



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

CRISTHIANO AUGUSTO DE OLIVEIRA HOLANDA BRAGA

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA EM UM HOSPITAL COM REFERÊNCIA DE REABILITAÇÃO
NO CENTRO OESTE BRASILEIRO**

**Goiânia
2019**

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

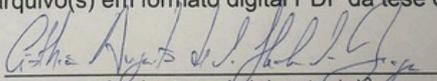
Nome completo do autor: Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga

Título do trabalho: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM UM HOSPITAL COM REFERÊNCIA DE REABILITAÇÃO NO CENTRO OESTE BRASILEIRO

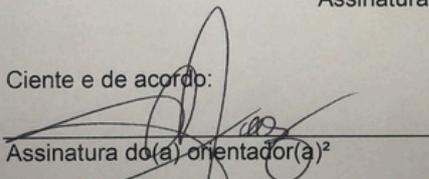
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 03/03/20

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

CRISTHIANO AUGUSTO DE OLIVEIRA HOLANDA BRAGA

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ESCLEROSE
LATERAL AMIOTRÓFICA EM UM HOSPITAL COM REFERÊNCIA DE
REABILITAÇÃO NO CENTRO OESTE BRASILEIRO**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Goiás para
obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra Denise Sisterolli Diniz

**Goiânia
2019**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

de Oliveira Holanda Braga, Cristhiano Augusto
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ESCLEROSE
LATERAL AMIOTRÓFICA EM UM HOSPITAL COM REFERÊNCIA DE
REABILITAÇÃO NO CENTRO OESTE BRASILEIRO [manuscrito] /
Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga. - 2019.
XCV, 95 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. DENISE SISTEROLLI DINIZ; co-orientador
Dr. VALERIANA DE CASTRO GUIMARÃES.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Goiânia, 2019.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, mapas, fotografias, abreviaturas, gráfico, tabelas,
lista de figuras, lista de tabelas.

1. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA. 2. EPIDEMIOLOGIA. 3.
FUNCIONALIDADE. I. SISTEROLLI DINIZ, DENISE, orient. II. Título.

CDU 61

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por **Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga**. Aos quatorze dias do mês maio de 2019, às 08:00 horas, reuniu-se na Faculdade de Medicina a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada “ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM UM HOSPITAL COM REFERÊNCIA DE REABILITAÇÃO NO CENTRO OESTE BRASILEIRO”, como parte de requisitos necessários à obtenção do **título de Mestre**, área de concentração **DINÂMICA DO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA**. A Presidente da Comissão julgadora, **Profa. Dra. Denise Sisterolli Diniz**, iniciando os trabalhos concedeu à palavra ao candidato, para exposição em até **50 minutos** do seu trabalho. A seguir, a senhora presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir o candidato durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato **aprovado** ou reprovado.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Denise Sisterolli Diniz - Presidente
Profa. Dra. Valeriana de Castro Guimarães – Membro
Profa. Dra. Doralina Guimarães Brum Souza – Membro
Profa. Dra. Helena Rezende Silva Mendonça – Suplente

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Aprovado
APROVADO
Aprovado

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o candidato **Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga** () Habilitado () Não habilitado. Nada mais havendo a tratar, eu, **Profa. Dra. Denise Sisterolli Diniz** lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Profa. Dra. Denise Sisterolli Diniz - Presidente
Profa. Dra. Valeriana de Castro Guimarães – Membro
Profa. Dra. Doralina Guimarães Brum Souza – Membro
Profa. Dra. Helena Rezende Silva Mendonça – Suplente

Assinatura:

Denise Sisterolli Diniz
Valeriana de Castro Guimarães
Doralina Guimarães Brum Souza
Helena Rezende Silva Mendonça

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga
Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga

Dedico este trabalho a todos aqueles que sofrem com Esclerose Lateral Amiotrófica, que eles encontrem alento no conhecimento crescente sobre esta patologia e que este conhecimento se transforme em ação para melhorar sua qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus que tem me conduzido por verdes campos durante todas as provações, que não foram poucas, e que me agraciou com as oportunidades que me trouxeram até aqui, agradeço em especial pela dádiva da vida de meu filho, João Lucas, prematuro de 30 semanas e que me ensinou verdadeiramente a reconhecer o milagre da vida, nos pequenos gestos de cada conquista realizada.

A minha esposa, Débora, que esteve ao meu lado durante cada desafio, que me apoiou, que me sustentou nos períodos difíceis, que não apenas segurou a mão, mas me puxou, incentivou e motivou tornando possível chegar até aqui.

A minha família, meus pais que sempre estiveram ao meu lado, minha sogra e cunhada que inúmeras vezes me ajudaram a olhar meu filho para que pudesse coletar os dados aqui apresentados.

Àqueles que desbravavam o saber antes de mim, cada artigo, cada informação adquirida, que possibilitou construir o caminho pelo qual me enveredei e pelo qual continuarei seguindo.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelas aulas ofertadas, amigos apresentados, educação fornecida, um agradecimento especial a secretária do programa, senhora Valdecina, que prontamente me socorreu tantas e tantas vezes.

A minha orientadora, doutora Denise Sisterolli Diniz, que me norteou de forma serena diante de tantas intercorrências, sendo firme e gentil.

Ao Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação dr. Henrique Santillo, em especial aos pacientes de ELA que mais do que conhecimento me doaram seu tempo já tão escasso, sua confiança e suas vidas esperando com isso que o que fora aprendido possa ser convertido no entendimento necessário para aliviar o sofrimento de outros que padecem com tal moléstia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	03
2.1 Esclerose Lateral Amiotrófica.....	03
2.1.1 Características clínicas.....	03
2.1.2 Epidemiologia	09
2.1.3 Fisiopatologia	12
2.1.4 Classificação.....	15
2.2 Avaliação funcional pela CIF.....	16
2.3 Goiás, Goiânia, Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação dr. Henrique Santillo.....	19
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral.....	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4 MÉTODOS	23
4.1 Tipo de Estudo.....	23
4.2 Etapas operacionais.....	23
4.3 Análise Estatística.....	25
4.4 Aspectos Ético-legais.....	25
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	40
7 CONCLUSÕES	49
8 REFERÊNCIAS	53
9 ANEXOS E APÊNDICES	69

9.1 Parecer do Comitê de Ética.....	69
9.2 Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	74
9.3 Normas de Publicação.....	76
9.4 Resposta de Submissão do Artigo.....	81
9.5 Formulário de Coleta de Dados.....	82
9.6 Artigo.....	84

TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1	Demonstração de acometimento neuronal de acordo com a classificação fenotípica	06
Quadro 1	Revisão sistemática dos estudos de ELA no Brasil.....	11
Quadro 2	Componentes da CIF.....	17
Figura 2	Escala de limitação funcional da CIF.....	18
Figura 3	Amostra de Pacientes com ELA no CRER.....	27
Figura 4	Distribuição espacial da amostra pelos municípios goianos.....	28
Gráfico 1	Classificação etiológica.....	29
Tabela 2	Distribuição dos pacientes quanto sexo, quanto ao grupo (Bulbar e Não Bulbar), se estavam no Juarez Barboza e o quantitativo absoluto de óbitos nos 2 anos de acompanhamento.....	30
Tabela 3	Pacientes segundo a avaliação funcional.....	32
Tabela 4	Adaptações imputadas a avaliação inicial dos pacientes.....	32
Gráfico 2	Distribuição dos pacientes pela faixa etária.....	33
Tabela 5	Mínimo, máximo, média e desvio padrão da idade do paciente e dos tempos observados.....	33

Tabela 6	Análise dos pacientes quanto ao gênero, presença no Juarez Barbosa e óbito, diferenciando os grupos Bulbar e não Bulbar.....	35
Tabela 7	Análise dos pacientes quanto a capacidade funcional pela CIF, diferenciando os grupos Bulbar e não Bulbar.....	36
Tabela 8	Análises dos pacientes quanto as adaptações imputadas a avaliação inicial dos pacientes, diferenciando os grupos Bulbar e não Bulbar.....	36
Tabela 9	Média, desvio padrão e intervalo de confiança da média da idade do paciente e dos tempos observados correlacionando o aspecto Bulbar.....	37
Tabela 10	Média, Desvio Padrão e Intervalo de Confiança da Média da Distância até o CRER de acordo com a perda de seguimento no tratamento.....	38
Tabela 11	Pacientes alocados por Amplitude do Movimento e por Força muscular de acordo com a perda de acompanhamento.....	39

SIGLAS E ABREVIATURAS

ABRELA ou ABrELA	Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica
ALS4 Gene	Esclerose Lateral Amiotrófica 4
ANG	Angiogenina
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
ChAT	Colina Acetiltransferase
CER	Centro Especializado em Reabilitação
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
CRER	Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo
DNM	Doença do neurônio motor
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ENMG	Eletroneuromiografia
FD	Frequência de dano
FIG4	Fosfoinositídeo fosfatase
FUS	Proteína transcrita pelo ALS6 envolvido na degeneração neuronal
GDNF	Fator neurotrófico derivado da glia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC	Intervalo de Confiança
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
MI	Membro inferior
NM	Neurônio motor
NMI	Neurônio motor inferior
NMS	Neurônio motor superior
ONA	Organização Nacional da Acreditação
OR	Odds Ratio (Intervalo de Razão de Chances)
PEP	Prontuário Eletrônico do Paciente
SOD	Superóxido dismutase
SOD1	Superóxido dismutase Cu-Zn
TAR DNA	Proteína (ALS10 ou TDP43) envolvida na demência frontotemporal e na Esclerose Lateral Amiotrófica
TDP43	Proteína ligante de DNA TAR 43
UBQLN2	Proteína transcrita envolvido na degeneração neuronal
UFG	Universidade Federal de Goiás
VAPB	Proteína de membrana associada à sinaptobrevina B
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
WFN	World Federation of Neurology

INTRODUÇÃO: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), doença de Charcot, é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por uma perda seletiva de neurônios motores na medula espinhal, tronco encefálico e córtex motor, levando o paciente a óbito em cerca de 2 a 5 anos. Estudos epidemiológicos vêm sendo desenvolvidos com objetivo de estudar a sobrevida e as características clínicas e demográficas desta enfermidade.

OBJETIVO: Descrever e analisar o perfil clínico-epidemiológico da ELA no Estado de Goiás, através da amostra analisada, estratificando-os por sexo, idade, tipo de apresentação da esclerose e município de origem; avaliar as limitações existentes utilizando a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde, conhecida como CIF.

METODOLOGIA: Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo do tipo descritivo a partir de casos de ELA atendidos no Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo, de 01 de janeiro de 2016 a 01 de janeiro de 2018. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS versão 15.0 e os dados foram sumarizados em médias, medianas e proporções.

RESULTADOS: Foram estudados 135 pacientes com diagnóstico de ELA definitiva, de acordo com os critérios de El Escorial, sendo 7 pacientes com ELA Familiar e 128 com ELA Esporádica. A amostra analisada foi constituída de 73 (54,1%) pacientes do sexo masculino e 62 (45,9%) do sexo feminino, sendo a razão de sexo (M:F), 1,18:1. Foram agrupados em dois grupos com 34 (25,2%) pacientes classificados como Bulbares e 101 (74,8%) agrupados como não Bulbares. A média etária foi de 59 anos. O tempo médio do início dos sintomas até a primeira avaliação na instituição foi de 4,64 anos. Nos Bulbares a maior prevalência foi da população feminina (p 0,034). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a mortalidade entre os dois grupos, durante o seguimento dos dois anos. Os pacientes Bulbares já chegaram na instituição para reabilitação com disfagia severa (p 0,007) e gastrostomizados (p 0,007) e em sua grande maioria com incapacidade completa para comunicar-se de

forma verbal (d3300:4 com p 0,007). Realizou-se o teste de aderência Kolmogorov-Smirnov para avaliar se a distância de cada município e a idade contribuíram para o abandono do acompanhamento e a perda de seguimento no CRER, não havendo diferença estatística entre os dois grupos. **CONCLUSÃO:** A distribuição das formas clínicas predominantes não Bulbar e Bulbar, se mostra semelhante aos relatos da literatura com uma média de 59 anos, com uma variação entre 22 a 87 anos, na qual a população idosa correspondeu a mais de 53%, predominando no sexo masculino (1,18:1). A forma bulbar foi mais frequente no sexo feminino em relação à forma clássica. Observou-se que os pacientes já chegaram na instituição com grande incapacidade para realização das Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD's), bem como com um percentil significativo de incapacidade para as Atividades de Vida Diária (AVD's). Quando analisadas as perdas funcionais iniciais com a classificação clínica nos grupos estudados observamos a maior prevalência de afasia (p 0,007; OR 3,22), disfagia severa (p 0,007; OR 1,44) e consequentemente de pacientes gastrostomizados na avaliação no grupo cujos pacientes foram classificados com Bulbares, fato este que corrobora a clínica do subgrupo referido. O estudo da sobrevida não demonstra variação quando analisamos as formas não Bulbar e Bulbar.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica. Epidemiologia.

Funcionalidade

INTRODUCTION: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Charcot's disease, is a neurodegenerative progressive disease characterized by a selective loss of motoneurons in the spinal cord, brain stem and motor cortex and leads patient to death in 2 to 5 years. Epidemiological studies have been developed with the objective of studying the survival and the clinical and demographic characteristics of this disease. **OBJECTIVE:** To describe and to analyze the clinical-epidemiological profile of ALS in Goias, through the analyzed sample, stratifying them by sex, age, type of sclerosis presentation and county of origin; to evaluate the existing constraints using the International Classification of Functionality, Disability and Health, known as ICF. **METHODOLOGY:** This is an observational study, retrospective of the descriptive type of ALS cases treated at the Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo, from January 1st 2016 to January 1st 2018. The statistical analysis was made using the SPSS program, version 15.0 and the data were summarized in averages, medians and proportions. **RESULTS:** 135 patients with ALS according to El Escorial criteria were studied, being 7 patients with familial 128 with Sporadic ALS. The analyzed sample consisted of 73 (54.1%) patients from the male sex and 62 (45.9%) female, being the sex ratio (M: F), 1.18: 1. They were grouped into two with 34 (25.2%) patients classified as Bulbars and 101 (74.8%) grouped as non-Bulbars. The average age was 59 years. The average time from first symptoms to the first evaluation in the institution was 4.64 years. In the Bulbars the highest prevalence was of the female population (p 0.034). There was not a statistically significant difference in mortality between the two groups, during the two-year follow-up. The Bulbar patients have already arrived at the institution to rehabilitation with severe dysphagia (p 0.007) and gastrostomy (p 0.007) and in its large majority, with complete inability to communicate verbally (d3300: 4 with p 0.007). The Kolmogorov-Smirnov adhesion test was performed to evaluate if the distance of each county and age contributed to the abandonment of follow-up and the loss of CRER

follow-up, there was no statistical difference between the two groups. The distribution of the predominant non-Bulbar and Bulbar clinical forms, presents itself similar to those reported in the literature with an average of 59 years, with a variation between 22 and 87 years old, in which the elderly population accounted for more than 53%, in the male sex (1,18: 1). The bulbar form was more frequent in females in relation to the classical form. It was observed that patients arrived at the institution with great incapacity to perform the Instrumental Activities of Daily Living (IADL), as well as with a significant percentage of disability for Daily Life Activities (ADL). Analyzing the initial function losses with the clinical classification in the studied groups, we observed the highest prevalence of aphasia (p 0.007, OR 3.22), severe dysphagia (p 0.007, OR 1.44) and consequently gastrostomized patients in the evaluation of the group whose patients were classified as Bulbars, a fact that corroborates the clinic of the referred subgroup. The survival study demonstrates variation when we analyze non-Bulbar forms and Bulbar.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis. Epidemiology. Functionality.

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível, caracterizada por uma perda seletiva de neurônios motores na medula espinhal, tronco encefálico e córtex motor, levando o paciente a perda funcional com múltiplas incapacidades até o óbito. Mediante esta estimativa, faz-se necessário conhecer o perfil epidemiológico do Estado de Goiás, as formas de sua apresentação, o grau de incapacidade destes pacientes.

O Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER) é o maior centro especializado em Doenças Neuromusculares (DNM) do Estado, apresentando uma equipe multiprofissional especializada, bem como pactuação ante ao Ministério da Saúde para fornecimento, manutenção e acompanhamento de dispositivos de ventilação mecânica. Segundo informações do Serviço de DNM da instituição em 2016 haviam cadastrados 99 pacientes no setor, perfazendo, mais de 60% de todos os pacientes esperados com a patologia no Estado, sendo, portanto, caracterizada como uma casuística significativa ante a população com a doença.

A proposta do estudo é, portanto, a caracterização epidemiológica desta amostra, com acompanhamento da funcionalidade através da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), com a finalidade de conhecer as deficiências, as incapacidades desta

população, sua incidência, mortalidade, adaptações e dificuldades ao longo dos dois anos de observação do estudo, favorecendo, com isso, a criação de políticas de saúde e o planejamento de ações para mitigar suas necessidades e o impacto social, econômico, assistencial e psicológico causado pela moléstia.

Diante do exposto cabe a seguinte problemática: Como é o perfil epidemiológico da Esclerose Lateral Amiotrófica do Estado de Goiás através da amostra estudada? Quais incapacidades os limitam? Qual impacto da doença na vida destes pacientes? Qual a taxa de mortalidade da amostra?

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICO

2.1 Esclerose Lateral Amiotrófica

2.1.1 Clínica

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença rara, irreversível, caracterizada pela disfunção dos neurônios motores superiores e inferiores, sendo dentre as patologias do neurônio motor a mais prevalente (AMATO, 2008; OSKARSSON, GENDRON AND STAFF, 2018). Conhecida classicamente como doença de Charcot, nome do neurologista francês que a descreveu e na literatura norte-americana denominada de doença de Lou Gehrig, em homenagem ao grande astro de beisebol do New York Yankees que faleceu em decorrência desta doença (CLEVELAND AND ROTHSTEIN 2001).

Clinicamente os pacientes apresentam-se com manifestações clínicas de comprometimento do primeiro e segundo neurônio motor, envolvendo o feixe motor corticoespinal (piramidal) e os neurônios motores no corno anterior da medula espinhal e núcleos motores de nervos cranianos bulbares. Definida como uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível que acomete o sistema motor em vários níveis: bulbar, cervical, torácico e lombar, bem como a região frontotemporal do cérebro (ABrELA, 2013).

