

Eletroneuromiografia: Estimativa do número de unidades motoras na ELA

Electroneuromiography: Estimate of the number of motor units in ALS

Mário Emílio Teixeira Dourado Júnior

Neurologista. End: Rua Marcílio Furtado 2042; Lagoa Nova. CEP 59063-360 – Natal-RN. Email: medourado@digi.com.br

INTRODUÇÃO

Passados 132 anos da descrição do quadro clínico da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) por Charcot infelizmente a história natural desta enfermidade não se modificou. É a degeneração dos neurônios motores, cerebral e espinhal, responsável pelos principais sinais e sintomas da doença, que leva a perda progressiva da função e ao óbito, em média, cinco anos após o diagnóstico.

Nos últimos anos, entretanto, houve um grande avanço no entendimento desta enfermidade, tornando-se um exemplo de doença neurodegenerativa como modelo para testes terapêuticos.¹

Vários fatores têm sido implicados na sua patogênese, tais como a deficiência de fatores tróficos, os defeitos no transporte axonal, disfunção dos receptores androgênicos, infecções virais, autoimunidade, fatores tóxicos exógenos, excitotoxicidade endógena, mutações genéticas e anormalidades nas mitocôndrias.¹

A possibilidade de novos tratamentos tornou o diagnóstico correto e precoce da ELA de grande importância. Portanto, pesquisadores têm se esforçado para identificar biomarcadores, substâncias biológicas que podem ser usadas para identificar a presença ou o início de uma doença, bioquímicos, patológicos e genéticos na ELA. Entretanto, na ausência de um marcador biológico ideal, o diagnóstico continua baseado em aspectos clínicos, tendo a eletroneuromiografia como exame fundamental para a caracterização do diagnóstico, demonstrando o envolvimento do segundo neurônio motor (espinhal).²

Faz-se necessário, também, marcadores da progressão da doença. Vários marcadores de progressão são utilizados: força muscular, escalas funcionais, eletroneuromiografia,

biopsia muscular, estimulação magnética transcraniana, ressonância magnética e espectroscopia, biomarcadores.³

Se o número de axônios motores inervando um músculo pudesse ser estimado de forma reproduzível, isto teria um interesse fundamental em quantificar a desnervação, monitorar a progressão e acessar a eficácia do tratamento nos processos neurógenos. Há 35 anos, a primeira técnica de estimativa do número de unidades motoras (ENUM) foi publicada por McComas e colaboradores.⁴ Posteriormente, várias outras técnicas foram criadas. Nos últimos anos, o interesse para a utilização da ENUM na ELA tem ressurgido.

O objetivo desta publicação é fazer uma breve revisão das técnicas de ENUM e apresentar resultados de um estudo piloto com cinco pacientes portadores de ELA. Para um aprofundamento do assunto recomendamos a leitura dos resumos do primeiro simpósio internacional de Motor Unit Number Estimation, publicado na Supplements to Clinical Neurophysiology, volume 55, Elsevier, 2003.

Revisão das técnicas

O princípio básico em todos os métodos é o mesmo, o número de unidades motoras é calculado dividindo a amplitude do potencial de ação composto muscular – onda M, obtido por estímulo supra-máximo de um nervo motor, pela estimativa de um tamanho médio dos potenciais de ação de unidade motora. As várias técnicas de ENUM se diferenciam pela forma de medir a amplitude de uma unidade motora.

Técnica de Incremento

Em um dia de 1967, Dr Alan McComas, trabalhando no Johns Hopkins Hospital, lhe ocorreu provar se o sistema de registro era capaz de detectar o potencial de uma unidade motora individual, usando eletrodos de superfície na região hipotênar. A intensidade do estímulo era reduzida até a resposta tornar-se “tudo ou nada”. Neste momento se obteve a estimulação de um axônio motor.⁵ Em 1971, McComas, agora com a colaboração de Roberto Sica, Peter Fawcett e Malcolm Campbell, publica a primeira técnica de ENUM, chamada técnica de incremento.⁴

