



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

LORINE UCHÔA INÁCIO MATOS

**Fatores prognósticos relacionados à mortalidade em pacientes
com Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação não invasiva**

**Goiânia
2018**

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: Lorine Uchôa Inácio Matos

Título do trabalho: Fatores prognósticos relacionados à mortalidade em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação não invasiva.

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.

Lorine Uchôa Inácio Matos
Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:

[Assinatura]
Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 21, JAN, 2019

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

**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.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o(a) autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do(a) autor(a): Lorine Uchôa Inácio Matos

Título do trabalho: Fatores prognósticos relacionados a mortalidade em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação não invasiva

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Lorine Uchôa Inácio Matos
Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:

[Assinatura]
Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 23 / 02 / 2021

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado 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 As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.

LORINE UCHÔA INÁCIO MATOS

Fatores prognósticos relacionados à mortalidade em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação não invasiva

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.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi

**Goiânia
2018**

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

Matos, Lorine Uchôa Inácio

Fatores prognósticos relacionados à mortalidade em pacientes com
Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação não invasiva [manuscrito] /
Lorine Uchôa Inácio Matos. - 2018.

XCI, 91 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Goiânia, 2018.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de
tabelas.

1. ELA. 2. Ventilação não invasiva. 3. Traqueostomia. 4.
Mortalidade. I. Rabahi, Marcelo Fouad, orient. II. Título.

CDU 616.24

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por **Lorine Uchôa Inácio Matos** Aos **dezenove dias do mês dezembro de 2018**, às 08:00 horas, reuniu-se na Sala de Defesas/FM/UFG, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada **"FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA"**, como parte de requisitos necessários à obtenção do **título de Mestre**, área de concentração **PATOLOGIA, CLÍNICA E TRATAMENTO DAS DOENÇAS HUMANAS**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi**, iniciando os trabalhos concedeu à palavra a candidata, para exposição em até **50 minutos** do seu trabalho. A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir a candidata durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se a mesma 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 a candidata aprovada ou reprovada.

Banca Examinadora

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi - Presidente
Profª. Drª. Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva – Membro
Profª. Drª. Maria Auxiliadora Carmo Moreira – Membro
Profª. Drª. Lusmaia Damaceno Camargo Costa – Suplente

aprovada
aprovada
aprovada

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou a candidata **Lorine Uchôa Inácio Matos** () Habilitada () Não habilitada. Nada mais havendo a tratar, eu, **Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi**, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Assinatura:

Prof. Dr. Marcelo Fouad Rabahi - Presidente
Profª. Drª. Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva – Membro
Profª. Drª. Maria Auxiliadora Carmo Moreira – Membro
Profª. Drª. Lusmaia Damaceno Camargo Costa – Suplente

Marcelo Fouad Rabahi
Marcelo Fouad Rabahi
Marcelo Fouad Rabahi

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

Lorine Uchôa Inácio Matos

Lorine Uchôa Inácio Matos

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes com esclerose lateral amiotrófica que buscaram em mim o auxílio para alívio da dispnéia e suporte na terminalidade da doença.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Marcelo Fouad Rabahi pela oportunidade de trabalhar em um Centro de Referência em Doenças Neuromusculares.

Ao Professor Dr. José Laerte Rodrigues da Silva Júnior, pelos ensinamentos e gentileza que me auxiliaram imensamente na realização desse trabalho.

À Dra. Daniela Granner Schuwartz Tannus Silva e Professora Dra. Maria Auxiliadora Carmo Moreira, por todos os conhecimentos transmitidos durante a minha formação.

Aos fisioterapeutas que me auxiliam diariamente no manejo respiratório destes pacientes. Agradeço especialmente à Mariana Machado de Oliveira Sánchez Robles, Fabrina de Oliveira Silva Cupertino de Barros e Lays Bernardes Minasi.

À fonoaudióloga Paula Castro Roldão, pelo carinho e atenção sempre dispensados aos pacientes e a mim.

Aos meus pais, minha irmã e avós que me deram todo o suporte para estudar e me tornar a profissional que sou hoje.

Ao meu marido por toda compreensão diante da minha ausência, e apoio nas horas mais difíceis.

Ao meu amigo Danilo Magnus por me incentivar a dar um passo além do que eu acreditava ser capaz.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS	VI
SUMÁRIO	VII
LISTA DE FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES	IX
LISTA DE ABREVIATURAS	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XII
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E O PAPEL DO PNEUMOLOGISTA.....	2
2.2. EPIDEMIOLOGIA DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	3
2.3. FISIOPATOLOGIA E ETIOLOGIA	5
2.4. QUADRO CLÍNICO	6
2.5. DIAGNÓSTICO	7
2.6. AVALIAÇÃO DA MUSCULATURA INSPIRATÓRIA	7
2.7. VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA	13
2.8. FISIOTERAPIA E MANEJO DE SECREÇÕES RESPIRATÓRIAS	15
2.9. MARCAPASSO DIAFRAGMÁTICO	18
2.10. VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA	19
2.11. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	20
2.12. ANTECIPAÇÃO DE CUIDADOS DE VIDA	22
2.13. IMPACTO ECONÔMICO	23
3. OBJETIVOS	24
4. MÉTODOS	25

4.1. DESENHO GERAL E LOCAL DO ESTUDO	25
4.2. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	25
4.3. ASPÉCTOS ÉTICOS.....	25
4.4. SELEÇÃO DE PACIENTES, COLETA DE DADOS	26
4.5. ANÁLISE DOS DADOS	30
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSSÃO	37
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
8. REFERÊNCIAS	43
9. ANEXOS	48
10.APÊNDICE	77

LISTA DE FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DO ESTUDO	31
FIGURA 2. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEIER EM FUNÇÃO DA ADESÃO À VNI...36	36
FIGURA 3. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEIER EM FUNÇÃO DA TQT.....37	37
TABELA 1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....32	32
TABELA 2. SINTOMAS, FUNÇÃO PULMONAR E TEMPO ATÉ TRATAMENTO.....33	33
TABELA 3. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA RELACIONADA AO ÓBITO.....35	35
ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	49
ANEXO 2. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE	55
ANEXO 3. ARTIGO 1	61
ANEXO 4. ARTIGO 2	62
ANEXO 5. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA....63	63
ANEXO 6. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA EDUCAÇÃO EM SAÚDE	68
APÊNDICE 1. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	77

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ALSFRS	Escala Funcional da ELA
AOS	Apnéia Obstrutiva do Sono
BiPAP	Pressão positiva em via aérea em dois níveis
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
EDS	Escala de Sono de Epworth
EEM	Esforço Expiratório Máximo
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
GTT	Gastrostomia
HFCWO	Oscilações de parede torácica de alta frequência
PEM	Pressão Expiratória Máxima
Pes	Pressão esofágica
PFT	Pico de Fluxo da Tosse
PIM	Pressão Inspiratória Máxima
REM	Movimento rápido dos olhos
SNIP	Pressão inspiratória nasal durante o fungar
SOD1	Superóxido desmutase 1
TQT	Traqueostomia
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VNI	Ventilação não invasiva
VR	Volume Residual

RESUMO

MATOS, L. U. I. **Fatores prognósticos relacionados à mortalidade em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação não invasiva.** 2018. 91 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, 2018.

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa sem tratamento curativo até o momento. A insuficiência respiratória é a principal causa de mortalidade na doença e a ventilação não invasiva domiciliar é o tratamento mais eficaz. Foi objetivo deste estudo investigar os fatores prognósticos relacionados ao óbito em pacientes com esclerose lateral amiotrófica utilizando ventilação não invasiva domiciliar. Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo em indivíduos portadores de ELA em VNI domiciliar, admitidos em um Centro especializado no atendimento de doenças neuromusculares em Goiânia, Goiás. Foram avaliados prontuários de 144 pacientes, através de uma ficha de coleta de dados padronizada. A prevalência do óbito na população estudada foi de 56,9%, estando associada com idade ≥ 60 anos (Odds Ratio ajustada 2,76; IC95% 1,37-5,58; $p < 0,001$), incapacidade para realizar espirometria (Odds Ratio ajustada 2,34; IC95% 1,17-4,70; $p = 0,02$) e hipercapnia diurna (Odds Ratio não ajustada 10,78; IC95% 1,26-92,35; $p = 0,03$). A avaliação do tempo entre o início dos sintomas até a instituição da VNI demonstrou ser um fator significativo para a ocorrência do óbito ($p < 0,007$). Esses achados sugerem que o diagnóstico mais precoce da esclerose lateral amiotrófica, reduz a mortalidade nessa doença.

Palavras-chave: ELA. Ventilação não invasiva. Traqueostomia. Mortalidade.

ABSTRACT

MATOS, L. U. I. **Prognostic factors for mortality in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis using noninvasive ventilation.** 2018. 91 f. Dissertation (Master in Health Sciences) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, 2018.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease without curative treatment to date. Respiratory failure is the leading cause of mortality in the disease and noninvasive home ventilation is the most effective treatment. The objective of this study was to investigate prognostic factors related to death in patients with amyotrophic lateral sclerosis using noninvasive home ventilation. A retrospective cohort study was carried out in individuals with ALS in the home NIV, admitted to a specialized center for the treatment of neuromuscular diseases in Goiânia, Goiás. The medical records of 144 patients were evaluated through a standardized data collection form. The prevalence of death in the studied population was 56.9%, being associated with age ≥ 60 years (Odds Ratio adjusted 2.76, 95% CI 1.37-5.58, $p < 0.001$), inability to perform spirometry (Adjusted odds ratio 2.34, 95% CI 1.17- 4.70, $p = 0.02$) and diurnal hypercapnia (unadjusted Odds Ratio 10.78, 95% CI 1.26-92.35, $p = 0.03$). The time between the onset of symptoms and the institution of NIV proved to be a significant factor for the occurrence of death ($p < 0,007$). These findings suggest that the earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis, reduces the mortality in this disease.

Keywords: ALS. Non-invasive ventilation. Tracheostomy. Mortality.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é a doença do neurônio motor mais comum, frequentemente esporádica, e caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores no cérebro, tronco encefálico e medula espinhal. O quadro clínico é caracterizado por fraqueza e atrofia muscular progressiva que usualmente leva à disfagia e insuficiência respiratória (GORDON, 2013).

No estágio inicial da doença, quando os músculos respiratórios ainda não apresentam alterações suficientes para causar problemas significativos na função pulmonar durante o dia, os pacientes com ELA podem sofrer de grave hipoventilação noturna em consequência de uma somatória de efeitos, como distúrbios respiratórios do sono, hipotonia dos músculos acessórios da respiração, fraqueza diafragmática e a posição supina (KIM et al., 2007).

Estes pacientes devem ser avaliados através de exames que possam detectar comprometimento de musculatura inspiratória, expiratória e estudo do sono, com intuito de determinar o momento para iniciar ventilação não invasiva (VNI). Segundo Gruis e colaboradores (2005) a VNI deve ser indicada antes que a capacidade vital forçada decline para 50% do valor predito, pois no início dos sintomas há melhor tolerância, além de melhora significativa na sobrevida e resposta ventilatória.

Esse trabalho almeja descrever características clínicas e funcionais de pacientes com diagnóstico de ELA em uso de VNI domiciliar, identificando fatores relacionados à mortalidade. A insuficiência respiratória é sabidamente a principal causa de mortalidade, entretanto há necessidade de estudos que possam identificar fatores que possivelmente interferem nesse desfecho.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Esclerose lateral amiotrófica e o papel do pneumologista.

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma desordem que causa paralisia progressiva caracterizada por degeneração de neurônios motores no cérebro e medula espinhal. Ao exame físico, os pacientes apresentam alterações compatíveis com acometimento do neurônio motor superior e inferior (STATLAND et al., 2015). Começa insidiosamente com fraqueza focal, mas se espalha progressivamente para envolver a maioria dos músculos, incluindo o diafragma. Normalmente, a morte por paralisia respiratória ocorre em 3 a 5 anos (BROWN; AL-CHALABI, 2017). Devido ao atraso no diagnóstico, a maioria dos pacientes demonstra algum envolvimento respiratório neste momento, com mais da metade apresentando CVF inferior a 75% do previsto para idade e gênero no momento da primeira visita clínica (STATLAND et al., 2015).

Muitos testes estão disponíveis para avaliar objetivamente o desempenho do sistema respiratório, e há um interesse crescente naqueles capazes de detectar comprometimento leve. Além disso, deve-se ter grande atenção no monitoramento da eficácia da tosse, manejo de secreções respiratórias e prevenção de infecções respiratórias. Por todas estas razões, o manejo da disfunção respiratória tornou-se uma questão importante na avaliação multidisciplinar de pacientes com ELA, e o pneumologista ganhou um papel cada vez maior nesse processo (LO COCO et al., 2012).

O momento para iniciar a VNI em pacientes com ELA é crucial devido aos riscos de uma rápida evolução para insuficiência respiratória, morte súbita e ventilação mecânica invasiva em situações de urgência (VRIJSEN et al., 2015).

2.2 Epidemiologia da esclerose lateral amiotrófica.

Na Europa e nos Estados Unidos, existem 1 ou 2 novos casos de ELA por ano por cada 100.000 pessoas; o número total de casos é de aproximadamente 3 a 5 por 100.000. Estas estatísticas são globalmente bastante uniformes. A incidência e prevalência da doença aumentam com a idade. A patologia pode ser de origem familiar ou esporádica, com apenas 10% dos casos familiares, geralmente herdados como traços dominantes (BROWN; AL-CHALABI, 2017). A forma familiar é resultante de várias mutações genéticas. Mutações no gene da superóxido dismutase 1 (SOD1) estão associadas a alguns casos familiares de ELA (NICHOLS et al., 2013).

A maior parte dos casos são esporádicos (90%). Nos casos de ELA esporádica, a proporção de homens afetados para mulheres pode aproximar-se de 2:1; na forma familiar, a razão é mais próxima de 1:1. A ELA é o transtorno neurodegenerativo mais freqüente da meia-idade, com pico de incidência por volta dos 50 anos. Um início no final da adolescência ou nos primeiros anos da vida adulta é indicativo da forma familiar. O tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente 12 meses (BROWN; AL-CHALABI, 2017).

No Brasil, a idade média de acometimento inicial é menor, em torno de 52 anos, em discrepância com os países da Europa que fica na faixa de 59 a 65 anos, assim como na América do Norte que apresenta a idade média acima dos 65 anos. As similaridades estão ligadas ao sexo, maior prevalência nos homens do que nas mulheres e sintoma inicial com fraqueza muscular assimétrica (FGA et al., 2009).

As medidas de mortalidade no Brasil poderiam ser usadas para quantificar a incidência da ELA, porém mais de 15% dos óbitos com causa morte desconhecida não tem realmente a causa desconhecida (Neto et al., 2000).

O tempo mediano de sobrevida desde o início até a morte varia de 20 a 48 meses, mas 10 a 20% dos pacientes com ELA têm uma sobrevida maior que 10 anos. Idade mais avançada e início bulbar são consistentemente relatados como tendo pior prognóstico. Existem dados conflitantes sobre gênero, atraso no diagnóstico e critérios do El Escorial. A taxa de progressão dos sintomas revelou-se um fator prognóstico independente. Fatores psicossociais, estado nutricional e função respiratória também estão relacionados ao desfecho na ELA. O efeito da nutrição enteral sobre a sobrevivência ainda não está claro, enquanto a ventilação não invasiva através de pressão positiva demonstrou melhorar a sobrevida. Não há marcadores biológicos de progressão bem estabelecidos, embora alguns possam surgir em um futuro próximo (CHIO et al., 2009).

Alguns estudos controlados têm demonstrado que a VNI confere vantagem para os doentes com ELA em termos de sobrevivência mediana (aumento de 205 dias) e qualidade vida, entretanto a VNI não tem sido amplamente estudada como fator prognóstico (CHIO et al., 2009) já que não oferecer VNI ao grupo de controle não é eticamente justificável. A taxa de declínio na capacidade vital lenta está associada a eventos clínicos significativos na ELA, incluindo insuficiência respiratória, traqueostomia ou morte, sugerindo que é um importante indicador de progressão clínica (ANDREWS et al., 2017).

Um estudo retrospectivo foi conduzido em 194 pacientes com ELA, divididos em um grupo tardio com CVF <80% na prescrição de VNI (n = 129) e um grupo muito precoce com FVC ≥ 80% na prescrição de VNI (n = 65). Dados funcionais clínicos e respiratórios e tempo livre para morte entre os grupos ao longo de um período de 3 anos de follow-up foram comparados. Aos 36 meses do diagnóstico, a mortalidade foi de 35% para o grupo de início precoce versus 52,7% para o grupo de início tardio (P = 0,022). Esse estudo concluiu que a prescrição muito precoce da VNI prolonga o tempo livre do diagnóstico até a morte em pacientes com ELA (VITACCA et al., 2017).