Segundo a literatura, a manifestação clínica mais prevalente é o do primeiro neurônio motor, com apresentação da parte inferior da medula espinhal, enquanto que em apenas um para cada quatro ou cinco pacientes, o início é bulbar (MITCHELL AND BORASIO 2007). Todavia, com a progressão da doença, ocorre paralisia completa de membros superiores e inferiores, bem como, ocorre o acometimento da musculatura necessária para a fala, deglutição e respiração. Todavia, musculatura que controla os movimentos oculares e esfíncteres urinários são preservados. De forma concomitante é conhecida como uma enfermidade na qual há perda da motricidade corporal e preservação da cognição, todavia alguns pacientes com manifestação bulbar podem apresentar um quadro de demência frontotemporal (HARDY AND ROGAEVA, 2014).

Nos pacientes que apresentam início espinhal os déficits motores piramidais, apresentam-se com hipertonia elástica, hiperreflexia profunda, abolição dos reflexos superficiais (cutâneos abdominais, cremastéricos, além de outros fenômenos como clônus e sincinesias), mencionando ainda que na síndrome piramidal de instalação súbita pode ser observado uma fase de choque, traduzida por paralisia flácida, precedendo a fase espástica. O sinal de Babinski encontra-se frequentemente ausente. Como descrito mediante o *locus* da lesão, vários tipos de comprometimentos motores podem ser encontrados, como a presença de hemiplegia, paraplegia, tetraplegia ou monoplegia (RAVITS AND LA SPADA, 2009).

A síndrome do segundo neurônio motor manifesta-se por déficit motor (paresia ou paralisia), arreflexia profunda e superficial, hipotonia, atrofia muscular rápida e miofasciculações. A paralisia presente é do tipo flácida,

com perda de todos os tipos de motricidade (voluntária, automática e reflexa). A presença de miofasciculações é caracterizada por tremores musculares espontâneos (MCCLUSKEY et al., 2014). De forma geral, os sintomas clínicos predominantes se caracterizam por fraqueza e atrofia muscular, fasciculações e espasticidade (MORAHAN et al., 2007; ROWLAND AND SHNEIDER 2001).

Diante da diversidade, tanto de apresentações clínicas, quanto de prognósticos, a classificação de subtipos clínicos tem se tornado um grande desafio (CORTÉS-VICENTE, 2017). Tal fato é bem ilustrado com a sobreposição entre os diagnósticos e a descrição fenotípica que separam os subtipos clássicos da Esclerose Lateral Amiotrófica da Esclerose Lateral Primária, que se manifestam no neurônio motor superior, bem como na Atrofia Muscular Progressiva com acometimento dos neurônios motores inferiores. Existe, uma dicotomia entre neurologistas e estudiosos na qual, o que se acreditava ser a base de 3 patologias distintas, hoje com o advento do conhecimento genômico e das manifestações clínicas diversas dos neurônios motores, muitos acreditam ser espectros diferentes da própria ELA, todavia neste trabalho tais variantes não foram consideradas no contingente dos pacientes com ELA por não haver consenso da literatura quanto a etiologia comum das três moléstias (AL-CHALABI et al., 2016). Para se estabelecer uma classificação das formas clínicas da ELA esporádica Bonduelle sugeriu em 1975 uma nova classificação com base anatomo-clínica na qual, de acordo com as manifestações iniciais, teríamos as seguintes formas mais comuns:

Figura 1. Demonstração de acometimento neuronal de acordo com a classificação fenotípica

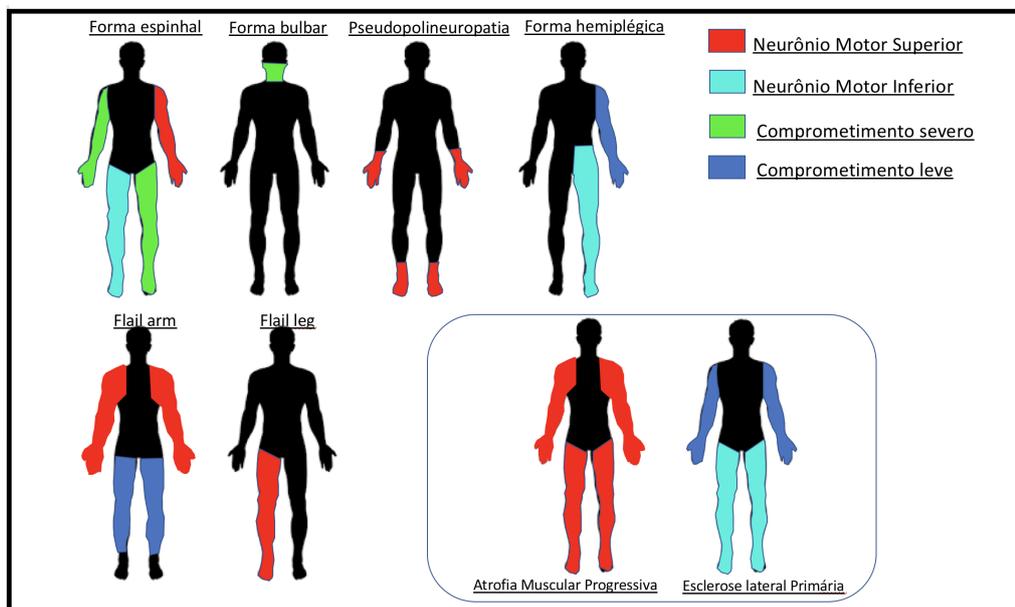


Figura baseada em ilustração (AL-CHALABI et al., 2016)

A classificação fenotípica apresenta-se com as formas:

Espinal ou Clássica: É a forma mais prevalente correspondendo de 70% a 80% dos casos. Os sinais clínicos são proeminentes e de início assimétrico com fraqueza, atrofia e fasciculações, atingindo os membros superiores e com a progressão da doença ocorre o acometimento dos quatro membros. Há comprometimento piramidal no início ou no transcorrer da doença e com a evolução do quadro a musculatura bulbar e respiratória também são afetadas (ROCHA et al., 2005).

Bulbar: Ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes, o quadro clínico inicia-se com a paralisia bulbar, o que normalmente se apresenta com disfagia, disartria, fraqueza facial e da língua (que se manifesta com fasciculações), podendo ser observado um tremor de mentoniano e de mandíbula (RUTTER-LOCHER et al., 2016; SHOESMITH et al., 2007;

SILVA, 2006). Comparativamente na paralisia pseudo-bulbar há perda de neurônios motores superiores, caracterizado-se por um estado de labilidade emocional, relacionado ao choro ou riso patológico. A ocorrência de hiperreflexia nos membros sugere que a doença já se encontra no estado avançado. O início dos sintomas é gradual na maioria dos pacientes, todavia alguns apresentam a sintomatologia de forma súbita, nestes casos, faz-se necessário diferenciar de um quadro isquêmico encefálico e de miastenia (BURREL; VUCIC; KIERNAN; MATTHEW, 2011).

Pseudopolineurítica ou de Patrikios: Nesta apresentação os membros inferiores são afetados de forma assimétrica, com paresia da dorso flexão do pé evoluindo com acometimento de todo o membro inferior, além do comprometimento posteriormente do membro contralateral. As miofasciculações são presentes e os sinais piramidais surgem na fase mais tardia. De forma geral a evolução nesta forma é mais lenta (CAPPELLARI; CIAMMOLA; SILANI, 2008).

Diplégica (Flail Arm Syndrome): Existe comprometimento simétrico e proximal dos membros superiores. Em 23% dos pacientes pode haver de forma inicial o comprometimento somente do Neurônio Motor Inferior (NMI), embora em sua evolução ocorra alteração bulbar e do Neurônio Motor Superior (NMS). Os subtipos “flail arm” e “flail leg” são variantes que conforme nomenclatura apresentam sinais de comprometimento do neurônio motor inferior nos membros superiores “arm” e membros inferiores “leg”. (CZAPLINSKI et al., 2004; HU, 1998; WIJESEKERA et al., 2009; VUCIC AND KIERNAN, 2011).

Hemiplégica ou de Mills: Apresenta-se inicialmente com hemiplegia em um dos membros evoluindo ipsilateralmente, de evolução lenta permanecendo por anos envolvendo um único membro. Apresenta-se com sinais piramidais e amiotrofia moderada, no entanto, as fasciculações são pouco frequentes. A progressão ascendente é a mais comum (RAJABALLY; HBAHBIH; ABBOTT, 2005).

Demencial: Inicia-se com quadro demencial evoluindo posteriormente com sinais do primeiro e segundo neurônio. As alterações anátomo-patológicas revelam atrofia cortical, sobretudo da região pré-frontal (LIMA et al., 1988; LIMA et al., 1995; VERCELLETTO et al., 1999; PLOWMAN et al., 2017; PHUKAN et al.,2012; MONTUSCHI, 2015).

Respiratória: É caracterizada pelo acometimento inicial com insuficiência respiratória devido a fraqueza dos músculos que se relacionam com a respiração. (MURRAY AND MITSUMOTO, 2008)

Para favorecer a realização do diagnóstico fora estabelecido pela Federação Mundial de Neurologia (WFN – World Federation of Neurology), os critérios diagnósticos da ELA conhecidos como “El Escorial” e “El Escorial Revisado” (LUDOLPH et al., 2015; AL-CHALABI et al.,2016):

ELA DEFINITIVA: Sinais de NMS e NMI em três regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

ELA PROVÁVEL: Sinais de NMS e NMI em duas regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral) com algum sinal de NMS rostral aos sinais de NMI.

ELA PROVÁVEL COM SUPORTE LABORATORIAL: Sinais de NMS e NMS em uma região ou sinais de NMS em uma ou mais regiões associadas à evidência de denervação aguda na eletroneuromiografia (ENMG) em dois ou mais segmentos.

ELA POSSÍVEL: Sinais de NMS e NMI em uma região somente.

ELA SUSPEITA: Sinais de NMI em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral); sinais de NMS em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

O diagnóstico precoce da ELA tem sido considerado imperativo para propiciar a criação de adaptações que possibilitem ao paciente manter-se funcional pelo maior período de tempo possível, ou mesmo, respeitando a autonomia do doente, oferta-lo condições dignas e suporte familiar e profissional para o estabelecimento de cuidados paliativos (KHAIROALSINDI AND ABUZINADAH, 2018; LEVI, 2017).

A doença leva ao óbito, geralmente entre 3 a 5 anos, em decorrência principalmente da insuficiência respiratória (LECHTZIN, 2018). Todavia, o prognóstico é variável, uma diversidade de estudos afirmou que em cerca de 20% dos pacientes a sobrevida foi maior ou igual a cinco anos, em 10% foi maior ou igual a 10 anos, e em alguns poucos pacientes foi registrado uma sobrevida em torno de 20 anos (ROWLAND AND SHNEIDER 2001; VISSER, 2007; NALINI, et al., 2008, KEREN et al., 2014; KNIBB et al., 2016; KHAIROALSINDI AND ABUZINADAH, 2018; WESTENENG, 2018).

2.1.2 Epidemiologia

Segundo a Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica a prevalência populacional da Esclerose Lateral Amiotrófica é de 3 a 8/100.000 habitantes (ABRELA, 2013) corroborado nos últimos estudos americanos que relacionaram uma prevalência de 5/100.000 habitantes (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018).

A incidência da Esclerose Lateral Amiotrófica, observada no estudo europeu EURALS, é de 2,16 casos por 100.000 habitantes, sendo maior no sexo masculino (2,4/100.000) do que no sexo oposto (1,9/100.000) (LOGROSCINO, 2010).

A idade mais frequente de início nas mulheres é de 75-79 anos e nos homens no intervalo de 70-74 anos. Em alguns estudos brasileiros foi observada a incidência de 0,6 a 2,6 por 100.000 habitantes (CHANCELLOR AND WARLOW, 1993; ABRELA, 2013).

Considerando a população do estado de Goiás pelo IBGE de 5.003.228 habitantes esperar-se-ia de 150 a 400 pacientes com ELA no estado (IBGE, 2015), sendo que parte destes pacientes são atendidos pelo Distrito Federal por se localizarem no entorno de Brasília, conforme pactuado na Lei Complementar 94/1998 que recentemente foi ampliada para assistência aos pacientes do entorno com a Lei Complementar nº 163, de 14/06/2018.

Segundo o IBGE (2015) existiam 1.408.966 habitantes do entorno do Distrito Federal, portanto subtraindo-se a população global do estado de Goiás (5.003.228) pela população residente do entorno esperar-se-iam 3.594.262 habitantes, que provavelmente seriam atendidos pelas instituições de saúde de Goiânia e demais municípios circunjacentes, e destes, uma ocorrência de 107 a 287 pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica atendidos em todo o estado de Goiás.

Estatisticamente o sexo masculino é o mais acometido, em uma proporção de 2:1 e se apresenta com uma média de idade de início dos sintomas aos 57 anos, de forma mais precoce nos homens (ABRELA, 2013), embora estudos recentes indicaram que o número de casos está mais próximo da igualdade entre o sexo masculino e feminino (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018).

Existem poucos estudos epidemiológicos acerca da ELA no Brasil, muitos ainda antigos, a maioria deles com mais de 10 anos de publicação. Os mesmos podem ser sintetizados e sistematizados no quadro de revisão abaixo:

Quadro 1: Revisão sistemática dos estudos de ELA no Brasil

	Período	N	Incidência/ 100,000/a	Prevalência	M:F	Tempo até o diagnóstico em meses	Mortalidade
Costa, 2000 Fortaleza	1980-1998	78	-	-	1,8:1	-	-
Dietrich-Neto, 2000 Brasil	1998	443	0,4	0,9 a 1,5	1,4:1	18	-
Werneck, 2007 Curitiba	1977-2004	251	-	-	1,6:1	17	2002 (0,44)
Matos, 2011 São Paulo	2002-2006	326	-	-	-	-	2006 (0,76)
Lima, 2011 Campinas	2006-2007	29	-	-	1,9:1	-	-
Loreiro, 2012 Rio de Janeiro	2000-2007	227	-	-	1,7:1	-	-
Linden-Junior, 2013 Porto Alegre	2010	70	-	5,0	-	-	-
Prado, 2015 Belo Horizonte	2015	68	-	-	1,6:1	20	-
Braga, 2018 Goiânia	2016-2018	135	0,88	-	1,18:1	34	2016 (0,002)

Quadro: realização do autor

A forma esporádica é a forma mais prevalente desta enfermidade, representando cerca de 90% dos casos. Raramente, em apenas 5% dos casos, se manifesta antes dos 30 anos de idade. Entretanto, de forma paradoxal observou-se maior sobrevida e evolução mais lenta para com os pacientes mais jovens (GOUVEIA AND DE CARVALHO 2007).

São escassos os estudos que avaliam a mortalidade de pacientes com ELA no Brasil, a maior parte das estatísticas encontram-se no Sudeste do país, no qual foram observadas taxas de mortalidade de 0,9/100.000 no Rio de Janeiro e entre 0,44 e 0,76/100.000 em São Paulo (MATOS, 2007). Comparando com outros países observa-se que tais taxas se encontraram muito aquém das dos estudos internacionais. Recentemente, estimou-se que a taxa de mortalidade para a ELA nos Estados Unidos é de 1,7 por 100.000

habitantes (LARSON et al., 2018). Tal diferença pode ser observada pela perda e abandono dos pacientes para com os centros de referência, fator este que será discorrido ao longo deste estudo.

2.1.3 Fisiopatologia

Na literatura não foram encontradas quanto a fisiopatogenia nenhuma associação entre os fatores ambientais, físicos e tóxicos estudados e o desenvolvimento de ELA. Embora desconhecida a relação ambiental envolvida foi observada maior incidência da doença entre jogadores italianos de futebol (CHIO et al. 2009), militares (WROE et al. 2008) e fumantes (WICKLUND, 2005).

Conforme previamente referido a ELA esporádica é a mais prevalente chegando em média a 90% a 95% dos pacientes acometidos, todavia 5-10% dos pacientes têm uma história familiar da doença (ELA Familiar), em geral herdada de forma dominante, embora algumas formas autossômicas recessivas já tenham sido descritas (AL-CHALABI et al., 2012).

A partir da investigação conduzida por Tippu Siddique e colaboradores em 1991 a ELA familiar foi mapeada no cromossomo 21, levando à identificação das mutações da superóxido dismutase dependente de cobre e zinco, SOD1 (SIDDIQUE et al. 1991). A partir desta observação estudos foram desenvolvidos para identificar outras mutações relacionadas com a ELA. Dessa forma foram identificadas mutações em genes como ALS4, ANG, VAPB e FIG420 (NISHMURA, et al., 2004; KOSAC, 2013). E a partir da última década foram descritas mutações nos genes que codificam a proteína ligante 43 TAR-DNA (também conhecido como TDP43), FUS,

UBQLN2 (DICKSON; JOSEPHS; KEITH; AMADOR-ORTIZ, 2007; MACKENZIE et al., 2007; AL-CHALABI et al., 2012; BRETTSCHEIDER et al., 2014), e relacionadas com o gene da optineurina (MARUYAMA et al. 2010) e C9ORF72 (DEJESUS-HERNANDEZ et al. 2011; RENTON et al. 2011, BYRNE et al., 2011). De todos os casos de ELA familiar, aproximadamente 20%, vêm de mutações no gene que codifica a enzima SOD1 (PEDRINI et al., 2010; AL-CHALABI; AMMAR; CATHRYN, 2012) e mais de 100 mutações foram encontradas na SOD1 em pacientes com ELA familiar, distribuídas ao longo de todo o gene (CHIÓ; CALVO; MOGLIA; MAZZINI, 2011).

Após a descoberta da influência destes genes na ELA familiar, uma diversidade de hipóteses foram formuladaa para explicar a fisiopatogenia da ELA. Entre as quais: o dano oxidativo, o acúmulo de agregados celulares, a disfunção mitocondrial, as falhas no transporte axonal, a deficiência de fatores tróficos, a inflamação e efeitos da astroglia e a excitotoxicidade promovida por glutamato (STRONG; HUDSON; ALVORD, 1991; CHIÓ; CALVO; MOGLIA; MAZZINI, 2011).

O papel do dano oxidativo tem se mostrado como agente desencadeante de inúmeras doenças neurodegenerativas. Na ELA, a hipótese mais aceita é a de que se baseia na morte neuronal como consequência do estresse oxidativo, o que foi reforçado após a descrição das mutações da SOD1 e pelos estudos *post-mortem*, nos quais pacientes apresentavam elevação de marcadores de dano oxidativo (CHIÓ; CALVO; MOGLIA; MAZZINI, 2011).

Tal hipótese baseia-se na cascata oxidativa desencadeada quando a enzima mutada transformasse o peróxido de hidrogênio em radicais hidroxila reativos, pela nitração dos resíduos de tirosina (KOSAC, 2013).