Obtêm-se o PACM, com estímulo supramáximo, do nervo fibular no tornozelo e registra-se no músculo extensor curto dos dedos. Para calcular o potencial de uma unidade

motora, estimula-se sublimiarmente até obter a resposta “tudo ou nada”. Esta é a principal suposição da técnica, ou seja, a resposta tudo ou nada representa o potencial de unidade motora individual. A partir daí, neste mesmo ponto, se incrementa discretamente a intensidade do estímulo até 11 sucessivas. A cada incremento assume-se que uma nova unidade motora foi adicionada. A amplitude resultante é dividida pelo número de incrementos, tendo aqui a estimativa de amplitude de uma unidade motora. Dividindo a amplitude do PACM pela a estimativa da amplitude de unidade motora individual vamos ter a ENUM. Neste estudo a média de ENUM era 199 +ou- 60. Posteriormente, este método foi adaptado para o nervo mediano e ulnar, com médias de ENUM de 250 a 420.^{6,7}

O maior problema desta técnica, que pode levar falsos resultados, é o fenômeno denominado pelos anglo-saxões de *alternation*. *Alternation* é o resultado de várias possíveis configurações da resposta da unidade motora individual com axônios que apresentam o mesmo limiar de excitabilidade. Por exemplo, se duas unidades motoras (A e B) têm limiar de excitabilidade similar com estímulo de intensidade constante, três configurações são possíveis: recrutamento da unidade A, recrutamento da unidade B ou recrutamento simultâneo das unidades A e B. Portanto, em uma das etapas de incremento de intensidade pode haver o recrutamento de vários axônios com mesmo limiar, consequentemente haverá uma subestimação da média do potencial de uma unidade motora e superestimação do número de unidades motoras. Outro problema da técnica é a subjetividade inerente do método. É difícil ter certeza que a diferença da amplitude após o incremento representa o recrutamento de uma nova unidade motora individual.⁵

Estímulo em múltiplos pontos

Para evitar *alternation* Doherty e Brown (1993) criaram o método de estimulação em múltiplos pontos.⁸ Esta técnica consiste em estimular o nervo mediano em múltiplos pontos entre a porção distal do antebraço e o ponto motor do nervo mediano e entre o cotovelo e axila para coletar 10 ou mais potenciais de unidades motoras individuais. Em cada ponto só um potencial, “tudo ou nada”, é selecionado. Para calcular a ENUM, a amplitude do PACM é dividida pela média da amplitude dos potenciais de unidades motoras individuais. O método é aplicado para músculos distais.

Para assumir que a resposta obtida com estímulo sublimiar seja de uma unidade motora deve haver falta de decomposição deste potencial, ou seja, uma segunda resposta deve apresentar a mesma morfologia. A presença ocasional de onda F, de forma e tamanho idêntico a resposta direta, é mais uma evidência que foi estimulada uma unidade motora individual. O relativo número de potenciais de unidade motora de diferentes tamanhos e latências obtidas pelo EMP sugerem que os axônios de pequenos e grandes diâmetros eram excitados com estímulos limiares, proporcionando uma amostra imparcial de unidades motoras individuais.⁸ A ENUM obtida pela técnica de EMP se correlaciona com estudos histológicos e é a técnica mais utilizada.^{9,10}

Entre as vantagens do EMP estão à ausência de *alternation* e o fato de que a média do potencial de unidade motora é derivada de uma “verdadeira” unidade motora e não de uma estimativa do tamanho de unidades motoras. Outra vantagem é que a técnica pode ser realizada em qualquer máquina de eletromiografia. As desvantagens do método é a dependência da experiência do examinador e a impossibilidade de estudar músculos proximais. Por exemplo, precisa-se de habilidade do examinador para posicionar e pressionar o estimulador a fim de obter potencial de unidade motora.¹¹

Com a finalidade de incrementar a velocidade de aquisição do potencial de unidade motora, Wang e Delwaide (M/N 1995) adaptaram a técnica de EMP combinando com a técnica incremental descrita por McComas.^{12,13} O nervo mediano era estimulado em diferentes pontos. Entretanto, em cada ponto o estímulo é incrementado para obter o primeiro e o segundo e algumas vezes o terceiro potencial de unidade motora individual subseqüente elucidado da maneira “tudo ou nada”. Com esta variação pode-se limitar o teste para 4 a 10 pontos de estímulos e registrar 10 a 20 unidades.

Técnica de onda F

Ondas F obtidas por estímulo supramáximo são compostas de uma ou várias respostas superpostas de unidades motoras. Mas, com estimulação submáxima aumenta-se a chance de obter onda F de uma unidade motora.¹⁴ A ENUM é obtida dividindo a amplitude do PACM com a média da amplitude do pool de ondas F representantes da resposta de uma unidade motora individual. As vantagens da técnica são: não invasiva, requer pouca habilidade do

operador e pouca colaboração do paciente. Entre as desvantagens estão à necessidade de software específico, pode ser demorada e não avalia músculos proximais.