2.3 Fisiopatologia e etiologia.

O achado patológico central na ELA é a morte do neurônio motor no córtex motor e na medula espinhal. A degeneração dos axônios corticoespinhais provoca cicatrização (esclerose) dos aspectos laterais da medula espinhal. Além disso, à medida que o tronco cerebral e os neurônios motores da coluna vertebral morrem, há lesão das raízes ventrais e atrofia com desnervação (amiotrofia) dos músculos da língua, orofaringe e membros. A degeneração dos neurônios motores é acompanhada por processos neuroinflamatórios. Uma característica comum nos casos de ELA familiar e esporádica é a agregação de proteínas citoplasmáticas proeminente em neurônios motores (BROWN; AL-CHALABI, 2017).

A etiologia da ELA é desconhecida, embora vários mecanismos potenciais tenham sido propostos. Estes incluem a superóxido dismutase-1 de toxicidade mediada por excitotoxicidade, desarranjos do citoesqueleto, disfunção mitocondrial, infecções virais, apoptose, anormalidades do factor de crescimento em respostas inflamatórias, e desordens de processamento de RNA (BENDIT; BOITANO, 2013).

Uma explicação abrangente para ELA é que a doença reflete uma interação adversa entre fatores genéticos e ambientais. As tentativas de identificar ocupações ou exposições comuns que possam aumentar o risco de ELA não foram conclusivas. Alguns fatores foram associados à doença em múltiplos estudos. A exposição mais fortemente associada é o serviço militar (BEARD et al., 2016).

O tabagismo tem sido implicado como um fator de risco dependente da dose. A exposição a metais pesados pode ser importante; os níveis de chumbo no sangue e os níveis de manganês do líquido cefalorraquidiano são maiores em pacientes com ELA do que em controles. Pessoas com ocupações envolvendo exposição a campos eletromagnéticos também parecem estar em maior risco.

Outros fatores de risco com diferentes níveis de evidência incluem exposição a pesticidas e neurotoxinas, como as produzidas por cianobactérias. Os vírus foram estudados como uma possível explicação para ELA esporádica. Estudos iniciais sugerem o papel de um retrovírus endógeno ativado. Há evidências crescentes de que o trauma precede alguns casos individuais de ELA. Nos últimos anos, observou-se que pessoas envolvidas em esportes que envolvem concussões repetitivas ou trauma subcutâneo de cabeça estão em maior risco para a doença (BROWN; AL-CHALABI, 2017, MORGAN; ORRELL, 2016).

2.4 Quadro clínico.

A doença normalmente começa nos membros, mas cerca de um terço dos casos são de início bulbar (disartria, disfagia e sialorreia). Até a fase final da doença, são poupados neurônios que inervam os músculos dos olhos e esfíncter (BROWN; AL-CHALABI, 2017).

O acometimento de neurônio motor inferior inclui atrofia muscular, fraqueza e fasciculações. Os achados do neurônio motor superior são espasticidade, hiperreflexia e fraqueza muscular. Os pacientes tipicamente apresentam um padrão diafragmático de fraqueza respiratória e podem se queixar de dispneia durante atividades habituais ou quando em decúbito dorsal. Além das complicações musculares da ELA, os pacientes também podem sofrer um efeito pseudobulbar, caracterizado por risadas excessivas ou choro com estimulação mínima. (STATLAND et al., 2015).

A esclerose lateral amiotrófica exibe variabilidade característica de início e de taxa de progressão da doença, devido a diferenças fenotípicas e genéticas, dificultando a medida objetiva da evolução da doença (SIMON et al., 2014).

2.5 Diagnóstico.

O diagnóstico baseia-se principalmente no exame clínico em conjunto com a eletroneuromiografia para confirmar a extensão da desnervação, e testes laboratoriais para excluir distúrbios reversíveis que podem se assemelhar a esclerose lateral amiotrófica (BROWN; AL-CHALABI, 2017).

De acordo com os Critérios Revisados de El Escorial, o diagnóstico de ELA é sugerido pela presença de disfunção do neurônio motor inferior através do exame físico, eletrofisiológico ou neuropatológico; disfunção do neurônio motor superior por exame clínico; progressão de sintomas ou sinais ao longo de 6 meses, demonstrado pela disseminação em uma região ou para outras regiões. Estes achados devem se somar à ausência de evidências eletrofisiológicas ou patológicas de outros processos de doença e neuroimagem sem evidências de outra patologia. O diagnóstico de ELA definitivo é baseado na presença de sinais de disfunção dos neurônios motores superiores e inferiores em 3 níveis de medula espinhal (STATLAND et al., 2015).

2.6 Avaliação do envolvimento da musculatura inspiratória.

O acometimento implacável de toda a musculatura esquelética do corpo, caracterizado por fraqueza, atrofia e posteriormente paralisia, envolve invariavelmente músculos respiratórios (particularmente o diafragma), resultando em uma falha para fornecer quantidades adequadas de oxigênio e remover o dióxido de carbono do sangue. Como resultado, a insuficiência respiratória, frequentemente complicada por pneumonia relacionada à fraqueza da musculatura inspiratória e tosse ineficaz, é a causa mais frequente de morte nesses pacientes (LO COCO et al., 2012).

Pacientes com diagnóstico de ELA precisam ser avaliados regularmente e progressivamente para identificar sinais precoces de fraqueza muscular respiratória a fim de que um tratamento adequado possa ser implementado. De fato, nos últimos anos demonstrou-se repetidamente, que a ventilação por pressão positiva não invasiva (VNI), é o tratamento de escolha para a hipoventilação crônica e insuficiência respiratória na doença (LO COCO et al., 2012), permitindo uma melhoria significativa na sobrevida e qualidade de vida (TILANUS et al., 2017).

A hipoventilação alveolar, que ocorre na patologia, reflete a incapacidade do aparelho respiratório eliminar gás carbônico (CO₂) na mesma proporção em que o gás chega aos pulmões. Entre os sintomas de hipoventilação alveolar, deve-se pesquisar fadiga, dispnéia, cefaléia matinal ou contínua, sonolência diurna excessiva, despertar noturno devido à taquicardia e taquipnéia, pesadelos freqüentes associados à sufocação, dificuldade de concentração, perda de peso, depressão, ansiedade, irritabilidade, dificuldade ao despertar, noctúria e edema de membros inferiores (BACH, 2004).

A avaliação do momento ideal para iniciar o suporte ventilatório domiciliar, que é em parte baseado em testes de função respiratória, mostra-se limitado. Atualmente, não se sabe qual teste de função respiratória prediz o melhor momento para indicação da VNI (TILANUS et al., 2017).

Durante a progressão da doença, todos os pacientes eventualmente se queixam de dispnéia aos esforços, ortopneia e má qualidade do sono com despertares frequentes, pesadelos, cefaléia matinal ou sonolência diurna excessiva (VRIJSEN et al., 2015). Um exame clínico neste ponto pode demonstrar respiração paradoxal, respiração superficial com taquipneia ou utilização de musculatura acessória. No entanto, muitos pacientes podem permanecer assintomáticos mesmo quando há uma redução acentuada da

capacidade vital, o que limita a confiabilidade desses sinais e sintomas (LO COCO et al., 2012).

Além dos sintomas e sinais respiratórios, muitos exames são utilizados na avaliação da função pulmonar em pacientes com ELA. A medida mais amplamente disponível para detectar declínio respiratório é a capacidade vital forçada (CVF) sentada e / ou supina. A CVF está correlacionada com a sobrevivência, e geralmente apresenta uma diminuição quase linear durante o curso da doença, mas com uma marcada variabilidade de paciente para paciente, podendo variar entre 2% a 4% do valor previsto por mês (LO COCO et al., 2012).

A medida da CVF tem algumas limitações bem conhecidas, como a baixa sensibilidade em pacientes com envolvimento bulbar, devido à redução da força bucal ou envolvimento cognitivo e uma relativa insensibilidade à detecção de disfunção diafragmática leve ou moderada. De acordo com muitos especialistas, a CVF supina possui uma sensibilidade superior à CVF sentada na predição da sobrevivência e está estreitamente correlacionada com a pressão transdiafragmática (LO COCO et al., 2012).

O mecanismo relacionado à redução da capacidade vital supina é o deslocamento cefálico do conteúdo abdominal associado com atividade ineficaz dos músculos acessórios da inspiração. A capacidade residual funcional e o volume residual são usualmente normais em pacientes com paralisia diafragmática unilateral e estão diminuídos naqueles com paralisia diafragmática bilateral. Tanto na paralisia diafragmática unilateral quanto na bilateral, a disfunção restritiva torna-se mais grave quando o paciente está em decúbito dorsal. Uma diminuição na capacidade vital de 30 a 50% quando o paciente está em supino suporta o diagnóstico de paralisia diafragmática bilateral (MCCOOL; TZELEPIS, 2012).

A pressão inspiratória e expiratória máxima (PIM e PEM) são outras medidas sensíveis, e foi demonstrado que muitos pacientes com CVF > 70% tinham PIM anormal ($< - 60$ cmH₂O). No entanto, uma vez que muitos pacientes são incapazes de realizar o teste com a progressão da doença, em muitos centros esses dois testes não são rotineiramente executados (LO COCO et al., 2012). A PIM baseia-se na medida (através de manovacuômetro) da pressão nas vias aéreas superiores (boca para pacientes ambulatoriais e traqueia para pacientes intubados ou traqueostomizados) durante uma inspiração máxima voluntária. A pressão medida é uma composição da pressão gerada pelos músculos inspiratórios com a pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica (CARUSO et al., 2015).

A PEM tem alto índice de falso positivo para fraqueza expiratória porque pode superestimar tal fraqueza, já que baixos valores (limite inferior da normalidade de 120 cmH₂O para mulheres e de 150 cmH₂O para homens) são causados por esforços submáximos ou vazamento ao redor do bocal, o que é frequente em pacientes com fraqueza na musculatura facial (CARUSO et al., 2015).

A pressão inspiratória nasal durante o fungar (SNIP) é considerada uma boa medida da força diafragmática e provavelmente é mais precisa que a CVF, embora o SNIP possa subestimar a função respiratória em pacientes com envolvimento bulbar, devido ao colapso das vias aéreas superiores. Um teste com resultado $< 40\%$ do valor previsto (ou < 60 cmH₂O) é um forte preditor de distúrbios respiratórios do sono, hipoxemia noturna, hipercapnia e mortalidade (LO COCO et al., 2012). O SNIP demonstra ter o maior declínio antes da indicação de VNI e o pico de fluxo de tosse (PFT) diferencia significativamente os pacientes com ELA que apresentam ou não indicação de VNI domiciliar (TILANUS et al., 2017). A SNIP mede a ação conjunta do diafragma e dos outros músculos inspiratórios e reflete acuradamente a pressão esofágica (Pes), com a vantagem de ser não invasiva (CARUSO et al., 2015).

A hipoventilação noturna e distúrbios respiratórios do sono são problemas comuns na ELA com a progressão da doença e podem ocorrer mesmo quando a função muscular respiratória está ligeiramente afetada e na presença de troca diurna normal de gases. A hipoventilação noturna é particularmente grave durante a fase de movimento rápido dos olhos (REM), quando todos os músculos posturais e acessórios estão fisiologicamente atônicos, e apenas o diafragma se torna responsável por sustentar a ventilação e superar qualquer resistência das vias aéreas superiores. Uma vez que a oximetria noturna é facilmente realizada e pode ser executada em domicílio, tornou-se freqüentemente utilizada na prática clínica para a avaliação do envolvimento respiratório em pacientes com ELA e como guia para iniciar a ventilação mecânica (LO COCO et al., 2012).

A avaliação da hipercapnia noturna seria um achado mais precoce relacionado ao comprometimento ventilatório da doença, com a possibilidade de refletir o nível de PaCO₂ de forma confiável. Está fortemente correlacionada com sintomas respiratórios noturnos e é altamente preditiva de boa adesão ao tratamento (VNI). Além disso, breve capnografia supina de vigília pode ser útil como uma ferramenta de triagem para hipoventilação noturna. A detecção precoce e a correção da hipoventilação são importantes em pacientes com ELA, pois podem retardar a progressão da doença e melhorar a função cognitiva e a qualidade de vida (KIM et al., 2011).

A polissonografia não é rotineiramente realizada, embora possa revelar causas de má qualidade do sono não detectadas pela oximetria noturna isoladamente (LO COCO et al., 2012). A polissonografia desempenha um papel importante para diferenciar tipos de distúrbios respiratórios do sono e também para identificar distúrbios respiratórios do sono desencadeados pela VNI e otimizar configurações de ventilação (ABOUSSOUAN, 2015).

A perda de células no centro respiratório e a disfunção de músculos bulbares e diafragmáticos podem aumentar o risco de distúrbios respiratórios do sono na ELA. A paralisia bulbar progressiva com prejuízo especificamente do nervo glossofaríngeo, nervo vago e nervo hipoglosso, tornam o controle palatal fraco e a língua protrusa. Como resultado, há aumento do risco para apnéia obstrutiva do sono (AOS). A eficiência do sono é reduzida e os pacientes têm pior capacidade funcional, conforme medido pelo Índice de Avaliação de Escala Funcional ALS e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, pior EDS medido pela Epworth Sleepiness Scale e maior depressão no Inventário de Depressão de Beck. Quando a doença progride, eles podem perder seu ritmo circadiano e têm maior fragmentação do estágio N3. Ainda não está claro se a VNI melhora a qualidade do sono, a eficiência do sono e a arquitetura do sono em pacientes com ELA (WON; KRYGER, 2014).

A análise de gases sanguíneos arteriais também pode ser de ajuda na avaliação desses pacientes, especialmente naqueles com comprometimento bulbar grave, uma vez que pode revelar hipercapnia em repouso ($\text{PaCO}_2 > 6.5 \text{ kPa}$) e / ou hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$). No entanto, estes são geralmente sinais muito tardios de insuficiência respiratória na ELA (LO COCO et al., 2012).

Publicações sugerem que o início da fraqueza muscular respiratória é silencioso e o grau de comprometimento é geralmente subestimado com base apenas nos sintomas. O monitoramento regular da função respiratória e dos sintomas a cada 2-3 meses aumenta a possibilidade de identificar a necessidade da VNI e melhorar a sobrevida, ao mesmo tempo que reduz a indicação da ventilação de emergência, incluindo a realização de traqueostomia. Em pacientes sem grave comprometimento bulbar, a capacidade vital sentada é um teste funcional simples e prontamente disponível. A capacidade vital supina é um melhor índice de função diafragmática. A pressão inspiratória nasal e a pressão inspiratória máxima são mais sensíveis

ao comprometimento precoce e melhores preditores de hipercapnia e sobrevida. Em pacientes com grave comprometimento bulbar, os testes de função respiratória são ineficazes, devendo ser valorizado as medidas de troca gasosa, como saturação de oxigênio, dióxido de carbono transcutâneo e gasometria arterial (BOURKE; STEER, 2016).

2.7 Ventilação mecânica não invasiva.

A aplicação da assistência ventilatória na ELA, com maior frequência não invasiva, levou nos últimos quinze anos a uma revolução na assistência respiratória desses pacientes, com impacto significativo na história natural da doença. De fato, a VNI demonstrou aliviar os sintomas respiratórios, aumentar significativamente a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida e as funções cognitivas na maioria dos pacientes. Atualmente, a VNI, geralmente através de máscara nasal ou oronasal com máquinas Bi-level Positive Airway Pressure (BiPAP), é o tratamento mais eficaz. Estudos demonstraram uma sobrevida média de 10 a 15 meses naqueles que foram capazes de tolerar a VNI por mais de 4 horas/noite (SIMONDS, 2016). Também foi apontado que o tratamento com VNI pode retardar a taxa de comprometimento respiratório (LO COCO et al., 2012). Nos pacientes com grave comprometimento bulbar, os sintomas relacionados ao sono melhoram após instituição da VNI, mas é improvável que ofereça um grande benefício na sobrevida (BOURKE; STEER, 2016, VRIJSEN et al., 2015).

Mecanismos de ação da VNI sobre sintomas e trocas gasosas podem incluir: repouso dos músculos respiratórios, adaptação dos receptores centrais de CO₂, melhora da mecânica respiratória, aumento da complacência pulmonar e resolução de segmentos atelectásicos (VRIJSEN et al., 2015).

De acordo com as diretrizes recentemente publicadas, todos os pacientes com ELA poderiam se beneficiar da terapia com VNI, e um

teste com este aparelho nunca deve ser desencorajado, embora o envolvimento bulbar marcado possa estar associado com tolerância reduzida e talvez sobrevida. O risco aumentado de aspiração em pacientes com início bulbar e redução de clearance de secreções ou obstruções, como aqueles relacionados à função anormal das cordas vocais, devem ser considerados (LO COCO et al., 2012).

Deve ser ofertado cuidados especializados para adaptação e conformidade durante as primeiras semanas de uso de VNI, uma vez que este pode ser um passo crucial na determinação da eficácia do tratamento. Os fatores conhecidos que predizem a sobrevivência após VNI incluem idade avançada, acúmulo de secreções em via aérea e menor índice de massa corporal (LO COCO et al., 2012).

A baixa adesão à VNI tem sido relacionada à disfunção frontotemporal e ao envolvimento bulbar severo, enquanto a adesão ao tratamento foi associada com idade jovem, função preservada de membro superior, sintomas de ortopnéia e dispnéia, uso de gastrostomia endoscópica percutânea (GTT), dispositivos de comunicação e riluzol. A hipercapnia noturna também foi recentemente indicada como preditor de boa adesão à VNI (LO COCO et al., 2012). Uma análise dos preditores de tolerância à VNI (onde a tolerância foi definida como maior que 4 horas de uso de VNI / noite), mostrou que pacientes com ELA de início em membros tinham maior adesão em comparação com aqueles de início bulbar (SIMONDS, 2016).

