated at Unifesp outpatient's clinic*

Denise Chiconelli Faria<sup>1</sup>, Francis Meire Fávero<sup>2</sup>, Sissy Veloso Fontes<sup>3</sup>,

Abrahão Augusto Juviniano Quadros<sup>4</sup>, Acary Souza Bulle Oliveira<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução.** Doenças do Neurônio Motor é um grupo de desordem neurodegenerativa, progressiva e fatal. Apresenta-se sob formas clínicas: Esclerose Lateral Primária, Atrofia Muscular Progressiva, Paralisia Bulbar Progressiva e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Os sintomas iniciais mais freqüentes são fraqueza muscular, cãibra, atrofia muscular, fasciculação e disfagia. É necessário um diagnóstico rápido, para isto é importante estudos de análise do perfil e as características clínicas dos pacientes e verificar o tempo, entre início dos sintomas e primeira consulta. **Método.** Foram avaliados 20 pacientes que iniciaram tratamento no ambulatório de Doenças Neuromusculares da Unifesp. Para análise foi utilizado o teste de Igualdade de duas Proporções, a Correlação de Spearman, o teste para o Coeficiente de Correlação. **Resultados.** Dos 20 pacientes, 60% apresentaram ELA; média de idade de  $63,30 \pm 4,55$  anos; tempo médio da doença de 20,85 meses; porcentagem equivalente entre homens e mulheres; maioria da raça branca; e, 45% deles exerciam trabalho com esforço físico. O sintoma inicial relatado pela maioria foi fraqueza muscular (45%). **Conclusão.** O perfil clínico encontrado corrobora com os estudos descritos, confirmando os resultados encontrados, e o tempo entre início de sintomas e data da primeira consulta foi de  $20,85 \pm 6,77$  meses.

## Unitermos: Doença dos Neurônios Motores. Esclerose Amiotrófica Lateral. Epidemiologia.

Citação: Faria DC, Fávero FM, Fontes SV, Quadros AAJ, Oliveira ASB. Perfil clínico de pacientes com doença do neurônio motor no ambulatório da Unifesp.

## Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo - Unifesp.

1. Fisioterapeuta, Especialista em Intervenção Fisioterapêutica nas Doenças Neuromusculares pela Universidade Federal de São Paulo-Unifesp, Aprimoranda de Fisioterapia em Clínica Médica pela FUNDAP, Hospital do Servidor Público Estadual.
2. Fisioterapeuta, Mestre em Neurociências - Unifesp, Coordenadora do Curso de Pós Graduação em Intervenção Fisioterapêutica nas Doenças Neuromusculares - Unifesp.
3. Fisioterapeuta, Doutora em Ciências - Unifesp, Docente do Curso de Fisioterapia - Umsesp.
4. Fisioterapeuta, Mestre em Ciência - Unifesp, Presidente da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica.
5. Neurologista, Livre Docente, Chefe do Setor de Investigação nas Doenças Neuromusculares - Unifesp.

## SUMMARY

**Introduction.** Motor neuron diseases are a group of fatal, progressive neurodegenerative disorders comprising primary lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, progressive bulbar palsy, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The most frequent early symptoms are muscle weakness, cramps, muscle atrophy, fasciculation and dysphasia. The earlier a diagnosis is obtained, the more effective a treatment or the better a management can be provided. Therefore, studies to determine the clinical profile of MND along with the determination of the time elapsed between the early symptoms and the first visit to a doctor can contribute to raise the level of awareness of such diseases.

**Method.** Twenty patients starting their treatment at the UNIFESP outpatient's clinic for neuromuscular diseases were subject of the present study. The statistical analysis of the data collected used the test for difference between two proportions and Spearman's correlation test.

**Results.** Among the 20 patients aged  $63.30 \pm 4.55$ , 60% presented with ALS. The mean time elapsed from the first symptom and the first examination at the UNIFESP clinic was 20.85 months, most patients were white with men/women ratio of 1:1, and 45% of the patients worked at jobs with physical demands. Most patients reported muscle weakness as the first symptom (45%). **Conclusion.** The clinical profile agrees with those reported in previous studies. The mean time elapsed between the occurrence of the first symptom and the first visit to a doctor was  $20.85 \pm 6.77$  months.

## Keywords: Motor Neuron Disease. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Epidemiology.

Citation: Faria DC, Fávero FM, Fontes SV, Quadros AAJ, Oliveira ASB. Clinical features of motor neuron disease patients treated at Unifesp outpatient's clinic.