Promediação de potenciais de ação de unidades motoras com um trigger

Esta técnica se diferencia das outras pela maneira de obter os potenciais de unidades motoras. Durante uma contração voluntária leve do indivíduo, a resposta de uma unidade motora é obtida com agulha concêntrica ou de fibra única, e o eletrodo é posicionado para que uma única unidade motora seja captada. Concomitantemente, potenciais de superfície são registrados; a descarga de uma unidade motora é usada como um gatilho, de forma que uma média de potenciais de superfície seja obtida. Ao alterar a posição da agulha será captada nova unidade motora, uma nova amostra de potenciais de superfície será gerada, e média da amplitude calculada. O cálculo do EMNE é similar às outras técnicas baseando-se na razão da amplitude (ou área) do potencial de ação muscular composto após estímulo supramáximo dividindo pela média da amplitude (ou área) do potencial de superfície uma unidade motora.¹⁵ Tandan e col utilizaram a técnica com marcadores de progressão em um ensaio terapêutico com aminoácidos para ELA.¹⁶

A vantagem desta técnica é a possibilidade de estudar músculos proximais e a ausência de *alternation*. O método necessita da cooperação do indivíduo testado, de software específico e da habilidade do examinador para disparar somente uma unidade motora.¹⁷

Técnica estatística (Poisson)

Daube escreveu, em 1995, a técnica estatística para calcular EMNE. Nesta técnica, mediante uma análise estatística baseada na distribuição de Poisson, se calcula a amplitude média das unidades motoras individuais integrantes do potencial composto muscular, e a partir daí, e tendo em conta a voltagem deste último, a EMNE é calculada. A estimulação das unidades motoras individuais é feita por estimulação elétrica e o registro com eletrodos de superfície. Na análise estatística de Poisson o tamanho de uma unidade motora é igual à variação de séries de respostas, constituídas de uma ou mais unidades. Breve resumo da técnica: se obtém o PACM máximo e o potencial limiar. Entre estas respostas, o sistema identifica quatro janelas; em cada uma delas se fará estímulos repetidos, de mesma intensidade, registrando potenciais submáximos de amplitudes levemente variáveis. Após a

análise de 30 potenciais o sistema para automaticamente e exibe o valor da variação do potencial que representa o valor de uma unidade motora individual. A análise se repetirá pelo menos mais quatro vezes. O método é rápido, reproduzível e não sofre interferência do examinador. Há necessidade de software específico só disponível por um fabricante.^{15,19} Recentemente a técnica estatística foi utilizada no estudo multicêntrico com creatina para ELA, e detectou perda de 23% de unidades motoras em seis meses.²⁰

Estudo piloto de ENUM em indivíduos com ELA

Nós realizamos, num período de seis meses, pelo menos três estudos de ENUM em quatro indivíduos com ELA. A técnica escolhida foi a versão adaptada de estímulo em múltiplos pontos.^{12,13}

Resumo da técnica: utilizei eletrodos descartáveis auto-adesivos; o eletrodo ativo foi colocado na porção média da eminência tênar e o eletrodo de referência sobre a falange proximal do dedo do polegar; o eletrodo de terra posto no dorso da mão. Todos os estudos foram realizados no equipamento NihonKoden. Estimulei o nervo mediano em diferentes pontos entre o punho e cotovelo. O estímulo, um potencial de onda quadrada, teve a duração de 0,05ms. Entretanto Em cada ponto o estímulo foi incrementado, de 0,1 a 0,5mV, para obter o primeiro, e o segundo e, algumas vezes, o terceiro potencial de unidade motora individual subsequente, obtido de maneira “tudo ou nada”. Com esta variação pode-se limitar o teste para 4 a 10 pontos de estímulos e registrar 10 a 20 unidades. O potencial de unidade motora individual era registrado com ganho de 50-100uV/divisão. Para evitar *alternation*, o axônio motor deve ser recrutado com diferente limiar, de maneira ordenada e reproduzível sem fracionamento da resposta motora por estímulos sucessivos. Para o cálculo do número de unidades motoras dividiu-se a amplitude (ou área) do potencial de ação muscular máximo com a média da amplitude (ou área) dos diferentes potências de unidades motoras.