A suplementação de oxigênio deve ser evitada, a menos que seja fornecida com ventilação mecânica ou para tratar a dispneia com intuito paliativo, monitorando periodicamente os níveis de CO₂. De fato, a terapia com oxigênio pode reduzir o esforço respiratório, particularmente durante o sono, e tem sido associada à retenção de CO₂ e um desfecho menos favorável do que a ventilação (LO COCO et al., 2012, BOURKE; STEER, 2016).

Atualmente, as diretrizes aceitas mundialmente propõem o início da VNI na presença de sintomas respiratórios e / ou evidências de fraqueza dos músculos respiratórios ($CVF \leq 80\%$ do predito ou $SNIP \leq 40$ cmH₂O), evidência de dessaturação noturna significativa na oximetria noturna ($< 90\%$ por $> 5\%$ do tempo adormecido) ou uma PaCO₂ arterial matinal $> 48,8$ mmHg (LO COCO *et al.*, 2012; SIMONDS, 2016). Outros critérios também utilizados são CVF inferior a 50% do previsto independente de sintomas e PIM menor que -60 cm de H₂O (BENDIT; BOITANO, 2013). A presença de um único critério é suficiente para indicação da VNI domiciliar.

Existe um consenso de que a VNI deve ser iniciada na presença de sintomas respiratórios em pacientes com ELA. No entanto, ainda não há recomendações claras sobre quando iniciar a VNI em pacientes com ELA assintomáticos com testes respiratórios anormais. A decisão deve considerar a vontade e o conforto dos pacientes, os benefícios na qualidade de vida e sobrevivência, o apoio aos profissionais de saúde, aos cuidadores e os custos da VNI (VRIJSEN *et al.*, 2015).

2.8 Fisioterapia e manejo de secreções respiratórias – envolvimento da musculatura expiratória.

A fisioterapia é de suma importância no tratamento da ELA, em particular no manejo das secreções respiratórias. Durante o curso da doença, a fraqueza muscular inspiratória e expiratória progressiva e a disfunção da musculatura bulbar resultam em reflexo de tosse ineficaz. A tosse, uma parte importante da defesa das vias aéreas que ajuda na remoção de secreções, consiste em três componentes: uma fase inspiratória, uma fase compressiva com fechamento glótico e uma fase expulsiva resultante da abertura glótica repentina. Pacientes com ELA podem desenvolver comprometimento de qualquer uma dessas três fases e, como resultado, a depuração das secreções respiratórias pode tornar-se problemática, levando a complicações pulmonares adicionais (LO COCO *et al.*, 2012).

A eficácia da depuração de secreções depende em grande parte da magnitude do pico de fluxo da tosse (PFT), que pode ser medida usando um medidor de pico de fluxo padrão adaptado a uma máscara facial. Um PFT de <160 L/min foi sugerido como indicativo de tosse ineficaz. No entanto, uma vez que o PFT diminui durante as infecções do trato respiratório, a presença de um PFT <270 L/min, particularmente na presença de disfunção bulbar, está associada a risco de complicações pulmonares. Neste momento deve-se implementar técnicas de tosse assistida. Além disso, PFT acima de 337L/min está associado com sobrevida maior que 18 meses (LO COCO et al., 2012).

Entre os auxílios expiratórios não invasivos, técnicas de tosse assistida manualmente, associada à compressão torácica anterior, demonstraram ser efetivas para facilitar a eliminação das secreções das vias aéreas em pacientes com doenças neuromusculares (LO COCO et al., 2012).

O cough-assist é um dispositivo que ajuda os pacientes a limpar as secreções brônquicas e foi proposto como complemento para a tosse manualmente assistida na prevenção da morbidade pulmonar nestes pacientes. Consiste em um compressor axial de dois estágios que fornece pressão positiva (que provoca uma insuflação profunda), gerando assim uma inspiração e posteriormente expiração forçada, em que são geradas altas taxas de fluxo expiratório e um alto gradiente de pressão expiratório entre a boca e os alvéolos. Geralmente é aplicado através de uma máscara facial. Tal dispositivo pode ajudar na adaptação à VNI, atrasando a necessidade de traqueostomia. Entretanto, parece ser ineficaz em pacientes com disfunção bulbar severa, uma vez que durante o ciclo de exsuflação pode produzir um colapso dinâmico, total ou parcial da via aérea superior (LO COCO et al., 2012).

A oscilação da parede torácica de alta frequência (HFCWO), outra técnica de remoção de secreções de via aérea, foi recentemente avaliada. É uma técnica que através da geração de fluxo elevado nas pequenas vias aéreas, é utilizada para mobilizar secreções das vias aéreas distais para as vias aéreas maiores, de onde elas podem ser mais facilmente removidas. Lange et al. (2006) relataram que HFCWO é bem tolerado, considerado útil pela maioria dos pacientes e diminui a dispnéia, sugerindo que a intervenção foi útil na depuração das secreções das vias aéreas em pacientes com ELA. Outro estudo, realizado por Chaisson et al. (2006), no entanto, não demonstrou qualquer benefício na perda de função pulmonar ou mortalidade em 9 pacientes com ELA (LO COCO et al., 2012).

A fisioterapia respiratória também inclui treinamento muscular inspiratório, que pode potencialmente fortalecer os músculos inspiratórios e diminuir o declínio da função respiratória em pacientes com ELA (LO COCO et al., 2012). Recrutamento do volume pulmonar e depuração da expectoração devem ser introduzidos quando o pico de fluxo da tosse for <270 l / min e usado regularmente quando <160 l / min. O empilhamento respiratório, normalmente auxiliado pelo uso de balão ressuscitador e máscara, é uma opção eficaz e de primeira linha. O dispositivo mecânico de assistência à tosse deve ser considerado em pacientes que o empilhamento aéreo assistido é ineficaz ou durante infecções do trato respiratório inferior (BOURKE; STEER, 2016, SIMONDS, 2016).

Além da adequada depuração de secreções, deve ser dada especial atenção à prevenção da aspiração e ao desenvolvimento de pneumonia. A este respeito, é de fundamental importância a redução da quantidade de secreções salivares através do uso de vários medicamentos (como amitriptilina, agentes anticolinérgicos e injeções de toxina botulínica), dispensando tempo suficiente para ensinar técnica adequada de deglutição e manutenção da hidratação. Também é útil fornecer um dispositivo de sucção mecânica portátil (LO COCO et

al., 2012). A irradiação das glândulas salivares pode ser considerada como opção de tratamento para pacientes selecionados com ELA e salivação excessiva (SLADE; STANIC, 2015).

Em relação à disfagia (risco de pneumonia broncoaspirativa), a realização de gastrostomia endoscópica deve ser a opção de eleição, especialmente quando a função respiratória não está muito comprometida. A orientação para cessação do tabagismo deve ser oferecida aos fumantes atuais. A imunização contra a gripe e anti-pneumocócica deve ser encorajada durante a progressão da doença. Em caso de pneumonia aguda, adequação e duração do tratamento, doses e intervalos de administração adequados e redução do atraso no tratamento antibiótico inicial são questões importantes (LO COCO et al., 2012).

2.9 Marcapasso transdiafragmático.

Foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, controlado, triplo-cego em pacientes com ELA provável ou definitiva em 12 centros de ELA na França. O principal critério de inclusão foi o envolvimento respiratório moderado (capacidade vital forçada entre 60 e 80% do previsto). Todos os pacientes (n=74) foram operados por laparoscopia e receberam estimuladores frênicos, sendo o desfecho primário a sobrevida livre de ventilação não invasiva. Aumento de mortalidade (morte por qualquer causa) foi observada no grupo de estimulação ativa. A sobrevida livre de ventilação não invasiva mediana foi de 6 meses. Eventos adversos sérios (principalmente pneumotórax, insuficiência respiratória aguda e tromboembolismo venoso) foram frequentes. Diante destes resultados, o estudo concluiu que a estimulação precoce do diafragma em pacientes com ELA e envolvimento respiratório incipiente não atrasou a ventilação não invasiva e esteve associada à diminuição da sobrevida (BERMEJO et al., 2016).

A estimulação diafragmática está associada a um risco aumentado de morte (BOURKE; STEER, 2016).

Diante do exposto, não há indicação de marcapasso transdiafragmático nesses pacientes.

2.10 Ventilação mecânica invasiva.

Inicialmente a VNI é utilizada no período noturno para aliviar os sintomas de hipoventilação noturna, embora, com a piora da função respiratória os pacientes tendem a necessitar de suporte ventilatório no período diurno e, eventualmente, um suporte contínuo. Quando todo o suporte respiratório se esgota, não conseguindo manter uma saturação adequada de oxigênio no sangue, a única intervenção que permite a sobrevivência desses pacientes é a ventilação mecânica invasiva através de traqueostomia. Segundo Bach (2004), a falha no tratamento parece não depender da função muscular pulmonar ou respiratória, mas da disfunção bulbar. Após a instituição da ventilação invasiva, os pacientes podem sobreviver por muitos anos, sendo as infecções do trato respiratório a causa mais frequente de morte. O tempo médio de sobrevivência geralmente varia de 2 a 4 anos (LO COCO et al., 2012). O apoio domiciliar oferece qualidade de vida satisfatória para a maioria dos pacientes, mas a carga para os cuidadores pode ser substancial (BOURKE; STEER, 2016).

A curso da doença e a necessidade de traqueostomia devem ser discutidas de forma antecipada com o paciente e familiares. Essas preferências também devem ser revisadas periodicamente durante o curso da doença. Idealmente, a intubação de emergência e a traqueostomia devem ser evitadas (VRIJSEN et al., 2015). O tratamento sintomático da dispneia grave inclui o uso de opióides isoladamente (morfina) ou em combinação com benzodiazepínicos (como lorazepam, diazepam ou midazolam), se houver ansiedade significativa (LO COCO et al., 2012).

2.11 Tratamento medicamentoso.

Nenhuma terapia oferece um benefício clínico substancial para pacientes com ELA. As drogas riluzol e edaravone (liberado para uso no Japão e EUA, até o momento), proporcionam uma melhora limitada na sobrevida. O Riluzol atua suprimindo o disparo excessivo de neurônios motores e o edaravone pela supressão do estresse oxidativo. Numerosos outros compostos que foram investigados não se mostraram eficazes (BROWN; AL-CHALABI, 2017). O riluzol (medicação disponível no Brasil) demonstrou prolongar a sobrevida e / ou o tempo para a traqueostomia. Recomenda-se a administração de riluzol (100 mg / dia) o mais cedo possível após o diagnóstico de ELA (MATHIS et al, 2016).

À medida que o conhecimento da patobiologia da ELA avança, os pesquisadores estão se concentrando em conceitos que não haviam sido examinados anteriormente e novos modelos animais estão sendo desenvolvidos para fornecer possibilidades futuras inovadoras para a descoberta de drogas. Nesse sentido, é relevante o conhecimento recentemente adquirido em relação à proteína de ligação ao TAR-DNA nuclear 43 (TDP-43) e seu papel fundamental na patologia da ELA. Diferentes modelos animais têm sido desenvolvidos, considerando várias estratégias para regular esta proteína. A diferenciação de células-tronco pluripotentes em neurônios motores constitui alternativa a ser considerada. Novas metodologias, como os reguladores finos de redes genéticas Micro RNAs ou miRNAs começam a emergir como uma estratégia de medicina personalizada (MARTINEZ et al., 2017).

A expectativa despertada no masitinibe e no edaravone é digna de menção. Ambos os compostos são neuroprotetores e podem ter um profundo impacto na progressão da doença. Além disso, a fase clínica I, recentemente iniciada para a pequena molécula que visa o DLK, abre novos caminhos para o desenvolvimento de medicamentos específicos para a ELA. Todos esses fatores, além de novos critérios para projetos

de estudos clínicos, nos levam a acreditar que pesquisas futuras encontrarão a melhor abordagem para prevenir ou reverter o déficit neurológico na ELA e prolongar as taxas de sobrevivência nessa condição debilitante e fatal (MARTINEZ et al., 2017).

A dor é um sintoma amplamente negligenciado em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, embora seja relatado pela maioria. Ocorre em todas as fases da doença e está correlacionada com deterioração na qualidade de vida e aumento da prevalência de depressão. Nos estágios avançados da doença, a dor pode ser grave o suficiente para exigir o aumento do uso de drogas sedativas e analgésicas, e está entre os eventos que predizem deterioração clínica e morte. Dada a natureza multifatorial da dor nessa patologia, diferentes tratamentos têm sido sugeridos, variando de antiinflamatórios não esteroidais, drogas para dor neuropática, opioides e canabinóides, até estratégias de fisioterapia e dispositivos de prevenção (CHIÒ; MORA; LAURIA, 2016).

Em resumo, o principal suporte dos pacientes com ELA é a intervenção antecipada para gerir sintomas, incluindo o uso de alimentação nasogástrica, prevenção de aspiração (controle de secreções salivares e uso de dispositivos de assistência para a tosse), suporte ventilatório através de pressão positiva em via aérea, tratamento da sialorréia, fadiga, dor e distúrbios psiquiátricos / cognitivos (BROWN; AL-CHALABI, 2017, MATHIS et al, 2016).

O tratamento de pacientes com ELA deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar experiente, incluindo cuidados paliativos e gerenciamento de fim de vida (MATHIS et al, 2016).

2.12 Antecipação de cuidados de vida.

A maioria dos profissionais de saúde é treinada para promover e manter a vida e muitas vezes tem dificuldade em lidar com o rápido declínio e a morte de pessoas com doenças terminais, como a esclerose lateral amiotrófica. Por outro lado, os dados sugerem que a discussão precoce e aberta dos problemas de final de vida com pacientes e familiares permite tempo para reflexão e planejamento, podendo evitar a introdução de intervenções ou procedimentos indesejados, fornecer tranquilidade e aliviar o medo (CONNOLLY; GALVIN; HARDIMAN, 2015).

As perspectivas dos pacientes em relação às intervenções em fim de vida e ao uso de tecnologias podem diferir daquelas dos profissionais de saúde envolvidos em seus cuidados, e os profissionais de saúde devem reconhecer isso e respeitar a autonomia do paciente. As diretrizes de cuidado antecipado devem preservar a autonomia, mas sua validade e uso legais variam entre os países. O manejo clínico do fim da vida deve objetivar a maximização da qualidade de vida tanto do paciente quanto do cuidador e, quando possível, incorporar o tratamento paliativo adequado de sofrimento físico, psicossocial e existencial angustiante (CONNOLLY; GALVIN; HARDIMAN, 2015).

A formação de profissionais de saúde deve incluir o desenvolvimento de habilidades de comunicação que ajudem a gerenciar com sensibilidade a inevitabilidade da morte. A carga emocional para os profissionais de saúde que cuidam de pessoas com doença neurológica terminal deve ser reconhecida, com estrutura e procedimentos desenvolvidos para lidar com a compaixão, a fadiga e os desafios morais e éticos relacionados ao fornecimento de cuidados de final de vida (CONNOLLY; GALVIN; HARDIMAN, 2015). Atitudes do profissional de saúde ou a falta de conhecimento podem limitar os processos de antecipação dos cuidados de vida (MURRAY; BUTOW, 2016).

2.13 Impacto econômico.

A ELA está associada a uma carga econômica significativa, pois resulta em comprometimento progressivo das atividades da vida diária, incluindo caminhar, comer e falar. Os custos diretos e indiretos associados à ELA são substanciais. A doença tem um impacto econômico significativo em pacientes, famílias e sociedades em todo o mundo, com o maior custo total por paciente sendo medido nos EUA. O custo total por paciente é maior que outras doenças neurológicas, incluindo demência, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral. Os principais contribuintes para os custos diretos de saúde incluem medicamentos, hospitalização, atendimento ambulatorial, assistência médica e equipamentos (GLADMAN; ZINMAN,2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar os fatores relacionados ao óbito em pacientes com esclerose lateral amiotrófica utilizando ventilação não invasiva domiciliar.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar dados clínicos, funcionais e evolução cronológica da doença (início dos sintomas, diagnóstico, início da VNI, realização de traqueostomia e tempo até óbito).
 - Verificar características clínicas e funcionais no momento do diagnóstico, que possam ser utilizados como medida de sobrevida.
 - Determinar se a traqueostomia e tempo decorrido até a sua realização, estiveram associados com o óbito.
 - Verificar se a mortalidade é influenciada pelo tempo entre o início da doença e a instituição da VNI, e sua associação com a adesão à VNI.
-

4 MÉTODOS

4.1 Desenho e local do estudo

Estudo do tipo coorte retrospectiva, realizado por meio de revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica, que foram acompanhados entre maio de 2011 e novembro de 2017.

A pesquisa foi conduzida no Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), em setor especializado no atendimento de doenças neuromusculares, em Goiânia, Goiás.