De forma sinérgica encontra-se a excitotoxicidade advinda pelo glutamato. Este neurotransmissor é conhecido por desencadear uma resposta excitotóxica e conseqüentemente a morte neuronal através do aumento de influxo de cálcio no neurônio motor. Acredita-se no sinergismo entre os dois mecanismos fisiopatológicos, pois o aumento de cálcio intracelular desencadeia por sua vez à produção de radicais livres. Este fato é corroborado pelos relatos de níveis aumentados de glutamato no líquido cefalorraquidiano de pacientes com ELA (SHAW et al., 1995).

O mecanismo final de morte celular dos neurônios motores na ELA é a apoptose. Estudos apontaram para a ativação da caspase-1 durante a fase sintomática inicial e da caspase-3 como efetor final da morte celular em modelos animais com camundongos que expressaram as mutações da SOD1 (TURNER; MARTIN et al., 2009; CHIÓ; CALVO; MOGLIA; MAZZINI, 2011). Estudo realizado em camundongos que apresentaram uma deleção do elemento de resposta à hipóxia do gene que codifica o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), observou-se que esta ocorrência levou a degeneração de neurônios motores, sugerindo a ação do VEGF na patogênese da ELA. Acredita-se que os possíveis mecanismos de ação do VEGF devem incluir um efeito neuroprotetor, bem como a prevenção de lesão isquêmica pelo controle da perfusão vascular. De forma concomitante outros fatores de crescimento como o fator de crescimento do tipo insulina-1 (IGF-1) e o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) retardaram o

aparecimento dos sintomas e a progressão da doença em modelos animais (ABrELA, 2013; OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018).

Somam-se as hipóteses supracitadas, mecanismos patogênicos, que se baseiam na observação da existência de disfunção mitocondrial de acúmulo de agregados intracelulares e de neurofilamentos bem como, de falhas no transporte axonal (HAROLD et al., 2009).

2.1.4 Classificação

Embora seja considerada uma doença rara sua manifestação causa grande impacto socioeconômico tanto nos pacientes e familiares quanto no sistema de saúde como um todo, dado ao elevado grau de incapacidade que esses pacientes estão sujeitos. No Brasil, a primeira descrição de ELA foi realizada em 1909, publicado no Brasil Médico e no ano subsequente, em 1910 nos Archivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal pelo dr. Cypriano de Freitas. Após 108 anos, a sobrevida dos pacientes se estendeu por meio de dispositivos invasivos que favoreceram a manutenção da respiração, por meio de aparelhos de ventilação mecânica, suporte nutricional através de gastrostomias entre outros inúmeros dispositivos que proporcionaram a adaptação das incapacidades que surgem com a progressão da doença. Entretanto, com a maior sobrevida encontrou-se também o fracasso do sucesso, no qual os pacientes que antes padeciam com a insuficiência respiratória sobrevivem com uma diversidade de incapacidades tornando-se completamente dependentes para as Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD) e para as Atividades de Vida Diária (AVD) (CDC, 2018; GALVIN et al., 2015).

As manifestações fenotípicas supracitadas podem ser apresentadas em 3 formas (ABRELA, 2013; BYRNE et al., 2013):

a) Forma Esporádica: É a manifestação mais comum da doença correspondendo 90 a 95% dos pacientes acometidos. Embora alguns dos genes referidos na apresentação familiar se encontrem nesta apresentação sua etiologia ainda é desconhecida.

b) Forma Familiar: Tem prevalência de cerca de 5 a 10% de todos os casos de ELA. Clinicamente se manifesta de forma semelhante a "ELA esporádica", embora se apresente com o diferencial de uma história familiar positiva com herança autossômica dominante. Seu início é normalmente de 10 a 15 anos antes da "ELA esporádica", correlacionando-se a mutação dos genes previamente discorridos na fisiopatologia.

c) Forma Pacífico do Oeste: Forma ainda mais rara endêmica da Ilha de Guam e acomete a população dos Chamorros. Apesar do quadro clínico ser muito semelhante ao dos outros países, existem características anátomo-patológicas que se assemelham a Demência de Alzheimer e Parkinsonismo.

2.2 Avaliação funcional pela Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

A CIF é a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. A realização desta classificação proporciona uma linguagem unificada que favorece a classificação e define os componentes da saúde e alguns componentes do bem-estar relacionados como educação

e trabalho. Estes domínios são descritos com base na perspectiva do corpo, do indivíduo e da sociedade em duas listas básicas (CIF, 2003):

1. Funções e Estruturas do Corpo
2. Atividades e Participação

Desta forma a CIF agrupa sistematicamente os diferentes domínios de uma pessoa com uma determinada condição de saúde, discrimina a funcionalidade, englobando todas as funções do corpo, atividades e participação. Neste sentido, a classificação permite registrar perfis úteis da funcionalidade, incapacidade e saúde dos indivíduos em vários domínios. Pode-se agrupar os diferentes domínios e aspectos avaliados pela CIF da seguinte forma:

Quadro 2: Componentes da Classificação Internacional de Funcionalidade

Componentes	Parte 1: Funcionalidade e Incapacidade		Parte 2: Factores Contextuais	
	Funções e Estruturas do Corpo	Actividades e Participação	Factores Ambientais	Factores Pessoais
Domínios	Funções do Corpo Estruturas do Corpo	Áreas Vitais (tarefas, acções)	Influências externas sobre a funcionalidade e a incapacidade	Influências internas sobre a funcionalidade e a incapacidade
Constructos	Mudança nas funções do corpo (fisiológicas) Mudança nas estruturas do corpo (anatômicas)	Capacidade Execução de tarefas num ambiente padrão Desempenho/Execução de tarefas no ambiente habitual	Impacto facilitador ou limitador das características do mundo físico, social e atitudinal	Impacto dos atributos de uma pessoa
Aspectos positivos	Integridade funcional e estrutural	Actividades Participação	Facilitadores	Não aplicável
	Funcionalidade			
Aspectos negativos	Deficiência	Limitação da actividade Restrição da participação	Barreiras	Não aplicável
	Incapacidade			

(Fonte: CIF,2003)

Desta forma, foi possível classificar as perdas funcionais criando uma análise sistematizada do quadro clínico quando o paciente inicia a reabilitação passando pela avaliação global no qual foi analisado por toda a equipe multiprofissional no primeiro dia utilizando a escala de avaliação funcional da CIF, com a finalidade construir o Projeto Terapeutico Singular do paciente, bem como, o estágio de dependência das suas incapacidades, como grau de disartria (característica que afeta cerca de 80% dos indivíduos com ELA), disfagia, com atrofia e posterior paralisia dos músculos bulbares (ocorrendo em 60% dos pacientes), perda de deambulação, controle de tronco entre inúmeros acometimentos motores até a instalação da síndrome de imobilidade.

Figura 2: Escala de limitação funcional da CIF

xxx.0 NÃO há problema	(nenhum, ausente, insignificante)	0-4%
xxx.1 Problema LIGEIRO	(leve, pequeno, ...)	5-24%
xxx.2 Problema MODERADO	(médio, regular, ...)	25-49%
xxx.3 Problema GRAVE	(grande, extremo, ...)	50-95%
xxx.4 Problema COMPLETO	(total,)	96-100%
xxx.8 não especificado		
xxx.9 não aplicável		

(Fonte: CIF, 2003)

A CIF é uma classificação com múltiplas finalidades, elaborada para servir a várias disciplinas e sectores diferentes. Os seus objectivos específicos podem ser resumidos da seguinte maneira:

- proporcionar uma base científica para a compreensão e o estudo dos determinantes da saúde, dos resultados e das condições relacionadas com a saúde;
- estabelecer uma linguagem comum para a descrição da saúde e dos estados relacionados com a saúde, para melhorar a comunicação entre

diferentes utilizadores, tais como, profissionais de saúde, investigadores, políticos e decisores e o público, incluindo pessoas com incapacidades;

- permitir a comparação de dados entre países, entre disciplinas relacionadas com os cuidados de saúde, entre serviços, e em diferentes momentos ao longo do tempo;
- proporcionar um esquema de codificação para sistemas de informação de saúde.

2.3 Goiás, Goiânia, Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação dr. Henrique Santillo

2.3.1 Goiás e Goiânia

Goiás é um dos 27 estados brasileiros, localizado no Centro Oeste do país, no Planalto Central, com um território formado por 340.257 km², dividido em cinco mesorregiões com 246 municípios (IBGE, 2018). Seu crescimento demográfico acentuou-se após a fundação das cidades de Goiânia, em 1933, e Brasília, em 1960. Segundo o último censo do IBGE a taxa de crescimento demográfico em Goiás é maior do que a média nacional brasileira com uma densidade demográfica de 17,20 hab/km². As áreas de maior densidade demográfica do estado são a Região Metropolitana de Goiânia, com cerca de 2 milhões de habitantes, Microrregião de Anápolis, com mais de meio milhão de habitantes, e o Entorno do Distrito Federal, com um pouco mais de 1 milhão de habitantes.

Sua história remonta o início do século XVIII, com a chegada dos bandeirantes paulistas que estavam em busca de minas de ouro, permanecendo como estado essencialmente extrativista até 1930. Com a Revolução de 1930 houve diversas modificações no cenário político estadual que versaram trazer desenvolvimento a alguns estados interioranos do país, e para isso investindo nas áreas do transporte, educação, saúde e exportação. Visando acelerar o desenvolvimento e incentivar a ocupação do Centro-Oeste brasileiro foi alterada a capital do estado da Cidade de Goiás

para Goiânia, cidade especialmente projetada para ser a capital, sendo a segunda cidade mais populosa do Centro-Oeste, sendo superada apenas por Brasília.

É um importante polo econômico da região, considerada um centro estratégico para áreas como indústria, medicina, moda e agricultura, destacou-se entre as capitais brasileiras com maior índice de área verde por habitante do Brasil. A capital detém 21,63% da população do Estado, com uma taxa de crescimento de 1,24% entre 2016 e 2017, e figura na 11ª posição entre as capitais brasileiras em número de habitantes. (IBGE,2018). Dos 5565 municípios avaliados segundo o levantamento do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) Goiânia ocupa a 45ª posição com IDHM de 0,799, empatada com a cidade do Rio de Janeiro. O IDHM obtido por Goiânia coloca o município como a oitava capital mais bem avaliadas do país, no limite da faixa de Desenvolvimento Humano Alto (IDHM entre 0,700 e 0,799) e muito próximo à faixa Muito Alto (entre 0,800 e 1). A área que mais contribuiu para o IDHM da cidade é Longevidade (0,838), seguida de Renda (0,824), e de Educação (0,739) (IBGE, 2018).

2.3.2 Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação dr. Henrique Santillo

O Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo - CRER, unidade da SES-GO, é um moderno complexo hospitalar com 33.275 m² de área construída que atende, especialmente, o grande incapacitado, exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde – SUS. O hospital é reconhecido pelo Ministério da Saúde como Centro Especializado em Reabilitação (CER) IV, por sua atuação na reabilitação de pessoas com deficiência física, auditiva, visual e intelectual.

Fundado no dia 25 de setembro de 2002, o CRER é o primeiro hospital de reabilitação do País e o primeiro hospital público do Centro-Oeste com o certificado de Acreditado com Excelência – Nível 3 da Organização Nacional de Acreditação (ONA).

O Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo é referência no Centro-Oeste brasileiro no tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica e através do Programa AcreditAR os pacientes recebem assistência por meio de exames específicos da função respiratória e a dispensação do uso de aparelhos de ventilação não invasiva, também são assistidos e avaliados no Laboratório de Análise de Marcha e recebem acompanhamento por médicos especializados e uma ampla equipe multiprofissional realizam o trabalho assistencial.

3.1 Objetivo Geral

Investigar o grau de incapacidade dos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica, caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica atendidos no CRER, estratificando-os por protocolo em sexo, idade, tipo de apresentação da esclerose e município de origem.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar as limitações existentes de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade Incapacidade e Saúde;

Descrever as perdas funcionais do paciente, tais como, incapacidade para marcha, alimentação, disartria, voz e fala.

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de estudo observacional, do tipo descritivo desenvolvido no Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo de 01 de janeiro de 2016 a 01 de janeiro de 2018

4.2 Etapas operacionais

Avaliar o perfil epidemiológico de todos os pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica.

a) Método de Coleta

Através de relatórios do sistema de prontuário digital conhecido como MV PEP (Prontuário Eletrônico do Paciente), foram selecionados todos os pacientes com diagnóstico de Doença do Neuronio motor, identificando os pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica por avaliação de prontuário digital nos diversos serviços do Centro Estadual de Reabilitação.

b) Critérios de inclusão

Todos os pacientes diagnosticados com Esclerose Lateral Amiotrófica atendidos no Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER no período definido. Considerando os dados presentes

neste estudo clínico-epidemiológico sobre uma consistente casuística de 135 pacientes com diagnóstico de ELA definitiva, de acordo com os critérios de El Escorial, avaliados por neurologistas e fisiatras da instituição, não incluindo aqueles casos cujo diagnóstico ainda depende de confirmação, ou seja, os casos prováveis e/ou possíveis. O período observado foi de primeiro de janeiro de 2016 a primeiro de janeiro de 2018, ou seja, dois anos, e que foram submetidos a tratamento no Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação dr. Henrique Santillo. Ressalta-se que os 135 pacientes deste estudo foram observados e examinados por uma equipe multiprofissional qualificada para atendimento de pacientes com doenças neuromusculares formada por neurologistas, fisiatras, pneumologista, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, fonoaudiólogos, enfermeiros e assistentes sociais que foram os responsáveis dentro da expertise de suas áreas pela classificação funcional dos pacientes deste estudo.

c) Critérios de exclusão

Pacientes com outros diagnósticos que não o de Esclerose Lateral Amiotrófica; menores de idade e pacientes com alterações cognitivas que os impossibilitem de exercer a autonomia de escolha para com sua participação no projeto ou que os familiares não assintam quando o mesmo for incapaz de se posicionar.

Acompanhou-se também a avaliação das incapacidades funcionais para as Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD) e Atividades de Vida Diária (AVD), agrupando sistematicamente as incapacidades conforme o

domínio prejudicado (marcha, sedestação, alimentação, comunicação entre outras) no início da avaliação do paciente.

4.3 Análise Estatística

Os dados foram digitados e analisados no software de análise estatística utilizando o Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 15.0. As variáveis categóricas foram apresentadas como percentuais acompanhadas dos respectivos intervalos com 95% de confiança. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, acompanhada de mediana e dos valores mínimo e máximo. Proporções de grupos dicotômicos de variáveis qualitativas tiveram sua diferença avaliada pelo teste binomial. Para avaliação do número de pacientes por Amplitude do Movimento e por Força muscular relacionando o agravo de ambos com a perda de acompanhamento foi utilizado o Teste: Qui Quadrado, e para avaliar a Média, Desvio Padrão e Intervalo de Confiança da Média da distância do município de residência dos pacientes até Goiânia para verificar a correlação da a perda de seguimento no tratamento com a distância foi utilizado o teste de U Mann Whitney.

4.4 Aspectos Ético-legais

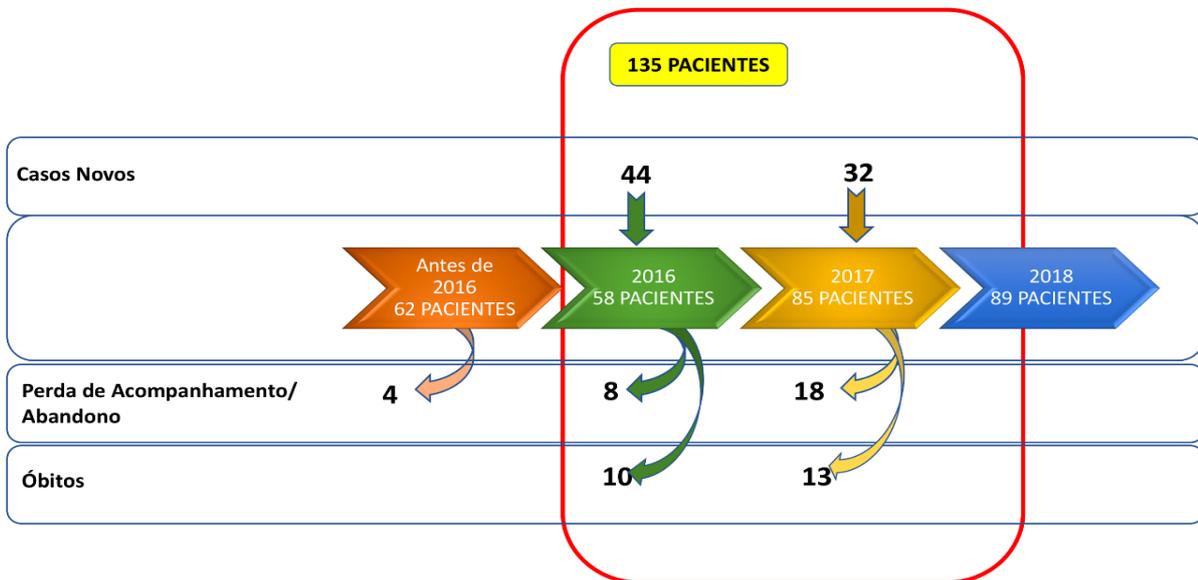
O presente estudo foi registrado na Plataforma Brasil e submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás sob parecer número 2.873.116.

Durante o período do estudo foi observada a amostra constituída de 135 pacientes (figura 3). Inicialmente, antes da coleta de dados, através do relatório gerado pelo sistema MVSoul havia 62 pacientes em 2015, todavia, observou-se ao dar início a coleta de dados em 2016 que 4 pacientes que constavam no relatório preliminar não realizaram seguimento após o mês de dezembro de 2015, sendo, portanto, considerados abandonos e não registrados no *follow up* de 2016.

Totalizando a prevalência nos dois anos de 135 pacientes, avaliados e classificados como ELA. Durante o ano de 2016 foram atendidos no CRER 193.295 pacientes e durante o ano de 2017 foram atendidos 194.357 pacientes, caracterizando uma incidência de 22,76 casos/100.000 em 2016 na instituição e 16,46 casos/100.000 em 2017, e uma prevalência de 0,034% nos dois anos da pesquisa, para com os pacientes atendidos no hospital.

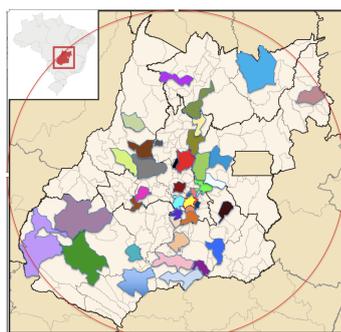
Pode-se observar na figura 3 o quantitativo de pacientes que abandonaram o tratamento ou não realizaram retornos, sem que se conseguisse evidenciar se estes obituaram, mesmos após tentativas de contato telefônico nos números registrados em prontuário. Também se evidencia o número de óbitos confirmados por ano entre os dois anos.