Exceto pelo primeiro potencial de unidade motora individual evocado num determinado ponto, a precisa morfologia dos demais não é visualizada, pois representa a superposição de dois ou mais potenciais de unidades motoras. Teoricamente é possível registrar o mesmo potencial de unidade motora individual duas vezes, já que sua morfologia pode não ser reconhecida. Entretanto, a morfologia deste potencial pode ser reconstituída por

subtração da resposta do componente muscular pela sua precedente obtida no mesmo local e a baixa intensidade.

Nos gráficos 1 e 2 estão apresentados os valores de ENUM, calculados por amplitude e área, respectivamente. Observa-se um decréscimo do número de unidades motoras com o tempo nos cinco pacientes.

Nos gráficos 3 e 4 estão plotados os resultados das amplitudes e áreas dos potenciais de unidades motoras individuais. A reinervação colateral, mais acentuada no início da doença, explica o aumento da amplitude e da área dos potenciais de unidades motoras individuais.

Gráfico 1: ENUM (amplitude) em cinco indivíduos com ELA seguidos durante 6 meses

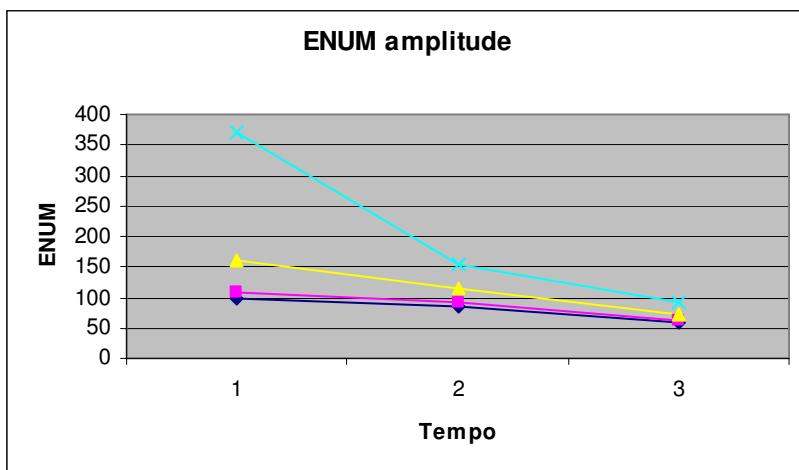


Gráfico 2: ENUM (área) em cinco indivíduos com ELA seguidos durante 6 meses

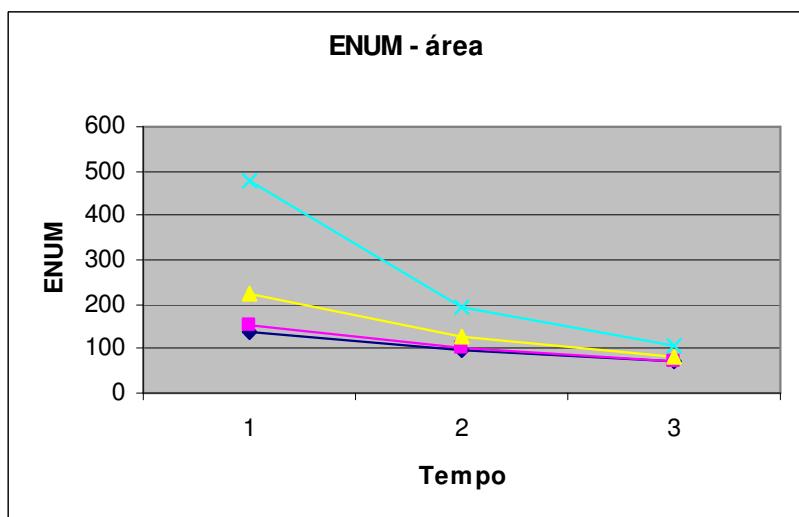


Gráfico 3: amplitude média dos potenciais de unidades motoras individuais

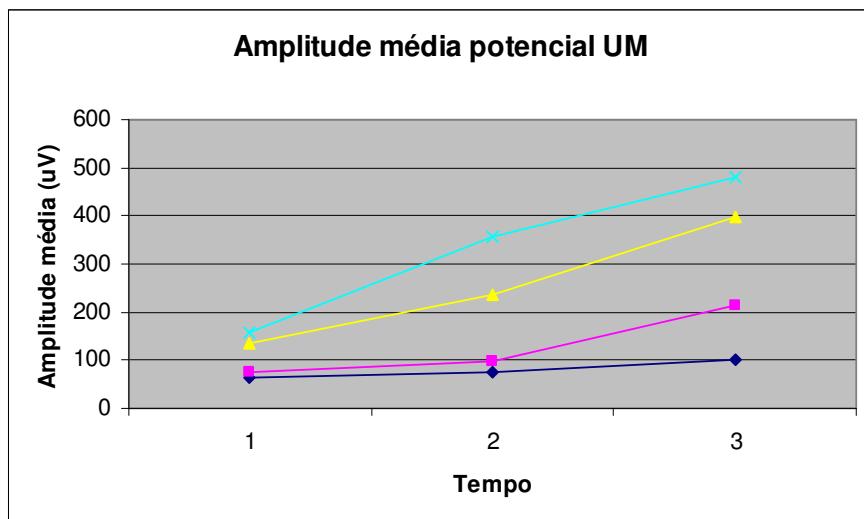
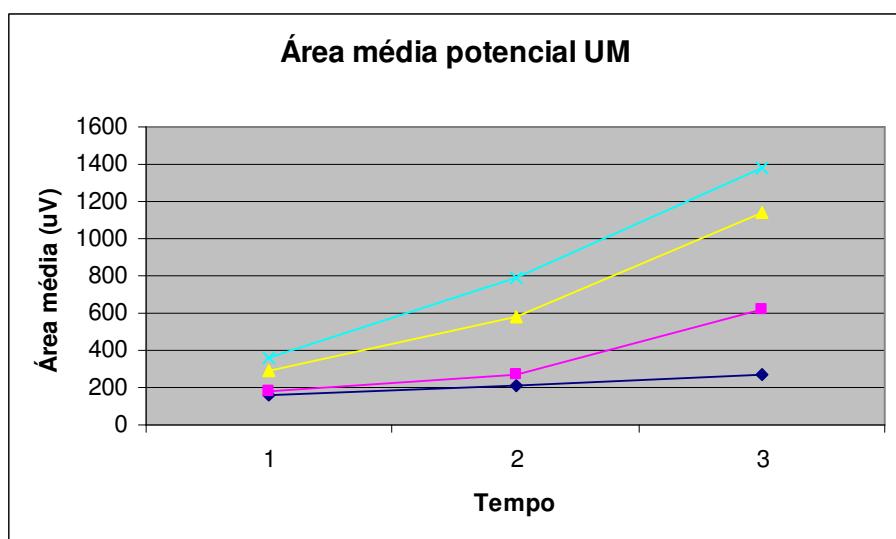


Gráfico 4: área média dos potenciais de unidades motoras individuais



CONCLUSÃO

O método adaptado de estimulação em múltiplos pontos é confiável, não invasivo, não é desconfortável para o paciente, rápido e facilmente realizável em qualquer equipamento de eletromiografia. Nossos resultados preliminares demonstram a perda de unidades motoras com o tempo (gráficos 1 e 2) e a reinevação (gráficos 3 e 4) nos indivíduos portadores de ELA, similares aos publicados.¹³