4.2 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando a razão dos riscos (hazard ratio) relacionado ao óbito. Um estudo verificou que a prescrição de ventilação não invasiva de forma precoce reduziu mortalidade, demonstrando uma diferença nessa taxa entre os grupos com, ou sem indicação precoce de 17,7%, com hazard ratio de 0,43 (VITACCA et al., 2018). Considerando a hazard ratio de 0,43, α (bicaudal) = 0,05 e poder = 0,80 (HULLEY; CUMMINGS, 2007), seria necessária uma amostra de 49 indivíduos, em cada grupo estudado, totalizando no mínimo 98 indivíduos.

4.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás sob o protocolo 1.805.745/ 2016 (Anexo 1) e pelo Comitê de Ética da Instituição Coparticipante (Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo, Goiânia – GO), sob o protocolo 1.848.789/ 2016 (Anexo 2).

4.4 Seleção de pacientes, coleta de dados (Figura 1)

4.4.1 Seleção dos pacientes

Foram considerados elegíveis e realizada revisão de prontuários de indivíduos com diagnóstico de ELA definitivo ou provável, conforme definido pelos critérios revisados de El Escorial (STATLAND et al., 2015), com indicação para ventilação não invasiva domiciliar, clinicamente estáveis, submetidos a avaliação pneumológica entre maio de 2011 e novembro de 2017 no Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER).

Foram excluídos pacientes admitidos em insuficiência ventilatória avançada com necessidade de intubação orotraqueal e traqueostomia para manutenção da vida.

4.4.2 Coleta de dados

Os dados foram coletados e tabulados em dezembro de 2017 em um arquivo eletrônico (Microsoft Excel 2016) para posterior transferência para o banco de dados do pacote estatístico SPSS versão 23.

Foi utilizado instrumento padronizado para coleta de dados referentes a admissão no serviço (Apêndice 1), composto de itens relacionadas à idade, sexo, tabagismo, data do início dos sintomas, data do diagnóstico, data do início da VNI, presença de hipoventilação alveolar, acometimento bulbar, resultados de exames do momento da indicação da VNI domiciliar (PFT, ventilometria, espirometria, gasometria arterial e oximetria noturna), realização de traqueostomia e evolução para óbito. Em relação a adesão à VNI, foi considerada como boa/ satisfatória nos pacientes que após os três primeiros meses da indicação do tratamento estavam utilizando o bilevel por no mínimo 4h/dia em 85% dos dias (VRIJSEN et al., 2015). Tal avaliação estava

disponível em prontuários, através de leitura mensal do cartão de memória do Bilevel.

4.4.3 Anamnese e exame físico

O instrumento de coleta de dados foi desenvolvido especificamente para a pesquisa, de forma a conter os dados necessários para a caracterização clínica do paciente portador de ELA, a adesão ao tratamento (VNI) e evolução cronológica da doença.

O diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica constante em prontuários, foi realizado por médico neurologista, conforme critérios revisados de El Scorial (STATLAND et al., 2015). Os critérios utilizados para indicação de suporte ventilatório não invasivo domiciliar foram: capacidade vital forçada menor que 50% na posição sentada; capacidade vital forçada menor que 80% na posição sentada associada a sinais ou sintomas de hipoventilação alveolar; pressão inspiratória máxima menor que 40 cmH₂O; pressão inspiratória máxima menor que 65 cmH₂O (homens) e 55 cmH₂O (mulheres) associada a sinais ou sintomas de hipoventilação alveolar; queda da pressão inspiratória máxima maior que 10 cmH₂O no período de 03 meses; saturação periférica de oxigênio menor que 88% por pelo menos 05 minutos consecutivos durante o sono (NICE, 2016). Em todos os prontuários selecionados havia pelo menos 1 desses critérios.

Foi considerado como hipoventilação alveolar indivíduo com pelo menos um dos seguintes sintomas anotados no prontuário: dispneia aos esforços, despertar noturno devido à taquicardia e taquipnéia, cefaléia matinal, sonolência diurna excessiva, sono irreparável e fragmentação do sono por dispneia (BACH, 2004).

Foram avaliados os dados relacionados à presença de sintomas bulbares no momento da indicação da VNI (acúmulo de secreções em cavidade oral, sialorréia, disfagia e dislalia). O comprometimento

bulbar manifesta-se normalmente como uma disartria (espástica) ou disfagia para líquidos, refletindo-se no exame físico inicialmente por fasciculações e atrofia de língua (XEREZ, 2008).

Todos os indivíduos foram categorizados em relação ao tabagismo como: tabagistas aqueles com história de carga tabágica de pelo menos 10 maços/ano (OCA et al., 2016) e não tabagistas os indivíduos que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros ou 5 maços no passado (CDC, 1994).

A estabilidade clínica foi definida como a ausência de insuficiência ventilatória grave (rebaixamento do nível de consciência; instabilidade hemodinâmica; falência da VNI; excesso de secreções em vias aéreas superiores com impossibilidade para remoção; parada cardiorrespiratória iminente; respiração agônica) com necessidade de intubação de emergência para manutenção da vida (BARBAS et al., 2013, BTS, 2016).

4.4.4 Espirometria

Todas as espirometrias foram realizadas no laboratório de função pulmonar do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo por técnico treinado, com emprego de critérios estabelecidos pela SBPT (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia) e ATS (American Thoracic Society) quanto a padronização do procedimento de realização das manobras, a aceitabilidade e reprodutibilidade das curvas, com espirômetro NDD Medizintechnik.

No laboratório de função pulmonar é padronizada a avaliação da capacidade vital forçada (CVF) nas posições sentada e decúbito dorsal, nos pacientes que apresentam capacidade cognitiva e ausência de comprometimento bulbar grave. A pequena quantidade de pacientes que conseguiu realizar espirometria em decúbito dorsal, impossibilitou a utilização deste dado no trabalho.

A espirometria constitui o volume eliminado de ar em manobras expiratória forçada desde a capacidade pulmonar total (CPT) até o volume residual (VR). Ela sempre é medida solicitando-se ao indivíduo que depois de inspirar até a CPT expire tão rápido e intensamente quanto possível no espirômetro. O número de tentativas sempre leva em conta que são necessárias 3 curvas aceitáveis e 2 reprodutíveis (dois maiores valores diferindo menos que 0.15L). O teste pode ser repetido qualquer número de vezes, porém se valores reprodutíveis não são obtidos após 8 tentativas, ele é suspenso.

4.4.5 Pico de fluxo da tosse

No Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), a medida do PFT é realizada por fisioterapeutas, com peak flow Assex. Utilizando-se um bocal descartável acoplado a um medidor de fluxo máximo, o paciente faz um esforço expiratório máximo (EEM) após inspiração profunda. São coletadas 03 medidas, e considerado o maior valor entre elas. É considerado eficaz quando maior que 360 L/min, fraco entre 360 e 270 L/min, muito fraco entre 270 e 160 L/min e ineficaz quando < 160 L/min (BACH, 2004).

Todos os pacientes em acompanhamento no Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), após avaliação pneumológica, são encaminhados para realização de espirometria, PFT, PFE e oximetria noturna, como rotina do serviço.

4.4.6 Oximetria noturna.

A oximetria noturna é realizada com aparelho MD portátil UT 100. Em dia agendado, o paciente comparece ao CRER para instruções sobre funcionamento do aparelho e sua fixação em dedo indicador, imediatamente antes de iniciar o período de sono. No dia subsequente ao exame, o paciente retorna ao CRER para devolução do aparelho e leitura dos dados do oxímetro. Foi considerado como hipoxemia noturna a presença de saturação menor ou igual a 95% em mais que

50% da noite de sono e/ou saturação menor ou igual a 88% por 5 minutos consecutivos (BACH, 2004).

4.4.7 Gasometria arterial.

Gasometria arterial coletada ao despertar é solicitada de rotina para todos os pacientes, entretanto devido à indisponibilidade do exame para pacientes ambulatoriais do CRER, somente 63 pacientes (43,8%) dos incluídos no estudo possuíam os dados de gases sanguíneos (realizado em ambiente externo).

4.5 Análise dos dados

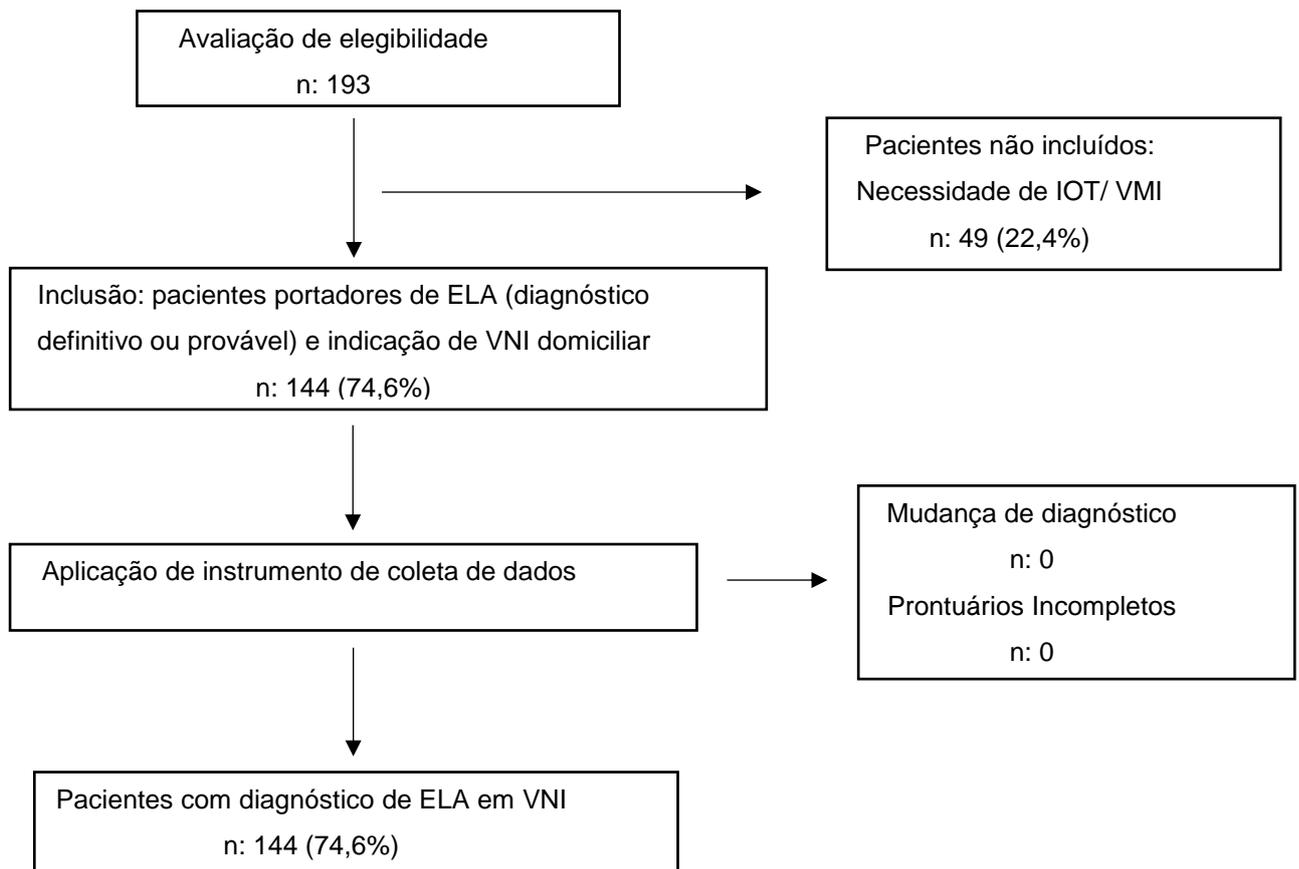
4.5.1 Análise estatística

Os dados foram analisados com pacote estatístico SPSS versão 23, atribuindo-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As variáveis foram descritas utilizando-se frequência absoluta, proporção, mediana e intervalo interquartil (IQR, p25-p75) pois não apresentaram distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das medianas entre os grupos que apresentaram ou não óbito enquanto as variáveis categóricas foram analisadas por meio de Teste Qui quadrado. Foi calculada a Odds ratio não ajustada da associação entre a ocorrência de óbito e cada variável estudada com intervalo de confiança de 95%. Todas as possíveis variáveis preditivas foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre o desfecho (óbito: sim/não) e cada variável independente enquanto fez-se controle de covariáveis incluídas no modelo. Não foram utilizados os dados da gasometria arterial na análise multivariada pois eles estavam disponíveis em somente 43,8% dos pacientes. O impacto da adesão a VNI com a sobrevivência dos pacientes foi avaliado pelo método de Kaplan-Meier.

5 RESULTADOS

Dos 193 prontuários de pacientes avaliados no estudo, 49 (22,4%) não foram incluídos por apresentar insuficiência ventilatória avançada no momento da admissão, com necessidade de ventilação mecânica invasiva. Foram incluídos 144 pacientes (74,6%) com diagnóstico de ELA e indicação de VNI domiciliar (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do estudo



A população de estudo compreendeu pacientes com mediana de idade de 58,2 anos, predominando o gênero masculino e não tabagistas (Tabela 1).

A mediana de tempo entre o início dos sintomas e dispensação da VNI foi de 23 meses e entre VNI e óbito 11,5 meses (Tabela 2). Houve predominância de pacientes com sintomas de hipoventilação alveolar e sintomas bulbares, com pico de fluxo de tosse muito baixo (entre 270 e 160 L/min), incapacidade para realização de espirometria, presença de hipoxemia noturna e ausência de hipercapnia diurna (entre aqueles que realizaram gasometria arterial). 54,9% da amostra demonstrou baixa adesão à VNI após os 3 primeiros meses de adaptação (Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização da amostra

Demográfico e hábito de vida	Média ± DP	Min. - Máx.
Idade (anos)	58,17 ± 13,09	22,0 - 86,0
	n	%
Faixa etária		
≤ 59 anos	77	53,5
≥ 60 anos	67	46,5
Sexo		
Feminino	71	49,3
Masculino	73	50,7
Tabagismo		
Não tabagista	108	75,0
> 10 maços/ano	32	22,2
Dado não disponível	4	2,8

DP = desvio padrão

Tabela 2. Caracterização dos sintomas, função pulmonar e tempo até diagnóstico, tratamento e óbito.

Sintomas, função pulmonar e atraso ao diagnóstico	Mediana	Média ± DP	Min. - Máx.
Tempo início sintomas ao diagnóstico (meses)	12,00	17,03 ± 16,63	0,00 - 84,00
Tempo início dos sintomas até VNI (meses)	23,00	35,27 ± 38,68	4,00 - 389,00
Tempo entre diagnóstico e VNI (meses)	9,00	16,60 ± 26,29	1,00 - 201,00
Tempo até Óbito (meses)	11,50	17,05 ± 15,81	0,00 - 80,00
Tempo até a TQT (meses)	9,00	11,02 ± 9,93	0,00 - 50,00
Adesão à VNI			
Não		79	54,9
Sim		65	45,1
Sintomas bulbares			
Não		33	22,9
Sim		111	77,1
Sintomas de Hipoventilação Alveolar			
Não		36	25,0
Sim		108	75,0
PFT			
Muito fraca		49	34,0
Fraca		19	13,2
Ineficaz		32	22,2
Eficaz		14	9,7
Incapacidade		30	20,8
CVF sentado			
< 50%		26	18,1
50 a 80%		38	26,4
> 80%		2	1,4
Incapacidade		78	54,2
Hipoxemia noturna			
Não		22	15,3
Sim		90	62,5
Não realizado		32	22,2
Hipercapnia diurna			
Não		54	37,5
Sim		9	6,3
Não realizado		81	56,3

DP = desvio padrão

A prevalência do óbito na população estudada foi de 56,9%. Em relação ao perfil dos pacientes estudados, o óbito foi mais alto entre aqueles com idade ≥ 60 anos ($p=0,003$). Tal associação não foi demonstrada na avaliação de gênero ou hábito tabágico (Tabela 3).

A análise dos resultados de exames, demonstrou que a presença de hipercapnia diurna esteve significativamente associada com a mortalidade ($p=0,01$), assim como a incapacidade para realização de espirometria ($p=0,03$). No entanto, tal associação não foi demonstrada em pacientes com hipoxemia noturna ou com pico de fluxo de tosse reduzido (Tabela 3).

A regressão logística univariada demonstrou associação com óbito: idade ≥ 60 anos (Odds Ratio 2,82; IC 95% 1,42-5,62; $p<0,001$); incapacidade de realizar espirometria (Odds Ratio 2,40; IC 95% 1,22-4,72; $p=0,01$) e hipercapnia diurna (Odds Ratio 10,78; IC 95% 1,26-92,4; $p=0,03$). O ajuste pela análise multivariada demonstrou que idade ≥ 60 anos e incapacidade de realizar espirometria são preditores independentes do óbito, Odds Ratio 2,76; IC 95% 1,37-5,58; $p<0,001$ e Odds Ratio 2,34; IC 95% 1,17-4,70; $p<0,02$, respectivamente. A hipercapnia diurna não foi utilizada para análise multivariada pois estava disponível para apenas 43,8% dos indivíduos.