Figura 3: Amostra de Pacientes com ELA no CRER, Brasil, Goiás, 2018



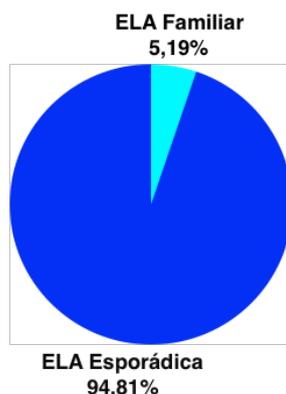
Fora registrado também o município de residência de cada um dos 135 pacientes analisados, favorecendo com isso a análise da distribuição espacial destes pacientes (figura 4). Cabe aqui informar que, um paciente portador de Esclerose Lateral Familiar, em sua manifestação juvenil, fora encaminhado para o serviço especializado do hospital pelo Estado de Tocantins, haja visto complexidade no diagnóstico. Registrou-se também a distância de cada município de moradia dos pacientes para com Goiânia, município no qual se encontra o CRER, podendo nos proporcionar a dimensão do deslocamento destes pacientes para receber assistência.

Figura 4: Distribuição espacial da amostra pelos municípios goianos



Município	Nº de Pacientes	Distância em Km	Município	Nº de Pacientes	Distância em Km
Goiânia	69	x	Aurilândia	01	156
Ap. de Goiânia	09	18	Buriti Alegre	01	180
Anápolis	06	57	Cid. de Goiás	01	141
Senador Canedo	03	19	Guapó	01	38
Uruaçu	03	307	Hidrolândia	01	35
Caldas Novas	03	165	Itaguaru	01	125
São Luis de Montes Belos	03	135	Mineiros	01	427
Goianésia	02	198	St Helena de Goiás	01	219
Jataí	02	322	St Antonio de Goiás	01	27
Quirinópolis	02	293	Teresópolis de Goiás	01	32
Trindade	02	26	Varjão	01	71
Amaralina	01	389	Vianópolis	01	92
Caiaponia	01	334	Goiatuba	01	176
Mozarlândia	01	302	Itumbiara	01	210
Inhumas	01	49	Faina	01	208
Cavalcante	01	512	Abadiania	01	93
Nerópolis	01	37	Abadia de Goiás	01	23
Jaraguá	01	147	Santa Rita do Novo Destino	01	251
Cocalzinho	01	133	Pontalina	01	146
Pirinópolis	01	129	Formosa do Araguaia TO	01	552
Posse	01	514			
Itapirapuã	01	196			

Gráfico 1: Classificação etiológica



Conforme observado na Tabela 2, a amostra analisada foi constituída de 73 (54,1%) pacientes do sexo masculino e 62 (45,9%) do sexo feminino, sendo a razão de sexo (M:F), 1,18:1. Foi da mesma forma analisado os pacientes agrupados em dois grupos Bulbares e não Bulbares com 34 (25,2%) pacientes classificados como Bulbares e 101 (74,8%) agrupados como não Bulbares.

Foram computados os pacientes que sabidamente estavam ou não sendo acompanhados na Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa, que é o centro de referência estadual na dispensação de medicamentos constantes no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), de uso ambulatorial e disponibiliza 120 medicamentos em 188 apresentações farmacêuticas, para o tratamento de 84 Doenças/Agravos, entre eles o Riluzol, para tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica, favorecendo com isso uma projeção ao se cruzar as informações dos pacientes que recebiam no Estado a medicação e que não estavam em acompanhamento no Centro de Reabilitação. Também foi

realizada uma avaliação dos pacientes que foram a óbito ou não nos dois anos de acompanhamento, bem como os pacientes que abandonaram ou se perderam no seguimento e, mesmo após inúmeras tentativas de contato nos telefones registrados no prontuário eletrônico, não houve sucesso no contato ou conhecimento de óbito dos pacientes.

Tabela 2: Distribuição dos pacientes quanto sexo, quanto ao grupo estudado (Bulbar e Não Bulbar), se estavam no Juarez Barboza e o quantitativo absoluto de óbitos nos dois anos de acompanhamento, Brasil, Goiás, CRER, 2018.

VARIÁVEIS	NÚMERO DE PACIENTES (N=135)	
	n	F
SEXO		
MASCULINO	73	54,1
FEMININO	62	45,9
BULBAR		
NÃO	101	74,8
SIM	34	25,2
ESTAVA NO JUAREZ BARBOSA		
NÃO	50	40,0
SIM	75	60,0
ÓBITO		
NÃO	84	78,5
SIM	23	21,5

Na tabela 3 foram classificados os componentes classificados na CIF analisados de acordo com o domínio de classificação relevante de 0 a 4 para

quantificar deficiência, limitação de capacidade, problema de desempenho ou barreira conforme representado na figura 2. A Priore, fora realizada análise da amplitude de movimento (b7102:X), da força muscular (b7300:X), da capacidade de realizar transferências enquanto deitado (d4201:X), das capacidades de deitar-se (d4100:X), agachar-se (d4101:X), sentar-se (d4103:X), levantar-se (d4104:X), se conseguia pular (d4553:X), correr (d4552:X), subir degraus (d4552:X), falar (d3300:X), deglutição (b5105:X), da qualidade de consciência (b1102:X), das funções intelectuais (b117:X), da manutenção do trabalho/ emprego (d859:X), da execução das AVD's (Atividades de Vida Diária) como comer (d5500:X), lavar-se (d5100:X) e vestir-se (d5400:X). Na tabela 4 foram analisados a chegada no hospital se os pacientes já se encontravam com gastrostomia (GTT), traqueostomia (TQT) se utilizavam algum deambulador ou aparelho auxiliar de marcha, se utilizava cadeira de rodas, se havia parado de deambular e se utilizava aparelho de ventilação mecânica. Todos os parâmetros supracitados foram avaliados a chegada dos pacientes na instituição e destes foram selecionados pela relevância os computados na tabela abaixo.

Tabela 3: Pacientes segundo a avaliação funcional, Brasil 2018

	NÚMERO DE PACIENTES (N=135)				
	0	1	2	3	4
AMPLITUDE E MOVIMENTO (B7102:X)	74 (54,8%)	15 (11,11%)	10 (7,4%)	17 (12,6%)	19 (14,1%)
FORÇA MUSCULAR (B7300:X)	16 (11,9%)	23 (17,0%)	32 (23,7%)	23 (17,0%)	41 (30,4%)
AGACHAR-SE (D4101:X)	11 (8,1%)	4 (3,0%)	15 (11,1%)	14 (10,4%)	91 (67,4%)
SENTAR-SE (D4103:X)	36 (26,7%)	7 (5,2%)	18 (13,3%)	19 (14,1%)	55 (40,7%)
LEVANTAR-SE (D4104:X)	34 (25,2%)	5 (3,7%)	14 (10,4%)	17 (12,6%)	65 (48,1%)
CORRER (D4552:X)	5 (3,7%)	2 (1,5%)	4 (3,0%)	0 (0,0%)	124 (91,9%)
SUBIR DEGRAUS (D4552:X)	14 (10,4%)	4 (3,0%)	7 (5,2%)	8 (5,9%)	102 (75,6%)
FALA (D3300:X)	37 (27,4%)	20 (14,8%)	23 (17,0%)	19 (14,1%)	36 (26,7%)
DEGLUTIÇÃO (B5105:X)	33 (24,4%)	24 (17,8%)	20 (14,8%)	24 (17,8%)	34 (25,2%)
FUNÇÕES INTELLECTUAIS (B117:X)	117 (86,7%)	10 (7,4%)	3 (2,2%)	1 (0,7%)	4 (3,0%)
TRABALHO E EMPREGO (D859:X)	9 (6,7%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	123 (91,1%)
COMER (D5500:X)	24 (17,8%)	29 (21,5%)	20 (14,8%)	22 (16,3%)	40 (29,6%)
LAVAR-SE (D5100:X)	17 (12,6%)	24 (17,8%)	19 (14,1%)	15 (11,1%)	60 (44,4%)
VESTIR-SE (D 5400:X)	14 (10,4%)	19 (14,1%)	17 (12,6%)	22 (16,3%)	63 (46,7%)

Tabela 4: Adaptações imputadas a avaliação inicial dos pacientes, Brasil, Goiás, CRER, 2018

Número de pacientes (N=135)		
<i>GTT</i>	Não	103 (76,3%)
	Sim	32 (23,7%)
<i>TQT</i>	Não	107 (79,3%)
	Sim	28 (20,7%)
<i>Deambulador</i>	Não	82 (60,7%)
	Sim	53 (39,3%)
<i>Usa cadeira de rodas</i>	Não	73 (54,1%)
	Sim	62 (45,9%)
<i>Parou de andar</i>	Não	60 (44,4%)
	Sim	75 (55,6%)
<i>Usa ventilador</i>	Não	82 (60,7%)
	Sim	53 (39,3%)

GTT (Gastrostomia) TQT (Traqueostomia)

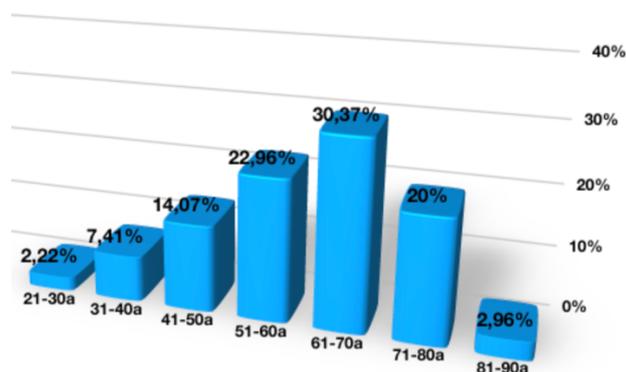
Na tabela 5 foram registrados as médias e desvios das idades dos pacientes, do tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação no CRER, do início dos sintomas até a primeira avaliação na instituição. De acordo com a idade observamos que na amostra de 135 pacientes a média etária se apresentou de 59 anos a chegada do serviço, com uma variação de 22 a 87 anos e um desvio padrão de 13,71 anos. Observou-se também que o tempo médio do início dos sintomas até a primeira avaliação na instituição foi de 4,64 anos e que de forma geral entre o diagnóstico e o início do tratamento

na reabilitação foi de 1,83 anos. De forma concomitante, foi apresentada a distribuição da amostra classificando-a em faixas etárias (Gráfico 2), sendo a mais frequente entre 60 a 69 anos (30,37%), seguida da faixa etária entre 51 a 60 anos (22,96%) e da população entre 71 a 80 anos (20%).

Tabela 5: Mínimo, máximo, média e desvio padrão da idade do paciente e dos tempos observados, Brasil, Goiás, CRER, 2018

Fator	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade (anos)	135	22,00	87,00	59,08	13,71
Tempo (anos)					
Diagnóstico / a primeira avaliação no CRER	135	0,00	22,96	1,83	2,99
Diagnóstico / último registro	135	0,12	26,50	3,98	3,71
Primeira avaliação no CRER / último registro	135	0,00	6,02	2,17	1,67
Início do sintoma / primeira avaliação CRER	135	0,00	9,73	4,64	1,14
Início do sintoma / último registro	135	0,39	9,88	6,81	1,26

Gráfico 2: Distribuição dos pacientes pela faixa etária, Brasil, Goiás, CRER, 2018



Nas tabelas 6, 7 e 8 realizou-se uma Análise de Regressão Binária Logística na qual os pacientes foram alocados nos dois grupos, Bulbares e não Bulbares e classificados quanto a funcionalidade à chegada ao hospital.

Pode-se observar que no grupo dos pacientes classificados como Bulbares à maior prevalência da população feminina (p 0,034), não houve diferença estatisticamente significativa quanto a mortalidade entre os dois grupos, durante o seguimento dos dois anos. A força muscular foi menor no grupo de pacientes Bulbares embora não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa à chegada no CRER entre os dois grupos. Os pacientes Bulbares já chegaram na instituição para reabilitação com disfagia severa (p 0,007) e gastrostomizados (p 0,007) e em sua grande maioria com incapacidade completa para comunicar-se de forma verbal (d3300:4 com p 0,007). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para as AVD's (comer, lavar-se, vestir-se) ou para a execução das atividades laborativas nos dois grupos, sendo tais atividades extremamente acometidas em ambos ao início da avaliação no hospital.

Tabela 6: Análise dos pacientes quanto ao sexo, presença no Juarez Barbosa e óbito, diferenciando os grupos Bulbar e não Bulbar, Brasil, Goiás, CRER, 2018

<i>Aspecto</i>	<i>Bulbar</i>				<i>P</i>	<i>OR</i>
	<i>Não (N=101)</i>		<i>Sim (N=34)</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
<i>Sexo</i>						
Masculino	60	59,4	13	38,2		
Feminino	41	40,6	21	61,8	0,034	2,364
<i>Estava no Juarez Barbosa</i>						
Não	40	44,0	10	29,4		
Sim	51	56,0	24	70,6	0,143	1,882
<i>Óbito</i>						
Não	63	78,8	21	77,8		
Sim	17	21,3	6	22,2	0,915	1,059

Tabela 7: Análise dos pacientes quanto a capacidade funcional pela CIF, diferenciando os grupos Bulbar e não Bulbar, Brasil, Goiás, CRER, 2018

		NÚMERO DE PACIENTES (N=135)					P	OR
		NÃO BULBAR (N = 101) / BULBAR (N = 34)						
BULBAR		0	1	2	3	4		
NÃO	Amplitude e movimento (b7102:X)	54 (53,5%)	14(13,9%)	9 (8,9%)	11(10,9%)	13 (12,9%)	0,588	1,071
SIM		20 (58,8%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	6 (17,6%)	6 (17,6%)		
NÃO	Força Muscular (b7300:X)	9 (8,9%)	17 (16,8%)	23 (22,8%)	19(18,8%)	33 (32,7%)	0,073	0,770
SIM		7 (20,6%)	6 (17,6%)	9 (26,5%)	4 (11,8%)	8 (23,5%)		
NÃO	Agachar-se (d4101:X)	7 (6,9%)	3 (3,0%)	9 (8,9%)	14(13,9%)	68 (67,3%)	0,360	0,872
SIM		4 (11,8%)	1 (2,9%)	6 (17,6%)	- (0,0%)	23 (67,6%)		
NÃO	Sentar-se (d4103:X)	25 (24,8%)	5 (5,0%)	13 (12,9%)	17(16,8%)	41 (40,6%)	0,432	0,911
SIM		11 (32,4%)	2 (5,9%)	5 (14,7%)	2 (5,9%)	14 (41,2%)		
NÃO	Levanta-se (d4104:X)	24 (23,8%)	4 (4,0%)	8 (7,9%)	16(15,8%)	49 (48,5%)	0,432	0,913
SIM		10 (29,4%)	1 (2,9%)	6 (17,6%)	1 (2,9%)	16 (47,1%)		
NÃO	Correr (d4552:X)	3 (3,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	- (0,0%)	94 (93,1%)	0,446	0,855
SIM		2 (5,9%)	- (0,0%)	2 (5,9%)	- (0,0%)	30 (88,2%)		
NÃO	Subir degraus (d4552:X)	8 (7,9%)	3 (3,0%)	5 (5,0%)	6 (5,9%)	79 (78,2%)	0,127	0,810
SIM		6 (17,6%)	1 (2,9%)	2 (5,9%)	2 (5,9%)	23 (67,6%)		
NÃO	Fala (d3300:X)	32 (31,7%)	15 (14,9%)	21 (20,8%)	11(10,9%)	22 (21,8%)	0,007	1,441
SIM		5 (14,7%)	5 (14,7%)	2 (5,9%)	8 (23,5%)	14 (41,2%)		
NÃO	Deglutição (b5105:X)	31 (30,7%)	20 (19,8%)	13 (12,9%)	17(16,8%)	20 (19,8%)	0,001	1,621
SIM		2 (5,9%)	4 (11,8%)	7 (20,6%)	7 (20,6%)	14 (41,2%)		
NÃO	Funções intelectuais (b117:X)	87 (86,1%)	7 (6,9%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	4 (4,0%)	0,359	0,739
SIM		30 (88,2%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	- (0,0%)	- (0,0%)		
NÃO	Trabalho e emprego (d859:X)	6 (5,9%)	- (0,0%)	2 (2,0%)	- (0,0%)	93 (92,1%)	0,433	0,872
SIM		3 (8,8%)	1 (2,9%)	- (0,0%)	- (0,0%)	30 (88,2%)		
NÃO	Comer (d5500:X)	19 (18,8%)	21 (20,8%)	17 (16,8%)	17(16,8%)	27 (26,7%)	0,376	1,126
SIM		5 (14,7%)	8 (23,5%)	3 (8,8%)	5 (14,7%)	13 (38,2%)		
NÃO	Lavar-se (d5100:X)	12 (11,9%)	16 (15,8%)	16 (15,8%)	12(11,9%)	45 (44,6%)	0,562	0,927
SIM		5 (14,7%)	8 (23,5%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	15 (44,1%)		
NÃO	Vestir-se (d5400:X)	9 (8,9%)	13 (12,9%)	12 (11,9%)	19(18,8%)	48 (47,5%)	0,242	0,853
SIM		5 (14,7%)	6 (17,6%)	5 (14,7%)	3 (8,8%)	15 (44,1%)		

Tabela 8: Análises dos pacientes quanto as adaptações imputadas a avaliação inicial dos pacientes, diferenciando os grupos Bulbar e não Bulbar, Brasil, Goiás, CRER, 2018

		NÚMERO DE PACIENTES (N=135)		P	OR
		Bulbar			
		Não (101)	Sim (34)		
GTT	Não	83 (82,2%)	20 (58,8%)	0,0007	3,228
	Sim	18 (17,8%)	14 (41,2%)		
TQT	Não	80 (79,2%)	27 (79,4%)	0,980	0,988
	Sim	21 (20,8%)	7 (20,6%)		
DEAMBULADOR	Não	64 (63,4%)	18 (52,9%)	0,283	1,538
	Sim	37 (36,6%)	16 (47,1%)		
USA CADEIRA DE RODAS	Não	52 (51,5%)	21 (61,8%)	0,300	0,657
	Sim	49 (48,5%)	13 (38,2%)		
PAROU DE ANDAR	Não	41 (40,6%)	19 (55,9%)	0,123	0,539
	Sim	60 (59,4%)	15 (44,1%)		
USA VENTILADOR	Não	62 (61,4%)	20 (58,8%)	0,446	0,855
	Sim	39 (38,6%)	14 (41,2%)		

Na tabela 9, os dois grupos foram alocados após teste de Análise de Regressão Binária Logística de forma a registrar médias, desvio padrão e o intervalo de confiança para idade, tempo de diagnóstico, início de sintomas e tempo de tratamento até primeiro de janeiro de 2018.