## Endereço para correspondência:

Departamento de Neurologia/Neurocirurgia  
Universidade Federal de São Paulo - Unifesp  
R. Pedro de Toledo, 377  
04039-031 São Paulo, SP  
Fone: (55 11) 8524-7559

Recebido em: 19/06/08

Revisado em: 20/06/08 a 21/09/08

ACEITO EM: 22/09/08

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

A Doença do Neurônio Motor (DNM) é uma desordem neurodegenerativa, progressiva e fatal, a incidência é de 2 a cada 100.000 habitantes por ano<sup>1</sup>. É caracterizada por degeneração dos Neurônios Motores Superiores (NMS) localizados no córtex motor, e dos Neurônios Motores Inferiores (NMI), sendo estes encontrados no tronco cerebral e células do corno anterior da medula espinal<sup>2</sup>.

Existe uma classificação das DNM, os quais corresponde à Esclerose Lateral Primária (ELP) caracterizada por comprometimento predominantemente de NMS. A Atrofia Muscular Progressiva (AMP) caracterizada pelo envolvimento isolado do NMI. A Paralisia Bulbar Progressiva (PBP) e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) por comprometimento em ambas localizações em NMS e NMI<sup>3,4</sup>.

Essas doenças apresentam os sinais clínicos como hiperreflexia, clônus, sinal de Hoffmann e Babinski, correspondem a morte celular de NMS. Já os sinais de atrofia, fraqueza muscular e fasciculação correspondem à degeneração de NMI<sup>5,6</sup>.

Sendo a etiopatogenia da ELA desconhecida, vários fatores genéticos, ambientais e endógenos parecem contribuir para o desencadeamento e evolução da neurotoxicidade na doença<sup>7,8</sup>, um exemplo é a maior incidência de ELA em indivíduos que residem ou trabalham em áreas rurais<sup>9,10</sup>. No entanto, não existe nenhum exame específico para diagnosticar a doença, os critérios clínicos dos sinais apresentados após lesão em NMI e NMS e o exame de eletroneuromiografia que auxiliam no diagnóstico<sup>2</sup>.

Sabe-se que a sobrevida dos pacientes com ELA é em média de 2 a 5 anos<sup>11-13</sup>. E, que após o aparecimento dos sintomas iniciais uma variedade de fatores pode contribuir para uma diminuição da sobrevida, incluindo idade mais avançada no início da doença, pacientes do sexo feminino e início dos sintomas na forma bulbar<sup>13,14</sup>.

No Brasil existem alguns dados avaliados, em 1998 constatou-se que 443 pacientes foram classificados em 14,2% dos casos ELA provável, 85,8% em ELA definida, sendo 58,5% do sexo masculino. Apesar de 5,9% dos casos apresentaram história familiar da doença e a idade média de início dos sintomas foi de 52 anos de idade, demonstrando neste estudo que na Europa esta média é mais alta, ocorrendo mais em pessoas entre 59 e 65 anos<sup>8</sup>. Em 2000 constatou-se em Fortaleza 78 casos de ELA, sendo que 65,3% homens e, a média de idade de início foi de 42 anos<sup>6</sup>.

Devido a rápida progressão da doença é importante que a confirmação diagnóstica seja realizada de forma breve. No entanto, as pesquisas realizadas neste campo a respeito do diagnóstico se tornam limitadas pelos fatores de baixa incidência e pela variedade fenotípica da doença<sup>15,16</sup>.

Sendo os componentes desta doença desfavoráveis à investigação, se faz necessária análise do perfil clínico dos pacientes com DNM que iniciaram tratamento no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares (SIDNM), quanto ao tempo, em meses, entre início dos sintomas e primeira consulta e quanto ao tempo de diagnóstico.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo longitudinal, no SIDNM da UNIFESP, onde o pesquisador fez contato com os pacientes em dois momentos no período de 8 meses, esses pacientes eram encaminhados pela clínica médica com suspeita ou diagnóstico de DNM. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP, protocolo número 1168/07.

Foram incluídos os pacientes que apresentaram características clínicas de DNM/ELA. E como critério de exclusão foi adotado os seguintes quesitos: o não preenchimento de todos os dados solicitados e/ou aqueles que vieram encaminhados erroneamente ao SIDNM, apresentando características de outras doenças.

Foi elaborado um protocolo com as seguintes variáveis: sexo, data de nascimento, raça, região de origem, ocupação, data de entrada no Setor, características do primeiro sintoma, data do diagnóstico, data da última consulta, classificação da DNM, informações sobre eletroneuromiografia e data de óbito. As variáveis foram coletadas em dois momentos e ao término da última coleta, foi constatado que alguns pacientes não retornaram ao setor, assim esses foram contatados via telefone.