A avaliação do tempo entre o início dos sintomas até a instituição da VNI demonstrou ser um fator significativo se o óbito irá ou não ocorrer ($p<0,007$). O tempo entre a instituição da VNI e a TQT também demonstrou associação significativa ($p=0,03$) com a mortalidade (Tabela 3). A indicação em menor tempo da VNI e TQT estiveram associadas com maior risco de óbito.

Tabela 3. Caracterização da amostra relacionada ao óbito.

Perfil demográfico e hábitos de vida	Total 144	Óbito		P
		Não 62 (43,1)	Sim 82 (56,9)	
Tempo (em meses)				
Início sintomas da doença ao diagnóstico de ELA	12,0 (8,5 - 35,0)	15,0 (8,0 - 36,0)	11,0 (5,5 - 12,5)	0,05
Início dos sintomas da doença até VNI	23,0 (2,5 - 11,0)	29,0 (17,5 - 66,5)	20,0 (8,5 - 35,0)	0,007*
Diagnóstico e VNI	9,0 (7,5 - 27,0)	10,0 (7,0 - 17,5)	8,0 (2,5 - 11,0)	0,09
Uso da VNI até TQT	9,0 (2,5 - 15,5)	13,0 (8,0 - 18,0)	6,5 (2,5 - 15,5)	0,03*
Uso da VNI até Óbito	---	---	11,5 (7,5 - 27,0)	---
Gênero Masculino	73 (50,7)	32 (51,6)	41 (50,0)	0,84
Faixa etária				
≤ 59 anos	77 (53,5)	42 (67,7)	35 (42,7)	0,003*
≥ 60 anos	67 (46,5)	20 (32,3)	47 (57,3)	
Tabagismo				
Ex-tabagista	32 (22,2)	11 (17,7)	21 (25,6)	0,26
Não tabagista	112 (77,8)	51 (82,3)	61 (74,4)	
Adesão à VNI				
Não	79 (54,9)	34 (54,8)	45 (54,9)	0,99
Sim	65 (45,1)	28 (45,2)	37 (45,1)	
Sintomas bulbares				
Não	33 (22,9)	16 (25,8)	17 (20,7)	0,47
Sim	111 (77,1)	46 (74,2)	65 (79,3)	
Sintomas hipoventilação				
Não	36 (25,0)	20 (32,3)	16 (19,5)	0,08
Sim	108 (75,0)	42 (67,7)	66 (80,5)	
PFT				
Eficaz	14 (9,7)	9 (14,5)	5 (6,1)	0,35
Fraca	19 (13,2)	9 (14,5)	10 (12,2)	
Ineficaz	32 (22,2)	15 (24,2)	17 (20,7)	
Muito fraca	49 (34,0)	19 (30,6)	30 (36,6)	
Incapacidade	30 (20,8)	10 (16,1)	20 (24,4)	
CVF sentado				
< 50%	26 (18,1)	15 (24,2)	11 (13,4)	0,03*
50 a 80%	38 (26,4)	19 (30,6)	19 (23,2)	
> 80%	2 (1,4)	2 (3,2)	0 (0,0)	
Incapacidade	78 (54,2)	26 (41,9)	52 (63,4)	
Hipoxemia noturna				
Não	22 (15,3)	11 (17,7)	11 (13,4)	0,15
Sim	90 (62,5)	42 (67,7)	48 (58,5)	
Não realizada	32 (22,2)	9 (14,5)	23 (28,0)	
Hipercapnia diurna				
Não	54 (85,7)	31 (96,9)	23 (74,2)	0,01*
Sim	9 (14,3)	1 (3,1)	8 (25,8)	

Os dados foram representados em mediana (p25 - p75) ou n (%). CVF: capacidade vital forçada; VNI: ventilação não invasiva; PFT: pico de fluxo de tosse; * p<0,05.

Também buscou-se avaliar a curva de sobrevida de pacientes com esclerose lateral amiotrófica em função da variável adesão à VNI. Para tal, foi realizado curva de Kaplan-Maier (K-M). Ambas as curvas se comportaram de forma semelhante, demonstrando que neste estudo a adesão à VNI não aumentou a sobrevida (Figura 2). Foi avaliado adicionalmente a curva de sobrevida em relação à realização de traqueostomia ($n = 33$), que de forma semelhante, não demonstrou aumentar sobrevida na população estudada (Figura 3).

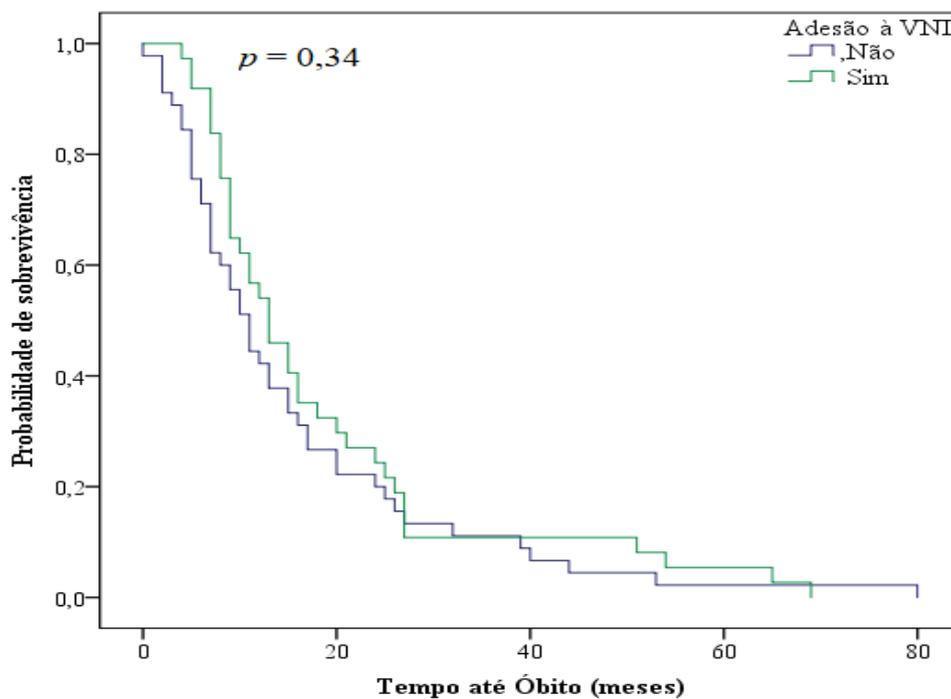


Figura 2. Curva de sobrevivência Kaplan-Meier: Tempo até o óbito em meses, em função da adesão à VNI, em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.

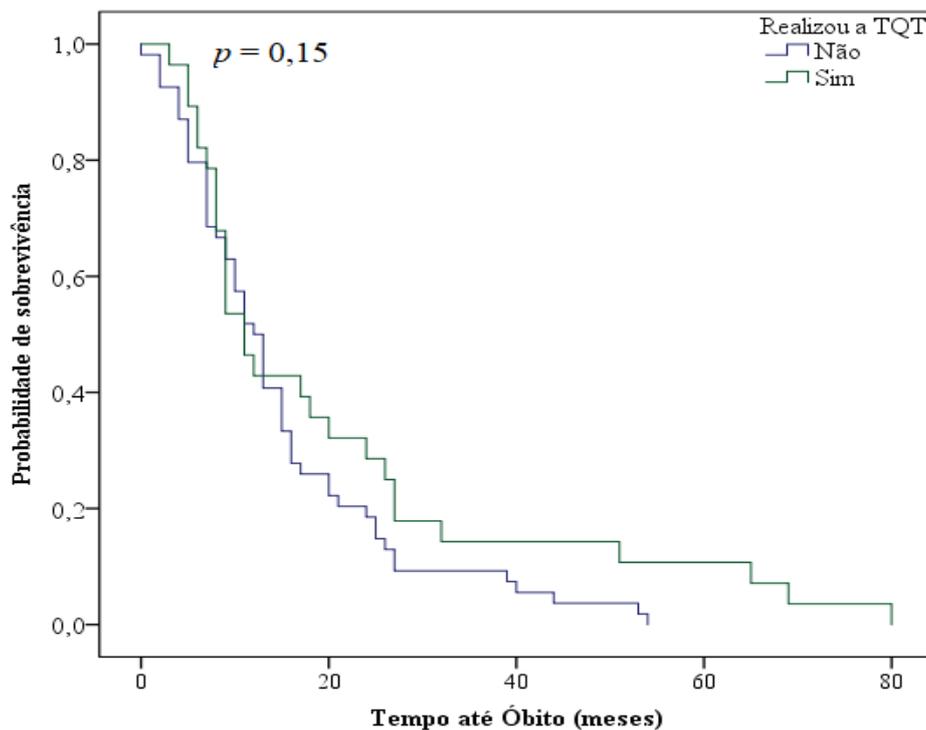


Figura 3. Curva de sobrevivência Kaplan-Meier: Tempo até o óbito em meses, em função da realização da TQT, em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.

6 DISCUSSÃO

Foi verificado que a prevalência de mortalidade durante os 5,5 anos estudados foi de 56,9%, sendo maior nos pacientes acima de 60 anos. A maioria dos estudos demonstra que a idade de início da doença influencia de forma importante as características clínicas, incluindo fenótipos e progressão até o estágio final, com diminuição do tempo de sobrevida correlacionado com o aumento da idade. O mecanismo subjacente ainda é desconhecido, embora se possa especular que subpopulações dos neurônios motores podem ser diferencialmente vulneráveis ao processo de envelhecimento (CALVO et al., 2016).

Houve predominância de pacientes sintomáticos respiratórios, com comprometimento bulbar, incapacidade para realização de espirometria e com pico de fluxo de tosse muito baixa (entre 270 e 160 L/min). Este fato, provavelmente pode ser explicado pela admissão

tardia no centro de referência para doenças neuromusculares (mediana de 23 meses). 54,9% da amostra demonstrou baixa adesão à VNI após os 3 primeiros meses de adaptação. Tais características correspondem aos fatores já demonstrados em outros estudos, onde a presença de disfunção bulbar (77% da amostra) está correlacionada com baixa adesão à VNI (ABOUSSOUAN; CABODEVILA, 2013, VANDENBERGHE et al., 2013).

A análise dos resultados de exames, demonstrou que a presença de hipercapnia diurna esteve significativamente associada com a mortalidade ($p=0,01$). Esse dado suporta o conhecimento já estabelecido de que esse achado é um sinal tardio de insuficiência ventilatória na ELA (LO COCO et al., 2012).

A maioria dos pacientes (54,2%) não conseguiu realizar espirometria e este dado demonstrou associação com mortalidade. A CVF, isoladamente, é uma medida limitada na avaliação da indicação de ventilação não invasiva domiciliar em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Sua baixa sensibilidade tem sido atribuída ao envolvimento bulbar que ocorre na patologia, com redução da força bucal, somado ao envolvimento cognitivo (LO COCO et al., 2012).

A avaliação do tempo entre o início dos sintomas até a instituição da VNI demonstrou ser um fator significativo se o óbito irá ou não ocorrer, estando a indicação em menor tempo após avaliação inicial, associada com o óbito. Tal fato denota a gravidade dos pacientes selecionados. Indicadores prognósticos negativos previamente relatados na ELA incluem idade mais avançada de início, início bulbar da doença e atraso no diagnóstico (ELAMIN et al., 2015). A VNI não tem sido amplamente estudada como fator prognóstico, já que não oferecer VNI ao grupo de controle não é eticamente justificável (CHIO et al., 2009).

O tempo entre a instituição da VNI e a traqueostomia demonstrou associação significativa ($p=0,03$) com a mortalidade. Pacientes traqueostomizados em menor tempo, apresentaram maior risco de óbito. Esse achado pode ser explicado pela predominância de pacientes com sintomas bulbares, com incapacidade para realização de espirometria, baixa adesão à VNI, diagnóstico tardio e realização de traqueostomia em situações de urgência.

Um estudo retrospectivo foi conduzido por VITACCA e colaboradores (2018) em 194 pacientes com ELA, divididos em um grupo tardio com CVF $<80\%$ na prescrição de VNI ($n = 129$) e um grupo muito precoce com FVC $\geq 80\%$ na prescrição de VNI ($n = 65$). Dados funcionais clínicos e respiratórios e tempo livre para morte entre os grupos ao longo de um período de 3 anos de follow-up foram comparados. Aos 36 meses do diagnóstico, a mortalidade foi de 35% para o grupo com indicação precoce versus 52,7% para o com indicação tardia ($p=0,022$). As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier ajustadas para traqueostomia mostraram uma menor probabilidade de morte para o grupo de indicação precoce como um todo ($p=0,001$) e para o subgrupo não bulbar ($p=0,007$). A VNI precoce protegeu a sobrevida de todos os pacientes (OR 0,45) incluindo o subgrupo não bulbar (OR 0,43; $p=0,007$), enquanto a traqueostomia foi protetora para todos os pacientes (OR 0,27) incluindo subgrupo não bulbar (OR 0,26; $p=0,001$) e bulbar (OR 0,29; $p=0,013$).

As curvas de sobrevida de pacientes com esclerose lateral amiotrófica em função das variáveis adesão à VNI e realização de traqueostomia não demonstraram aumento da sobrevida na população estudada. Tais desfechos podem estar associados com o predomínio de pacientes com sintomas bulbares. O envolvimento bulbar moderado-grave no início da VNI é o principal fator prognóstico independente para a sobrevida em pacientes com ELA após VNI (GONZÁLEZ et al., 2013).

Um estudo do tipo Coorte recrutou através de uma clínica multidisciplinar especializada, pacientes com ELA. A VNI foi iniciada de acordo com as diretrizes atuais. Entre 1991 e 2011, 929 pacientes foram analisados. A sobrevida média livre de traqueostomia a partir do início dos sintomas foi de 28 meses em pacientes tratados com VNI, em comparação com 15 meses em não tratados. Nesse trabalho, a VNI aumentou sobrevida em 19 meses nos pacientes com a forma bulbar da doença, confirmando que a VNI melhora a sobrevida na ELA. A magnitude geral do benefício é de 13 meses e foi maior naqueles com ELA bulbar (BERLOWITZ et al., 2015). Esse estudo não considerou a adesão à VNI, com todos os pacientes encaminhados para implementação de VNI incluídos no grupo de tratamento, independente do uso real.

Grande parte dos pacientes do atual estudo (54,9%) foram considerados não aderentes à VNI, sendo o critério adesão definido pela utilização do bilevel por no mínimo 4h/dia em 85% dos dias, após 3 meses da dispensação do aparelho. Desta forma, foi realizado somente uma avaliação relacionada à adesão (aos 3 meses), não sendo considerados a adesão a longo prazo (9 meses e 15 meses) e também não avaliados os pacientes que inicialmente apresentaram boa adesão e que posteriormente reduziram sua utilização. Tais fatores podem estar relacionados ao não aumento da sobrevida relacionado ao critério adesão à VNI.

A ventilação mecânica com traqueostomia é realizada na ELA em pacientes com insuficiência respiratória ou quando a VNI não é mais eficaz. Uma coorte de pacientes com ELA avaliou as características clínicas e a sobrevida de pacientes traqueostomizados. Entre 2001 e 2010, 87 pacientes com ELA foram submetidos a TQT. Após a traqueostomia, a maioria dos pacientes foi acompanhada por entrevistas telefônicas. Uma análise completa de sobrevida foi realizada em 52 pacientes com TQT. Análise de Kaplan-Meier demonstrou que a traqueostomia aumentou a sobrevida (TQT, 47 meses vs NÃO TQT,

31 meses, $p=0,008$), com o maior efeito em pacientes com menos de 60 anos. Esse estudo concluiu que a sobrevida após TQT foi aumentada em pacientes com menos de 60 anos (SPATARO et al., 2012).

O atual trabalho possui algumas limitações. Por tratar-se de estudo observacional e retrospectivo, realizado através da coleta de dados em prontuários, a ausência de informações impossibilitou a exclusão de outras variáveis que poderiam interferir na mortalidade dessa população (desnutrição, comorbidades, pouco acesso a serviços de saúde, baixa escolaridade dos cuidadores, ausência de estrutura familiar). Tais variáveis extrínsecas podem ter mascarado os resultados encontrados. Pelo mesmo motivo, também não foi possível caracterizar a avaliação funcional da doença (ALSFRS - ALS Functional Rating Scale).

No entanto, como pontos fortes, foram avaliados 144 pacientes com uma doença neurodegenerativa, considerada rara, e por isso com tamanho amostral relevante. Os pacientes foram rigorosamente selecionados a partir do diagnóstico de ELA e posterior indicação de VNI, ambos realizados por médicos especialistas na área. A coleta de dados e sua análise também foi realizada de forma padronizada (validade interna). Por tratar-se de estudo de vida real, com intervenções viáveis para redução de mortalidade nesses pacientes, os resultados poderiam ser extrapolados e utilizados em pacientes semelhantes em um cenário diferente (validade externa).

7 CONCLUSÕES

A esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurodegenerativa que até o momento não possui tratamento curativo. O trabalho demonstrou que idade acima de 60 anos, incapacidade para realização da espirometria e a hipercapnia diurna são fatores significativos e independentes para a ocorrência do óbito em pacientes com ELA, em uso de VNI domiciliar. Esses dados confirmam outros relatos da literatura, demonstrando características clínicas e exames de função pulmonar que devem ser avaliados nessa população.