Tabela 9: Média, desvio padrão e intervalo de confiança da média da idade do paciente e dos tempos observados correlacionando o aspecto Bulbar, Brasil, Goiás, CRER, 2018

Variável / Bulbar	n	Média	Desvio Padrão	IC (95%)		P	OR
				Inf.	Sup.		
Idade							
Não	101	59,2	14,5	56,4	62,1		
Sim	34	58,7	11,2	54,8	62,6	0,842	0,997
Tempo diagnóstico / crer							
Não	101	1,75	2,59	1,24	2,26		
Sim	34	2,09	3,98	0,70	3,48	0,571	1,035
Tempo diagnóstico / último registro							
Não	101	3,79	3,34	3,13	4,45		
Sim	34	4,55	4,65	2,93	6,17	0,309	1,052
Tempo crer / último registro							
Não	101	2,06	1,64	1,74	2,38		
Sim	34	2,48	1,73	1,87	3,08	0,208	1,158
Tempo início / crer							
Não	101	4,07	11,71	1,75	6,38		
Sim	34	6,35	18,67	-0,16	12,87	0,422	1,010
Tempo início / último registro							
Não	101	6,13	11,85	3,79	8,46		
Sim	34	8,83	19,08	2,17	15,49	0,357	1,012

Teste: Análise de Regressão Binária Logística

Na tabela 10 foram alocados em dois grupos de pacientes, os que antiveram o tratamento pelos dois anos e/ou obituaram neste período e àqueles que abandonaram o tratamento não retornando à instituição. Realizou-se o teste de aderência Kolmogorov-Smirnov (vide Apendice) para avaliar se a distância de cada município assistido (figura 4) e a idade contribuíram para o abandono do acompanhamento e a perda de seguimento no CRER. Mesmo que, em média, os pacientes que abandonaram a pesquisa tenham apresentado uma distância em média 41 por cento maior daqueles que mantiveram o tratamento, não houve diferença estatística entre os dois grupos, da mesma forma que a idade não se apresentou como fator determinante para o abandono do acompanhamento.

Tabela 10: Média, Desvio Padrão e Intervalo de Confiança da Média da Distância até o CRER de acordo com a perda de seguimento no tratamento, Brasil, Goiás, CRER, 2018

<i>Variável / Perda</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>IC (95%)</i>		<i>p</i>
				<i>Inf.</i>	<i>Sup.</i>	
<i>Distância (Km)</i>						
Não	112	67,3	117,9	45,3	89,4	
Sim	23	94,9	139,6	34,6	155,3	0,207 ^(U)
<i>Idade (anos)</i>						
Não	112	58,5	14,1	55,9	61,2	
Sim	23	61,8	11,4	56,9	66,8	0,294 ^(T)

Teste: ^(U) U Mann Whitney ^(T) t-Student.

Em consonância com a análise apresentada da perda de seguimento na instituição, fora realizada a avaliação da redução na amplitude de movimento e, por consequência, do maior grau de imobilismo, bem como a redução da força a chegada na instituição. Mediante esta análise foi aventada a hipótese se o maior comprometimento destes indivíduos seria preditivo para inferir a perda de seguimento e tratamento no CRER. Diante da hipótese apresentada foram observados o imobilismo e a redução de força de forma precoce à entrada dos pacientes na instituição.

Tabela 11: Pacientes alocados por Amplitude do Movimento e por Força muscular de acordo com a perda de acompanhamento, Brasil 2018

<i>Variável</i>	<i>Não</i>		<i>Sim</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<i>Amplitude do Movimento</i>					
0	55	49,1	19	82,6	
1	14	12,5	1	4,3	
2	9	8,0	1	4,3	0,067
3	16	14,3	1	4,3	
4	18	16,1	1	4,3	
Total	112	100,0	23	100,0	
<i>Força Muscular</i>					
0	12	10,7	4	17,4	
1	19	17,0	4	17,4	
2	24	21,4	7	30,4	0,658
3	22	19,6	3	13,0	
4	35	31,3	5	21,7	
Total	112	100,0	23	100,0	

Teste: Qui Quadrado

A ELA, uma doença crônica provocada pela degeneração progressiva no primeiro neurônio motor ou neurônio motor superior no cérebro e no segundo neurônio ou neurônio motor inferior na medula espinhal, é considerada uma enfermidade rara, todavia com grande interesse na área de saúde e governamental, haja visto o grande comprometimento social e econômico advindos de seu acometimento. Apesar da crescente publicação científica sobre o assunto nas últimas décadas, ainda restam muitas perguntas sem respostas quanto a sua etiopatogenia e seus mecanismos fisiopatológicos, o que proporciona uma miríade de classificações quanto a suas manifestações clínicas, que são constantemente revistas, principalmente com as descobertas dos genes envolvidos. Embora o interesse científico mundial sobre a doença, ainda existem poucos estudos relacionados a funcionalidade global destes pacientes, sendo os estudos existentes voltados a perdas funcionais específicas como o padrão respiratório ou progressão da marcha durante um determinado seguimento temporal.

No que tange a classificação etiológica encontramos 7 pacientes (5,19%) com Esclerose Lateral Amiotrófica Familiar e 128 (94,81%) com ELA Esporádica o que vai ao encontro da literatura apresentada com ELA esporádica correspondendo em média de 90% a 95% dos pacientes e 5-10% com uma história familiar da doença ELA Familiar (BROWN AND AL-CHALABI, 2017).

Quanto a distribuição por gênero houve uma leve predileção pelo sexo masculino na amostra global, tendendo a igualdade na distribuição pelos gêneros na razão de 1,18:1 (M:F) o que também corrobora com a literatura (OSKARSSON, GENDRON AND STAFF, 2018). Analisando a diferenciação do sexo quanto aos grupos estudados foi demonstrado o predomínio do sexo feminino na forma bulbar como fator de risco 2,36 vezes maior ($p = 0,034$) o que também é observado na literatura em geral (ARGYRIOU et al., 2005; WERNECK et al., 2007; AMATO, 2008).

Quanto a idade, na qual os pacientes tiveram a primeira consulta na instituição, obteve-se uma média de 59 anos, com uma variação entre 22 a 87 anos, com um tempo médio do diagnóstico a primeira consulta de 1,83 ano e um tempo de 4,64 anos do início dos sintomas a primeira avaliação na instituição. A amostra estudada apresenta-se compatível com a de outros grandes estudos, na qual a média de idade do início dos sintomas foi de ($54,44 \pm 13,71$), comparável com os resultados de Larrodé-Pellicer e outros (2007), 60 ± 14 anos. Em um estudo brasileiro publicado por Lima e outros (1983), desenvolvido no Rio de Janeiro, foi apresentada uma maior frequência de pacientes na faixa etária de 40 a 49 anos, em nossa amostra a faixa etária de maior frequência foi de 60 a 69 anos, correspondendo a 30,37% da população estudada. A população idosa correspondeu a mais de 53% do total de pacientes que chegaram ao CRER, muitos destes pacientes apresentaram retardo de diagnóstico e investigação pois foram consideradas outras etiologias de perda de força e perda funcional como lesões encefálicas isquêmicas, radiculopatias compressivas, síndromes carenciais, manifestações psicossomáticas entre uma miríade de outras patologias,

tornando o diagnóstico de Esclerose Lateral subdiagnosticado nesta faixa etária e levando ao retardo médio apresentado de 4,64 anos entre o início dos sintomas até a primeira avaliação na instituição.

Comparando os dados relativos às apresentações clínicas, considerando somente os subgrupos estudados da forma Bulbar e da forma não Bulbar, sendo que pela literatura vigente a forma clássica corresponde a 95,2% dos pacientes classificados no segundo grupo (Forbes et al., 2007), constatamos que a forma predominante foi a forma clássica (não Bulbar) com 74,8% dos pacientes, enquanto que a forma Bulbar correspondeu a 25,2% da amostra, coincidindo com os trabalhos publicados na literatura (FORBES et al., 2007; NALINI et al., 2008).

Quanto a elevada incidência apresentada, de 22,76 casos/ 100.000 em 2016 e de 16,46/100.000 em 2017, encontramos-nos com um viés de observação, haja visto que a instituição, como previamente demonstrado é a referência para o recebimento destes pacientes em todo estado. Cabendo aqui uma extrapolação da amostra institucional para a população do estado pelo censo do IBGE 2015, representando assim uma incidência da doença em 2016 de 0,88/ 100.000 habitantes, embora este dado apresente a vicissitude de extrapolar a amostra estudada para toda a população do estado este fato corrobora com a validação casuística da amostra estudada que se encontra dentro da incidência de 0,6 a 2,6/100.000 habitantes observada na literatura (CHANCELLOR et al., 1993). Referenciando apenas a população atendida no CRER, a mortalidade conhecida de ELA no ano de 2016 foi de 5,17/100.000 (10/193.295) e em 2017 foi de 6,69/100.00

(13/194.357), de forma semelhante a incidência, encontramos valores acima dos estudos publicados em decorrência do viés de amostragem supracitado.

Quanto a distribuição municipal dos pacientes atendidos, 51,11% dos pacientes com ELA atendidos eram residentes na capital, na qual se encontrava o Centro de Reabilitação e os 48,89% restantes apresentaram deslocamentos que variaram entre 18 km (Aparecida de Goiânia) até 552 km (Formoso do Araguaia).

Acreditou-se que a distância para receber atendimento, sobretudo em pacientes com grande comprometimento funcional (acamados restritos), fosse um agente potencializador de abandono das terapias, todavia, quando os pacientes foram divididos em dois grupos, os que Abandonaram a continuidade de tratamento e os que não Abandonaram (tabela 10), mesmo no grupo de abandono apresentando uma distância média 41% maior do município de residência (média de 94,9 km de distância) quando comparados àqueles que não abandonaram (média de distância 67,3 km para o município de Goiânia), quando realizado o teste de U Mann Whitney, não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos (p 0,207). Ao se verticalizar a análise a maior incidência de abandono ocorreu justamente no município de Goiânia 43,48% (10/23 casos de abandono entre 2016 e 2017), como foi adotado a pontuação 0 para definição de distância para o CRER dos moradores de Goiânia e, mesmo assim, a distância média dos que abandonaram foi 41% maior, acredita-se que mesmo com a nulidade da hipótese da distância, não impactando no abandono dos pacientes mais graves, ela poderia sim ser um agente causal para o abandono.

Quando computado o imobilismo (qualificador 4 na amplitude de movimento) e a perda de força muscular no início da assistência institucional, para com o abandono no acompanhamento de dois anos (tabela 11), não houve diferença estatística entre as perdas funcionais citadas e o acompanhamento multiprofissional no CRER, embora a baixa amplitude de movimento do paciente tenha apresentado valores próximos de significância ($p 0,067$), denotando a dificuldade de transporte de um paciente com quadro restritivo entre os municípios mais distantes para a capital.

Acredita-se que a prevalência maior do abandono dos pacientes residentes no município de Goiânia se deva justamente pelo maior número de serviços que abarquem as incapacidades destes pacientes, como serviços de *Homecare*, Instituições de Longa Permanência, hospitais especializados em neurologia e afins, e que mesmo com a dificuldade de deslocamento e de transporte dos pacientes acamados e com múltiplos déficits funcionais, a ausência de instituições que abarquem as necessidades básicas de avaliação clínica e de orientação ante os agravos, impele os pacientes e cuidadores ao deslocamento e continuidade da terapêutica mesmo diante de tantas dificuldades.

Quanto a análise de funcionalidade da amostra na avaliação inicial observou-se que os pacientes já chegaram na instituição com grande incapacidade para realização das Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD's), bem como com um percentil significativo de incapacidade para as Atividades de Vida Diária (AVD's). Em 91,1% da amostra os pacientes estudados não conseguiam desempenhar nenhuma atividade laborativa (d8559.4), 23% já adentraram a instituição em uso de gastrostomia e 20,7%

com traqueostomia. O comprometimento completo para as AVD's essenciais como comer (d 5500.4), vestir-se (d5400.4) e lavar-se (d5100.4) foi encontrada em 29,6%, 46,7% e 44,4% dos quadros iniciais respectivamente. A maioria dos pacientes, 54,8%, não apresentaram, no início, nenhuma redução da amplitude de movimento (b7102.0) embora 14,1% destes tenham, a entrada do hospital, um padrão de restrição severo com amplitude classificada como b7102.4.

A perda de força completa (b7300.4) pôde ser observado em 30,4% e a grave (b7300.3) em 17% da amostra, o que refletiu na absoluta perda funcional para ações como correr (d4552.4) em 91,9%, subir degraus (d4552.4) em 75,6%, agachar-se (d4101.4) em 67,4% e até sentar-se (d4103.4) em 40,7% da amostra. A afasia global (d3300.4) foi observada já na avaliação inicial em 26,7% dos pacientes e a disfagia severa (b5105.4) em 25,2% destes. Quando avaliados pelo serviço de psicologia 86,7% dos pacientes encontravam-se com suas funções intelectuais completamente preservadas (b117.0).

Muitos pacientes foram encaminhados para o CRER em franca insuficiência respiratória, muitos já chegaram em ventilação mecânica ou foram encaminhados para suporte ventilatório em até 30 dias da avaliação inicial, estes corresponderam a 39,3% da amostra. O comprometimento das funções respiratórias de forma inicial nos possibilita abstrair o risco de morbimortalidade prévia ao primeiro ao atendimento, vários pacientes foram encaminhados advindos de outras unidades hospitalares após confecção de traqueostomia (20,7%) sem acompanhamento prévio ou uso pregresso de ventilação não invasiva, sem uma avaliação qualificada multiprofissional

para fortalecimento da musculatura acessória e principalmente sem a autonomia da escolha para com a realização destes procedimentos invasivos.

Quando analisadas as perdas funcionais iniciais com a classificação clínica nos grupos estudados observamos a maior prevalência de afasia [p 0,007; OR (odds ratio/ razão de possibilidades) 3,22}, disfagia severa (p 0,007; OR 1,44) e consequentemente de pacientes gastrostomizados na avaliação no grupo cujos pacientes foram classificados com Bulbares, fato este que corrobora a clínica do subgrupo referido (AL-CHALABI et al., 2016) e também nos possibilita a observação do encaminhamento tardio para a unidade de reabilitação, haja visto a perda severa das funcionalidades observadas.

Ao se realizar uma Análise de Regressão Binária Logística Multivariada deparamo-nos nos pacientes Bulbares com a disfagia sendo a perda funcional de maior significância [p 0,001; OR 20347 e IC (Intervalo de Confiança) OR (95%) 1,569 – 3,511] enquanto no grupo não Bulbar a incapacidade de maior impacto foi: ter parado de andar [p 0,001; OR 0,139 e IC OR (95%) 0,045 – 0,435].

Diante das perdas funcionais referidas e da severidade na qual elas se apresentaram desde o início da reabilitação uma miríade de mecanismos de readaptação foram confeccionados: cadeiras de rodas (6 motorizadas) e banho, pranchas de comunicação alternativa, aparelhos de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, bem como procedimentos como

traqueostomias e gastrostomias, com a finalidade de facilitar a linha de cuidado pelos familiares e aliviar os sinais de desconforto.

De forma análoga, na amostra estudada, cinco pacientes optaram pela linha de cuidados paliativos sendo que em três, após inúmeras reuniões com a equipe de fisioterapia, pneumologia e psicologia da instituição, foi respeitada a autonomia dos pacientes e familiares quanto a não ser realizado procedimento de traqueostomia e uso de ventilação mecânica e sendo ofertado aos pacientes os mecanismos para alívio do desconforto respiratório, até a sedação paliativa, durante a terminalidade. Também, fora observada uma série de fatores limitadores para a readaptação como a limitação econômica das famílias, a baixa escolaridade tanto dos pacientes quanto dos cuidadores e principalmente a falta de cuidadores que se dedicassem aos pacientes. Inúmeras foram as vezes que se confeccionaram pranchas de comunicação para facilitar a interação do paciente para com o meio, propiciando maior independência, nas quais foram relatados que os cuidadores e familiares foram capacitados pelas equipes de fonoaudiologia e terapia ocupacional, todavia as pranchas não foram utilizadas, alegando que seu uso dispendia demasiado tempo do cuidador.

Esta casuística retrata o paciente de ELA no Centro Oeste brasileiro, por volta dos 60 anos, com mais de quatro anos de início de sintomas, com apresentação fenotípica Esporádica, com a forma clássica sendo a mais prevalente, chegando ao serviço de reabilitação de forma tardia já com perdas funcionais severas e incapacitantes. Também nos remete a observação das dificuldades de deslocamento para com os centros

especializados e a falta de serviços nos diversos municípios no interior do país.

Através do estudo epidemiológico de pacientes com ELA no Centro Oeste brasileiro tendo como base um centro de referência em reabilitação conclui-se:

1. As características clínicas encontradas são semelhantes àquelas de países com Índice de Desenvolvimento Humano mais elevado:

- a) Acometimento em faixa etária mais velha com maior frequência na faixa dos 60 a 70 anos;
- b) Distribuição entre sexos mais próxima de 1:1 com leve predomínio do sexo masculino (1,18:1);
- c) A forma Bulbar foi mais frequente no sexo feminino (p 0,034; OR 2,364);
- d) Forma Familiar proporcionalmente menor (próxima a 5%).

2. Embora a região metropolitana de Goiânia represente um dos maiores IDH's da America Latina ainda não há uma distribuição de renda e conhecimento equilibrados, talvez refletindo a dificuldade em se realizar o diagnóstico e o acesso aos exames impactando:

- a) No tempo médio do início dos sintomas até a primeira avaliação na instituição de 4,64 anos;

b) No tempo entre o diagnóstico até o início da reabilitação de 1,83 anos.;

c) No acentuado comprometimento funcional avaliado pela CIF já na avaliação funcional;

d) No grande deslocamento necessário para os pacientes serem atendidos variando entre 18 km (Aparecida de Goiânia) até 552 km (Formosa do Araguaia).

3. Embora com limitação importante para a realização das AVD's e AIVD's nas quais 91,1% dos pacientes estudados não conseguiam desempenhar nenhuma atividade laborativa, o comprometimento completo para as AVD's essenciais como comer, vestir-se e lavar-se foi encontrada em 29,6%, 46,7% e 44,4% dos quadros iniciais respectivamente a maior sobrevida em relação à população de ELA de forma geral poderia estar relacionada a:

a) Maior acesso da população ao Riluzol (Mais de 60% no Juarez Barboza);

b) Maior acesso a ventilação não invasiva e confecção de gastrostomia favorecendo o aporte nutricional na população avaliada;

c) Maior capacitação dos cuidadores pelas equipes multiprofissionais.

4. Quando estudada a população atendida no Centro de Reabilitação e Readaptação dr. Henrique Santillo a incidência da Esclerose Lateral Amiotrófica observou-se:

a) uma incidência de 22,76 casos/ 100.000 em 2016 e de 16,46/100.000 em 2017;

b) uma mortalidade amostral no ano de 2016 de 5,17/100.000 (10/193295) e em 20017 de 6,69/100.00 (13/194357).

5. As particularidades identificadas nesse estudo permitem extrapolar ações públicas favorecendo:

a) Conhecimento mais universal sobre a doença;

b) Necessidade de multiplicar os centros de referência;

c) Maior capacitação de profissionais da área de saúde;

d) Necessidade de atendimento multidisciplinar para com os pacientes com ELA;

e) Necessidade de acesso precoce a nutrição enteral, neuroprotetores, ventilação não invasiva e adaptações;

f) Capacitação de familiares e cuidadores para com a necessidade dos pacientes;

g) Estabelecimento de Cuidados Paliativos desde o diagnóstico;

h) Ressignificação do sentido da vida para pacientes e familiares;

i) Maior atenção a saúde com investimento na formulação, implementação e concretização de políticas e programas de assistência aos pacientes com ELA;

j) Inclusão da CIF como forma de avaliação funcional para todos os pacientes atendidos com doenças neuromusculares;

l) Criação de um banco de dados nacional favorecendo o o conhecimentos das necessidades dos pacientes e conseqüentemente o investimento da saúde e principalmente a troca de experiências e conhecimentos entre os especialistas.

ABRELA (Org.). **Esclerose Lateral Amiotrófica Atualização 2013**. 2013. Disponível em: <https://www.abrela.org.br/wpcontent/uploads/2018/05/AbrELA_LIVRETO_web.pdf>. Acesso em: 01 jan. 2018.

AL-CHALABI, A. ET. AL. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 15, n. 11, p.1182-1194, out. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30199-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30199-5).

AL-CHALABI, A. ET. AL. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 124, n. 3, p.339-352, 2 ago. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-012-1022-4>.

AL-CHALABI, A.; AMMAR, L.; CATHRYN, M. Modelling the Effects of Penetrance and Family Size on Rates of Sporadic and Familial Disease. **Human Heredity**, [s.l.], v. 71, n. 4, p.281-288, 2011. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000330167>.

AMATO, A. A.; RUSSELL, J. A. Neuromuscular disorders. New York: McGraw-Hill, 2008.

ANDERSEN, P.M.; ABRAHAMS, S.; ET. AL. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. **Eur J Neurol**, v. 19, pag.360–75, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>.

ANDREWS, Jinsy A. ET AL. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Jama Neurology, [s.l.], v. 75, n. 1, p.58-64, 1 jan. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3339>.

ARGYRIOU, A. A. ET AL. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s.l.], v. 111, n. 2, p.108-113, fev. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00362.x>.

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

BRETTSCHEIDER, J. ET. AL. Microglial activation and TDP-43 pathology correlate with executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 123, n. 3, p.395-407, 1 jan. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-011-0932-x>.

BRETTSCHEIDER, J. ET. AL. Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 127, n. 3, p.423-439, 10 jan. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-013-1238-y>.

BRETTSCHEIDER, J. ET. AL. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 74, n. 1, p.20-38, 19 jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23937>.

BROOKS, B.R. 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**, v. 124, pag. 96–107, 1994.

BROOKS, B.R. ET AL. 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.

BROOKS, B.R. Versailles minimal dataset for diagnosis of ALS: a distillate of the 2nd Consensus Conference on accelerating the diagnosis of ALS. Versailles 2nd Consensus Conference participants. ***Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord***, pag. 79–81, 2000.

BROOKS, B.R.; MILLER, R.G.; SWASH, M.; ET. AL. 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***, v. 1, n. 5, p. 293-299, Dec. 2000. <https://doi.org/10.1002/ana.410060526>

BROWN, R. H.; AL-CHALABI, A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. New England Journal Of Medicine, [s.l.], v. 377, n. 2, p.162-172, 13 jul. 2017. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1603471>.

BRUGMAN, F. ET AL. Differentiation of Hereditary Spastic Paraparesis From Primary Lateral Sclerosis in Sporadic Adult-Onset Upper Motor Neuron Syndromes. ***Archives Of Neurology***, [s.l.], v. 66, n. 4, p.227-240, 1 abr. 2009. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2009.19>.

BURRELL, J.R.; VUCIC, S.; KIERNAN, M.; MATTHEW C. Isolated bulbar phenotype of amyotrophic lateral sclerosis. ***Amyotrophic Lateral Sclerosis***, [s.l.], v. 12, n. 4, p.283-289, 27 jun. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/17482968.2011.551940>.

BYRNE, S. ET. AL. Aggregation of neurologic and neuropsychiatric disease in amyotrophic lateral sclerosis kindreds: A population-based case-control

cohort study of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 74, n. 5, p.699-708, 10 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23969>.

BYRNE, S. ET. AL. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.232-240, mar. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70014-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70014-5).

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

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

CHIÒ, A. ET. AL. ALS in Italian professional soccer players: The risk is still present and could be soccer-specific. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.205-209, jan. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17482960902721634>.

CHIÒ, A.; CALVO, A.; MOGLIA, C.; MAZZINI, L. And the PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.82, pag.740–46, 2011. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.235952>

CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. São Paulo: EDUSP; 2003.

CDC (Org). Estimation of the Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in the United States Using National Administrative Healthcare. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/als/> >. Acesso em: 01 jan. 2018.

CLEVELAND, D. W.; ROTHSTEIN, J. D. From charcot to lou gehrig: deciphering selective motor neuron death in als. *Nature Reviews Neuroscience*, [s.l.], v. 2, n. 11, p.806-819, nov. 2001. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/35097565>.

CORTÉS-VICENTE, E. ET AL. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: pros and cons of current clinical diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration*, [s.l.], v. 18, n. 5-6, p.333-340, 25 abr. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.1316408>.

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

CZAPLINSKI, A. ET. AL. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal Of Neurology*, [s.l.], v. 11, n. 8, p.567-568, ago. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00841.x>.

D'AMICO, E. ET. AL. Clinical evolution of pure upper motor neuron disease/dysfunction (PUMMD). *Muscle & Nerve*, [s.l.], v. 47, n. 1, p.28-32, 21 nov. 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23496>.

DEJESUS, H.; MARIELY, M. ET. AL. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*, [s.l.], v. 72, n. 2, p.245-256, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>.

DICKSON, D.; JOSEPHS, W.; KEITH, A.; AMADOR-ORTIZ, C. TDP-43 in differential diagnosis of motor neuron disorders. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 114, n. 1, p.71-79, 14 jun. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-007-0234-5>.

FORBES, R. B. ET. AL. The incidence of motor neuron disease in Scotland. **Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 254, n. 7, p.866-869, 10 abr. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-006-0454-y>.

FUNKE, Andreas et al. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration*, [s.l.], v. 19, n. 5-6, p.342-350, 30 jan. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1431786>.

GALVIN, M. ET. AL. Patient journey to a specialist amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary clinic: an exploratory study. **Bmc Health Services Research**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.220-240, jun. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-015-1229-x>.

GOUVEIA, Liliana Olim; CARVALHO, Mamede de. Young-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis: A distinct nosological entity?. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, [s.l.], v. 8, n. 6, p.323-327, jan. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17482960701553956>.

GORDON, P.H. ET. AL. Progression in ALS is not linear but is curvilinear. **Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 257, n. 10, p.1713-1717, 8 jun. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-010-5609-1>.

HARDY, J.; ROGAEVA, E. Motor neuron disease and frontotemporal dementia: sometimes related, sometimes not. **Experimental Neurology**, [s.l.], v. 262, p.75-83, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.11.006>.

HAROLD, D. ET. AL. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 41, n. 10, p.1088-1093, 6 set. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.440>.

HU, M.T.; ELLIS, C.M.; AL-CHALABI, A.; LEIGH, P.N. ET. AL. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 65, pag. 950–51, 1998.

IBGE. Censo Demográfico, 2000. Disponível em: <www.ibge.gov.br>. Acesso em : 07 jan. 2018.

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Esclerose Lateral Amiotrófica. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/20/Portaria-SAS-MS>, Acesso: 16.10.2018

JETTE, N. ET. AL. ICD coding for epilepsy: Past, present, and future-A report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 56, n. 3, p.348-355, 12 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12895>.

KHAIROALSINDI, Osama A.; ABUZINADAH, Ahmad R.. Maximizing the Survival of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Current Perspectives. **Neurology Research International**, [s.l.], v. 2018, p.1-12, 12 ago. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6534150>

KEREN, N. ET. AL. Evidence of an environmental effect on survival in ALS. **Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration**, [s.l.], v. 15, n. 7-8, p.528-533, 27 maio 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2014.911326>

KHAIROALSINDI, Osama A.; ABUZINADAH, Ahmad R.. Maximizing the Survival of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Current Perspectives. *Neurology Research International*, [s.l.], v. 2018, p.1-12, 12 ago. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6534150>.

KNIBB, J.A.; KEREN, N.; KULKA, A.; ET. AL. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; published online July 26. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2015-312908>

KOSAC, Victor et al. Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: report of 42 cases in Brazil. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, [s.l.], v. 71, n. 10, p.788-790, out. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20130123>.

LARRODÉ-PELLICER, P. ET. AL. Factores pronósticos y supervivencia en la enfermedad de neurona motora. *Neurología*, [S.l.], v. 22, n. 6, p. 362-367, 2007.

LARSON, Theodore c. et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Mortality in the United States, 2011–2014. *Neuroepidemiology*, [s.l.], v. 51, n. 1-2, p.96-103, 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000488891>.

LECHTZIN, Noah et al. Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration*, [s.l.], v. 19, n. 5-6, p.321-330, 23 mar. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1452945>.

LEVI, Benjamin H. et al. Advance care planning for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration*, [s.l.], v. 18, n. 5-6, p.388-396, 5 mar. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.1285317>

LIMA, J.M.B, ET. AL. Atrofia cortical na esclerose lateral amiotrófica. Contribuição para o estudo da forma demencial. **Rev Bras Neurol.**, Rio de Janeiro, v. 24, n.4, p. 95-116, 1988.

LIMA, J.M.B, ET. AL. Epidemiological aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Rio de Janeiro City. **Rev Bras Neurol.**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 75-78, 1983.

LIMA, J.M.B, ET. AL. Novos aspectos neuropatológicos da ELA. **Rev Bras Neurol.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 139-140, 1995.

LOGROSCINO, G. et al., EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2010;81(4):385-90.

LUDOLPH, A. ET. AL. A revision of the El Escorial criteria - 2015. **Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration**, [s.l.], v. 16, n. 5-6, p.291-292, 29 jun. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2015.1049183>.

MACKENZIE, R. A. ET. AL. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 61, n. 5, p.427-434, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21147>.

MARUYAMA, Hirofumi et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. **Nature**, [s.l.], v. 465, n. 7295, p.223-226, 28 abr. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08971>

MATOS, S. Mortalidade por Esclerose Lateral Amiotrófica no município de São Paulo de 2002 a 2006. /Sheila Evangelista de Matos. São Paulo, 2007. XIII, 51f.

MCCLUSKEY, L. ET. AL. ALS-Plus syndrome: Non-pyramidal features in a large ALS cohort. **Journal Of The Neurological Sciences**, [s.l.], v. 345, n. 1-2, p.118-124, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.022>.

MITCHELL, Jd; BORASIO, Gd. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, [s.l.], v. 369, n. 9578, p.2031-2041, jun. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60944-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60944-1).

MONTUSCHI, A.; IAZZOLINO, B.; CALVO, A.; ET. AL. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 86, pag. 168–73, 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-307223>

MORAHAN, J.M. ET. AL. Genetic susceptibility to environmental toxicants in ALS. **American Journal Of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, [s.l.], v. 144, n. 7, p.885-890, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30543>.

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

NALINI, A. ET. AL. Clinical characteristics and survival pattern of 1153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: Experience over 30 years from India. **Journal Of The Neurological Sciences**, [s.l.], v. 272, n. 1-2, p.60-70, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2008.04.034>.

NISHIMURA, A.L. ET. AL. A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **The American Journal Of Human Genetics**, [s.l.], v. 75, n. 5, p.822-831, nov. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1086/425287>.

Office of Communications and Public Liaison. NINDS. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet. 14 March 2016. http://www.ninds.nih.gov/disorders/amyotrophiclateralsclerosis/detail_ALS.htm (accessed July 28, 2016).

OKITA, T. ET. AL. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? **Journal Of The Neurological Sciences**, [s.l.], v. 302, n. 1-2, p.29-32, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2010.12.007>.

OSKARSSON, Björn; GENDRON, Tania F.; STAFF, Nathan P.. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], p.1-12, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007>.

PEDRINI, S. ET. AL. ALS-linked mutant SOD1 damages mitochondria by promoting conformational changes in Bcl-2. **Human Molecular Genetics**, [s.l.], v. 19, n. 15, p.2974-2986, 11 maio 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq202>.

PHUKAN, J.; ELAMIN, M.; BEDE P, ET. AL. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.83, pag.102–08, 2012. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-300188>.

PLOWMAN, Emily K. et al. The evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: survey of clinical practice patterns in the United States. **Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration**, [s.l.], v. 18, n. 5-6, p.351-357, 20 abr. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.1313868>.

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

RAJABALLY, Y.A.; HBAHBIH, M.; ABBOTT, R.J. Hemiplegic ALS: Mills syndrome. **Neurology**, [s.l.], v. 64, n. 11, p.1984-1985, 13 jun. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000163995.62871.a4>.

RAVITS, J. M.; LASPADA, A. R. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: Deconstructing motor neuron degeneration. **Neurology**, [s.l.], v. 73, n. 10, p.805-811, 8 set. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b6bbbd>.

RENTON, A.E.; ET. AL. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. **Neuron**, [s.l.], v. 72, n. 2, p.257-268, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010>.

ROCHA, J. A.; ET. AL. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. **Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 252, n. 12, p.1435-1447, dez. 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0007-9>.

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

RUTTER-LOCHER, Z.O.E. ET. AL. Analysis of terms used for the diagnosis and classification of amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron disease. **Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration**, [s.l.], v. 17, n. 7-8, p.600-604, 18 maio 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2016.1181766>.

SEJVAR, J.J., et. al. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in tese United States, 1979-2001 *Neuroepidemiology*, 25(3):144-152, 2005.

SHAW, P. J. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s.l.], v. 76, n. 8, p.1046-1057, 1 ago. 2005. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.048652>.

SIDDIQUE, Teepu et al. Linkage of a Gene Causing Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis to Chromosome 21 and Evidence of Genetic-Locus Heterogeneity. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 324, n. 20, p.1381-1384, 16 maio 1991. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199105163242001>.

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

STATLAND, J.M.; ET. AL. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Neurologic Clinics**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.735-748, nov. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.006>.

STRONG, M.J.; HUDSON, A.J.; ALVORD, W.G. Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis, 1850-1989: A Statistical Analysis of the World Literature. **Canadian Journal Of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, [s.l.], v. 18, n. 01, p.45-58, fev. 1991. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0317167100031280>.

SWASH, Michael. New ideas on the ALS Functional Rating Scale. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [s.l.], v. 88, n. 5, p.371-372, 30 dez. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-315116>.

TURNER, M.R.; MARTIN, R.; ET. AL. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.94-109, jan. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70293-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70293-x).

VERCELLETTO, M. ET. AL. Frontal type dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and SPECT study of five clinical cases. **European Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 6, n. 3, p.295-299, maio 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.630295.x>.

VISSER, J.; VAN DEN BERG-VOS R.M.; FRANSSEN, H.; ET. AL. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. **Arch Neuro.** Pag. 522–28, 2007. <http://10.1001/archneur.64.4.522>.

VUCIC, S.; ET. AL. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. **Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 122, n. 9, p.1860-1866, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.062>.

VUCIC, S.; KIERNAN, M. C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s.l.], v. 78, n. 8, p.849-852, 1 ago. 2007. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.105056>.

WERNECK, LINEU, C.; ET. AL. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 65, n. 2, p.189-195, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2007000200001>.

WESTENENG, HENK, JAN.; ET AL. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.423-433, maio 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30089-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30089-9).

WICKLUND, MATTHEW, P. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible Role of Environmental Influences. **Neurologic Clinics**, [s.l.], v. 23, n. 2, p.461-484, maio 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2004.12.016>.

WIJESEKERA, L.C.; MATHERS, S.; TALMAN, P.; ET. AL. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS Variants. **Neurology**, v.72, pag. 1087–94, 2009. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2>.

WROE, RICHARD. ; ET. AL. ALSOD: The Amyotrophic Lateral Sclerosis Online Database. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.249-250, jan. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17482960802146106>

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – TCLE

Anexo 3 – Normas de publicação dos respectivos periódicos

Anexo 4 – Submissão do Artigo

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA NO ESTADO DE GOIÁS COM AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE E INCAPACIDADE

Pesquisador: Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 90969116.7.0000.5078

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina - UFG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.873.116

Apresentação do Projeto:

Conforme declara o pesquisador, a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença rara irreversível caracterizada pela disfunção dos neurônios motores superiores e inferiores, sendo a doença do neurônio motor mais prevalente. Embora seja considerada uma patologia rara sua manifestação causa grande impacto socioeconômico tanto nos pacientes e familiares quanto no sistema de saúde como um todo dado elevado grau de incapacidade que esses pacientes estão sujeitos. A média de sobrevivência dos pacientes após o início dos sintomas é de 3 a 5 anos. Na forma com envolvimento bulbar (Paralisia Bulbar Progressiva) a sobrevivência é menor, variando de 6 meses a 3 anos. Sua prevalência populacional é de 3 a 8/100000 habitantes.

(ABRELA, 2013).

Considerando a população do estado de Goiás pelo IBGE de 5.003.228 habitantes esperar-se-ia de 150 a 400 pacientes portadores de ELA no estado (IBGE, 2015). Mediante esta estimativa faz-se mister conhecer o perfil epidemiológico do Estado de Goiás, as formas de sua apresentação, bem como o grau de incapacidade destes pacientes favorecendo com isso a criação de políticas de saúde e o planejamento de ações para mitigar suas necessidades e o impacto social, econômico, assistencial e psicológico causado pela moléstia.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cep@ufg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 2.873.116

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a prevalência da Esclerose Lateral Amiotrófica no Estado de Goiás, favorecendo com isso a criação de políticas de saúde e o planejamento de ações para mitigar suas necessidades e o impacto social, econômico, assistencial e psicológico causado pela moléstia.

Objetivo Secundário:

-Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica no Estado de Goiás, estratificando-os por sexo, idade, instituição na qual são assistidos, se públicas ou privadas e município de origem;

-Avaliar dentro da população através de uma amostra estatisticamente significativa a classificação da manifestação da esclerose, avaliar as limitações existentes utilizando a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde, conhecida como CIF;

-Avaliar as perdas funcionais do paciente, tais como, incapacidade para marcha, disfagia, disartria, distonia, comunicação, bem como as adequações que se fizerem necessárias ao longo da evolução do quadro clínico como: pranchas de comunicação, computadores, órteses de posicionamento, gastrostomias, traqueostomias com e sem válvula de fala.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

*Desconforto e riscos esperados: Esta pesquisa é considerada de baixo risco haja visto que se trata de revisão de prontuário. Todavia ainda podem ser observados os seguintes riscos para com os pacientes:

- cansaço ou aborrecimento ao responder eventuais questionamentos;
- alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante;
- risco de quebra de sigilo, embora aqui reitero meu compromisso absoluto para com o sigilo com os dados dos pacientes.

*Benefícios que poderão ser obtidos: conhecimento das incapacidades e da prevalência da esclerose lateral amiotrófica no estado de Goiás, favorecendo a criação de políticas públicas para melhor amparar os pacientes.

* Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa consignado:

- Você terá acesso, sempre que desejar, às informações sobre procedimentos riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephufg@yahoo.com.br

Página 02 de 05

Continuação do Parecer: 2.873.116

- Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode escolher não participar ou sair dele a qualquer momento que desejar, sem perder quaisquer benefícios que têm direito, porém, deverá avisar os responsáveis do estudo;
- Para todas as informações coletadas nos questionários, serão garantidos a confidencialidade, o sigilo e a privacidade das suas informações;
- Não é prevista "viabilidade de indenização por se tratar de uma pesquisa de risco mínimo à sua saúde."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Informa o pesquisador que o estudo será realizado em prontuários em todos os pacientes indexados na Regulação do Estado com diagnóstico de doença do neurônio motor encaminhados para especialistas nos diversos hospitais de referência do estado (Centro de Reabilitação e Readaptação dr. Henrique Santillo, Hospital das Clínicas de Goiás, Hospital Alberto Hassi, cruzando-os com os dados de dispensação de Riluzol no Juarez Barbosa nas unidades de Central de Medicamentos Juarez Barbosa de Goiânia e na Regional de Saúde Pireneus em Anápolis.

Consulta no serviço de epidemiologia dos planos de saúde vigentes em Goiás com pacientes diagnosticados com ELA (Unimed, Ipasgo, Cassi, GEAPI, Assefaz, Amil, Affego, Celgmed, Medial, Imas, Promed, America, Bradesco, Blue life, Golden cross, Medial, América e Funcel.

Os dados serão organizados através do software Microsoft Excel. A normalidade dos dados será testada por meio do teste de Shapiro-Wilk e a análise inferencial será realizada por meio do software SPSS® 23.0.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram indexados corretamente. Houve adequação do TCLE no que diz respeito aos riscos e benefícios, cronograma e critérios de inclusão e exclusão.

Recomendações:

Todas as recomendações sugeridas anteriormente foram atendidas. Sem mais recomendações no momento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu a todas as pendências e o projeto se encontra de acordo com as normas éticas. Para tanto, considera-se o projeto aprovado.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephufg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 2.873.116

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional CNS 001/13, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P PROJETO_763976.pdf	10/08/2018 17:00:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOcorrigido.pdf	10/08/2018 16:58:50	Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga	Aceito
Cronograma	cronogramafinal.odt	10/08/2018 16:58:04	Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA.pdf	10/08/2018 16:46:03	Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/08/2018 16:44:34	Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga	Aceito
Outros	Retificacaodoprojeto.pdf	31/05/2018 21:15:31	Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	anuencia.pdf	31/05/2018 21:07:38	Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	02/08/2016 22:14:42	Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga	Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8426 E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.873.116

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 04 de Setembro de 2018

Assinado por:

JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida shº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephufg@yahoo.com.br

Página 05 de 05

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o pesquisador(a) responsável, dr. Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga nos telefones 62-32323292 ou 62-999313213, podendo em caso de dúvidas ser efetuadas as ligações a cobrar. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal nos seguintes contatos: Endereço: 1a Avenida s/no - Unidade de Pesquisa Clínica Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020 Aberto das 07:00h às 17:00h
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8426
E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE REABILITAÇÃO NO CENTRO OESTE BRASILEIRO**

Pesquisador Responsável: dr. Cristhiano Augusto de Oliveira Holanda Braga. Telefone para contato: 62-32323292 ou 62-999313213.

Justificativa e os objetivos da pesquisa: Diante de todas as incapacidades advindas da doença este estudo visa investigar a prevalência da Esclerose Lateral Amiotrófica no Estado de Goiás, favorecendo com isso a criação de políticas de saúde e o planejamento de ações para mitigar suas necessidades e o impacto social, econômico, assistencial e psicológico causado pela moléstia. Visa com isso traçar o perfil epidemiológico dos pacientes estratificando-os por sexo, idade, instituição na qual são assistidos, se públicas ou privadas e município de origem; avaliar as limitações existentes utilizando a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde.

- Desconforto e riscos esperados: Esta pesquisa é considerada de baixo risco haja visto que se trata de revisão de prontuário. Todavia ainda podem ser observados os seguintes riscos para com os pacientes:
 - cansaço ou aborrecimento ao responder eventuais questionamentos;
 - alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante;
 - o risco de quebra de sigilo, embora aqui reitero meu compromisso absoluto para com o sigilo com os dados dos pacientes.
- Benefícios que poderão ser obtidos: conhecimento das incapacidades e da prevalência da esclerose lateral amiotrófica no estado de Goiás,

favorecendo a criação de políticas públicas para melhor amparar os pacientes.

➤ Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa consignado:

- ❖ Você terá acesso, sempre que desejar, às informações sobre procedimentos riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
- ❖ Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode escolher não participar ou sair dele a qualquer momento que desejar, sem perder quaisquer benefícios que têm direito, porém, deverá avisar os responsáveis do estudo;
- ❖ Para todas as informações coletadas nos questionários, serão garantidos a confidencialidade, o sigilo e a privacidade das suas informações;
- ❖ Não é prevista "viabilidade de indenização por se tratar de uma pesquisa de risco mínimo à sua saúde."

Nome e Assinatura do pesquisador:

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG _____, CPF _____, abaixo assinado, concordo em participar da pesquisa

_____, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data _____
Nome: _____

Title of Research Article

First Name(s) Surname¹, First Name(s) Surname¹, First Name(s) Surname^{2*}, First Name(s) Surname³,
First Name(s) Surname¹

¹ Institute Name, Department, University/Hospital, City, (State,) Country

² Institute Name, Department, University/Hospital, City, (State,) Country

³ Institute Name, Department, University/Hospital, City, (State,) Country

Short Title: to be used as running head

*Corresponding Author

Full name

Institute

Department

University/Hospital

Street Name & Number

City, State, Postal code, Country

Tel:

Fax:

E-mail:

Keywords: Please provide 3–5 keywords related to your manuscript

1 **1. Abstract**

2 The abstract should summarize the main points and reflect the content of an article. It should be
3 written in a clear and simple way and be structured using the following subheadings: Background,
4 Objectives, Method, Results, and Conclusions. Abbreviations used in the main text may be
5 introduced and used. Use neither bibliographic references nor references to figures or tables in the
6 Abstract.

7

8 For the accepted length (word count), if applicable, or journal-specific variations, consult the specific
9 Author Guidelines.

10

11 **2. Introduction**

12 The Introduction should provide a summary of the background to the relevant field of research and
13 the specific problems addressed and should state the hypotheses being explored as well as the main
14 goal(s) of the study. Conclusions or findings should not appear in the Introduction.

15 **3. Materials and Methods**

16 The Materials and Methods section should clearly list all inclusion and exclusion criteria, methods of
17 research, and variables evaluated and should state how outcomes were assessed. All terms should be
18 adequately defined and statistical information should be sufficiently detailed so that a study can be
19 repeated.

20 **4. Results**

21 The Results section should describe the most important findings of the study, analysis, or
22 experiment. The most important results should be indicated, and relevant trends and patterns
23 should be described.

24 **5. Discussion/Conclusion**

25 The Discussion/Conclusion should provide an evaluation of the results. There should be a clear
26 discussion of the implications, significance, and novelty of the results presented and whether the
27 data support or contradict previous studies.

28

29 **6. Appendix**

30 Appendices may contain complementary information that was not integrated into the main text
31 (tables, figures, and/or formulas). They may include references, which should be listed in the general
32 reference list of the manuscript. However, tables and figures should be numbered separately.

33 **7. Supplementary Material**

34 Supplementary Material directly relevant but not essential to the conclusions of the paper may be
35 submitted in separate files. Further information on Supplementary Material can be found in the
36 Guidelines for Authors.

37 **8. Statements**

38 All papers must contain the following statements after the main body of the text and before the
39 reference list:

40 **8.1. Acknowledgement**

41 In the Acknowledgement section, authors must include individuals and organizations that have made
42 substantive contributions to the research or the manuscript. The exception is where funding was
43 provided, which should be included in Funding Sources. Please refer to the Guidelines issued by the
44 [ICMJE](#) to determine non-author contributors that should be included in the Acknowledgement
45 section.

46 **8.2. Statement of Ethics**

47 Karger Publishers is committed to publishing research that adheres to the highest ethical standards
48 and expects research to comply with the appropriate guidelines for human studies¹ and animal
49 welfare regulations². Copies of these guidelines and policy statements must be available for review
50 by the editors if necessary.

51 The Statement of Ethics should be located after the Acknowledgement section in the manuscript and
52 state, as appropriate, that:

- 53
- Subjects (or their parents or guardians) have given their written informed consent.
 - 54 • The study protocol has been approved by the research institute's committee on
55 human research.
 - 56 • Animal experiments conform to internationally accepted standards and have been
57 approved by the appropriate institutional review body.

58 If the paper is not directly related to human or animal research, please include the statement "The
59 authors have no ethical conflicts to disclose."

60

61 **8.3. Disclosure Statement**

62 Any financial interests (stocks, patents, employment, honoraria, or royalties) or nonfinancial
63 relationships (political, personal, or professional) that may be interpreted as having influenced the
64 writing of the manuscript must be declared in the Disclosure Statement.

65 If there is no conflict of interest, please state "The authors have no conflicts of interest to declare."

¹ Manuscripts reporting studies on human subjects should include evidence that the research was conducted ethically in accordance with the [World Medical Association Declaration of Helsinki](#). All patients should be identified by numbers or aliases, not by their real names. For clinical trials, registration in a public trials registry before or at the time of first patient enrolment is a condition of consideration for publication. The trial registration number must be provided upon submission at the end of the manuscript.

² Manuscripts reporting studies on animal subjects are encouraged to comply with the [Animal Research: Reporting of in vivo Experiments](#) (ARRIVE) guidelines, developed by the [National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research](#) (NC3Rs). The name of the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or equivalent ethics committee(s), as well as relevant permit numbers, must be provided upon submission at the end of the manuscript.

66 **8.4. Funding Sources**

67 Authors must give full details about the funding of any research relevant to their study, including
68 sponsor names and explanations of the roles of these sources in the preparation of data or the
69 manuscript.

70 **8.5. Author Contributions**

71 In the Author Contributions section, a short statement detailing the contributions of each person
72 named as an author should be included. If an author is removed from or added to the listed authors
73 after submission, an explanation and a signed statement of agreement confirming the requested
74 change are required from all the initially listed authors and from the author to be removed or added.

75 Contributors to the paper who do not fulfil the [ICMJE Criteria for Authorship](#) should be credited in
76 the Acknowledgement section.

77

Submissão do Artigo

Neuroepidemiology <no-reply@manuscriptmanager.com>

Ter, 19/03/2019 12:44

Você

Submission: NED-2019-3-17 - ALS: Human Development Index marker?

Submitting author: Dr. Cristhiano Braga

Attention: Dr. Braga

Thank you very much for submitting the above manuscript. Please use the manuscript number as listed above on all correspondence about the manuscript.

The manuscript will now be forwarded to our Editors and reviewers and we shall inform you as soon as a decision has been made by the editorial board.

The progress of your manuscript can be followed from the progress report accessed from your account overview.

Kind regards,

Editorial Office

Apêndice 1 – Instrumento de Coleta de Dados

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

DADOS	
• Nome (iniciais):	• Número do Prontuário:
• Idade: em anos vividos	• Sexo: [] Masculino [] Feminino
• Município:	
• Tipo: [] Bulbar [] Não Bulbar	
• Início dos Sintomas: em anos	
• Ano do Diagnóstico:	
• Início da Avaliação no CRER: em anos	
• Último Registro: ano	• Óbito: ano
AVALIAÇÃO INICIAL	
Amplitude de movimento. b7102: __	
Força muscular. b7300: __	
Transferências enquanto deitado. d4201: __	
Deitar-se. d4100: __	
Agachar-se. d4101: __	
Sentar-se. d4103: __	
Levantar-se. d4104: __	
Pular. d4553: __	
Correr. d4552: __	
Subir degraus. d4551: __	
Fala. b3300: __	

Deglutição. b5105:___
Qualidade da Consciência. b1102:___
Funções Intelectuais. b117:___
Trabalho e emprego. d859:___
Comer. d5500:___
Lavar-se. d5100:___
Vestir-se. d5400:___
GTT: [] Sim [] Não TQT: [] Sim [] Não Deambulador: [] Sim [] Não
Usa: 1 Cadeira de rodas: [] Sim [] Não 2 Ventilador: [] Sim [] Não

Apêndice 2 – ARTIGO

ALS: Human Development Index marker?

Cristhiano Augusto de O.H. Braga

Valeriana C. Guimarães

Acary S. B. Oliveira

Denise S. Diniz

Keywords

Amyotrophic lateral sclerosis

Human Development Index (HDI)

Disability

Abstract

Background: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease characterized by a selective loss of motor neurons leading the patient to death in about 3 to 5 years. There are few epidemiological studies in Brazil on its clinical and demographic characteristics and correlated studies of its disabilities with the International Classification of Functionality, Disability and Health (ICF) are almost non-existent. **Methods:** All records of patients classified with ICD G12.2 that were attended in 2016 and 2017 at the State Center for Rehabilitation and Readaptation Dr. Henrique Santillo (CRER), and later evaluated as definitive ALS, according to El Escorial criteria, by neurologists and physiatrists and evaluated by the ICF in several functional domains. **Results:** A total of 135 patients were studied, 7 with familial ALS and 128 with sporadic ALS, 73 (54.1%) males and 62 (45.9%) females, (M: F) 1.18; 1.34 (25.2%) classified as Bulbar and 101 (74.8%) as non Bulbar. The average age was 59 years. The average time of the beginning of the symptoms up to diagnosis was 33 months. In the Bulbar group the highest prevalence was in the female population (p 0.034). **Conclusions:** The epidemiology was similar to the one

in developed countries, being possible to correlate with the highest HDI in the metropolitan region of Goiânia, comparing it with other municipalities in Brazil. However, it was observed that the patients arrived at the institution with great incapacity to perform the Instrumental Activities of Daily Living and Activities of Daily Living and that despite the epidemiological descriptors the diagnosis and rehabilitation were carried out late.

Introduction

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive irreversible neurodegenerative disease characterized by a selective loss of motor neurons in the spinal cord, brain stem and motor cortex, leading the patient to functional loss with multiple disabilities that cause death [1]. The disease leads to death, usually between 3 and 5 years, mainly due to respiratory failure [2]. However, the prognosis is variable, a variety of studies reported that in about 20% of the patients the survival was greater than or equal to five years, in 10% it was greater than or equal to 10 years, and in a few patients a survival was registered around 20 years [3]. According to the Brazilian Association of Amyotrophic Lateral Sclerosis the population prevalence in Brazil of Amyotrophic Lateral Sclerosis is 3 to 8 / 100,000 inhabitants [4]. There are few and old epidemiological studies in the Brazilian Midwest [5]. Goiás is one of the 27 Brazilian states, located in the Midwest, in the Central Plateau, with a territory formed by 340,257 km², divided into five mesoregions with 246 municipalities. The capital, Goiânia, holds 21.63% of the state's population, ranking 11th among Brazilian capitals in terms of number of inhabitants and from the 5565 municipalities evaluated in Brazil, according to the survey of the United Nations Development Program (UNDP) it occupies the 45th position with municipal Human Development Index (HDI) of 0.799, tied with the city of Rio de Janeiro [6]. The objective of the present study was the characterization of the epidemiological profile of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis of Goiás that attended the State Rehabilitation and Readaptation Center dr. Henrique Santillo - CRER, a reference hospital for ALS in the state, investigating the degree of incapacity of the patients through ICF.

Methods

The population study evaluated the charts of all patients diagnosed with definitive ALS seen in CRER, according to El Escorial criteria [7], evaluated by neurologists and physiatrists of the institution from January 1, 2016 to January 1, 2018. The patients were classified by multiprofessional teams at the beginning of rehabilitation by neurologists, physiatrists, pulmonologists, physiotherapists, occupational therapists, psychologists, speech therapists, nurses and social workers within the expertise of their areas of practice in the various disabilities using The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), being held analysis of motion amplitude (b7102:X), muscle strength (B7300:X), ability to perform transfers while lying (d4201:X), ability to lie down (D4100:X), squatting (d4101: X), sit down (d4103: X), get up (d4104: X), jump (d4553: X), run (d3300: X), climb stairs (d4552:X), speak (d3300:X), swallowing (b5105: X), quality of consciousness (b1102: X), intellectual functions (b117: X), maintenance of work / employment (d859:X), execution of the ADL (Activities of Daily Living) like eating (d5500: X), bathing (d5100: X) and dress up (d5400: X). When the patients arrived in the hospital it was analyzed if they were already with gastrostomy (GTT), tracheostomy (TQT), if they used some ambulator or auxiliary gait apparatus, if they used a wheelchair, if they had stopped wandering and used mechanical ventilation. The socio-demographic criteria used to compose the sample were established and the municipalities of residence of each patient in the state of Goiás were registered, thus favoring the analysis of the spatial distribution of these patients and the displacement for care in the reference center.

The data were typed and analyzed in Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 15.0. The categorical variables were presented as percentages accompanied by the respective 95% confidence intervals. Continuous variables were presented as average and standard deviation, followed by median and minimum and maximum values.

This study was registered in the Brazil Platform and submitted to the evaluation of the Ethics and Research Committee (ERC) of the School of Medicine of the Federal University of Goiás under the number 2.873.116.

Results

The sample consisted of 135 patients with ALS, 7 patients with familial ALS, and 128 with sporadic ALS, being 73 (54.1%) males and 62 (45.9%) females. sex (M: F), 1.18: 1. They were grouped as Bulbar and non Bulbar, with 34 (25.2%) patients classified as Bulbar and 101 (74.8%) as non Bulbar. The average age was 59 years (\pm 13.71) when they arrived, the most prevalent age group was between 60 and 69 years (30.37%), followed by the age group between 51 and 60 years (22.96%) and of the population between 71 and 80 years (20%). It was also observed that the average time from the beginning of the symptoms to the first evaluation at the institution was 55 months and that overall between the diagnosis and the beginning of the treatment at the rehabilitation was 22 months. In the group of patients classified as Bulbar, the highest prevalence was in the female population (p 0.034), there was no statistically significant difference in mortality between the two groups in the sample studied, during the two-year follow-up. Muscle strength was lower in the Bulbar group, although no statistically significant difference was observed on the arrival at CRER between the two groups. Bulbar patients arrived at the institution for rehabilitation with severe dysphagia (p 0.007) and with gastrostomy (p 0.007) and most of them with complete incapacity to communicate verbally (d3300: 4 with p 0.007). No statistically significant differences were found for the DLA (eating, bathing, dressing) or for the execution of the labor activities in both groups, being such activities extremely affected in both at the beginning of the evaluation in the hospital. Regarding the municipal distribution of patients attended, 51.11% were residents in the capital, Goiânia, where the Rehabilitation Center is located and the remaining 48.89% had displacements ranging from 18 km (Aparecida de Goiânia) to 552 km (Formoso do Araguaia).

Patients were subdivided into those who abandoned continuity of treatment and those who did not, even in the abandonment group presenting an average distance of 41% higher in the municipality of residence (average of 94.9 km) when compared to those who did not drop out (average distance 67.3 km for the municipality of Goiânia), when the U Mann Whitney test was performed, there was no statistically significant difference between the two groups (p 0.207). When verifying the analysis, the highest incidence of

abandonment occurred in the municipality of Goiânia, representing 43.48% of the cases of abandonment. Regarding the immobilism (qualifier 4 in the amplitude of motion) and the loss of muscular strength classified at the beginning of the institutional care, to the abandonment in the two years follow-up, there was no statistical difference between the functional losses mentioned and the multiprofessional follow-up at CRER, although the patient's low amplitude of motion presented close values of significance ($p = 0.067$). Regarding the sample's analysis of functionality in the initial evaluation, it was observed that the patients have already arrived at the institution with great incapacity to perform the Activities of Daily Living (ADL) and the Instrumental Activities of Daily Living (IADL). In 91.1% of the sample, the patients could not perform any work (d8559.4), 23% had already entered the institution with gastrostomy and 20.7% had a tracheostomy. The Complete inability to essential ADLs such as eating (d 5500.4), dressing (d5400.4) and bathing (d5100.4) was found in 29.6%, 46.7% and 44.4% of the initial states respectively. Complete loss of strength (b7300.4) was observed in 30.4% and the severe loss (b7300.3) in 17% of the sample at the beginning of rehabilitation, which reflected in the absolute functional loss of actions such as running (d4552 .4) in 91.9%, climbing stairs (d4552.4) in 75.6%, squatting (d4101.4) in 67.4% and sitting (d4103.4) in 40.7% of the sample. The global aphasia (d3300.4) was already observed in the initial evaluation in 26.7% of patients and severe dysphagia (b5105.4) in 25.2% of these. When evaluated by the psychology department, 86.7% of the patients had their intellectual functions completely preserved (b117.0).

Discussion

The etiological classification constituted of 7 patients (5.19%) with Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis and 128 (94.81%) with Sporadic ALS is in agreement with the literature presented, with sporadic ALS corresponding on average between 90% and 95% of patients and 5-10% with a family history of the disease [8]. Regarding the distribution by gender, there was a trend of equality in the distribution in the ratio of 1.18: 1 (M: F), which also corroborates with the international literature [1,9,10,11], diverging from

the high prevalence of male gender found in other Brazilian municipalities [5, 12, 13, 14, 15]. Analyzing the gender differentiation in the groups studied, the predominance of female gender in the bulbar form as a risk factor was 2.36 times higher (p 0.034), which is also observed in the literature in general [1]. As for the age at which the patients had their first consult at the institution, an average of 59 years was also compared to the large international studies [21] and considerably higher than the national studies [5]. The elderly population corresponded to more than 53% of the total number of patients who arrived at CRER, many of these patients presented delayed diagnosis and investigation because other etiologies of loss of strength and functional loss were considered, leading to an average delay of 33 months between the beginning of the symptoms and diagnosis, about 400% longer to diagnose the pathology than in developed countries [16], although compatible with what has already been registered in the municipality of São Paulo, Brazil [13]. We found that the predominant form was the classic form (non Bulbar) with 74.8% of the patients, whereas the Bulbar form corresponded to 25.2% of the sample, coinciding with the published works in the literature [1,9,11].

It was believed that the distance to receive care, especially in patients with great functional inability (restricted bedridden), was a potential agent for abandoning therapies, denoting the difficulty of transporting a patient with a restrictive condition between the most distant municipalities to the capital, however, this hypothesis was not corroborated in the sample, and no statistical significance was observed in the loss of follow-up in patients from more distant municipalities when compared to those domiciled in the capital. Regarding the disabilities analyzed, there are few studies that have evaluated the functional disabilities of patients with ALS globally and most of them refer to disabilities due to neuronal transmission [17] or specific aspects of respiratory failure, recent studies [18,19] have been using a standard analysis of disabilities with ICF, however, they still present small samples, although all corroborate with a high degree of dependence for the labor activities and instrumental activities of daily living when evaluated in their initial phases.

Occupational activities, intensity of physical activity, industrialized eating, pesticide use, electromagnetic field of large cities, metabolic diseases

and especially the aging of the population have been credited with the higher prevalence of ALS in developed countries [20] with a gender parity coming from feminization of aging. These factors were found in our sample in an equivalent way to the developed countries, in an antipodean form, we also observed the delay in diagnosis and in the sending to the reference center, the great distances to receive qualified medical assistance and the severe functional loss of these patients upon arrival at the institution demonstrated the need for investment in public health, the decentralization of specialized centers and rehabilitation, and the urgent need to improve the means of diagnosis and share medical knowledge in the centers of poverty in Brazil and in the world.

Conclusion:

In summary, this casuistry portrays the ALS patient in the Brazilian Midwest, around the age of 60, with more than four years of the beginning of the symptoms, with Sporadic phenotypic presentation, with the classic form being the most prevalent. We are also reminded of the difficulties of transportation to specialized centers and the lack of services in the various municipalities in the countryside of Brazil. Although the presentation for gender, age, phenotype, incidence and prevalence of the disease is presented in a similar way to the countries with the highest HDI in the world, social inequality, the territorial extension of the state three times the size of England, and mainly the centralization of health in the metropolitan area of the capital contributed to the diagnostic delay and to reach the rehabilitation service in a late form, already with severe and incapacitating functional losses.

References

- [1] OSKARSSON, Björn; GENDRON, Tania F.; STAFF, Nathan P.. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. Mayo Clinic Proceedings, [s.l.], p.1-12, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007>.
- [2] LECHTZIN, Noah et al. Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal Degeneration,

- [s.l.], v. 19, n. 5-6, p.321-330, 23 mar. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1452945>.
- [3] CHIÒ, Adriano et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, [s.l.], v. 10, n. 5-6, p.310-323, jan. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/17482960802566824>.
- [4] ABRELA (Org.). *Esclerose Lateral Amiotrófica Atualização 2013*. 2013. Disponível em: <https://www.abrela.org.br/wpcontent/uploads/2018/05/AbrELA_LIVRETO_web.pdf>. Acesso em: 01 jan. 2018.
- [5] DIETRICH-NETO, FIÁvia et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, [s.l.], v. 58, n. 3, p.607-615, set. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2000000400002>.
- [6] IBGE. Censo Demográfico, 2000. Disponível em: <www.ibge.gov.br>. Acesso em : 07 jan. 2018.
- [7] AL-CHALABI, A. ET. AL. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *The Lancet Neurology*, [s.l.], v. 15, n. 11, p.1182-1194, out. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30199-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30199-5).
- [8] BROWN, R. H.; AL-CHALABI, A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 377, n. 2, p.162-172, 13 jul. 2017. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1603471>.
- [9] LARSON, Theodore c. et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Mortality in the United States, 2011–2014. *Neuroepidemiology*, [s.l.], v. 51, n. 1-2, p.96-103, 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000488891>.
- [10] WOLF, Joachim et al. Factors Predicting Survival in ALS Patients - Data from a Population-Based Registry in Rhineland-Palatinate, Germany. *Neuroepidemiology*, [s.l.], v. 44, n. 3, p.149-155, 21 abr. 2015. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000381625>.
- [11] PALESE, Francesca et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002–2014: a retrospective population-based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis And Frontotemporal*

Degeneration, [s.l.], p.1-10, 15 nov. 2018. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2018.1511732>.

[12] CASTRO-COSTA, Carlos M. de et al. Motor neuron diseases in the University Hospital of Fortaleza (Northeastern Brazil): a clinico-demographic analysis of 87 cases. Arquivos de Neuro-psiquiatria, [s.l.], v. 58, n. 4, p.986-989, dez. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2000000600002>

[13] WERNECK, Lineu Cesar et al. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. Arquivos de Neuro-psiquiatria, [s.l.], v. 65, n. 2, p.189-195, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2007000200001>.

[14] LIMA, Núbia Maria Freire Vieira; NUCCI, Anamarli. Clinical attention and assistance profile of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Arquivos de Neuro-psiquiatria, [s.l.], v. 69, n. 2, p.170-175, abr. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2011000200005>.

[15] LOUREIRO, Marli P.s. et al. Clinical aspects of amyotrophic lateral sclerosis in Rio de Janeiro/Brazil. Journal Of The Neurological Sciences, [s.l.], v. 316, n. 1-2, p.61-66, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.01.029>.

[16] WESTENENG, Henk-jan et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. The Lancet Neurology, [s.l.], v. 17, n. 5, p.423-433, maio 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30089-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30089-9).

[17] HUYNH, William et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. Clinical Neurophysiology, [s.l.], v. 127, n. 7, p.2643-2660, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.025>

[18] TARVONEN-SCHRÖDER, Sinikka; KALJONEN, Anne; LAIMI, Katri. Disability in amyotrophic lateral sclerosis compared with traumatic brain injury using the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 and the International Classification of Functioning minimal generic set. International Journal Of Rehabilitation Research, [s.l.], v. 41, n. 3, p.224-229, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mrr.0000000000000292>.

[19] SANDSTEDT, Petter et al. Disability and Contextual Factors in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - A Three-Year Observational Study. Journal Of Neuromuscular Diseases, [s.l.], v. 5, n. 4, p.439-449, 23 out. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jnd-180322>.

[20] FANG, Fang et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. Clinical Epidemiology, [s.l.], p.181-193, fev. 2015. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/clep.s37505>.

[21] MEHTA, Paul; et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis — United States, 2012–2013 Surveillance Summaries / August 5, 2016 / 65(8);1–12

Figure 1. Spatial distribution of the sample by the municipalities of Goiás.

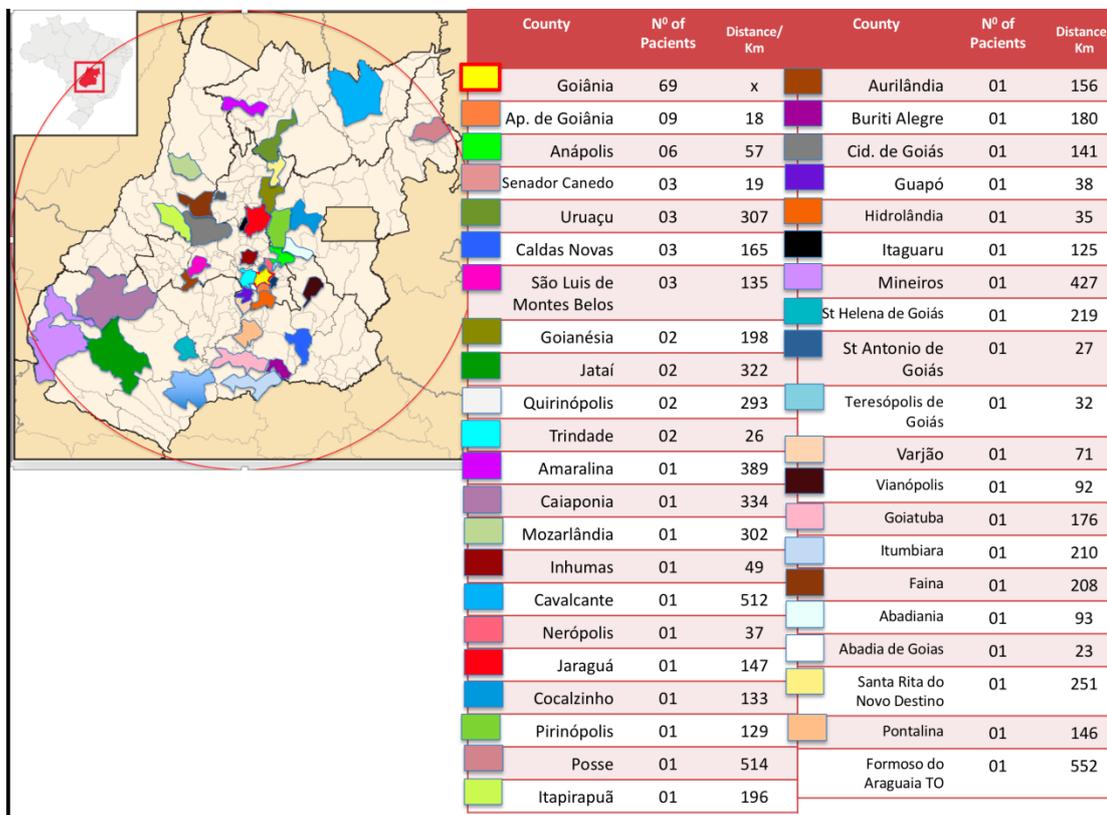


Table 1: Analysis of patients regarding functional capacity by ICF, differentiating the Bulbar and non-Bulbar groups, Brazil 2018.

NUMBER OF PATIENTS (N=135)
NON BULBAR (N = 101) / BULBAR (N = 34)

BULBAR		0	1	2	3	4	P	OR
NO	Amplitude and motion (b7102:X)	54 (53.5%)	14(13.9%)	9 (8.9%)	11(10.9%)	13 (12.9%)	0.588	1.071
YES		20 (58.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	6 (17.6%)	6 (17.6%)		
NO	Muscle strength (b7300:X)	9 (8.9%)	17 (16.8%)	23 (22.8%)	19(18.8%)	33 (32.7%)	0.073	0.770
YES		7 (20.6%)	6 (17.6%)	9 (26.5%)	4 (11.8%)	8 (23.5%)		
NO	Squatting (d4101:X)	7 (6.9%)	3 (3.0%)	9 (8.9%)	14(13.9%)	68 (67.3%)	0.360	0.872
YES		4 (11.8%)	1 (2.9%)	6 (17.6%)	- (0.0%)	23 (67.6%)		
NO	Sit down (d4103:X)	25 (24.8%)	5 (5.0%)	13 (12.9%)	17(16.8%)	41 (40.6%)	0.432	0.911
YES		11 (32.4%)	2 (5.9%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	14 (41.2%)		
NO	Get up (d4104:X)	24 (23.8%)	4 (4.0%)	8 (7.9%)	16(15.8%)	49 (48.5%)	0.432	0.913
YES		10 (29.4%)	1 (2.9%)	6 (17.6%)	1 (2.9%)	16 (47.1%)		
NO	Run (d4552:X)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	- (0.0%)	94 (93.1%)	0.446	0.855
YES		2 (5.9%)	- (0.0%)	2 (5.9%)	- (0.0%)	30 (88.2%)		
NO	Climb stairs (d4552:X)	8 (7.9%)	3 (3.0%)	5 (5.0%)	6 (5.9%)	79 (78.2%)	0.127	0.810
YES		6 (17.6%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	23 (67.6%)		
NO	Speaking (d3300:X)	32 (31.7%)	15 (14.9%)	21 (20.8%)	11(10.9%)	22 (21.8%)	0.007	1.441
YES		5 (14.7%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	8 (23.5%)	14 (41.2%)		
NO	Swallowing (b5105:X)	31 (30.7%)	20 (19.8%)	13 (12.9%)	17(16.8%)	20 (19.8%)	0.001	1.621
YES		2 (5.9%)	4 (11.8%)	7 (20.6%)	7 (20.6%)	14 (41.2%)		
NO	Intellectual functions (b117:X)	87 (86.1%)	7 (6.9%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	0.359	0.739
YES		30 (88.2%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	- (0.0%)	- (0.0%)		
NO	Work and employment (d859:X)	6 (5.9%)	- (0.0%)	2 (2.0%)	- (0.0%)	93 (92.1%)	0.433	0.872
YES		3 (8.8%)	1 (2.9%)	- (0.0%)	- (0.0%)	30 (88.2%)		
NO	Eating (d5500:X)	19 (18.8%)	21 (20.8%)	17 (16.8%)	17(16.8%)	27 (26.7%)	0.376	1.126
YES		5 (14.7%)	8 (23.5%)	3 (8.8%)	5 (14.7%)	13 (38.2%)		
NO	Bathing (d5100:X)	12 (11.9%)	16 (15.8%)	16 (15.8%)	12(11.9%)	45 (44.6%)	0.562	0.927
YES		5 (14.7%)	8 (23.5%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)	15 (44.1%)		
NO	Dress up (d5400:X)	9 (8.9%)	13 (12.9%)	12 (11.9%)	19(18.8%)	48 (47.5%)	0.242	0.853
YES		5 (14.7%)	6 (17.6%)	5 (14.7%)	3 (8.8%)	15 (44.1%)		