## Análise estatística

Teste de Igualdade de Duas Proporções foi utilizado para caracterizar os resultados das distribuições de todas as variáveis qualitativas, tais como: sexo, raça, hipótese diagnóstico inicial e etc. Já a correlação de Spearman serviu para medir a relação entre tempo de doença e data de entrada. O teste de Correlação foi utilizado para validar o valor da correlação que encontramos. Foi definido para este

trabalho um nível de significância, ou seja, o erro estatístico nas análises de 0,05 (5%). Também, todos os intervalos de confiança ao longo do trabalho, foram construídos com 95% de confiança estatística.

## RESULTADOS

Foram coletados dados inicialmente de 30 pacientes, sendo que 20 preencheram os critérios de inclusão e exclusão. Foi observado que em 40% dos casos os pacientes chegaram com os exames necessários (ENMG dos 4 membros e ressonância magnética) e, após exame físico era confirmado o diagnóstico. Porém, 50% dos pacientes não tiveram seu diagnóstico confirmado completamente, faltando na maioria destes casos a realização de alguns exames de exclusão para outras doenças. Verificou-se que 10% já haviam diagnóstico confirmado e foram encaminhados ao SIDNM para receber acompanhamento multidisciplinar.

Ao analisar a hipótese diagnóstica na primeira consulta encontramos que 60% dos pacientes apresentaram sinais de ELA, sendo este resultado estatisticamente diferente das outras hipóteses, com  $p < 0,001$  (Figura 1).

Quanto ao exame de eletroneuromiografia, 70% dos pacientes apresentaram o exame compatível com degeneração de Neurônio Motor e este é um percentual considerado estatisticamente significativo e diferente dos demais.

Verificamos também que a idade média dos pacientes da amostra foi de  $63,30 \pm 4,55$  anos com Coeficiente de Variação (CV) de 16,4% sendo que  $CV < 50\%$  indica uma homogeneidade de amostra. O tempo médio entre início dos sintomas e primeira consulta no SIDNM foi de  $20,85 \pm 6,77$  meses.

Quanto ao sexo dos pacientes podemos observar que, embora haja maior porcentagem de homens (55%), a diferença para os 45% de mulheres não é considerada estatisticamente significante, com  $p = 0,527$ . Averiguamos que a raça mais prevalente foi

branca com 85% da amostra, sendo este valor estatisticamente significante. Concluímos também que a grande maioria dos pacientes reside na região sudeste. Ambos resultados com  $p < 0,001$ . Quanto ao tipo de trabalho exercido, os pacientes foram classificados em: quem nunca trabalhou, trabalho com esforço físico, trabalho rural e trabalho sem esforço físico. A ocupação mais recorrente foi “Trabalho com esforço físico” com 45%, mas não pode ser considerado estatisticamente diferente do percentual de “Trabalho sem esforço físico” com 35%. Foi considerado trabalho com esforço físico a profissão de empregada doméstica, costureira, empacotador, eletricista.

Quanto à característica do primeiro sintoma, a fraqueza foi relatada pela maioria dos pacientes (9), o que corresponde a 45% da amostra, este dado apresenta uma diferença significativa em relação aos demais (Figura 2).

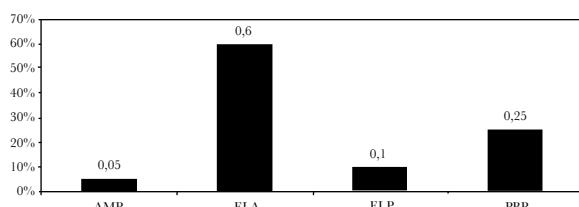
O local do primeiro sintoma apresentou uma distribuição em que inicialmente 40% foi a região bulbar, porém esse dado não pode ser considerado estatisticamente diferente do percentual dos demais locais.

Na análise da distribuição e classificação da ELA, foi encontrado que 83,3% é esporádica e 16,7% familiar. Apresentando um valor significante onde,  $p < 0,001$ .

Da amostra analisada foram constatados 3 óbitos durante o período de coleta, sendo que em 1 caso a morte não foi relacionada com a hipótese inicial da doença. Ao se tratar dos outros 2 casos, a sobrevida dos pacientes a partir do início dos sintomas foi em média de 10 meses. Em um dos casos o início foi de sintomas na região bulbar e o outro caso sintoma de fraqueza em MMII. O paciente com sintomas iniciais bulbares era do sexo masculino, trabalhador rural e tinha 87 anos e, sua sobrevida foi de 8 meses.