A amostra foi constituída de pacientes com diagnóstico tardio, apresentando sintomas de hipoventilação alveolar e bulbares, redução do PFT, incapacidade para realização de espirometria (envolvimento cognitivo e bulbar) e hipoxemia noturna. Tais características denotam a gravidade da doença na amostra estudada, o que se traduziu em dados que demonstraram aumento da mortalidade nos pacientes que necessitaram de VNI e traqueostomia em menor tempo.

À despeito da vasta literatura que aponta para aumento da sobrevida com a utilização da VNI, este trabalho não apresentou o desfecho esperado. As curvas de sobrevida relacionadas a adesão à VNI e à realização de traqueostomia não demonstraram aumento da sobrevida. O descanso da musculatura respiratória e o tempo livre da traqueostomia foram os maiores benefícios que pudemos observar com a utilização da VNI. O óbito foi inevitável independente de todo o suporte ventilatório dispensado, nos levando a questionar o real benefício da ventilação não invasiva, em termos de sobrevida.

Estudos prospectivos, com metodologia mais robusta, melhor caracterização dos pacientes e com análise de outras variáveis ligadas à mortalidade, são necessários para confirmar os achados desse trabalho.

8 REFERÊNCIAS

ABOUSSOUAN L. S. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 191, n. 9, p. 979–989, May, 2015.

ABOUSSOUAN L. S.; CABODEVILA E. M. Respiratory Support in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Respiratory Care**, v. 58, n. 9, p. 1555-1558, set., 2013.

ANDREWS J. A., MENG L., KULKE S. F. 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 Neurol.** 2017; v. 75, n. 1, p. 58-64, 2017.

BACH JR. The physiologic basis of aiding respiratory muscles. In: Bach JR. **Management of patients with neuromuscular disease.** Philadelphia, PA: Hanley Belfus; 2004. p.187-209.

BARBAS C. S., ÍSOLA A. M., FARIAS A. M.; CAVALCANTE A. B.; GAMA A. M.; DUARTE A. C., et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 26, n. 2, p. 89-121, 2014.

BEARD J. D., ENGEL L. S., RICHARDSON D. B., et al. Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology. **Environ Int.**, v. 91, p. 104-15, 2016.

BENDITT J. O.; BOITANO L. J. Pulmonary Issues in Patients with Chronic Neuromuscular Disease. **Am J Respir Crit Care Med.**, Vol 187, Iss. 10, p 1046–1055, May, 2013.

BERLOWITZ D.; HOWARD M. E.; FIORE JR. J. F.; HOORN S. V.; O'DONOGHUE F. J.; WESTLAKE J.; SMITH A.; BEER F.; MATHERS S.; TALMAN P. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p. 1–7, 2015.

BERMEJO-GONZALEZ J.; MORÉLOT-PANZINI C.; TANGUY M. L.; MEININGER V.; PRADAT P. F.; LENGLET T. et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a

randomised controlled triple-blind trial. **Lancet Neurol.**, v. 15, p. 1217–1227, 2016.

BOURKE S. C.; STEER J. Practical respiratory management in amyotrophic lateral sclerosis: evidence, controversies and recent advances. **Neurodegener. Dis. Manag.**, 2016.

BROWN R. H.; AL-CHALABI A. **N. Engl. J. Med.**, v. 377, p. 162-172, 2017.

CALVO A.; MOGLIA C.; LUNETTA C.; MARINOU K.; TICOZZI N.; FERRANTE G. D. et al. Factors predicting survival in ALS: a multicenter Italian study. **J Neurol.**, out., 2016.

CARUSO P.; ALBUQUERQUE A. L. P.; SANTANA P. V.; CARDENAS L. Z.; FERREIRA J. G.; PRINA E.; TREVIZAN P. F., PEREIRA M. C.; LAMONTI V.; PLETSCH R., MACCHIONE M. C.; CARVALHO C. R. R. – Métodos diagnósticos para avaliação da força muscular inspiratória e expiratória. **J. Bras. Pneumol.**, v. 41, p. 110-123, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION-CDC. Cigarette smoking among adults--United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v.43, n.19, p.342-346, 1994. Published erratum appears in: **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v.43, n.43, p.801-803, 1994.

CHIÒ A.; MORA G.; LAURIA G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet Neurol.**, 2016.

CHIÒ A., LOGROSCINO G., HARDIMAN O., SWINGLER R., MITCHELL D., BEGHI E., BRYAN G. Prognostic factors in ALS: A critical review. **Amyotroph Lateral Scler.**, v. 10, n. 5-6, p. 310–323, 2009.

CONNOLLY S.; GALVIN M.; HARDIMAN O. End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet Neurol.**, v. 14, p. 435–442, 2015.

DIETRICH-NETO F., CALLEGARO D., TOSTA E. D., SILVA H. A., FERRAZ M. E., LIMA J. M. B., OLIVEIRA A. S. B. Amyotrophic lateral sclerosis in Brasil National survey. **Arq. Neuropsiquiatria**, v. 58, p. 607-615, 2000.

ELAMIN M.; BEDE P.; MONTUSCHI A.; PENDER N.; CHIO A.; HARDIMAN O. Predicting prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a simple algorithm. **J Neurol.**, v. 262, p.1447–1454, 2015.

FGA S. P., LIMA J. M. B., ALVARENGA R. P. Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica - Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia. Discrepâncias e similaridades. Revisão sistemática da literatura. **Rev Bras Neurol**, v. 45, n. 2, p. 5-10, 2009.

GLADMAN M.; ZINMAN L. The economic impact of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 15, n. 3, p. 439-450, 2015.

GONZALEZ J.; MORELOT C.; ARNOL N. et al. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. **Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.**, v 14, p. 373–379, 2013.

GORDON P. H. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. **Aging and Disease**, v 4, p. 295–310, 2013.

GRUIS, K. L.; CHERNEW, M. E.; BROWN, D. L. The cost-effectiveness of early noninvasive ventilation for ALS patients. **BMC Health Serv. Res.**, v. 5, ago., 2005.

HULLAEY S. B., CUMMINGS S. R. Estimating Sample Size and Power: Applications and Examples. In: Hulley SB, Cummings SR, editors. **Designing clinical research**. 3th ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 2007. p. 65-94.

KIM, S. M.; LEE, K. M.; HONG, Y. H.; PARK, K. S.; YANG, J. H.; NAM, H. W.; LEE, K. W. Relation between cognitive dysfunction and reduced vital capacity in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 78(12), p. 1387–1389, 2007.

KIM, S. M.; PARK, K. S.; NAM, H.; AHN, S. W.; KIM, S.; SUNG, J. J.; LEE, K. W. Capnography for assessing nocturnal hypoventilation and predicting compliance with subsequent noninvasive ventilation in patients with ALS. **PLoS ONE**, v. 6(3), p. 1–7, 2011.

LO COCO D.; VOLANTI P., CICCIO D.; SPANEVELLO A; BATTAGLIA G.; MARCHESE S.; TAIELLO A. C.; SPATARO R.; BELLA V. Assessment and Management of Respiratory Dysfunction in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: **Amyotrophic Lateral Sclerosis**. Palermo, ed. InTech, 2012. p. 579 – 594.

MARTINEZ A.; RUIZ M. V. P.; PEREZ D. I.; GIL C. Drugs in clinical development for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, mar., 2017.

MATHIS S.; COURATIER P.; JULIAN A.; VALLAT J. M.; CORCIA P.; MASSON G. Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, set., 2016.

MCCOOL F. D.; TZELEPIS G. E. Dysfunction of the Diaphragm. **N Engl J Med.**, v. 366, p. 932-942, 2012.

MORGAN S.; ORRELL R. W. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. **British Medical Bulletin Advance**. Available from: <<http://bmb.oxfordjournals.org/>>. Accessed 26 July 2016.

MURRAY L.; BUTOW P. N. Advance care planning in motor neuron disease: A systematic review. **Palliative and Supportive Care**, v. 14, p. 411–432, 2016.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE. **Motor neurone disease: assessment and management - 2016**. Available from: <<http://www.nice.org.uk/>>. Accessed 10 november 2016.

NICHOLS N. L.; DIKE J. V.; NASHOLD L.; SATRIOTOMO I.; SUZUKI M.; MITCHELL G. S. Ventilatory Control in ALS. **Respir Physiol Neurobiol.**, v. 189, n 2, p. 429–437, nov., 2013.

SIMON N. G.; TURNER M. R.; VUCIC S.; AL-CHALABI A.; SHEFNER J.; HOERTH C. L.; KIERNAN M. C. Quantifying Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 76, p. 643–657, 2014.

SIMONDS A. K. Home Mechanical Ventilation: An Overview. **Ann Am Thorac Soc.**, v 13, n. 11, p. 2035–2044, Nov, 2016.

SLADE A.; STANIC S. Managing excessive saliva with salivary gland irradiation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neurological Sciencis**, v. 352, n. 1-2, p. 34-36, may, 2015.

SPATARO R.; BONO V.; MARCHESE S.; LA BELLA V. Tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis:

clinical features and survival analysis. **J. Neurol. Sci.**, v 323, n 1, p. 66–70, 2012.

STATLAND, J. M.; BAROHN R. J.; MCVEY A. L.; KATZ J.; DIMACHKIE M. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease & Clinical Diagnosis of Sporadic ALS. **Neurol. Clin.**, v. 33, n. 4, p. 735–748, nov, 2015.

TILANUS T. B. M.; GROOTHUIS J. T.; TENBROEK-PASTOOR J. M. C.; FEUTH T.B.; HEIJDR A. Y. F.; SLENDERS J. P. L. et al. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. **Respirat. Research**, v 18, 2017.

VITACCA M., MONTINI A., LUNETTA C., BANFI P., BERTELLA E., DE MATTIA E., LIZIO A., VOLPATO E., LAX A., MORINI R., PANERONI M. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 3, p. 533-566, 2018.

VRIJSEN B.; CHATWIN M.; CONTAL O.; DEROM E.; JANSSENS J.; KAMPELMACHER M. J., et al. Hot Topics in Noninvasive Ventilation: Report of a Working Group at the International Symposium on Sleep-Disordered Breathing in Leuven, Belgium. **Respiratory Care**, v. 60, n 09, p. 1337-1362, set., 2015.

WON C. H. J.; KRYGER M. Sleep in Patients with Restrictive Lung Disease. **Clin. Chest. Med.**, v. 35, n. 3, p. 505–512, set., 2014.

XEREZ D. R. Reabilitação na Esclerose Lateral Amiotrófica: revisão da literatura. **Acta Fisiatr.**, v. 15, n 3, p. 182 – 188, 2008.

9 ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética da Instituição Coparticipante

Anexo 3 – Artigo 1

Anexo 4 – Artigo 2

Anexo 5 – Normas para Publicação no Jornal Bras. de Pneumologia

Anexo 6 – Normas para Publicação na Revista Rev. Educ. Saúde



ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos distúrbios respiratórios em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica e sua implicação na Comunicação Alternativa e Aumentativa. **Pesquisador:** MARCELO FOUAD RABAHI **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 58841716.6.0000.5083

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goiás - UFG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO

PARECER Número

do Parecer:

1.805.745

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Avaliação dos distúrbios respiratórios em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica e sua implicação na Comunicação Alternativa e Aumentativa.

Pesquisador Responsável: MARCELO FOUAD RABAHI. **Pesquisadores participantes** Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro, Lorine Uchôa Inácio Matos. **CAAE:** 58841716.6.0000.5083.

A pesquisa será desenvolvida por duas alunas do programa de Ciências da Saúde, uma é aluna de mestrado e a outra de doutorado. Parte do princípio de que a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que leva a fraqueza muscular progressiva e insuficiência respiratória. Conseqüentemente, a maioria dos pacientes com ELA exibem hipoventilação progressiva, o que piora durante o sono. Estudos anteriores demonstraram que a disfunção cognitiva na ELA está relacionada com a redução da capacidade vital, o que implica que a hipoxia ou hipoventilação nestes pacientes pode, pelo menos parcialmente, contribuir para a disfunção cognitiva e prejuízo em diversas funções, entre elas a utilização dos recursos. No presente estudo, os pesquisadores pretendem determinar a capacidade vital forçada que melhor se correlaciona com a hipoventilação alveolar e sua

implicação na utilização dos recursos de Comunicação Alternativa e Aumentativa em pacientes com ELA.

Estima-se um total de 40 participantes do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER). Primeiramente será realizado um estudo analítico transversal, visando correlacionar os sintomas/sinais de hipoventilação alveolar, função pulmonar e avaliação do sono em pacientes com diagnóstico de ELA. Em seguida, se dará um estudo quase-experimental, prospectivo, e analítico visando estabelecer onexo causal entre hipoventilação alveolar, hipoxemia noturna, gravidade da doença, estado cognitivo e a utilização dos recursos de Comunicação Alternativa e Aumentativa (CAA), em pacientes com ELA. Para a coleta de dados será aplicado um questionário padronizado para avaliação pneumológica na clínica de doenças neuromusculares do CRER. Também será aplicada uma série de exames a fim de se avaliar a função pulmonar mediante a espirometria e do pico de fluxo expiratório, a força muscular respiratória por meio da manuvacuometria e oximetria noturna, que constituem exames de rotina na esclerose lateral amiotrófica, em pacientes triados no ambulatório de pneumologia. A polissonografia será solicitada se houver disponibilidade do exame no CRER ou liberação de financiamento através do CNPQ. Para avaliação da gravidade da doença será utilizada a Escala de Gravidade da Esclerose Lateral Amiotrófica (Egela). Para avaliação cognitiva será utilizado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o protocolo de Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS). A qualidade do sono será avaliada por meio da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) e da Escala STOPBang. Em seguida o paciente será submetido a avaliação da equipe de fonoaudiologia e aqueles com indicação de utilização de Comunicação Alternativa e Aumentativa (CAA), receberão o equipamento indicado para adequada comunicação. As avaliações serão subdivididas em diferentes dias conforme a disponibilidade do participante da pesquisa. O tempo médio para instituição da VNI é de 1 a 2 meses, tempo este, em que os pacientes irão utilizar o recurso de CAA, ainda sem a VNI. Após a utilização do recurso de CAA durante este período os pacientes serão avaliados novamente. Será aplicado um formulário de avaliação da usabilidade do recurso de CAA, após 1 ou 2 meses, antes da instituição da VNI. Após a instituição da VNI (tratamento dispensado no Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo) os pacientes serão seguidos ao longo de seis meses, com reavaliação após 3 meses e após 6 meses utilizando-se os mesmos instrumentos e exames supracitados. Espera-se com a realização deste estudo, a identificação da capacidade vital forçada e sua queda com o decúbito dorsal, que apresenta melhor correlação com hipoventilação alveolar em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. E ainda, identificar se a hipoventilação alveolar, após a introdução da ventilação não invasiva, é minimizada, otimizando a função cognitiva dos pacientes com ELA, e assim, melhorando o uso das técnicas de comunicação alternativa e aumentativa nesses indivíduos. Os dados serão utilizados na dissertação de mestrado e na tese de doutorado das pesquisadoras. Serão publicados em periódicos científicos e apresentados em congressos da área de saúde e ficarão guardados em posse das pesquisadoras por 5 anos e posteriormente serão incinerados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a capacidade vital forçada que melhor se correlaciona com a hipoventilação alveolar e sua implicação na utilização dos recursos de Comunicação Alternativa e Aumentativa em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica.

Objetivo Secundário:

- Correlacionar a qualidade do sono, sinais e sintomas de hipoventilação alveolar com capacidade vital forçada nas posições sentada e decúbito dorsal.
- Correlacionar polissonografia/capnografia transcutânea com capacidade vital forçada nas posições sentada e decúbito dorsal.
- Correlacionar capacidade vital forçada com pressão inspiratória máxima.
- Correlacionar a gravidade e o estado cognitivo do portador de ELA com a utilização dos recursos de CAA;
- Correlacionar a hipoventilação alveolar e a sonolência diurna com a utilização dos recursos de CAA;
- Avaliar a instituição da Ventilação Não Invasiva (VNI) como recurso para melhora da hipoventilação alveolar, hipoxemia noturna, cognição e utilização dos recursos de CAA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pesquisadores citam que os riscos inerentes a esta pesquisa se referem a interpretação errônea do exame de polissonografia, ou espirometria, contudo, para que isso não aconteça, a interpretação do mesmo será realizada por um médico especialista. O participante da pesquisa pode se sentir cansado durante a realização dos exames de manuvacuometria, espirometria e avaliação do pico de fluxo expiratório, para minimizar qualquer desconforto as avaliações serão realizadas pela médica pneumologista, participante da pesquisa, e caso o participante sinta qualquer sintoma de cansaço será dado o tempo necessário para que ele se recupere, ou o exame será interrompido e agendado para outro dia. Existe ainda o risco de utilização inadequada da Ventilação Não Invasiva (VNI), para minimizar estes riscos os pacientes serão devidamente orientados pela equipe de pesquisa, no que se refere a utilização desse recurso. Quanto ao risco de identificação dos participantes da pesquisa, em qualquer etapa, este será minimizado garantindo-se a privacidade e a confidencialidade dos dados, uma vez que os pacientes serão avaliados individualmente ou na presença de seu familiar/cuidador e os nomes não serão identificados em nenhum momento da pesquisa. Qualquer dado que possa identificar o participante será omitido. Poderá haver o risco de constrangimento durante a aplicação dos questionários, pelo fato do participante não saber responder ou se sentir-se incomodado com o teor de alguma pergunta, para que isso seja minimizado,

os questionários serão aplicados pelo pesquisador responsável, em um local reservado, e o participante poderá deixar de responder a qualquer pergunta caso se sinta constrangido com a mesma.