A ENUM é única forma em vida de determinar o número de unidades motoras. Por esta razão sua utilização é de grande interesse na avaliação da história natural das doenças

neurogênicas, em especial a ELA. Outra importante aplicação clínica é determinar a perda de neurônios motores com a evolução da doença e correlacionar este resultado com a progressão clínica. Como a velocidade de progressão da ELA varia grandemente entre os pacientes, a ENUM pode estratificar pacientes segundo a velocidade de progressão clínica, sendo um forte indicador de sobrevida.^{21,22}

Estudos seriados de ENUM na ELA mostram que a redução do número de unidades motoras é exponencial, e mais acentuado no início da doença. Aproximadamente, 70% das unidades motoras são perdidas no primeiro ano de doença.^{23,24} Em modelos animais de ELA estudos com ENUM mostram que a perda de unidades motoras acontece antes do início dos sinais clínicos aparecerem.¹⁵ Recentemente, várias publicações e apresentações em simpósios internacionais demonstram que a ENUM é mais sensível para detectar o declínio mensal de unidades motoras comparando com outros biomarcadores.,²⁵⁻²⁹ o que justifica, também, sua utilização para monitorar o efeito de novos medicamentos.^{20,30}

Ainda, não há um consenso sobre qual a melhor técnica de ENUM. Os diversos métodos mostram resultados similares. Fatores práticos tais como o conforto, a duração do exame e dificuldade técnica são importantes em determinar o método a ser utilizado. Algumas técnicas necessitam de software específicos. Entretanto outras técnicas, de incremento e a de estímulos em múltiplos pontos, são realizadas em qualquer máquina de eletromiografia.