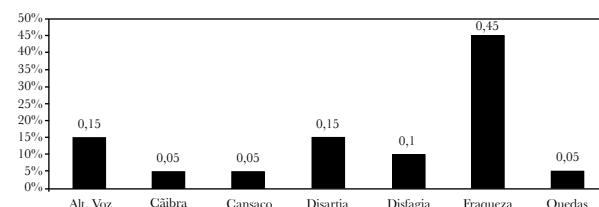
## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos, a partir da coleta de 20 casos novos do SIDNM, sobre características clíni-



**Figura 1.** Distribuição de hipótese diagnóstica inicial.

AMP= Atrofia Muscular progressiva; ELA= Esclerose Lateral Amiotrófica; ELP= Esclerose Lateral Primária; PBP= Paralisia Bulbar progressiva.



**Figura 2.** Distribuição do sintoma inicial.

cas como hipótese diagnóstica, sintoma inicial, sexo, raça, ocupação, região de origem e exame eletroneuromiográfico, podem contribuir para a caracterização das DNM.

Um estudo retrospectivo (1990 a 2003) realizado no hospital na Grécia, com 133 prontuários de DNM revelou que 111 (83,5%) eram de pacientes com ELA<sup>17</sup>.

Apesar da etiologia da ELA ainda não estar bem definida, existem vários estudos que corroboram que a ELA esporádica é a mais comum e pode ter como principais causas fatores ambientais e predisposição as alterações genéticas<sup>18,19</sup>.

A média de idade do início dos sintomas foi de 63,3 anos, valor também encontrado em outros estudos<sup>20,21</sup>. E a taxa de mortalidade aumenta em pacientes com mais de 70 anos, tendo também notado um pico de mortalidade no grupo de pacientes entre 70 e 80 anos<sup>22</sup>.

A freqüência encontrada entre homens e mulheres coincide com outras pesquisas<sup>9,23</sup>. Porém há relatos de freqüência um pouco maior da doença em homens, respectivamente de 63,9% e 60%<sup>17</sup>.

O estudo em questão verificou um predomínio de pacientes que residem na região Sudeste do Brasil (75%), porém este dado é relativo já que o SIDNM localiza-se nesta região. Um dado interessante é que 25% dos pacientes vieram do Nordeste para a investigação da doença.

Quanto à raça, sabe-se que pode influenciar no fenótipo e na progressão da doença<sup>24</sup>. Também foi verificado que há uma menor incidência de ELA nas etnias africanas, asiáticas e hispânicas, em relação aos brancos<sup>25</sup>.

Em relação ao primeiro sintoma da doença foi descrito que de 117 pacientes, 44% relataram início bulbar dos sintomas e que 56% início em membros. Pontua também que o início bulbar é mais frequente em mulheres e em membros é mais relatado no sexo masculino<sup>16</sup>.

A fraqueza muscular também foi sintoma inicial mais freqüente em outros estudos e que 72% dos pacientes apresentaram fraqueza muscular durante a evolução da doença<sup>23,26</sup>. Iwasaki *et al.*<sup>16</sup> verificou que 44% dos pacientes apresentaram início bulbar da doença, com sintomas como disfagia, disartria e alteração da voz.

A elevada porcentagem de pacientes com DNM, na qual a ocupação exigia esforço físico condiz com alguns indícios investigados<sup>27,28</sup> porém não comprovam a relação entre excesso de atividade física e DNM. No entanto, outros trabalhos relatam esta correlação<sup>29,30</sup>. Em um estudo de 2000, na área rural a média de idade de início dos sintomas foi mais baixa (60 a 64 anos) que a encontrada na área urbana (75 a 79 anos). Porém, nos resultados do presente estudo a média de idade dos 15% dos pacientes que exerciam trabalhos rurais, não sofreu diferença em relação aos demais pacientes.

A demora para confirmar o diagnóstico quando se trata de DNM foi exposta em alguns estudos, com tempo variando de 11,2 meses a 1,3 anos<sup>14,21,26</sup>. Da amostra, 8 pacientes ainda não tiveram o diagnóstico confirmado constatando-se a partir daí a necessidade de um tempo maior de acompanhamento.

Mandriole *et al.*<sup>9</sup>, coletou 143 pacientes e destes 26 morreram no mesmo ano em que a doença foi diagnosticada.

E, a demora entre início dos sintomas e primeira consulta, relatada em outro estudo, variou de 1 mês a 2,5 anos, com média de 12 meses, este tempo é um importante fator que interfere no prognóstico da doença<sup>16</sup>.

O presente estudo caracterizou o perfil do pacientes atendidos como novos casos durante um período de 5 meses do ano de 2007. Alguns dados como nível de atividade física praticado, presença de concomitante déficit cognitivo e tempo de diagnóstico podem também ser explorados numa futura pesquisa.

## CONCLUSÃO

A fraqueza muscular apresentou como um dos maiores indicativos para o diagnóstico clínico inicial. Este estudo também revelou que existe um longo período que o paciente percorre antes de realizar a primeira consulta no setor médico adequado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michell JD, Borasio GD. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Lancet 2007;369:2031-41.
2. Winhammar JMC, Rowe DB, Henderson RD, Kiernan MC. Assessment of Disease Progression in Motor Neuron Disease. Lancet Neurol 2005; 4:229-38.
3. Ferraz MEMR, Zanotelli E, Oliveira ASB, Gabbai AA. Atrofia Muscular Progressiva. Arq Neuropsiquiatr 2004;62(1):119-26.
4. Oliveira ASB, Zanotelli E, Gabbai AA. Atualização Terapêutica 2005: manual prático de diagnóstico e tratamento. São Paulo: Arte Médicas, 2005, 975-85.
5. Rowland LP, Shneider MD. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med 2001;344:1688-700.
6. Castro-Costa CM, Oriá RM, Do Vale OC, Arruda JAM, Horta WG, D'Almeida JAC, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical Analysis Of 78 Cases from Fortaleza (Northeastern Brazil). Arq Neuropsiquiatr 2000;58(3-A):607-15.
7. Anne D, Walling MD. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Lou Gehrig's Disease. Am Fam Physician 1999;59(6):1489-96.

8. Voltarelli JC. Perspectivas de terapia celular na Esclerose Lateral amiotrófica. *Ver Bras Hematol Hemoter* 2004;26(3):155-6.
9. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 2003;60:683-9.
10. Govoni V, Graniere E, Fallica E, Casetta I. Amyotrophic Lateral Sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J Neurol* 2005;252:1322-7.
11. Drory VE, Artmonov I. Earlier onset and shorter survival of amyotrophic lateral sclerosis in Jewish patients of North African origin A clue to modifying genetic factors? *J Neurol Sci* 2007;258:39-43.
12. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A. The management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl IV):32-47.
13. Brooks BR, Sanjak M, Belden D, Juhasz-Poscine K, Waclawik A. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis - impairment, disability, handicap. In: Brown RH, Meininger V, Swash M (eds.). *Amyotroph Lateral Scler*. London: Martin Dunitz, 2000, 31-58.
14. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol* 2006;253:1428-36.
15. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio 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.
16. Iwasaki Y, Ikeda K, Ichikawa Y, Igarashi O, Kinoshita M. The diagnostic interval in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:87-9.
17. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Ellul J, Andriopoulos I, Katsoulas G, et al. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand* 2005;111:108-13.
18. Corrado L, Alfonso SD, Bergamaschi L, Testa L, Leone M, Nasuelli N, et al. SOD 1 gene mutation in Italian patients with Sporadic Amyotrophic Lateral sclerosis (ALS). *Neuromuscul Disord* 2006;16:800-4.
19. Shoesmith CL, Strong MJ. Update for family physicians amyotrophic lateral sclerosis. *Can Fam Physician* 2006;52(12):1563-9.
20. Forbes RB, Colville S, Parratt J, Swingler RJ. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol* 2007;254(7):866-9.
21. Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LP, Windebank AJ. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 2002;59:280-2.
22. Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, et al. Descriptive Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan, 1995-2001. *J Epidemiol* 2005;15(1):20-3.
23. Alcaz S, Jarebinski M, Pekmezovic T, Stevic-Morinkovic Z, Pavlovic S, Apostolski S. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 1996;94:264-8.
24. Tomik B, Nicotra A, Ellis CM, Murphy C, Rabe-Hesketh S, Parton M, et al. Phenotypic differences between African and white patients with motor neuron disease: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:251-3.
25. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007;68:1002-7.
26. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Samarelli V, Lamberti P, et al. Signs and symptoms at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol* 2006;13:789-92.
27. Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective Study of Occupation and Amyotrophic Lateral Sclerosis Mortality. *Am J Epidemiol* 2005;162:1146-52.
28. Valenti M, Pontiere FE, Conti F, Altobelli E, Manzoni T, Frati L. Amyotrophic lateral sclerosis and sports: a case-control study. *Eur J Neurol* 2005;12(3):223-5.
29. Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: Is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *Eur J Epidemiol* 2005;20:237-42.
30. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005;128:472-6.