Benefícios:

Os pesquisadores citam que os participantes serão beneficiados, pois se houver a identificação de algum fator que influencie a ventilação pulmonar, dependente da esclerose lateral amiotrófica, será dispensada a ventilação não invasiva pelo CRER, otimizando a utilização de tal recurso e reduzindo os malefícios causados pelo acometimento da musculatura respiratória, decorrente da ELA. Os participantes serão beneficiados também com a identificação de algum fator que influencie na utilização dos recursos de CAA, será corrigida pela equipe de pesquisa, otimizando a utilização de tal recurso e melhorando a comunicação dessa população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância científica, pois a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios levando à incapacidade motora e óbito devido à insuficiência respiratória. No curso da doença surgem vários efeitos que leva ao prejuízo da qualidade de vida dos portadores, incluindo os distúrbios do sono e os dados gerados pela pesquisa ajudará a equipe multiprofissional que tratam destes pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 747043; Carta de encaminhamento; TCLE correcoes; projeto CEP; anuencia coparticipante; folha de rosto; TERMO DE COMPROMISSO.

O protocolo está devidamente instruído com os documentos elencados acima.

A folha de rosto está devidamente assinada pelo diretor da Faculdade de Medicina e pelo pesquisador principal, consta o número de 40 participantes. No item 3. Área temática está como GRUPO III. O termo de compromisso com menção ao cumprimento da Resolução CNS 466/12 e suas complementares está devidamente assinado por todos os integrantes do projeto. A anuência do CRER (setor Negrão de Lima) está devidamente assinada pelo diretor da mesma. TCLE está em linguagem clara e de fácil entendimento, com ligação a cobrar, o direito de pleitear indenização e a possibilidade de desistir da pesquisa sem nenhum prejuízo no tratamento. Foi esclarecido que o tablet já é utilizado gratuitamente pelo CRER e faz parte da rotina local. No presente estudo será fornecido pelo pesquisador e, o tablet será devolvido ao CRER apenas quando o participante não estiver mais fazendo o uso do mesmo.

Os cronogramas foram ajustados para dar início à coleta de informações em novembro (14/11/2016).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado s.m.j. do conselho.

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar ao CEP/UFMG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS n. 466/12. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, prevista para novembro de 2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_747043.pdf	04/10/2016 16:12:40		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartadeencaminhamento.docx	04/10/2016 16:12:15	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de	TCLEcorrecoes.docx	04/10/2016	Fabiane Alves de	Aceito

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcorrecoes.docx	16:10:30	Carvalho Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP.docx	04/10/2016 16:10:07	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito

Outros	anuenciaparticipante.pdf	15/08/2016 20:08:48	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/07/2016 19:25:15	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSO.pdf	05/07/2016 19:21:18	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 04 de Novembro de 2016

**Assinado por:
João Batista de Souza**

**ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA INSTITUIÇÃO
COPARTICIPANTE****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****Elaborado pela Instituição Coparticipante****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação dos distúrbios respiratórios em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica e sua implicação na Comunicação Alternativa e Aumentativa. **Pesquisador:** MARCELO FOUAD RABAHI **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 58841716.6.3001.0023

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goiás - UFG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Número do

Parecer: 1.848.789

Apresentação do Projeto:

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que leva a fraqueza muscular progressiva e insuficiência respiratória. Conseqüentemente, a maioria dos pacientes com ELA exibem hipoventilação progressiva, o que piora durante o sono. Estudos anteriores demonstraram que a disfunção cognitiva na ELA está relacionada com a redução da capacidade vital, o que implica que a hipoxia ou hipoventilação nestes pacientes pode, pelo menos parcialmente, contribuir para a disfunção cognitiva e prejuízo em diversas funções, entre elas a utilização dos recursos. No presente estudo, os pesquisadores pretendem determinar a capacidade vital forçada que melhor se correlaciona com a hipoventilação alveolar e sua implicação na utilização dos recursos de Comunicação Alternativa e Aumentativa em pacientes com ELA. Estima-se um total de 40 participantes do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER). Primeiramente será realizado um estudo analítico transversal, visando correlacionar os sintomas/sinais de hipoventilação alveolar, função pulmonar e avaliação do sono em pacientes com diagnóstico de ELA. Em seguida, se dará um estudo quase-experimental, prospectivo, e analítico visando estabelecer onexo causal entre hipoventilação alveolar, hipoxemia noturna, gravidade da doença, estado cognitivo e a utilização dos recursos de Comunicação Alternativa e Aumentativa (CAA), em pacientes com ELA. Para a coleta de dados será aplicado um questionário padronizado para avaliação pneumológica na clínica de doenças neuromusculares do CRER. Também será aplicada uma série de exames a fim de se avaliar a função pulmonar mediante a espirometria e do pico de

fluxo expiratório, a força muscular respiratória por meio da manuvacuometria e oximetria noturna, que constituem exames de rotina na esclerose lateral amiotrófica, em pacientes triados no ambulatório de pneumologia. A polissonografia será solicitada se houver disponibilidade do exame no CRER ou liberação de financiamento através do CNPQ. Para avaliação da gravidade da doença será utilizada a Escala de Gravidade da Esclerose Lateral Amiotrófica (Egela). Para avaliação cognitiva será utilizado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o protocolo de Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS). A qualidade do sono será avaliada por meio da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) e da Escala STOPBang. Em seguida o paciente será submetido a avaliação da equipe de fonoaudiologia e aqueles com indicação de utilização de Comunicação Alternativa e Aumentativa (CAA), receberão o equipamento indicado para adequada comunicação. As avaliações serão subdividas em diferentes dias conforme a disponibilidade do participante da pesquisa. O tempo médio para instituição da VNI é de 1 a 2 meses, tempo este, em que os pacientes irão utilizar o recurso de CAA, ainda sem a VNI. Após a utilização do recurso de CAA durante este período os pacientes serão avaliados novamente. Será aplicado um formulário de avaliação da usabilidade do recurso de CAA, após 1 ou 2 meses, antes da instituição da VNI. Após a instituição da VNI (tratamento dispensado no Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo) os pacientes serão seguidos ao longo de seis meses, com reavaliação após 3 meses e após 6 meses utilizando-se os mesmos instrumentos e exames supracitados. Espera-se com a realização deste estudo, a identificação da capacidade vital forçada e sua queda com o decúbito dorsal, que apresenta melhor correlação com hipoventilação alveolar em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. E ainda, identificar se a hipoventilação alveolar, após a introdução da ventilação não invasiva, é minimizada, otimizando a função cognitiva dos pacientes com ELA, e assim, melhorando o uso das técnicas de comunicação alternativa e aumentativa nesses indivíduos. Os dados serão utilizados na dissertação de mestrado e na tese de doutorado das pesquisadoras. Serão publicados em periódicos científicos e apresentados em congressos da área de saúde e ficarão guardados em posse das pesquisadoras por 5 anos e posteriormente serão incinerados.

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Determinar a capacidade vital forçada que melhor se correlaciona com a hipoventilação alveolar e sua implicação na utilização dos recursos de Comunicação Alternativa e Aumentativa em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica.

Objetivo Secundário:

- Correlacionar a qualidade do sono, sinais e sintomas de hipoventilação alveolar com capacidade vital forçada nas posições sentada e decúbito dorsal.
- Correlacionar polissonografia/capnografia transcutânea com capacidade vital forçada nas posições sentada e decúbito dorsal.
- Correlacionar capacidade vital forçada com pressão inspiratória máxima.
- Correlacionar a gravidade e o estado cognitivo do portador de ELA com a utilização dos recursos de CAA;
- Correlacionar a hipoventilação alveolar e a sonolência diurna com a utilização dos recursos de CAA;
- Avaliar a instituição da Ventilação Não Invasiva (VNI) como recurso para melhora da hipoventilação alveolar, hipoxemia noturna, cognição e utilização dos recursos de CAA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores citam que os riscos inerentes a esta pesquisa se referem à interpretação errônea do exame de polissonografia, ou espirometria, contudo, para que isso não aconteça, a interpretação do mesmo será realizada por um médico especialista. O participante da pesquisa pode se sentir cansado durante a realização dos exames de manuvacuometria, espirometria e avaliação do pico de fluxo expiratório. Para minimizar qualquer desconforto as avaliações serão realizadas pela médica pneumologista, da equipe da pesquisa, e caso o participante sinta qualquer sintoma de cansaço será dado o tempo necessário para que ele se recupere, ou o exame será interrompido e agendado para outro dia. Existe ainda o risco de utilização inadequada da Ventilação Não Invasiva (VNI), para minimizar estes riscos os pacientes serão devidamente orientados pela equipe de pesquisa, no que se refere à utilização desse recurso. Quanto ao risco de identificação dos participantes da pesquisa, em qualquer etapa, este será minimizado garantindo-se a privacidade e a confidencialidade dos dados, uma vez que os pacientes serão avaliados individualmente ou na presença de seu familiar/cuidador e os nomes não serão identificados em nenhum momento da pesquisa. Qualquer dado que possa identificar o participante será omitido. Poderá haver o risco de constrangimento durante a aplicação dos questionários, pelo fato do participante não saber responder ou se sentir-se incomodado com o teor de alguma pergunta, para que isso seja minimizado, os questionários serão aplicados pelo pesquisador responsável, em um local reservado, e o participante poderá deixar de responder a qualquer pergunta caso se sinta constrangido com a mesma.

Benefícios:

Os pesquisadores citam que os participantes serão beneficiados, pois se houver a identificação de algum fator que influencie a ventilação pulmonar, dependente da esclerose lateral amiotrófica, será dispensada a ventilação não invasiva pelo CRER, otimizando a utilização de tal recurso e reduzindo os malefícios causados pelo acometimento da musculatura respiratória, decorrente da ELA. Os participantes serão beneficiados também com a identificação de algum fator que influencie na utilização dos recursos de CAA, e que será corrigida pela equipe de pesquisa, otimizando a utilização de tal recurso e melhorando a comunicação dessa população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância científica, pois a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios levando à incapacidade motora e óbito devido à insuficiência respiratória. No curso da doença surgem vários efeitos que levam ao prejuízo da qualidade de vida dos portadores, incluindo os distúrbios do sono, e os dados gerados pela pesquisa ajudarão a equipe multiprofissional que trata destes pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam na Plataforma Brasil: Informações Básicas do Projeto 747043; Carta de encaminhamento; TCLE adequado aos CEPs; projeto original; anuência coparticipante; folha de rosto; Termo de Compromisso da equipe com o desenvolvimento da pesquisa.

O protocolo está devidamente instruído com os documentos elencados acima.

A folha de rosto está corretamente assinada pelo diretor da Faculdade de Medicina e pelo pesquisador principal, consta o número de 40 participantes. No item 3. a área temática está como GRUPO III. O termo de compromisso com menção ao cumprimento da Resolução CNS 466/12 e suas complementares está devidamente assinado por todos os integrantes do projeto.

A anuência do CRER (setor Negrão de Lima) está devidamente assinada pelo diretor da mesma.

TCLE está em linguagem clara e de fácil entendimento, com ligação a cobrar, o direito de pleitear indenização e a possibilidade de desistir da pesquisa sem nenhum prejuízo no tratamento.

Foi esclarecido que o tablet já é utilizado gratuitamente pelo CRER e faz parte da rotina local. No presente estudo será fornecido pelo pesquisador e, o tablet será devolvido ao CRER apenas quando o participante não estiver mais fazendo o uso do mesmo.

O colegiado do CEP UniCEUB endossa as informações anteriores e concorda com as alterações que foram feitas pelos pesquisadores.

Recomendações:

O CEP-UniCEUB ressalta a necessidade de desenvolvimento da pesquisa, de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, atenção às diretrizes éticas nacionais quanto aos incisos XI.1 e XI.2 da Resolução nº 466/12 CNS/MS concernentes às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto:

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Observação: Ao final da pesquisa enviar Relatório de Finalização da Pesquisa ao CEP. O envio de relatórios deverá ocorrer pela Plataforma Brasil, por meio de notificação de evento. O modelo do relatório encontra-se disponível na página do UniCEUB http://www.uniceub.br/instituicao/pesquisa/ins030_pesquisacomitebio.aspx, em Relatório de Finalização e Acompanhamento de Pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa/CEP UniCEUB considera o presente protocolo APROVADO e o mesmo foi considerado como estando em acordo com os princípios éticos vigentes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo previamente avaliado por este CEP, com parecer N° 1.847.045/2016, tendo sido homologado na 21ª Reunião Ordinária do CEP-UniCEUB, em 02 de dezembro de 2016.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_747043.pdf	04/10/2016 16:12:40		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartadeencaminhamento.docx	04/10/2016 16:12:15	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcorrecoes.docx	04/10/2016 16:10:30	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP.docx	04/10/2016 16:10:07	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_747043.pdf	15/08/2016 20:10:03		Aceito
Outros	anuenciaparticipante.pdf	15/08/2016 20:08:48	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/07/2016 19:25:15	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP.docx	05/07/2016 19:23:44	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSO.pdf	05/07/2016 19:21:18	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	05/07/2016 17:44:44	Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 04 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Marilia de Queiroz Dias Jacome
(Coordenador)

ANEXO 3 – ARTIGO 1



**Fatores prognósticos relacionados à mortalidade em
pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação
não invasiva.**

Journal:	<i>Jornal Brasileiro de Pneumologia</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Keyword:	Esclerose lateral amiotrófica, Ventilação não invasiva, Traqueostomia, Mortalidade

SCHOLARONE™
Manuscripts

Submitted to

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Manuscript ID

JBPNEU-2018-0356

Title

Fatores prognósticos relacionados à mortalidade em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica em ventilação não invasiva.

Authors

Matos, Lorine
Tannus, Daniela
Ribeiro, Fabiane
Resende, Rodrigo
Filho, Rilmar
Cunha, Leonardo
Rabahj, Marcelo

Date Submitted

14-Nov-2018

ANEXO 4 – ARTIGO 2



Revisão de Literatura

Manejo respiratório em doenças neuromusculares: revisão de literatura

Respiratory management in neuromuscular diseases: literature review

Lorine Uchoa Inácio Matos^{1,2}, Marcelo Fouad Rabahi^{1,2,3}.

1. Universidade Federal de Goiás UFG, Goiânia – GO – Brasil.

2. Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo, Goiânia – GO – Brasil.

3. Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Anápolis – GO – Brasil.

Resumo

Objetivo: Descrever o acometimento respiratório em doenças neuromusculares e tratamentos disponíveis para suporte ventilatório em tais patologias. **Métodos:** Levantamento bibliográfico de artigos científicos pesquisados em bases de dados (Capes, Pubmed e SciELO) e artigos/ capítulos de livros disponíveis em <http://www.doctorbach.com>. **Resultados:** foram selecionados e revisados 37 artigos/ capítulos relacionados à insuficiência ventilatória em doenças neuromusculares e seu manejo. **Conclusão:** Há evidências da literatura indicando a utilização da ventilação não invasiva neste grupo de pacientes, com intuito de melhora da troca gasosa, alívio da dispnéia, descanso à musculatura inspiratória, redução da incidência de infecções nosocomiais, internações e mortalidade.

Palavras-chave:

Doença neuromuscular.
Insuficiência respiratória.
Ventilação não invasiva. Distrofia muscular.
Esclerose lateral amiotrófica.

Abstract

Objective: To describe the respiratory involvement in neuromuscular diseases and treatments available for ventilatory support in such pathologies. **Methods:** Bibliographical survey of scientific articles searched in databases (Capes, Pubmed and SciELO) and articles / book chapters available at <http://www.doctorbach.com>. **Results:** 37 articles / chapters related to ventilatory failure in neuromuscular diseases and their management were selected and reviewed. **Conclusion:** There is evidence from the literature indicating the use of noninvasive ventilation in this group of patients, with the aim of improving gas exchange, relieving dyspnea, resting the inspiratory muscles, reducing the incidence of nosocomial infections, hospitalizations and mortality.

Keyword:

Neuromuscular disease.
Respiratory failure.
Non-invasive ventilation.
Muscular dystrophy.
Amyotrophic lateral sclerosis.

*Correspondência para/ Correspondence to: dralorine@yahoo.com.br

Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER). Av. Ver. José Monteiro, 1655 – Setor Negrão de Lima, Goiânia – GO – Brasil, 74653-230.

Recebido em: 25/11/2017. Aprovado em: 6/12/2017

Rev. Educ. Saúde 2017; 5 (2): 121-129.

Anexo 5 – Normas para Publicação no Jornal Bras. de Pneumologia

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após aprovação pelo Conselho Editorial serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento.

Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em inglês. Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o Jornal Brasileiro de Pneumologia adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. As intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc".

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou em pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados autores, auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos, não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito agradecimento especial.

Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo.