Espera-se, nos próximos anos, que a utilização das técnicas de ENUM saia dos laboratórios de pesquisas para a prática clínica diária.

Referências Bibliográficas

1. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neuro Neurosurg Psychiatr* 2005;76:1046-1057.
2. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1996;124:96-107.
3. Cudkowicz M, Qureshi M, Shefner J. Measures and markers in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRx* 1 2004;273-283.
4. McComas AJ, Fawcett PRW, Campbell MJ, Sica REP. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J Neuro Neurosurg Psychiatr* 1971;34:121-131.
5. Sica R, McComas A. Review of MUNE over 30 years. *Suppl clin neurophysiol* 2003;55:3-13.

- 6.Brown WF. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1972;35:845-852.
- 7.Sica RE, McComas AJ, Upton AR, Longmire D. Motor unit estimations in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1974;37:55-67.
- 8.Doherty TJ, Brown WF. The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle Nerve* 1993;16:355-366.
- 9.Santo Neto H, Meciano Filho J, Passini R, Marques MJ. Number and size of motor units in thenar muscles. *Clin Anat* 2004;17:308-311.
- 10.Winhammar JMC, Rowe DB, Henderson RD, Kiernan MC. Assessment of disease progression in motor neuron disease. *Lancet Neurol* 2005;4:229-238.
- 11.Doherty TJ, Stashuk DW, Brown WF. Multiple point stimulation and F-response MUNE techniques. *Suppl clin neurophysiol* 2003;55:31-40.
- 12.Wang FC, Delwaide PJ. Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle Nerve* 1995;18:969-979.
- 13.Wang FC, Bouquiax O, De Pascua V, Maertens de Noordhout A, Delwaide PJ. Adapted multiple point stimulation MUNE technique. *Suppl clin neurophysiol* 2003;55:41-45.
- 14.Stashuk DW, Doherty TJ, Kaasam A, Brown WF. Motor unit number estimates based on the automated analysis of F- responses. *Muscle Nerve* 1994;17:881-890.
- 15.Shefner JM. Motor unit number estimation in human neurological diseases and animal models. *Clin Neurophysiol* 2001;112:955-964.
- 16.Tandan R, Bromberg M, Fosher D, Fries T, Badger G, Carpenter J, et al. A controlled trial of amino acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: I. clinical, functional, and maximum isometric torque data. *Neurology* 1996;47:1220-1226.
- 17.Bromberg MB. Spike triggered averaging MUNE technique. *Suppl clin neurophysiol* 2003;55:99-107.
- 18.Daube JR. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:585-594.
- 19.Daube JR. MUNE by statistical analysis. *Suppl clin neurophysiol* 2003;55:51-71.
- 20.Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D, Conrad T, Taft J, Chilton M, et al. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* 2004;63:1656-1661.
- 21.Olney R, Yuen E, Engstrom J. The rate of change in motor unit number estimates predicts survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1999;52(suppl 2): A3.
- 22.Wang FC, Gerard P, Bouquiax O, Maertens de Noordhout A. Prognostic value of AMPS method in ALS patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2005; 6(Suppl 1):127-137.

23. Arasaki K. Validity of electromyograms and tension as a means of motor unit number estimation. *Muscle Nerve* 1997;20:552-560.
24. Turnbull J, Martin J, Butler J, Galea V, McComas A. MUNE in ALS: natural history and implications. *Suppl clin neurophysiol* 2003;55:167-176.
25. Bromberg MB. Motor unit estimation: reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle Nerve* 1993;16:466-471.
26. Felice KJ. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with ALS. *Muscle Nerve* 1997;20:179-186.
27. Armon C, Brandstader ME. Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle Nerve* 1999;11:1571-1575.
28. Gooch C, Tang M-X, Garcia J, Del Bene M, Batista V, Gad N, et al. MUNE measures in ALS, FALS, PMA AND PLS in a natural history biomarker study. *ALS motor neuron disord* 2004; 5(Suppl 2), 110-119.
29. Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. Quantitating progression in ALS. *Neurology* 2005;64:1783-1785.
30. BDNF Study Group. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS. *Neurology* 1999;52:1427-1433.