O formulário de transferência de direitos autorais deve ser assinado a caneta por todos os autores e deve ser carregado como um arquivo complementar assim que o manuscrito for enviado. O modelo disponível aqui: [Declaração de Conflito de Interesse](#)

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do jornal.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui ([Lista de Abreviaturas e Siglas](#)). Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Ao longo do texto igualmente evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..."

No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ..."

PREPARO DO MANUSCRITO

	Artigo Original	Artigo de Revisão / Atualização	Ensaio Pictórico	Comunicação Breve	Carta ao Editor	Correspondência	Imagens em Pneumologia
N.º máximo de autores	8	5	5	5	5	3	3
Resumo	250 com estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	100 sem estrutura	não tem resumo	não tem resumo	não tem resumo
N.º máximo de palavras	3.000	5.000	3.000	1.500	1000	500	200
N.º máximo de referências	40	60	30	20	10	3	3
N.º de tabelas e figuras	6	8	12	2	1	-	3

Não aceitamos Relatos de Caso.

Página de identificação (Title page): ela deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, celular e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver. Essa página deve ser enviada como um arquivo a parte em Word, separado do manuscrito principal.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho.

CONTEÚDO DO ARTIGO:

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 6 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas somente a convite do Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaios pictóricos: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Cartas ao Editor: Devem ser contribuições originais contendo resultados preliminares, não ultrapassando 1000 palavras e com não mais do que 10 referências bibliográficas e 1 tabela e/ou figura.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos JPEG acima de 300 dpi. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>).

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>. Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1204-13.

Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:A863.

Capítulos de Livros

3. Queluz T, Andres G. Goodpastures syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of Immunology*. 1st ed. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb*, 1994;178:1-24.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos Publicados na Internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Prof. Dr. Rogerio Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS Quadra 01, Bloco K, Salas 203/204 - Ed. Denasa. CEP: 70.398-900 - Brasília - DF
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030, 0xx61-3245-6218

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br (Assistente Editorial Luana Campos)

Anexo 6 – Normas para Publicação na Revista Rev. Educ. Saúde

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- A submissão do arquivo principal e demais documentos também deverão ser feitas através do email resu.saude@hotmail.com.
- A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
- O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.
- URLs para as referências foram informadas quando possível.
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.
- Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

Diretrizes para Autores

A RESU publica artigos de autores com titulação mínima de especialista. Artigos de alunos de graduação serão avaliados desde que em co-autoria com o orientador de acordo com a titulação mínima exigida.

Os editores podem decidir sobre a pertinência em abrir o processo editorial para o artigo proposto, fundamentando-se nos seguintes critérios: vínculo com a identidade e a missão da revista, apresentando originalidade, clareza do argumento central, conclusões baseadas em investigações sistemáticas e adequação nas normas submissão de artigos. O processo editorial pode levar entre 3 e 6 meses.

Tipos de artigos publicados

Artigos originais: incluem estudos epidemiológicos, clínicos ou experimentais.

Relatos de casos: incluem artigos que relatam casos de pacientes portadores de doenças raras ou intervenções pouco frequentes ou inovadoras.

Artigos de revisão: análises críticas ou sistemáticas da literatura a respeito de um tema selecionado enviados, de forma espontânea, pelos autores.

Cartas ao editor: refletem o ponto de vista do missivista a respeito de outros artigos publicados na Revista.

Editoriais: em geral encomendados pelos editores, para discutir um tema ou algum artigo original controverso e/ou interessante e/ou de tema relevante, a ser publicado na Revista.

Número de autores:

No máximo 8 autores por artigo.

Forma e Preparação de Manuscritos

NORMAS GERAIS

O artigo deverá ser digitado em formato A4 (210x297mm), com margem de 3 cm em todas as margens, espaço 1,5 em todas as seções. Empregar fonte Arial tamanho 12, páginas numeradas no canto superior direito (começar pela página de rosto) e processador de textos Microsoft Word®. Os manuscritos deverão conter, no máximo 15 laudas, ou ainda:

- Artigos originais: 3000 palavras (sem incluir: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 30 referências.
- Revisões: 3500 palavras (sem incluir: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 55 referências.
- Relatos de casos: 2000 palavras (sem incluir: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 25 referências.

É obrigatório o envio de carta de submissão assinada por todos os autores. Nessa carta, os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi ou não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela **Revista Educação em Saúde - RESU**. Indicar de que não há conflitos de

interesse que possam interferir nos resultados da pesquisa, cujo modelo está sugerido no final destas normas.

Transferência de direitos autorais: ao submeter o manuscrito para o processo de avaliação da **Revista Educação em Saúde – RESU**, todos os autores devem assinar formulário disponível no site de submissão pela Revista, no qual os autores reconhecem que, a partir do momento da aceitação do artigo para publicação, a **Revista Educação em Saúde – RESU** passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito.

ATENÇÃO:

Deverão ser anexados obrigatoriamente no portal da revista os documentos abaixo, identificados como:

1. Página de rosto;
2. Documento principal com título, os resumos em português e inglês, palavras-chave e key-words, texto, referências bibliográficas e tabelas (Não colocar os nomes dos autores neste arquivo);
3. Arquivo suplementar com tabelas figuras e gráficos, quando pertinente;
4. Carta de submissão: <http://1drv.ms/1zJa4Au> ;
5. Transferência de Direitos Autorais: <http://1drv.ms/1u7Xvhe> ;
6. Declaração de Conflitos de Interesse: <http://1drv.ms/1BUmyII> ;
7. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição.

NORMAS DETALHADAS

A - PÁGINA DE ROSTO:

Formatar com os seguintes itens:

- Título do artigo em português (evitar abreviaturas) no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo 60 caracteres incluindo espaços).
 - Título do artigo em inglês, no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo, 60 caracteres incluindo espaços).
 - Nome completo de cada um dos autores acompanhado de vínculo empregatício ou acadêmico à qual pertence (devendo ser apenas o vínculo mais importante), cidade, estado e país.
 - Autor correspondente: definir o autor correspondente (telefone, fax e, obrigatoriamente, endereço eletrônico).
 - Instituição: declarar a instituição de ensino, pesquisa ou assistência na qual o trabalho foi realizado com a cidade, estado e país.
 - Declaração de conflito de interesse: descrever qualquer ligação de qualquer um dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse
-

na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever "nada a declarar".

- Fonte financiadora do projeto: descrever se o trabalho recebeu apoio financeiro, qual a fonte (por extenso) e o número do processo.
- Número total de palavras: no texto (excluir página de rosto, resumo, abstract, agradecimento, referências, tabelas, gráficos e figuras), no resumo e no abstract. Colocar também o número total de tabelas, gráficos e figuras e o número de referências.
- Linha de pesquisa (Educação em Saúde, Envelhecimento e Epidemiologia das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, Medicina Preventiva, Neurociências ou Saúde da mulher, da criança e do adolescente).

B – DOCUMENTO PRINCIPAL

Deverá conter o Título do artigo (sem a identificação dos autores).

O artigo deverá ser paginado a partir desta sessão.

RESUMO E ABSTRACT:

Cada um deve ter, no máximo, 250 palavras. Não usar abreviaturas. Eles devem ser estruturados de acordo com as seguintes orientações:

- Resumo de artigo original: deve conter as seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões (*Abstract: Objective, Methods, Results and Conclusions*).
- Resumo de artigos de revisão: deve conter as seções: Objetivo, Fontes de dados, Síntese dos dados e Conclusões (*Abstract: Objective, Data source, Data synthesis and Conclusions*).
- Resumo de relato de casos: deve conter as seções: Objetivo, Descrição do caso e Considerações finais (*Abstract: Objective, Case description and Comments*).

Para o abstract, é importante obedecer às regras gramaticais da língua inglesa.

PALAVRAS-CHAVE E KEY-WORDS:

Fornecer, abaixo do resumo em português e inglês, 3 a 6 descritores separados por ponto, que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar exclusivamente descritores da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" elaborada pela BIREME e disponível no site <http://decs.bvs.br/>.

TEXTO:

Artigo original: dividido em introdução (sucinta com 4 a 6 parágrafos, apenas para justificar o trabalho e contendo no final os objetivos); método (especificar o delineamento do estudo, descrever a população estudada e os métodos de seleção, definir os procedimentos empregados, detalhar o método estatístico. É obrigatória a declaração da aprovação dos procedimentos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição); resultados (claros e objetivos - o autor não deve repetir as informações contidas em tabelas e gráficos no corpo de texto); discussão (interpretar os resultados e comparar com os dados de literatura, enfatizando os aspectos importantes do estudo e suas implicações, bem como as suas limitações - finalizar esta seção com as conclusões e ou considerações finais pertinentes aos objetivos do estudo).

Artigos de revisão: não obedecem a um esquema rígido de seções, mas sugere-se que tenham uma introdução para enfatizar a importância do tema, a revisão propriamente dita, seguida por comentários e, quando pertinente, por recomendações.

Relatos de casos: divididos em introdução (sucinta com 3 a 5 parágrafos, para ressaltar o que é conhecido da doença ou do procedimento em questão e contendo no final os objetivos); descrição do caso propriamente dito (não colocar dados que possam identificar o paciente) e considerações finais.

Abreviaturas e siglas: termos e nomes a ser referidos na forma de abreviaturas ou siglas devem ser dados nominalmente quando mencionado pela primeira vez.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Descrever qualquer ligação dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever: sem conflitos de interesses. Essa declaração deverá constar ao final do artigo, antes das

Referências. <http://1drv.ms/1BUmyll>

AGRADECIMENTOS

Agradecer de forma sucinta a pessoas ou instituições que contribuíram para o estudo, mas que não são autores. A Revista sugere que os agradecimentos sejam colocados no

envio da primeira revisão do artigo, para evitar conflito de interesses com os revisores.

REFERÊNCIAS

No corpo do texto: Devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. As referências no corpo do texto devem ser identificadas por algarismos arábicos sobrescritos, sem parênteses e após a pontuação.

No final do texto (lista de referências): Devem seguir o estilo preconizado no "International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements" e disponível em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html, conforme os exemplos a seguir.

Artigos em Periódicos

Até 6 autores: listar todos os autores:

[Chatzimicael A](#), [Tsalkidis A](#), [Cassimos D](#), [Gardikis S](#), [Spathopoulos D](#), [Tripsianis GA](#), [Kambouri K](#). Effect of passive smoking on lung function and respiratory infection. Indian J Pediatr. 2008;75(4):335-40.

Mais do que 6 autores:

[Chatzimicael A](#), [Tsalkidis A](#), [Cassimos D](#), [Gardikis S](#), [Spathopoulos D](#), [Tripsianis GA](#) et al. Effect of passive smoking on lung function and respiratory infection. Indian J Pediatr. 2008;75(4):335-40.

Sem autores:

Título. Local (cidade): Editora; data de publicação.

The Oxford concise medical dictionary. 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.

Volume com suplemento:

Collins BN, Levin KP, Bryant-Stephens T. Pediatricians' Practices and Attitudes about Environmental Tobacco Smoke and Parental Smoking. *J Pediatr* 2002; 42 (Suppl 2):S93-9.

Resumos publicados em anais de Congressos:

Venners SA, Wang X, Chen C, Wang B, Ni J, Jin Y, Yang J, Fang Z, Weiss ST, Xu X. Exposure-Response Relationship Between Paternal Smoking and Children's Pulmonary Function. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 1993 May 20-23; Atlanta, USA . p. 137-8.

Livros e Outras*Livros:*

Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hanks GCV, et al. *Williams obstetrics*. 20 ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997.

Capítulo de livro:

I. Com a mesma autoria da obra:

Exemplo: Ruiz JA. *Metodologia científica: guia para eficiência nos estudos*. 3 ed. São Paulo: Atlas; 1991. Cap. 3: Como elaborar trabalhos de pesquisa.

Com autoria de capítulo:

Exemplo: Phillips SJ, Whisnart JP. Hypertension and stroke. In: Lsaragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2 ed. New York: Raven Press; 1995. P465-78.

Teses de mestrado ou doutorado:

Vidal, PCV. Frequência de sucesso da espirometria em crianças pré-escolares. [dissertação na internet]. Porto Alegre (Brasil): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; 2009 [citado 23 nov. 2011]. 93p. Disponível em: http://tede.pucrs.br/tde_arquivos/18/TDE-2009-10-07T105107Z-2152/Publico/417390.pdf

Outros materiais publicados

Leis, portarias e recomendações:

Brasil. Ministério da Saúde, 2011 (on line). Tabagismo passivo. Acesso em 09/08/2009. [citado 23 nov. 2011] Disponível

em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=passivo&link=tabagismo.htm>

Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Escolas promotoras de saúde: experiências do Brasil. Brasília: OPS; 2006a. 272 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde na escola. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 96p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Promoção da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 60 p.

Brasil. Ministério da Saúde.

Secretaria Executiva. Departamento de Apoio à Descentralização. Coordenação-Geral de Apoio à Gestão Descentralizada. Diretrizes operacionais dos Pactos pela Vida, em Defesa do SUS e de Gestão. Brasília: 2006b. 76 p.

Obs: se o material for disponível na internet, colocar Disponível em: <http://www....>

C - ARQUIVO SUPLEMENTAR COM FIGURAS E GRÁFICOS

Os arquivos suplementares com tabelas, figuras e gráficos deverão ser enviados em arquivo do Excel.

TABELAS: Para evitar o uso de tabelas na horizontal, recomenda-se que os autores usem no máximo 100 caracteres em cada linha de tabela. No entanto, se a tabela tiver duas ou mais colunas, o autor deve retirar 5 caracteres por linha. Ex: Se tiver duas colunas, o autor deve usar no máximo 95, se tiver três, 90 e assim por diante.

Cada tabela deve estar em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto e conter um título. As explicações devem estar no rodapé da tabela e não no título. Não usar qualquer espaço do lado do símbolo \pm . Digitar as tabelas no

processador de textos do Word (não importar arquivos do Excel), usando linhas e colunas - não separar colunas como marcas de tabulação.

GRÁFICOS: Numerar os gráficos de acordo com a ordem de aparecimento no texto e colocar um título abaixo do mesmo. Os gráficos deverão ser feitos no Excel. Mandar em arquivo (Excel) separado do texto (não importar os gráficos para o texto).

FIGURAS: As figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento do texto. As explicações devem constar da legenda (mandar legenda junto com o arquivo de texto do manuscrito, em página separada). Figuras reproduzidas de outras fontes devem indicar esta condição na legenda e devem ter a permissão por escrita da fonte para sua reprodução. A obtenção da permissão para reprodução das imagens é de inteira responsabilidade do autor. Para fotos de pacientes, estas não devem permitir a identificação do indivíduo - caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória carta de consentimento assinada pelo indivíduo fotografado ou de seu responsável, liberando a divulgação do material. Imagens geradas em computador devem ser anexadas nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, em arquivo separado (não importar para o texto).

D - Carta de submissão: <http://1drv.ms/1zJa4Au> ;

E - Transferência de Direitos Autorais: <http://1drv.ms/1u7Xvhe> ;

F - Declaração de Conflito de Interesse: <http://1drv.ms/1BUmyll> ;

G - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição (para artigos originais, anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa. A **Revista Educação em Saúde –RESU** adota a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde).

10 APÊNDICE

APENDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

DATA:

NÚMERO:

NOME:

SEXO:

IDADE:

Diagnóstico de ELA definitivo ou provável: SIM () NÃO ()

Classificação da ELA (avaliado por neurologista):

Prescrição de riluzol: SIM () NÃO ()

- Primeiros sintomas:

- Presença de sintomas bulbares nas primeiras avaliações (disfagia, dislalia, acúmulo de secreções em cavidade oral): SIM () NÃO ()

- Início dos sintomas (mês/ano):

- Diagnóstico (geralmente por eletroneuromiografia) – mês/ano:

- 1ª avaliação no CRER (mês/ano):

- Indicação de ventilação não invasiva (mês/ano):

- Indicação de traqueostomia (mês/ano):

- Indicação de gastrostomia (mês/ano):

- Se óbito (mês/ano):

- Adesão à VNI (avaliar se após os primeiros 3 meses de liberação da APAC p/ VNI, o download do bilevel demonstrou uso da ventilação por no mínimo 4h/dia em 85% dos dias: SIM () NÃO ()

- História de tabagismo: SIM () - Maços/ano NÃO ()

- Sintomas de hipoventilação:

() Ortopnéia () Dispneia aos esforços () Sonolência diurna

() Cefaléia matinal () Sono irreparável ou fragmentação do sono por dispneia

AVALIAÇÃO DE RESULTADOS DE EXAMES (coletar dados dos exames mais próximos à data da indicação da ventilação não invasiva)

- PFT: PFT assistido: PFE:

- Ventilometria (CV): - CIM:

- Espirometria CVF sentado: CVF decúbito dorsal: Delta de CVF:

- Gasometria arterial Ph: PaCO₂: PaO₂: HCO₃: SO₂:

Oximetria noturna:

- Saturação basal:

- SO₂ mínimo:

- % do tempo de sono com saturação < 95%:

- Nº de dessaturações < 95%:

- Tempo com saturação menor ou igual 88% contínuo:

- Nº de dessaturações < 88%:
