



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPERTAMENTO DE MORFOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS**

**JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES**

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL  
AMIOTRÓFICA NO ESTADO DO CEARÁ**

**FORTALEZA  
2024**

JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES

ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL  
AMIOTRÓFICA NO ESTADO DO CEARÁ

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de doutor em Ciências Morfofuncionais. Área de concentração: Neurociência

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim

FORTALEZA-CE

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

F399a    Fernandes, José Marcelino Aragão.

Aspectos clínicos e epidemiológicos da Esclerose Lateral Amiotrófica no Estado do Ceará / José Marcelino Aragão Fernandes. – 2024.

119 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

1. Esclerose Lateral Amiotrófica. 2. Epidemiologia Clínica. 3. Genética. I. Título.

CDD 611

---

JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES

ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL  
AMIOTRÓFICA NO ESTADO DO CEARÁ

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de doutor em Ciências Morfofuncionais. Área de concentração: Neurociência

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim(Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Osvaldo José Moreira do Nascimento  
Universidade Federal Fluminense (UFF)

---

Prof. Dr. Marcos Raimundo Gomes de Freitas  
Universidade Federal Fluminense (UFF)

---

Prof. Dr. José Artur Costa D'Almeida  
Hospital Geral de Fortaleza (HGF)

---

Prof. Dr. Francisco Marcos Bezerra Cunha  
Universidade Federal do Cariri (UFCA)

FORTALEZA

2024

À minha esposa, Mariane.

Aos meus filhos, Lis, Diego e Maria.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a **Deus**, que me deu o dom da vida e saúde para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço especialmente aos **meus pais, Zequinha e Conceição**, que sempre me guiaram pelos caminhos dos estudos e da honestidade, maiores incentivadores, pois jamais eu teria conseguido seguir minha trajetória acadêmica e profissional sem a incansável ajuda deles.

Agradeço a **minha amada esposa Mariane**, que há quase 14 anos está ao meu lado, minha fiel companheira, com a qual compartilho os momentos felizes e difíceis da vida e que apoia diariamente a minha busca por excelência profissional.

Agradeço aos **meus filhos, Lis, Diego e Maria**, crianças maravilhosas que são atualmente a minha maior inspiração e o maior motivo de felicidade, verdadeiras injeções de estímulos que me proporcionam coragem e determinação a cada amanhecer.

Agradeço aos **meus irmãos (Micheline, Zequinha Filho e Eveline)** pelo exemplo de seres humanos e pelo companheirismo, colegas de profissão e meus melhores amigos.

Agradeço ao **meu sogro Eduardo e minha sogra Rosane**, que me acolhem como um verdadeiro filho e que sempre me dão aconchego nas minhas vindas a Fortaleza.

Agradeço ao **professor e amigo Doutor Francisco de Assis Aquino Gondim (Cid)**, meu orientador, uma mente brilhante da neurologia brasileira, que desde a época da residência médica sempre se mostrou solícito e muito presente com seus aprendizes. Foi o grande incentivador para que eu realizasse o sonho do doutorado.

Agradeço aos **professores doutores Osvaldo Nascimento e Marcos de Freitas**, meus preceptores da residência médica em Neurofisiologia Clínica/Doenças neuromusculares, na Universidade Federal Fluminense, expoentes da medicina clínica e acadêmica, exemplos de uma vida dedicada à Neurologia brasileira, e que me deram muita receptividade durante o período que estive em Niterói-RJ. Grandes mestres que gentilmente aceitaram compor a banca examinadora desta Defesa de Tese.

Agradeço ao **Prof. Dr. Marcos Cunha**, com quem tive as primeiras vivências no campo das doenças neuromusculares, em seu saudoso ambulatório no HUWC. Certamente foi quem plantou essa semente que gerou o meu interesse e vocação aos distúrbios neuromusculares.

Agradeço ao **Prof. Dr. Artur D’Almeida**, assim como eu, um egresso da residência médica em Neurologia do HUWC, que consolidou uma notável carreira na cidade de Fortaleza, e que gentilmente também cedeu o seu tempo para colaborar como membro da banca examinadora.

Agradeço ao **Prof. Dr. Miguel Leitão**, meu professor de ciências biológicas no ensino médio, depois colega de doutorado, que, com sua costumeira prestimosidade, aceitou ser membro suplente da banca.

Agradeço aos meus demais preceptores da residência de Neurologia do HUWC, que foram fontes inspiradoras para seguir os caminhos da neurologia: **Prof. Carlos Mauricio (*in memoriam*)**, **Prof. Otoni do Vale (*in memoriam*)**, **Prof. Ciarlini**, **Prof. Wagner Horta** e **Prof. Arnaldo Arruda**.

Agradeço imensamente aos **pacientes e seus familiares**, que mesmo convivendo com uma difícil enfermidade, foram prestativos e interessados em colaborar com este estudo.

Agradeço ao amigo **Prof. Dr. Augusto Carioca** pela assessoria metodológica na estatística deste trabalho.

Agradeço ao **Dr. Wilson Marques Júnior** (USP-RP) pela colaboração com o estudo genético de alguns dos nossos pacientes.

Agradeço ao **programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais** por permitir concluir com louvor esta etapa de minha carreira acadêmica.

Por fim, agradeço a todos que diretamente ou indiretamente colaboraram durante a minha jornada do doutorado (**ligantes de neurologia, colaboradores da UPC, equipe de enfermagem e administrativa do ambulatório de neurologia do HUWC**).

"Primeiro, lembre-se de olhar para as estrelas e não para seus pés. Segundo, nunca desista do trabalho. O trabalho dá a você significado e propósito para a vida. Terceiro, se você tiver a sorte de encontrar o amor, lembre-se que está lá e não o jogue fora."

Stephen Hawking

## RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta os neurônios motores (superior e inferior) causando fraqueza e atrofia muscular progressiva, em geral levando ao óbito em 3 a 5 anos. Em 10 a 15% dos casos a doença é hereditária (ELA familiar) e os demais casos são classificados como ELA esporádica. Apesar de rara, esta doença tem grandes impactos sociais e econômicos. A incidência da ELA vem aumentando e estima-se que crescerá mais 60% até o ano de 2040. Apesar disso, são poucos os estudos populacionais e de história natural da ELA no Brasil. Apresentamos um estudo descritivo, quantitativo, de desenho retrospectivo e prospectivo, em pacientes com ELA acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, com o objetivo de descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e genéticos da ELA nesta população, assim como contextualizar com dados da população geral do Ceará. Duzentos e quarenta pacientes tiveram seus prontuários analisados e/ou foram entrevistados no período de julho de 2022 a agosto de 2024. O sexo masculino foi maioria com 134 (55,8%) casos, com uma proporção entre sexos de 1,3:1. A média de idade no início dos sintomas foi de  $56,39 \pm 13,05$  anos. A forma esporádica representou 92,1% (221) dos casos e a familiar 7,9% (19). A apresentação apendicular foi a mais comum (72,1%). O diagnóstico genético foi identificado em 10 pacientes, sendo a mutação no gene da SOD1 (variante: c.358G>C; p.Val120Leu) a mais comum (4 pacientes), com curso clínico lento e sobrevida prolongada. Através de dados da dispensação de Riluzol no Ceará a incidência estimada da ELA foi de 0,8 e 0,95/100.000/habitantes nos anos de 2022 e 2023 respectivamente. De forma geral, o perfil clínico e epidemiológico deste estudo é semelhante aos dados da literatura, assim como a incidência estimada é semelhante ao de outros países em desenvolvimento. O perfil das mutações genéticas difere dos descritos nas populações da Europa, EUA e de outros estudos nacionais, podendo refletir o efeito de uma amostra pequena, restrita a um território geográfico específico e testagem limitada. Entretanto, os nossos achados reforçam que diferentes mutações podem ser preditoras de melhor ou pior prognóstico.

**Palavras-chave:** Esclerose Lateral Amiotrófica; Epidemiologia Clínica; Genética.

## ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder that affects motor neurons (upper and lower) causing weakness and progressive muscle atrophy, usually leading to death within 3 to 5 years. In 10 to 15% of cases, the disease is hereditary (familial ALS) and the remaining cases are classified as sporadic ALS. Despite being rare, this disease has major social and economic impacts. The incidence of ALS has been increasing and is estimated to grow more than 60% until 2040. Despite this, there are few population-based studies of ALS in Brazil. We present a descriptive and quantitative study, with a retrospective and prospective design, in patients with ALS followed at the Walter Cantídio University Hospital (HUWC) from January 2013 to December 2023, with the aim of describing the clinical, epidemiological and genetic aspects of ALS in this population, as well as contextualizing it with data from the general population of Ceará. Two hundred forty patients had their medical records analyzed and/or were interviewed from July 2022 to August 2024. Males were the majority with 134 (55.8%) cases, and male to female ratio of 1.3:1. The mean age at the onset of symptoms was  $56.39 \pm 13.05$  years. The sporadic form comprised 92.1% (221) of the cases and the familial form represented 7.9% (19). Limb onset presentation was the most common (72.1%). The genetic diagnosis was conducted in 10 patients, with the mutation in the SOD1 gene (variant: c.358G>C; p.Val120Leu) being the most common (4 patients), leading to a slow clinical course and prolonged survival. Using data from the prescriptions of Riluzole in Ceará, the estimated incidence of ALS was 0.8 and 0.95/100,000/inhabitants in the years 2022 and 2023 respectively. In general, the clinical and epidemiological profile of this study is similar to current figures in the literature, as well as the estimated incidence is similar to that of other developing countries. The genetic mutations' profile differs to those described in populations from Europe, the USA, and other national studies, and may reflect the effect of a small sample, restricted to a specific geographic territory and limited genetic testing. However, our findings reinforce that different mutations can be predictors of better or worse prognosis.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis; Clinical Epidemiology; Genetics.

## LISTA DE FIGURAS

|           |                                                                 |    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1  | – Prevalência da ELA no mundo.....                              | 25 |
| Figura 2  | – Patologia da ELA: proteína TDP-43 .....                       | 28 |
| Figura 3  | - Mecanismo da fisiopatologia da ELA .....                      | 31 |
| Figura 4  | - Genes associados à ELA e outras condições neurológicas.....   | 36 |
| Figura 5  | - Equipe Multidisciplinar no tratamento da ELA.....             | 43 |
| Figura 6  | - Macrorregiões da Gestão da Saúde no Ceará.....                | 54 |
| Figura 7  | - Heredograma mutação p.Val120Leu SOD1 Família 1.....           | 65 |
| Figura 8  | - Heredograma mutação p.Val120Leu SOD1 Família 2.....           | 66 |
| Figura 9  | - Heredograma mutação p.Val120Leu SOD1 Família 3.....           | 66 |
| Figura 10 | - Heredograma mutação p.Val120Leu SOD1 Família 4.....           | 67 |
| Figura 11 | - Distribuição geográfica das mutações SOD1 (p.Val120Leu) ..... | 67 |
| Figura 12 | - Heredograma mutação combinada OPTN/ C9ORF72 .....             | 69 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Subtipos da ELA.....                                          | 34 |
| Quadro 2 - Critérios diagnósticos da ELA.....                            | 40 |
| Quadro 3 - Diagnóstico diferencial da ELA.....                           | 41 |
| Quadro 4 - Tratamento sintomático da ELA. ....                           | 46 |
| Quadro 5 - Mutações Genéticas nos pacientes com ELA do HUWC.....         | 64 |
| Quadro 6 - Fenótipo da mutação p.Val120Leu (SOD1) descrito na literatura | 76 |

## LISTA DE TABELAS

|          |                                                                 |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 | – Prevalência e incidência estimada da ELA no Ceará (2022)..... | 58 |
| Tabela 2 | – Prevalência e incidência estimada da ELA no Ceará (2023)..... | 58 |
| Tabela 3 | – Dados epidemiológicos dos pacientes com ELA do HUWC .....     | 61 |
| Tabela 4 | – Doenças mimetizadoras da ELA .....                            | 61 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 – Crescimento histórico da prescrição de Riluzol no Ceará..... | 56 |
| Gráfico 2 – Percentual de prescrição de Riluzol no HUWC.....             | 57 |
| Gráfico 3 – Distribuição regional da prescrição de Riluzol no Ceará..... | 58 |
| Gráfico 4 – Idade no início dos sintomas.....                            | 59 |
| Gráfico 5 – Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico.....       | 60 |
| Gráfico 6 – Procedência dos pacientes do HUWC.....                       | 62 |
| Gráfico 7 – Tempo de seguimento ambulatorial.....                        | 63 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|           |                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ALS       | <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>                                           |
| ALS2      | Gene da ELA tipo 2 (rara forma hereditária juvenil)                            |
| ALSFRS-R  | <i>ALS Functional Rating Scale – Revised</i>                                   |
| AME       | Atrofia Muscular Espinhal                                                      |
| AMP       | Atrofia Muscular Progressiva                                                   |
| AMPA      | <i><math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>  |
| AMS       | Atrofia de múltiplos sistemas                                                  |
| ANXA11    | Proteína anexina A11                                                           |
| ANG       | Gene da proteína Angiogina                                                     |
| Anti-GM1  | Anticorpo anti- gangliosídeo monosialo                                         |
| Anti-MUSK | Anticorpo anti-tiroquinase músculo específica                                  |
| ANVISA    | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                       |
| ARPP21    | Fosfoproteína 21 regulada por cAMP                                             |
| ATXN2     | Gene da proteína Ataxina-2                                                     |
| BiPAP     | <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i> (respirador mecânico)                  |
| C21ORF2   | <i>Chromosome 21 open reading frame 2</i> (gene)                               |
| C9ORF72   | <i>Chromosome 9 open reading frame 72</i> (gene)                               |
| CAAE      | Certificado de Apresentação e Apreciação Ética                                 |
| CAV1      | Caveolina 1                                                                    |
| CCNF      | <i>G2/mitotic-specific cyclin-F</i> (gene)                                     |
| CEP       | Comitê de Ética em Pesquisa                                                    |
| CHCHD10   | <i>Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10</i> (gene) |
| CHMP2B    | <i>Charged multivesicular body protein 2B</i> (gene)                           |
| CID 10    | Classificação internacional de doenças 10ª revisão                             |
| CMT2      | Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2                                           |
| CNS       | Cartão Nacional de Saúde                                                       |
| CONEP     | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa                                         |
| CONITEC   | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS                        |
| Coopneuro | Cooperativa dos médicos neurologistas e neurocirurgiões do Ceará               |
| COPAF     | Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica                         |
| COVID -19 | Corona vírus disease 2019                                                      |

|           |                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|
| CPK       | Creatinofosfoquinase                                               |
| CVF       | Capacidade Vital Forçada                                           |
| DATASUS   | Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde |
| DCTN1     | Gene que codifica a subunidade 1 da dinactina                      |
| DFT       | Demência Frontotemporal                                            |
| DH        | Doença de Huntington                                               |
| DNA       | Ácido Desoxirribonucleico                                          |
| DNM       | Doença do neurônio motor                                           |
| DP        | Doença de Parkinson                                                |
| EAAT-2    | Transportador Excitatório de Aminoácidos 2                         |
| ENMG      | Eletroneuromiografia                                               |
| ELA       | Esclerose Lateral Amiotrófica                                      |
| ELP       | Esclerose Lateral Primária                                         |
| ELP3      | Gene da proteína do complexo alongador 3                           |
| EPHA4     | Gene do receptor da efrina tipo A4                                 |
| ERBB4     | Gene do receptor erb-b2 tirosina quinase 4                         |
| EUROALS   | Consórcio de registro europeu da ELA                               |
| FDA       | Food and Drug Administration                                       |
| FIG4      | Gene da fosfatidilinositol 3,5-bifosfato 5-fosfatase               |
| FUS       | Fused in sarcoma gene                                              |
| GBD       | <i>Global Burden Diseases</i>                                      |
| GLT8D1    | <i>Glycosyltransferase 8 domain-containing protein 1 (gene)</i>    |
| GluR2     | Receptor de glutamato 2                                            |
| GTT       | Gastrostomia                                                       |
| GGGGCC    | Expansões repetidas de hexanucleotídeo (GGGGCC)                    |
| HEF       | Gene da proteína reguladora de ferro homeostático humano           |
| HEXA      | Gene da subunidade alfa da enzima beta-hexosaminidase A            |
| hnRNPA1   | Ribonucleoproteína nuclear heterogênea A1                          |
| hnRNPA2B1 | Ribonucleoproteína nuclear heterogênea A2/B1                       |
| HTLV      | Vírus linfotrópico de células T humanas                            |
| HUWC      | Hospital Universitário Walter Cantídio                             |
| IDH       | Índice de desenvolvimento humano                                   |

|            |                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------|
| KIF5A      | <i>Kinesin family member 5A (gene)</i>                        |
| L-BMAA     | Beta-N-metilamino-L-alanina                                   |
| LCR        | Líquido cefalorraquidiano                                     |
| LRRK2      | Gene da quinase de repetição rica em leucina 2                |
| MAPK       | Proteínas quinases ativadas por mitógeno                      |
| MATR3      | Gene da proteína matrin 3                                     |
| NEFH       | Gene do neurofilamento polipeptídico de cadeia pesada         |
| NEK1       | <i>NIMA related kinase 1 (gene)</i>                           |
| NMI        | Neurônio motor inferior                                       |
| NMM        | Neuropatia motora multifocal                                  |
| NMS        | Neurônio motor superior                                       |
| OPTN       | Gene da proteína optineurina                                  |
| PB-TURSO   | Fenilbutirato de sódio e Taurursodiol                         |
| PFN1       | Gene da profilina 1                                           |
| PCDT       | Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas                   |
| PRKN       | Gene da proteína parkina                                      |
| Rede SARAH | Hospital Sarah Kubitschek                                     |
| RN         | Rio Grande de Norte (estado)                                  |
| RNA        | Ácido ribonucleico                                            |
| RNM        | Ressonância nuclear magnética                                 |
| SCA2       | Ataxia espinocerebelar tipo 2                                 |
| SESA       | Secretaria da Saúde do Ceará                                  |
| SETX       | <i>Probable helicase senataxin (gene)</i>                     |
| SIGMAR1    | Gene do receptor sigma 1                                      |
| SIM        | Sistema de informação sobre mortalidade                       |
| SMN1       | Proteína de sobrevivência do neurônio motor 1                 |
| SNC        | Sistema nervoso central                                       |
| SOD1       | Enzima cobre zinco superóxido dismutase 1                     |
| SPG11      | Gene da paraplegia espástica tipo 11                          |
| SPTLC1     | <i>Serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 1</i> |
| SPSS       | <i>Statistical Package for the Social Sciences (software)</i> |
| SQSTM1     | Gene da proteína sequestosoma 1                               |
| STX        | Gene da senataxina                                            |

|        |                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| SUS    | Sistema Único de Saúde                                                      |
| TARDBP | <i>TAR DNA Binding Protein</i>                                              |
| TBK1   | <i>TANK-binding kinase 1</i>                                                |
| TCE    | Traumatismo cranioencefálico                                                |
| TCLE   | Termo de consentimento livre e esclarecido                                  |
| TDP-43 | <i>TAR DNA-binding protein 43</i>                                           |
| TIA1   | Gene da proteína de ligação ao RNA associada a grânulos citotóxicos<br>Tia1 |
| TUBA4A | Tubulina alfa-4A                                                            |
| UBQLN2 | Ubiquilina 2                                                                |
| UFC    | Universidade Federal do Ceará                                               |
| UFRN   | Universidade Federal do Rio Grande do Norte                                 |
| UNC13A | Gene da proteína Unc-13 homolog A                                           |
| UPC    | Unidade de Pesquisa Clínica                                                 |
| US     | Ultrassonografia                                                            |
| USP-RP | Universidade de São Paulo – Campos Ribeirão Preto                           |
| VAPB   | <i>Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C</i>           |
| VCP    | <i>vasolin-containing protein</i>                                           |
| VED    | Videoendoscopia da Deglutição                                               |
| VNI    | Ventilação não invasiva                                                     |
| WDR7   | Gene da proteína <i>WD Repeat Domain 7</i>                                  |

## SUMÁRIO

|                |                                                             |           |
|----------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>       | <b>INTRODUÇÃO</b>                                           | <b>20</b> |
| <b>1.1</b>     | <b>Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): Aspectos Gerais</b> | <b>20</b> |
| <b>1.2</b>     | <b>Aspectos históricos da ELA</b>                           | <b>21</b> |
| <b>1.3</b>     | <b>Epidemiologia</b>                                        | <b>23</b> |
| <b>1.3.1</b>   | Epidemiologia da ELA no mundo                               | <b>24</b> |
| <b>1.3.2</b>   | Epidemiologia da ELA no Brasil                              | <b>25</b> |
| <b>1.4</b>     | <b>Fisiopatogenia</b>                                       | <b>26</b> |
| <b>1.4.1</b>   | Fatores de risco ambientais                                 | <b>27</b> |
| <b>1.4.2</b>   | Patogênese                                                  | <b>28</b> |
| <b>1.4.3</b>   | Excitotoxicidade                                            | <b>29</b> |
| <b>1.4.4</b>   | Falha da proteostase                                        | <b>30</b> |
| <b>1.4.5</b>   | Distúrbio do metabolismo do RNA                             | <b>30</b> |
| <b>1.4.6</b>   | Distúrbios do citoesqueleto e do transporte axonal          | <b>30</b> |
| <b>1.4.7</b>   | Neuroinflamação                                             | <b>31</b> |
| <b>1.5</b>     | <b>Manifestações clínicas</b>                               | <b>32</b> |
| <b>1.5.1</b>   | Manifestações motoras                                       | <b>32</b> |
| <b>1.5.2</b>   | Envolvimento neuropsicológico                               | <b>34</b> |
| <b>1.5.3</b>   | Comprometimento multissistêmico                             | <b>35</b> |
| <b>1.5.4</b>   | Evolução clínica e prognóstico                              | <b>37</b> |
| <b>1.6</b>     | <b>Diagnóstico</b>                                          | <b>38</b> |
| <b>1.6.1</b>   | Testes neurofisiológicos                                    | <b>38</b> |
| <b>1.6.2</b>   | Critérios diagnósticos                                      | <b>38</b> |
| <b>1.7</b>     | <b>Diagnóstico diferencial</b>                              | <b>41</b> |
| <b>1.8</b>     | <b>Tratamento</b>                                           | <b>42</b> |
| <b>1.8.1</b>   | Drogas modificadoras da doença                              | <b>43</b> |
| <b>1.8.2</b>   | Terapia experimental                                        | <b>44</b> |
| <b>1.8.3</b>   | Tratamento sintomático e suporte clínico                    | <b>44</b> |
| <b>1.8.3.1</b> | <i>Função respiratória e nutricional</i>                    | <b>45</b> |
| <b>1.8.3.2</b> | <i>Tratamento sintomático e reabilitação</i>                | <b>45</b> |
| <b>2</b>       | <b>JUSTIFICATIVA</b>                                        | <b>47</b> |
| <b>3</b>       | <b>HIPÓTESE</b>                                             | <b>48</b> |

|              |                                                                                                                                                                                               |           |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4</b>     | <b>OBJETIVOS.....</b>                                                                                                                                                                         | <b>49</b> |
| <b>4.1</b>   | <b>Objetivo geral.....</b>                                                                                                                                                                    | <b>49</b> |
| <b>4.2</b>   | <b>Objetivos específicos.....</b>                                                                                                                                                             | <b>49</b> |
| <b>5</b>     | <b>METODOLOGIA.....</b>                                                                                                                                                                       | <b>50</b> |
| <b>5.1</b>   | <b>Tipo de estudo.....</b>                                                                                                                                                                    | <b>50</b> |
| <b>5.2</b>   | <b>Período de estudo.....</b>                                                                                                                                                                 | <b>50</b> |
| <b>5.3</b>   | <b>Local do estudo.....</b>                                                                                                                                                                   | <b>50</b> |
| <b>5.4</b>   | <b>Amostra .....</b>                                                                                                                                                                          | <b>50</b> |
| <b>5.5</b>   | <b>Critérios de inclusão e exclusão.....</b>                                                                                                                                                  | <b>50</b> |
| <b>5.5.1</b> | Critérios de inclusão.....                                                                                                                                                                    | 50        |
| <b>5.5.2</b> | Critérios de exclusão.....                                                                                                                                                                    | 51        |
| <b>5.6</b>   | <b>Coleta de dados.....</b>                                                                                                                                                                   | <b>51</b> |
| <b>5.7</b>   | <b>Análise dos dados.....</b>                                                                                                                                                                 | <b>53</b> |
| <b>5.8</b>   | <b>Aspectos éticos.....</b>                                                                                                                                                                   | <b>55</b> |
| <b>6</b>     | <b>RESULTADOS.....</b>                                                                                                                                                                        | <b>56</b> |
| <b>6.1</b>   | <b>Dispensação do Riluzol no Ceará.....</b>                                                                                                                                                   | <b>56</b> |
| <b>6.2</b>   | <b>Perfil Epidemiológico dos pacientes do HUWC.....</b>                                                                                                                                       | <b>59</b> |
| <b>6.3</b>   | <b>Perfil das mutações genéticas.....</b>                                                                                                                                                     | <b>63</b> |
| <b>6.3.1</b> | Mutação da SOD1 (c.358G>C, p.Val120Leu) .....                                                                                                                                                 | 64        |
| <b>6.3.2</b> | Mutação do gene TKB1.....                                                                                                                                                                     | 68        |
| <b>6.3.3</b> | Mutações dos genes C9ORF72 e OPTN.....                                                                                                                                                        | 68        |
| <b>6.3.4</b> | Mutações em outros genes.....                                                                                                                                                                 | 69        |
| <b>7</b>     | <b>DISCUSSÃO.....</b>                                                                                                                                                                         | <b>70</b> |
| <b>8</b>     | <b>CONCLUSÃO.....</b>                                                                                                                                                                         | <b>79</b> |
|              | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                                                                                       | <b>80</b> |
|              | <b>APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....</b>                                                                                                                                        | <b>88</b> |
|              | <b>APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E<br/>ESCLARECIDO.....</b>                                                                                                                       | <b>91</b> |
|              | <b>APÊNDICE C- Trabalho aceito em congresso: <i>Epidemiology of ALS in a<br/>Tertiary Center from Northeast Brazil (from 2013 to 2023)</i>.....</b>                                           | <b>94</b> |
|              | <b>APÊNDICE D- Artigo publicado: <i>A homozygous p.Val120Leu (c.358G &gt;<br/>C) SOD1 mutation led to slowly progressive amyotrophic lateral sclerosis in<br/>a Brazilian family</i>.....</b> | <b>95</b> |

|                                                                                                                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>APÊNDICE E- Artigo submetido:</b> <i>Another Family with ALS and Homozygosity for p.Val120Leu (c.358G&gt;C) variant mutation of SOD1</i> .....                                           | <b>98</b>  |
| <b>APÊNDICE F- Trabalho aceito em congresso:</b> <i>Four Families with p.Val120Leu (c.358G &gt; C) SOD1 mutations and Slowly Progressive ALS in Northeast Brazil (State of Ceará)</i> ..... | <b>105</b> |
| <b>APÊNDICE G- Artigo publicado:</b> <i>ALS due to a nove TBK1 mutation in Brazil</i> .....                                                                                                 | <b>106</b> |
| <b>APÊNDICE H- Artigo publicado:</b> <i>ALS due to c.1189+ 1G &gt; T (splice donor) TBK1 mutation</i> .....                                                                                 | <b>109</b> |
| <b>ANEXO A- Critérios Diagnósticos da ELA</b> .....                                                                                                                                         | <b>110</b> |
| <b>ANEXO B – Escala funcional de Esclerose Lateral Amiotrófica revisada (ALSFRS-R) – Versão em português</b> .....                                                                          | <b>112</b> |
| <b>ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa</b> .....                                                                                                                               | <b>115</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): Aspectos Gerais

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) foi descrita em 1869 pelo neurologista francês Jean-Martin Charcot como um distúrbio neurodegenerativo que afeta os neurônios motores inferiores e superiores, levando a fraqueza muscular, atrofia, câimbras e fasciculações (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018). A apresentação clínica mais frequente da ELA se caracteriza por um quadro de fraqueza e atrofia muscular focal, de início na idade adulta, que tem tendência a se difundir nos demais segmentos corporais com a progressão da doença. A fraqueza tem início comumente nos músculos distais dos membros, de forma assimétrica, embora em cerca de 25% a 30% dos casos os sintomas iniciam nos músculos de inervação bulbar, causando disartria, disfagia e disfonia (MASRORI; VAN DAMME, 2020).

Em 10% a 15% dos pacientes, um diagnóstico adicional de demência frontotemporal (DFT) pode ser feito, enquanto 35% a 40% dos indivíduos terão alterações comportamentais e / ou cognitivas leves. A doença pode ter caráter familiar e em cerca de 15% dos casos de ELA estão relacionados com mutações genéticas em mais de 40 genes já identificados. As cinco causas genéticas mais comuns são: expansões de hexanucleotídeo GGGGCC no cromossomo 9 (C9ORF72), mutações no gene da superóxido dismutase 1 (SOD1), TARDBP (TAR DNA *Binding Protein*), mutações no gene FUS (*fused in sarcoma*) e no gene quinase 1 de ligação a TANK (TBK1) (MASRORI; VAN DAMME, 2020; WANG *et al.*, 2023).

A heterogeneidade clínica na apresentação da ELA pode tornar o diagnóstico definitivo difícil, trazendo dificuldades para fins de pesquisa clínica e ensaios terapêuticos. Consequentemente, critérios diagnósticos foram desenvolvidos baseados na presença de sinais de comprometimento dos neurônios motores superiores e inferiores, provocando um quadro de fraqueza muscular progressiva, de início focal e com posterior propagação para os demais segmentos corporais, associado a achados eletrofisiológicos do exame de eletroneuromiografia, compatíveis com desnervação aguda e crônica, além da exclusão de outras doenças que justifiquem o quadro. Os primeiros critérios, de El Escorial (1994, revisado em 2000) e Awaji (2008) eram considerados de boa especificidade, mas com baixa sensibilidade na fase precoce da doença. Em 2019, os critérios de Gold Coast foram

estabelecidos e aumentaram a sensibilidade do diagnóstico da ELA (VUCIC *et al.*, 2021).

Ainda não existe tratamento eficaz para a ELA. O Riluzol foi a primeira droga liberada pelo FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) e ainda é a opção de tratamento farmacológico mais utilizada no Brasil e na Europa. A dose de 50 mg duas vezes ao dia tem efeitos antilutamatérgicos e demonstrou, em estudos clínicos, prolongar a sobrevida média em 3 a 6 meses (MASRORI; VAN DAMME, 2020). Outras opções farmacológicas, como o Edaravone e a terapia com silenciador genético, nos casos de ELA relacionada ao gene SOD1, surgiram na última década, mas também com efeitos pouco significativos no aumento da sobrevida e da qualidade de vida (MILLER *et al.*, 2022; WRITING GROUP, 2017). Portanto, o cerne do manejo dos doentes com ELA permanece sendo os cuidados multidisciplinares, entre especialidades médicas (neurologia, pneumologia, medicina paliativa) e multiprofissionais (fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição, terapia ocupacional, psicologia etc.), que têm um efeito positivo na qualidade de vida do paciente e no prognóstico (TRAYNOR *et al.*, 2003).

Apesar de ser uma entidade rara, a ELA tem impactos sociais e econômicos elevados. Com uma incidência que vem aumentando nas últimas décadas, estima-se que haverá um aumento significativo do número de casos de ELA (mais de 60%) no mundo até o ano de 2040, impulsionado sobretudo pelo envelhecimento da população, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil (ARTHUR *et al.*, 2016).

## **1.2 Aspectos históricos da ELA**

As primeiras referências e descrições de pacientes com ELA datam do século XIX. O britânico Charles Bell, em 1824, ao estabelecer a relação entre a função motora e as raízes espinhais anteriores (Lei de Bell-Magendie), descreve casos de disfunção motora pura, sendo considerado o primeiro a descrever um paciente com quadro compatível com ELA. Entretanto, os neurologistas do meado do século XIX tinham limitações para distinguir distúrbios originados no nervo ou no músculo (KATZ *et al.*, 2015). Aran e Duchene descreveram pacientes com atrofia muscular progressiva em 1850 e acreditavam que se tratava de desordem de patologia muscular (KATZ *et*

al, 2015). Outros anatomistas e fisiologistas também descreveram vários pacientes com doenças que causavam fraqueza progressiva, porém claramente agruparam diferentes desordens neuromusculares em um mesmo grupo. Ao francês Jean-Martin Charcot é creditado a primeira descrição da ELA como uma doença distinta de outras afecções neuromusculares. Em seus estudos de casos, inicialmente descreveu a esclerose lateral primária, seguida alguns anos depois pela descrição para paralisia bulbar progressiva. Por fim, Charcot conseguiu ligar a doença com sua patologia, estabelecendo que “contraturas musculares” (espasticidade) tinham sua patologia nos tratos corticoespinhais laterais e que a atrofia muscular (sinais do neurônio motor inferior) era causada pela perda dos neurônios do corno anterior da medula. Durante suas palestras nos dias terças-feiras no Hospital Salpêtrière (*Leçons Du Mardi À La Salpêtrière*), em Paris, a partir do final da década de 1860 até a sua publicação em 1874, Charcot se destacava pela associação de profundo conhecimento científico e uma performance teatral. Ele estudou pacientes com sintomas de doença do neurônio motor, coletando casos de outros cientistas e recorrendo a outras observações importantes para que pudesse finalmente estabelecer a ELA como um distúrbio único, sendo o primeiro a utilizar o termo “Esclerose Lateral Amiotrófica” (KATZ *et al.*, 2015; EISEN, 2007).

Por esse motivo, a ELA também é conhecida como “Doença de Charcot” em várias regiões do mundo, principalmente na Europa. Nos Estados Unidos, a ELA é conhecida como doença de Lou Gehrig, atleta, ídolo do time de basebol New York Yankees, da década de 1930, que foi diagnosticado com ELA em 1939, falecendo dois anos depois. A *ALS Association (Texas Chapter)* estampa em seu website: “A ELA foi reconhecida como doença em 1869, mas não existia até 1939 quando Lou Gehrig trouxe as atenções dos EUA e do mundo para esta doença.”

Na década de 1950, outras formas de apresentação da doença foram reconhecidas como a associação ELA/Parkinson/Demência na ilha de Guam e a ELA familiar. Os primeiros critérios diagnósticos utilizando a eletroneuromiografia foram publicados por Lambert em 1957 e 1969 (WILBOURN, 1998).

Em 1994, na cidade de San Lorenzo de El Escorial na Espanha, foram criados os Critérios diagnósticos de El Escorial (BROOKS *et al.*, 1994), que posteriormente foram revisados e publicados em 1998 como critérios de Airline House (ou El Escorial revisado) (BROOKS *et al.*, 2000). Entretanto, com o objetivo de aumentar a

sensibilidade, foram publicados em 2008 os critérios de Awaji (DE CARVALHO *et al.*, 2008) e em 2019 os critérios de Gold Coast (SHEFNER *et al.*, 2020).

A primeira descrição de mutação genética causadora de ELA foi no gene da SOD1 (ROSEN *et al.* 1993). Em 1995 foi aprovado o uso de Riluzol, a primeira droga modificadora da doença, com efeito de prolongar a sobrevida dos pacientes (HUGON, 1996). Outras duas drogas, com modestos impactos na história natural da doença, foram aprovadas neste século, o Edaravone ( ABE *et al.*, 2017) e o Tofersen (MILLER *et al.* 2022), este último específico para casos de mutação da SOD1.

Em março de 2018 morre o britânico Stephen Hawking, uns dos principais cientistas do século passado e início deste século, notável personalidade que atraiu as atenções para a ELA, dando maior popularidade. Hawking conviveu décadas com a doença e ficou marcado por desenvolver dispositivos tecnológicos para se comunicar por meio de movimentos faciais e dos olhos, evitando a síndrome do encarceramento (EISEN, 2007).

Na atualidade, a ELA permanece como uma doença desafiadora tanto para o diagnóstico, como para elucidação de suas causas e para um alcance de um tratamento eficaz. A descoberta nas últimas décadas de várias mutações genéticas relacionadas à ELA remetem a um horizonte com possibilidade de avanços no entendimento da sua fisiopatologia, levando a potenciais alvos terapêuticos.

### 1.3 Epidemiologia

A incidência e prevalência da ELA sofre influência de aspectos ambientais e geográficos, assim como do sexo, idade e fatores genéticos (MASRORI; VAN DAMME, 2020). O sexo masculino é mais acometido pela ELA, com uma proporção de 1,3:1 (MCCOMBE; HENDERSON, 2010). A idade é outro fator de risco bem estabelecido para a ELA. É uma doença rara antes dos 50 anos, com pico de incidência na sétima década de vida, seguido por uma diminuição acentuada na incidência (WOLFSON *et al.*, 2023).

Os estudos epidemiológicos sobre a ELA encontram obstáculos que decorrem das peculiaridades inerentes à doença. É uma enfermidade rara, com diversas apresentações clínicas e formas de evolução, além de não possuir um biomarcador, levando muitas vezes a um atraso no diagnóstico. Todo esse contexto, gera a uma

dificuldade no seguimento de um pequeno número de casos em uma população geral (LOGROSCINO; KURTH; PICCININNI, 2020; LOGROSCINO; URSO; SAVICA, 2022).

Nos últimos 30 anos, houve grandes avanços no desenvolvimento da epidemiologia da ELA, sobretudo nas últimas duas décadas, com a introdução de estudos de registro de base populacional. Esse tipo de estudo tem seguimento prospectivo e maior homogeneidade nos critérios diagnósticos, assim como uma definição adequada da população de risco (LOGROSCINO; PICCININNI, 2019).

### 1.3.1 Epidemiologia da ELA no mundo

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre a ELA foram realizados na Europa. Baseado em estudos de registro populacional, o Consórcio de Registro Europeu (EUROALS), avaliou uma população de aproximadamente 24 milhões de pessoas, principalmente na Itália e Reino Unido, incluindo 1028 casos de ELA, encontrando uma incidência em torno de 2,2 casos por 100.000 habitantes/ano (LOGROSCINO; PICCININNI, 2019). Em outras localidades, utilizando metodologia semelhante, a incidência encontrada foi de 0,89 casos por 100.000 habitantes/ano no Leste da Ásia e 0,79 casos por 100.000 habitantes/ano no Sul da Ásia. Essa diferença confirma as evidências de que o risco de ELA sofre interferência de fatores geográficos e étnicos.

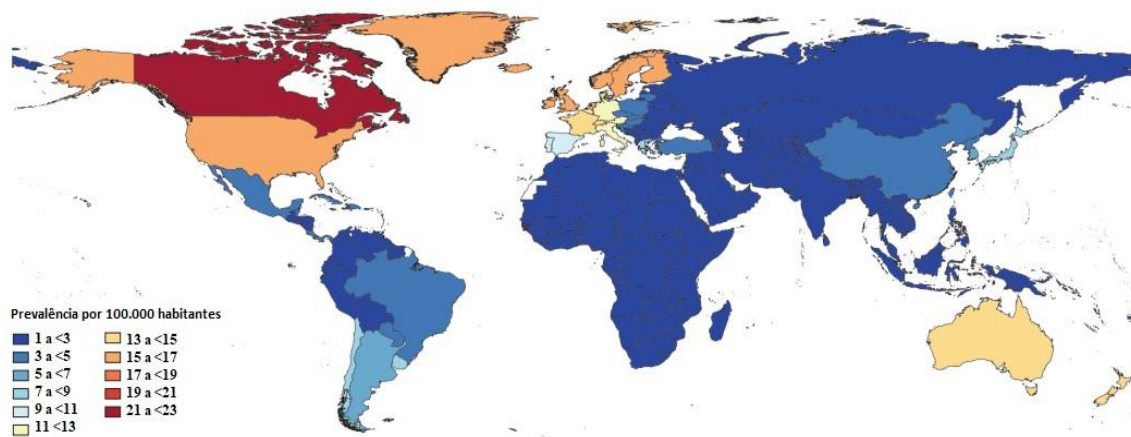
Nos Estados Unidos, uma pesquisa nos bancos de registro de ELA foi realizada para o triênio de 2014-2016, encontrando uma incidência de 1,8 (2014), 1,6 (2015) e 1,6 (2016) respectivamente. A doença foi mais comum em homens brancos, entre 60 e 79 anos de idade (METHA *et al.*, 2022).

A incidência da ELA pode variar muito em diferentes continentes, tanto por fatores geográficos como pela metodologia de registro. Uma revisão sistemática publicada em 2023, selecionou 85 artigos sobre incidência da ELA no mundo, encontrando grande variação, como 0,26 casos por 100.000 habitantes/ano no Equador e 23,46 casos por 100.000 habitantes/ano no Japão (WOLFSON *et al.*, 2023).

Em um outro estudo de 2019, Xu *et al.* realizaram uma revisão sistemática e metanálise que resultou na seleção de 124 estudos, incluindo 110 de incidência e 58 de prevalência. De acordo com a conclusão deste estudo, globalmente, a incidência

e a prevalência da ELA são estimadas em 1,59 por 100.000 habitantes/ano e 4,42 por 100.000 habitantes respectivamente. Existe, no entanto, uma grande variação de acordo com a população estudada. Na Europa a incidência oscilou entre 1,1 e 5,5 por 100.000 habitantes/ano, enquanto a prevalência entre 3,34 e 10,8 por 100.000 habitantes. O Global Burden Diseases (GBD) estimou 330.918 casos de ELA no mundo em 2016, com prevalência de 4,5 por 100.000 habitantes (Figura 1) e incidência de 0,78 por 100.000 habitantes (LOGROSCINO *et al.*, 2018).

**Figura 1: Prevalência da ELA no mundo.**



Fonte: Adaptado de LOGROSCINO *et al.* (2018).

### 1.3.2 Epidemiologia da ELA no Brasil

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre ELA no Brasil são registros retrospectivos ligados a um centro de referência, entretanto, nos últimos anos, surgiram trabalhos prospectivos e multicêntricos. Em um estudo de abrangência nacional, Dietrich- Neto *et al.* (2000), utilizaram como metodologia o envio de formulário para 2505 neurologistas entre janeiro e setembro de 1995, onde foram coletados 443 pacientes. A incidência estimada foi de 0,9 a 1,5 casos por 100.000 habitantes/ano.

Moura *et al.* realizaram um estudo nacional, de base populacional, coletando informações de atestados de óbitos, obtidos pelo sistema SIM/DATASUS, de mortes que ocorreram entre janeiro de 2004 a dezembro de 2013. A mortalidade anual foi de 0,61 a 0,89/100,000 habitantes (MOURA; CASULARI; NOVAES, 2016). Em 2022, um

estudo multicêntrico realizado em sete unidades hospitalares da rede SARA, coletou dados de 1116 pacientes procedentes de 25 estados das 5 regiões do país, porém sendo analisados dados sociodemográficos, sem determinação da incidência, tendo como um dos achados principais do estudo o atraso no diagnóstico em municípios com menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (MARQUES COUTO *et al.*, 2022).

Na região nordeste do Brasil, um estudo desenvolvido no Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), foram avaliados 177 pacientes com ELA, acompanhados entre os anos de 2005 e 2018, sendo encontrado uma média de incidência anual de 0,38 casos por 100.000 habitantes (OLIVEIRA *et al.* 2022).

No estado do Ceará não existe estudo epidemiológico amplo sobre ELA. Castro-Costa *et al.* realizaram a descrição dos aspectos clínicos de 78 pacientes com ELA, analisando retrospectivamente os registros de pacientes acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará (UFC), tendo como um dos achados principais a prevalência alta de pacientes na faixa etária juvenil e de adultos jovens (CASTRO-COSTA *et al.*, 1999).

Com relação a epidemiologia genética da ELA, as mutações do gene C9ORF72 são responsáveis pela maioria dos casos de ELA nos EUA e na Europa. No Brasil, dois estudos em diferentes centros encontraram as mutações no gene VAPB como principal causa genética de ELA (CHADI *et al.* 2016; GONÇALVES *et al.* 2021). As mutações genéticas são identificadas em cerca de 70% dos casos de ELA familiar e 15% dos casos esporádicos (WANG *et al.* 2023).

#### **1.4 Fisiopatogenia**

Assim como em outras condições neurodegenerativas, acredita-se que a ELA esteja relacionada a uma combinação de fatores genéticos, ambientais e do envelhecimento (MASRORI; VAN DAMME, 2020). Embora a fisiopatologia da ELA permaneça pouco conhecida, achados neuropatológicos e mutações genéticas associadas à ELA trouxeram boas perspectivas sobre a etiologia da doença (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018).

### 1.4.1 Fatores de risco ambientais

Embora não exista atualmente o conhecimento de fatores de riscos ambientais que liguem irrefutavelmente à ELA, algumas situações descritas incluem tabagismo, atividade atlética de alto rendimento, serviço militar em guerras, exposição à Beta-N-metilamino-L-alanina (L-BMAA), traumatismo cranioencefálico (TCE), campos eletromagnéticos, produtos químicos agrícolas, e exposição ao chumbo e outros metais pesados (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018).

Uma forma específica de ELA, associada à demência e parkinsonismo, foi observada com alta frequência em populações restritas, como os Chamorros de Guam na extremidade sul das Ilhas Marianas, no oeste do Oceano Pacífico (HIRANO *et al.* 1961). Tentativas de determinar a etiologia da doença avaliaram elementos dietéticos comuns da população de Guam, que levou ao isolamento do L-BMAA como potencial neurotoxina envolvida na patogênese da ELA (ANZILOTTI *et al.*, 2023). Quantidades elevadas de L-BMAA foram identificadas na água e em outros alimentos peculiares da região, como nas folhas do vegetal Guam cicade (*Cycas micronesica*), utilizadas para produção de farinha, e em morcegos (espécie *Flying fox*) que também são utilizados como alimentos pelos habitantes da ilha.

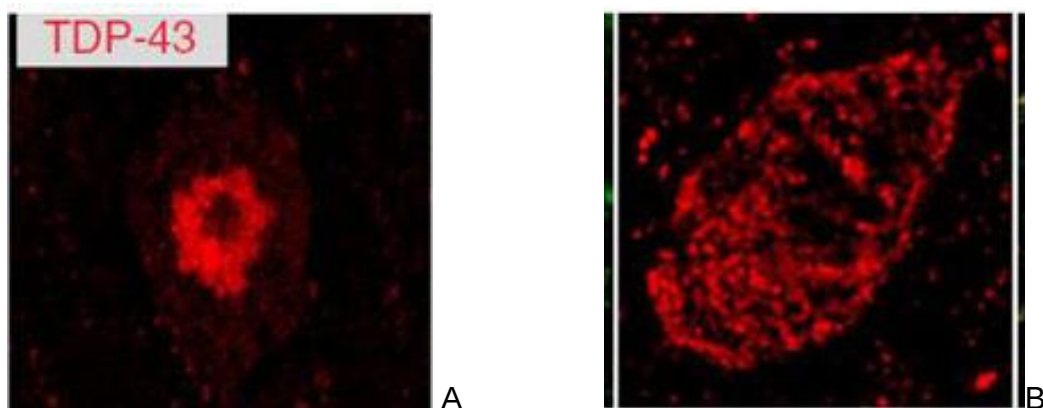
Um estudo recente de modelo animal demonstrou que a cianotoxina L-BMAA determina morte celular apoptótica e astrogliose acentuada na medula e córtex motor, e induz neurotoxicidade, favorecendo o acúmulo citoplasmático de proteína TDP-43 (ANZILOTTI *et al.*, 2023).

Alguns estudos demonstram número maior de mortes por ELA do que o esperado em ex-jogadores de futebol italianos (BERETTA *et al.*, 2003; CHIO *et al.*, 2005). Em um estudo de 2020, Pupillo *et al.* observaram que além de maior incidência de ELA em ex-jogadores de futebol italianos, a média de idade de início dos sintomas (45 anos) era aproximadamente 20 anos menor do que a média geral da população. Ainda não está elucidado os motivos desta associação, entretanto acredita-se que fatores relacionados ao esforço físico extenuante e histórico de traumatismos recorrentes possam estar envolvidos na patogênese (PUPILLO *et al.*, 2020).

### 1.4.2 Patogênese

Os achados neuropatológicos que caracterizam a ELA são a perda de conexão neuromuscular, retração axonal e subsequente morte celular dos neurônios motores superiores e inferiores, circundada por astrogliose e microgliose (neuroinflamação), com inclusões ubiquitina positivas nos neurônios sobreviventes (MASRORI; VAN DAMME, 2020). A TDP-43 é o principal componente destas inclusões. A TDP-43 é uma proteína de ligação do DNA e RNA envolvida em múltiplos processos (transcrição, *splicing*, maturação de micro RNA, transporte de RNA e formação de grânulos de estresse). A TDP-43 tem funções nucleares e citoplasmáticas, porém tem sua localização predominante no núcleo. A sua descentralização do núcleo e agregação com outras proteínas citoplasmáticas (Figura 2) é o principal marcador neuropatológico da ELA (MASRORI; VAN DAMME, 2020).

**Figura 2: Imagem representativa de um neurônio motor da medula lombar de um paciente com ELA esporádica.**



A. TDP-43 concentrada no núcleo. B: TDP-43 descentralizada formando agregados com outras proteínas citoplasmáticas (achado patológico característico da ELA).

Fonte: Adaptado de Wang et al. 2016.

Aproximadamente 97% dos casos de ELA exibem inclusões positivas para TDP-43. Outros distúrbios neurodegenerativos, incluindo demência frontotemporal (DFT), complexo ELA-DFT, doença de Alzheimer e Parkinsonismo atípico, também apresentam inclusões citoplasmáticas de TDP-43. As inclusões de TDP-43 estão ausentes em casos de ELA causados por mutações nos genes SOD1 e FUS. Nestes

casos, os depósitos de proteínas consistem nos respectivos produtos destas mutações genéticas (TSEKREKOU *et al.*, 2024).

Muitos mecanismos patológicos são implicados em várias etapas do processo neurodegenerativo da ELA (Figura 3). A descoberta de novas mutações genéticas teve um papel importante no avanço do conhecimento deste processo neuropatológico (MASRORI; VAN DAMME, 2020).

#### 1.4.3 Excitotoxicidade

O neurônio motor tem sua atividade sináptica modulada pelos efeitos excitatórios do glutamato. Em condições normais, o excesso de glutamato é submetido a uma recaptação pelos astrócitos, por meio dos transportadores de aminoácidos excitatórios do tipo 2 (EAAT-2). A ativação astrocitária pela neuroinflamação leva ao *down-regulation* do EAAT-2, ocasionando aumento do glutamato na fenda sináptica. O excesso de glutamato leva a uma ativação excessiva dos receptores inotrópicos pós-sinápticos, culminando no aumento dos níveis intracelulares de cálcio e uma consequente cascata de eventos que levam à morte neuronal (VUCIC *et al.*, 2014).

Estudos também demonstraram que na ELA há um aumento da expressão do receptor pós-sináptico AMPA sem a subunidade GluR2. Essa subunidade regula a permeabilidade ao cálcio e a sua ausência aumenta excitotoxicidade do glutamato. (VUCIC *et al.*, 2014).

Além do aumento de íons de cálcio intracelular, ocorre ativação de quinases ativadoras da mitogênese (MAPK-*mitogen activated protein kinases*) que provocam fosforilação dos neurofilamentos dos motoneurônios. O influxo maciço de cálcio estimula diversas enzimas no interior da célula e induz a produção de radicais livres, insuficiência mitocondrial e alterações nos lipídios, proteínas e DNA, contribuindo com o processo de morte celular. Os neurofilamentos fosforilados pelas MAPK são transportados mais lentamente, sendo acumulados nos motoneurônios e contribuindo para a sua degeneração (CHIEIA *et al.*, 2021).

#### 1.4.4 Falha da proteostase

Os agregados de proteínas e seus oligômeros produzem prejuízo da homeostase e induzem o estresse celular. O excesso de proteínas malformadas é degradado após ubiquitinação via ubiquitina-proteassoma. Muitos genes associados a ELA exercem importante papel no controle da agregação de proteínas malformadas. Mutações no gene da ubiquilina-2 (UBQLN2), que atua no transporte de proteínas ubiquitinadas ao proteassoma, estão relacionadas com a ELA. Várias outras mutações estão relacionadas às vias de ubiquitinação e autofagia: SQSTM1, OPTN (Optoneurina, um receptor para autofagia), TBK1 (*TANK binding kinase 1*, ativa a OPTN), VCP (*vasolin-containing protein*) e C9ORF72 (MASRORI; VAN DAMME, 2020).

#### 1.4.5 Distúrbio do metabolismo do RNA

Uma quantidade significativa de proteínas ligadas ao RNA está envolvida na patogênese da ELA. A descoberta de mutações em dois genes relacionados a estas proteínas (TDP-43 e FUS) introduziu o distúrbio do metabolismo do RNA como mecanismo da patogênese da ELA. Outras mutações em genes relacionados a este mecanismo são: angiogenina (ANG), senataxina (STX), matrin-3 (MATR3), ribonucleoproteína nuclear heterogênea A1 (hnRNPA1) e A2B1 (hnRNPA2B1) e ataxina-2 (ATXN2). Todas essas proteínas se concentram no núcleo, onde contribuem para várias etapas do metabolismo do RNA, e quando se deslocam e agregam em regiões citoplasmáticas induzem toxicidade celular (MASRORI; VAN DAMME, 2020).

#### 1.4.6 Distúrbios do citoesqueleto e do transporte axonal

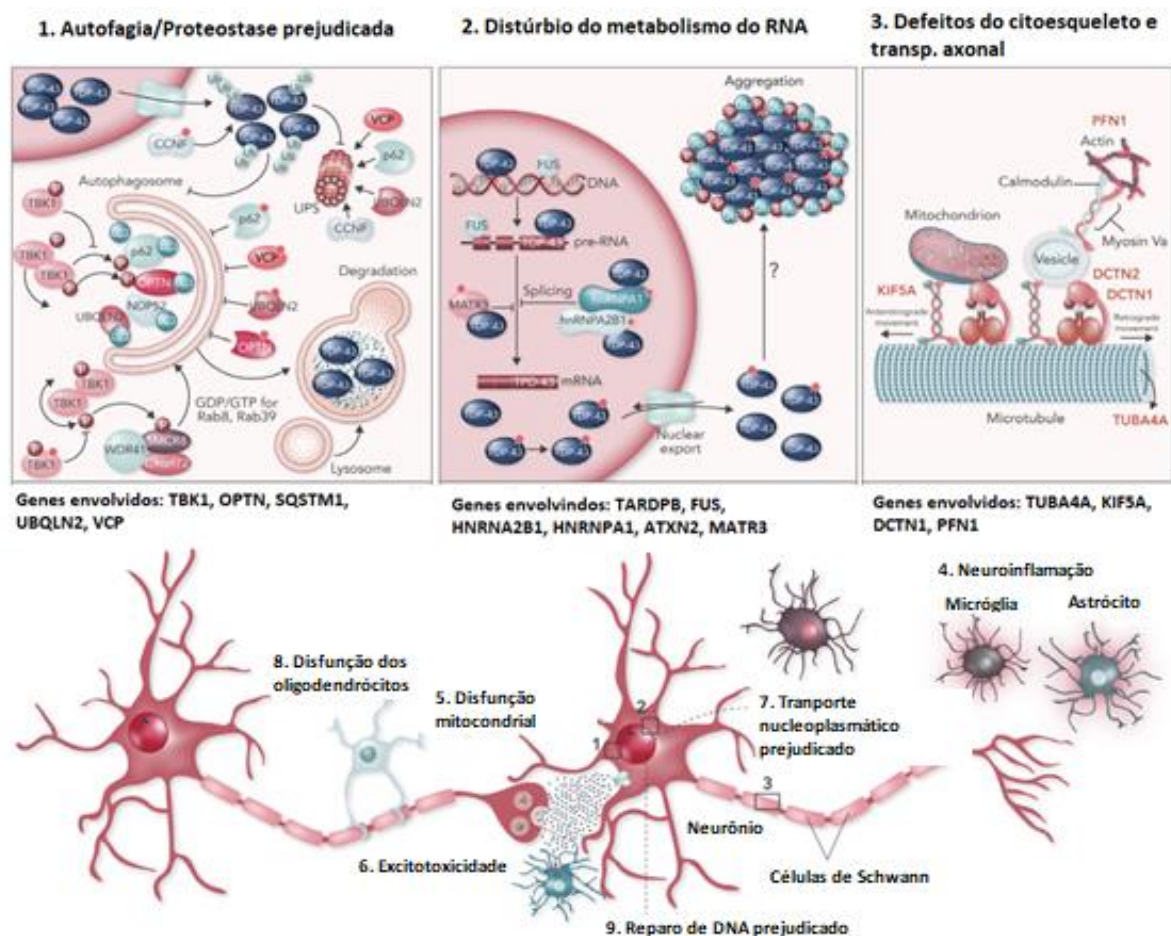
Defeitos na integridade do citoesqueleto e no transporte axonal foram observados em mutações que contribuem diretamente, ou como um fator de risco, para o desenvolvimento da ELA. Mutações no gene da profilina-1 (PFN1) e tubulina alfa-4A (TUBA4A) raramente causam ELA, mas estão relacionadas a desestabilização da rede de tubulina e causam defeitos do transporte axonal. O gene da dinactina-1

(DCTN1), proteína que atua no complexo dinactina, um importante estabilizador do citoesqueleto, está também relacionada a ELA (MASRORI; VAN DAMME, 2020).

#### 1.4.7 Neuroinflamação

A ativação de processos inflamatórios tem sido demonstrada na progressão da ELA e na morte neuronal. A ativação da micróglia e dos astrócitos, assim como células T e monócitos no SNC, desencadeiam uma série de fatores, incluindo o aumento de radicais livre, citocinas, glutamato e outros fatores que podem desempenhar papéis em uma cascata que leva à morte das células dos neurônios motores (BOILLEE *et al.*, 2006).

**Figura 3: Mecanismos da fisiopatologia da ELA e os genes envolvidos em cada etapa.**



Fonte: Adaptado de Masrori e Van Damme, 2020.

Outros fatores fisiopatológicos adicionais são descritos em diversas etapas do processo neurodegenerativo da ELA, incluindo disfunção mitocondrial, estresse oxidativo (como nas mutações da SOD1), acúmulos e depleção de fatores neurotróficos por defeitos do transporte axonal, autoimunidade por processo inflamatórios por células não neuronais (citocinas e outras enzimas inflamatórias) e apoptose (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018, CHIEIA *et al.*, 2021).

Na maioria dos pacientes, a ELA tem um início focal em um território corporal, que então se projeta ao longo das vias neuroanatômicas, se disseminando nos demais segmentos corporais, sugerindo um mecanismo semelhante ao das doenças priônicas (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018).

Por fim, fica cada vez mais evidente que a fisiopatologia da ELA não se resume a uma via única. Na verdade, uma combinação de fatores, como variações genéticas e outros prováveis aspectos ambientais, que, com alguns mecanismos neuropatológicos comuns e outros distintos, levam a uma sobreposição de fenótipos clínicos de acometimento dos neurônios motores superiores e inferiores, assim como a associação com outras doenças neurodegenerativas, como a DFT e o parkinsonismo (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018).

## **1.5 Manifestações clínicas**

A ELA tem características clínicas dominantes determinadas pela neurodegeneração dos neurônios motores. Entretanto uma série de evidências demonstram claramente que a ELA é uma doença multissistêmica que envolve outras funções, como cognição, comportamento, sistema nervoso autônomo e o sistema motor extrapiramidal (LOGROSCINO; PICCININNI, 2019). É necessário, portanto, reconhecer os diferentes fenótipos da ELA, além do clássico envolvimento do primeiro e segundo neurônio motor.

### **1.5.1 Manifestações Motoras**

A ELA é a principal apresentação clínica de um grupo de patologias denominado Doença do Neurônio Motor (DNM), classicamente se caracterizando por fraqueza muscular progressiva com sinais de envolvimento dos neurônios motores superiores e inferiores (PINTO *et al.* 2017). Entretanto existem formas atípicas, com

predominância ou exclusiva presença de sinais de um dos neurônios motores (superior ou inferior), assim com a apresentações que se manifestam somente com sintomas na região da musculatura bulbar. Essas apresentações atípicas podem representar somente o quadro inicial da doença, posteriormente evoluindo com surgimentos das outras manifestações clínicas que configuram a ELA (sinais de ambos os neurônios motores e distribuição difusa nos segmentos corporais) ou podem permanecer durante todo o curso da doença. De acordo com o grau de acometimento e o tipo de neurônio motor envolvido, o grupo de DNM é tradicionalmente dividido em quatro fenótipos (PINTO *et al.* 2017):

1. ELA: presença difusa de sinais de NMS e NMI.
2. Paralisia Bulbar Progressiva (PBP): sintomas restritos ao território bulbar.
3. Esclerose lateral primária: somente sinais de NMS
4. Atrofia muscular progressiva: somente sinais de NMI

A fraqueza muscular ocorre como resultado da degeneração de ambos os neurônios motores (superior e inferior). Os sinais de neurônio motor superior (NMS) incluem hiperreflexia, reflexo cutâneo plantar extensor (sinal de Babinski) e aumento do tônus muscular (espasticidade). A hipertonía pode ter um padrão plástico, semelhante ao de síndrome extrapiramidal e frontal (RAVITS; SPADA, 2009). Os sinais de comprometimento do neurônio motor inferior (NMI) são marcados pela atrofia muscular, hiporreflexia, câimbras e fasciculações (SIDDIQUE; SIDDIQUE, 2023).

O modo de instalação da fraqueza motora é variável, usualmente com início assimétrico e focal em uma extremidade, predominando na região distal em um dos membros superiores ou inferiores, ou no território crânio-bulbar (disartria, disfonia, disfagia). Um achado característico da ELA, tipicamente não observado em outras doenças neurodegenerativas, é a presença de hiperreflexia em um membro atrofiado, com ausência de alteração da sensibilidade (SIDDIQUE; SIDDIQUE, 2023).

Na maioria dos pacientes, a ELA começa por volta dos 60 anos com fraqueza indolor em um dos membros, referida como ELA de início espinhal ou apendicular (IZENBERG, 2023). O início com sintomas bulbares ocorre em cerca de 20 a 30% dos casos. Dependendo da regionalização dos sinais e sintomas motores da apresentação clínica existem diversos subtipos descritos (Quadro 1).

### Quadro 1. Subtipos da ELA.

| A | Início Apendicular                  | B                                                                                                                                                             | Início Bulbar | C | Atrofia Muscular Progressiva | D | Esclerose Lateral Primária | E | Pseudopolineurítica | F | Hemiplégica | G | Flail Arm | H | Flail Leg |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---|------------------------------|---|----------------------------|---|---------------------|---|-------------|---|-----------|---|-----------|
|   |                                     |                                                                                                                                                               |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| A | <b>Apendicular (espinhal)</b>       | Apresentação clássica com sinais de NMS e NMI.                                                                                                                |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| B | <b>Bulbar</b>                       | Sintomas inicialmente restrito ao território bulbar (disartria, disfonia, disfagia, fasciculações de língua).                                                 |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| C | <b>Atrofia Muscular Progressiva</b> | Somente sinais de NMI.                                                                                                                                        |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| D | <b>Esclerose Lateral Primária</b>   | Somente sinais de NMS.                                                                                                                                        |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| E | <b>Pseudopolineurítica</b>          | Início simétrico, predominando nos MMII por pelo menos 12 meses. (Forma de Patrikios)                                                                         |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| F | <b>Hemiplégica</b>                  | Início assimétrico predominando em membro inferior e de sinais de NMS, também conhecida como Síndrome de Mills.                                               |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| G | <b>Flail Arm</b>                    | Início simétrico nos MMSS, por pelo menos 12 meses, com predomínio de sinais de NMI. Também conhecida com Síndrome de Vulpian-Bernhardt ou “Homem no Barril”. |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |
| H | <b>Flail Leg</b>                    | Início assimétrico nos MMII com predomínio de sinais de NMI. Pode evoluir para a forma pseudopolineurítica.                                                   |               |   |                              |   |                            |   |                     |   |             |   |           |   |           |

Fonte: Adaptado de Swinnen & Robberecht, 2014

A variabilidade fenotípica, no entanto, vai muito além da local de início, e pode ser caracterizada em relação a idade de início, ocorrência familiar, tipo de neurônio motor envolvido, extensão do envolvimento extra motor e duração da doença, entre outros parâmetros (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014).

#### 1.5.2 Envolvimento neuropsicológico

Os estudos recentes têm reportado que mais de 45% dos pacientes com ELA têm algum grau de comprometimento cognitivo durante o curso da doença (RAAPHORST *et al.* 2012, BEELDMAN *et al.* 2016). Os déficits mais comuns estão relacionados ao comprometimento da função executiva, demonstrado por dificuldade com controle emocional, planejamento, iniciação e organização de tarefas e de memória operacional. Ocorre ainda o comprometimento de fluência verbal e perda do *insight* de situações sociais, demonstrando dificuldades para interpretar estados

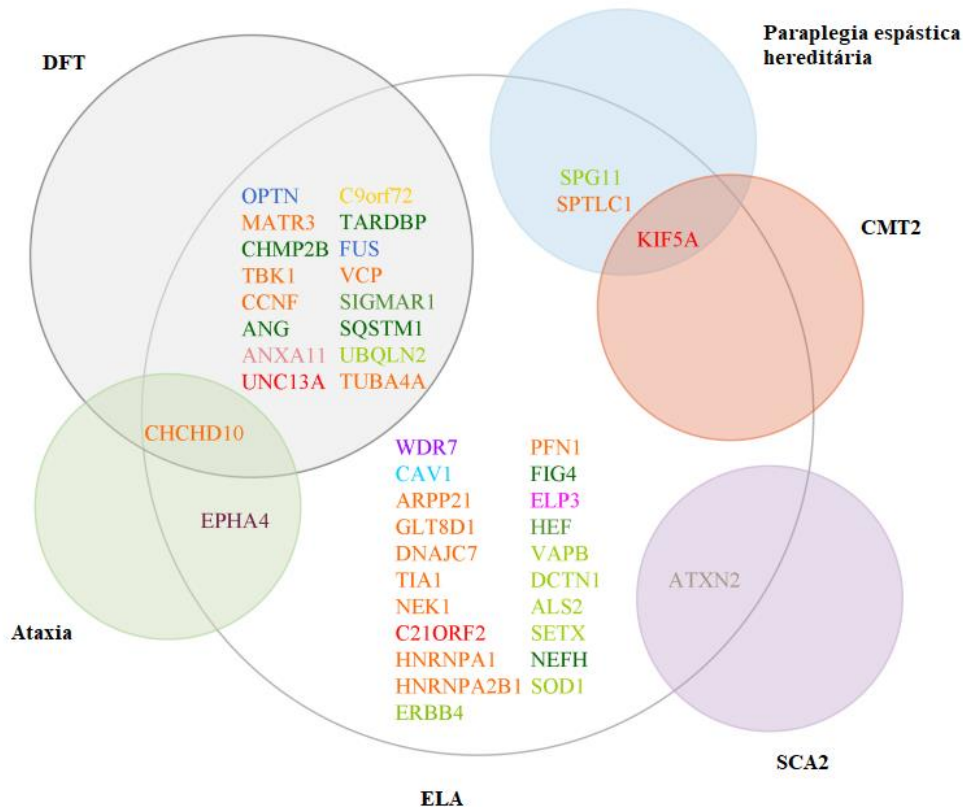
emocionais, usualmente caracterizados por riso ou choro não motivado. (BEELDMAN et al. 2016)

Como já mencionado anteriormente, vários estudos genéticos e epidemiológicos demonstraram a associação clínica e patológica da ELA e a Demência Frontotemporal (DFT). Essas patologias são agora consideradas dois extremos de um espectro devido à sobreposição nos mecanismos moleculares neurodegenerativos. (BURRELL *et al.*, 2011).

### 1.5.3 Comprometimento multissistêmico

A variabilidade fenotípica da ELA remete de maneira clara o comprometimento além dos neurônios motores. Mutações genéticas em genes ligados à ELA mostram algumas evidências (Figura 4) (WANG; GUAN; DENG, 2023). A mutação no gene C9ORF72, por exemplo, foi relacionada com alterações cerebelares e autonômicas levando a um diagnóstico de atrofia de múltiplos sistema (AMS), assim como em casos de coreia e manifestações psiquiátricas que levaram ao diagnóstico de Doença de Huntington (DH) (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014). Condições como DFT, ataxias, neuropatias, paraplegia espástica e ataxia espinocerebelar podem ter em comum mecanismos fisiopatológicos que envolvem mutações em genes que também causam ELA (Figura 4).

**Figura 4. Genes associados à ELA e outras condições neurológicas.**



Fonte: Adaptado de Wang et al. 2023

Algumas variantes de mutações no gene da SOD1 são relacionadas com alterações sistêmicas específicas. A variante p.Asp90Ala está relacionada com sintomas sensitivos e urinários (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014). A variante p.Val31Ala já foi associada com incontinência urinária e neuropatia sensitiva (SAKAMOTO *et al.*, 2014).

Associação entre Doença de Parkinson (DP) e ELA (Síndrome de Brait–Fahn–Schwartz ou complexo DP-ELA) é uma rara entidade na qual a DP surge poucos anos antes dos sintomas de ELA e tem boa resposta a levodopa. De forma mais frequente, ocorrendo em 5 a 15% dos casos de ELA, ocorrem sintomas leves de parkinsonismo, sobretudo a instabilidade postural, que geralmente não respondem ao tratamento com levodopa (MANNO *et al.*, 2013).

De maneira geral, os sintomas sistêmicos (extrapiramidais, autonômicos/esfincterianos, sensitivos, oftalmoplegia) ocorrem na fase avançada da ELA, principalmente naqueles pacientes com sobrevida prolongada em suporte ventilatório e nutricional (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014).

#### 1.5.4 Evolução clínica e prognóstico

Na maioria dos casos a história natural da ELA tem um início focal, se propaga para os demais membros, atinge a musculatura crânio bulbar e respiratória, levando ao óbito em 3 a 5 anos após o início dos sintomas (MASRORI; VAN DAMME, 2020). A morte ocorre na maioria das vezes por infecção e/ou insuficiência respiratória, mas outras causas, como embolia pulmonar ou arritmia cardíaca podem sobrevir (SIDDIQUE; SIDDIQUE, 2023). Os pacientes que têm o início da doença na região bulbar tendem a ter uma progressão mais rápida, com uma média de sobrevida de 2 anos (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014). Em raras situações, onde a doença tem início nos músculos respiratórios (3 a 5% casos), o prognóstico é ainda pior, com média de sobrevida de 1,4 anos (SHOESMITH *et al.* 2007). A perda de ambulação é um importante sinal de progressão, indicando uma expectativa de vida de somente 3 meses (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014).

Alguns fatores são preditores de uma sobrevida prolongada (>10 anos). Início dos sintomas em idade precoce, predomínio de sinais de comprometimento de NMS, sintomas bulbares de início tardio, assim como algumas variantes genéticas, são condições que podem prolongar a expectativa de vida (PUPILLO *et al.*, 2014). Em cerca de 10% dos casos de ELA a sobrevida ultrapassa 10 anos (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014).

As formas hereditárias da ELA também apresentam grande variabilidade quanto ao curso da doença. Em um mesmo gene, diferentes variantes estão relacionadas com prognósticos distintos. A mutação da SOD1, variante Asp90Ala está associada a sobrevida prolongada, enquanto a variantes Ala4Val pode provocar uma doença muito agressiva e sobrevida curta (RENTON; CHIO; TRAYNOR, 2014). A expansão do hexanucleotídeo GGGGCC no gene C9ORF72 tem usualmente sobrevida mais curta do que a média geral dos pacientes com ELA.

A mesma mutação, em uma família, pode ter diferentes padrões de curso e sobrevida. Portanto, além de fatores genéticos, acredita-se que aspectos ambientais também estão envolvidos na evolução e prognóstico da doença (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014).

## 1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da ELA é feito de acordo com o histórico dos sintomas e pelo exame físico, auxiliados por estudos eletrodiagnósticos (eletroneuromiografia) (SIDDIQUE; SIDDIQUE, 2023). Portanto, na ausência de um teste padrão-ouro ou de um biomarcador, a ELA continua a ser um diagnóstico eminentemente clínico, onde é necessário reconhecer as características sugestivas de ELA, excluindo simultaneamente outras condições potenciais, particularmente aquelas que podem ser tratáveis (IZENBERG, 2023). Devido ao contexto de variabilidade clínica na apresentação e a falta de biomarcadores, não é incomum que vários meses e até anos se passem desde o início dos sintomas até uma confirmação diagnóstica (SIDDIQUE; SIDDIQUE, 2023).

### 1.6.1 Testes neurofisiológicos

A eletroneuromiografia deve ser realizada em pacientes com suspeita de doença do neurônio motor. O estudo da condução nervosa pode revelar baixas amplitudes ou respostas motoras ausentes e as respostas sensitivas devem estar preservadas. A eletromiografia com agulha normalmente revela uma combinação de desnervação ativa (potenciais de fibrilação e ondas positivas) e desnervação crônica em múltiplos miótomos, muitas vezes abrangendo múltiplas regiões do corpo (isto é, bulbar, cervical, torácica e lombossacra). Os potenciais de fasciculação podem ser generalizados e profusos, estendendo-se além da distribuição de desnervação ativa (IZENBERG, 2023).

### 1.6.2 Critérios diagnósticos

Critérios diagnósticos (ANEXO A) foram desenvolvidos para facilitar o diagnóstico da ELA e possibilitar a implementação de tratamento e inclusão de pacientes em pesquisas clínicas. (VUVIC *et al.*, 2021).

Os critérios originais do El Escorial (1994) abrangiam a identificação dos sinais de disfunção do neurônio motor superior (NMS) e do neurônio motor inferior (NMI), com quatro níveis de certeza diagnóstica da ELA (suspeita, possível, provável e

definida) com base principalmente na disseminação e extensão nos segmentos corporais (BROOKS, 1994).

Os critérios originais do El Escorial eram específicos, mas de sensibilidade limitada, principalmente na fase mais precoce da doença (VUVIC *et al.*, 2021). A revisão dos critérios de El Escorial em 2000 (BROOKS *et al.*, 2000) incluiu os achados de desnervação ativa (ondas positivas e fibrilações) na eletroneuromiografia como de suporte aos achados clínicos de lesão do NMI, criou a categoria “ELA provável com suporte laboratorial” e aboliu a categoria de “ELA suspeita”. Posteriormente, os critérios de Awaji (DE CARVALHO *et al.*, 2008), classificou as alterações da eletroneuromiografia (desnervação ativa) equivalentes aos sinais clínicos de NMI, acrescentando as fasciculações (além das ondas positivas e fibrilações). A categoria “ELA provável com suporte laboratorial” foi abolida. O objetivo também foi aumentar a sensibilidade diagnóstica.

Mesmo com esta evolução dos critérios diagnósticos, ainda havia notória limitação da sensibilidade, como demonstrado no estudo de TRAYNOR *et al.*, onde 22% dos pacientes classificados com “ELA possível” tiveram progressão da doença até o óbito sem atingir as outras categorias de maior certeza diagnóstica (provável e definida) (TRAYNOR *et al.*, 2000).

Em 2019 os critérios de Gold Coast foram criados com o objetivo de simplificar o diagnóstico e aumentar a sensibilidade (SHEFNER *et al.*, 2020). Esses critérios somente classificam o diagnóstico com “presença de ELA”, eliminando as demais categorias dos critérios anteriores (possível, provável e definida). Para a categoria única “presença de ELA” são necessários a existência de sinais de NMS e NMI em pelo menos um segmento corporal (bulbar, cervical, torácico ou lombossacro) ou apenas sinais de NMI em mais de um segmento corporal. Os critérios de Gold Coast aumentaram a sensibilidade, principalmente por considerar o fenótipo atrofia muscular progressiva (AMP) como uma forma de ELA, mantendo boa especificidade. (PUGDAHL *et al.*, 2021). O Quadro 2 faz um comparativo entres principais critérios diagnósticos da ELA.

**Quadro 2: Critérios diagnósticos da ELA.**

|                                                           | <b>Critérios revisados de El Escorial (2000)</b>                                                                                                                                                                                                                               | <b>Critérios de Awaji (2008)</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Critérios de Gold Coast (2019)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Presença de ELA</b>                                    | Não aplicável                                                                                                                                                                                                                                                                  | Não aplicável                                                                                                                                                                                                             | Progressivo comprometimento motor documentado por história ou avaliação clínica recorrente, precedida por função motora normal, e presença de disfunção de NMS e NMI em pelo menos uma região corporal, ou disfunção de NMI em pelo menos dois segmentos corporais, e investigação excluindo outras doenças. |
| <b>ELA definida</b>                                       | Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em três regiões.                                                                                                                                                                                                        | Evidência de sinais de disfunção do NMI e NMS na região bulbar e em pelo menos duas regiões da medula espinal (cervical, torácica ou lombossacra) ou a presença de sinais de NMI e NMS em três regiões da medula espinal. | Categoria abolida                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ELA provável</b>                                       | Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em duas regiões com algum sinal do NMS rostral (acima) ao do NMI.                                                                                                                                                       | Evidência de disfunção de NMI e NMS em pelo menos duas regiões com algum sinal de NMS rostral (acima) aos sinais de NMI.                                                                                                  | Categoria abolida                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ELA clinicamente provável com suporte laboratorial</b> | Evidência clínica isolada de acometimento do NMS e NMI em apenas uma região, com acometimento do NMI definido por critérios eletromiográficos em pelo menos dois membros, juntamente com neuroimagem e protocolos laboratoriais clínicos que excluam outras causas.            | Categoria abolida                                                                                                                                                                                                         | Categoria abolida                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ELA possível</b>                                       | Evidência clínica de disfunção do NMS e NMI em apenas uma região, ou acometimento do NMS isolado em duas ou mais regiões; ou acometimento do NMI rostral (acima) ao do NMS e o diagnóstico de ELA clinicamente provável por com suporte de laboratório não possa ser aprovado. | Evidência de disfunção de NMI e NMS em apenas uma região, ou sinais de NMS isolados em duas ou mais regiões, ou sinal de NMI rostral (acima) aos sinais de NMS.                                                           | Categoria abolida                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

As regiões do corpo são divididas em 4: cranial (bulbar), cervical, torácica e lombossacra.

NMS: neurônio motor superior, NMI: neurônio motor inferior

Fonte: Adaptado de VUVIC *et al.* 2021

## 1.7 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é amplo e depende basicamente do fenótipo da apresentação clínica (IZENBERG, 2023). O Quadro 2 apresenta os principais diagnósticos diferenciais de acordo com sintomas iniciais. O seguimento regular, com reavaliação a pelo menos cada 6 meses, também é importante no diagnóstico diferencial. O médico assistente deve estar atento ao surgimento de novos sinais clínicos ou de uma evolução atípica, como um curso clínico arrastado, estabilização dos déficits ou até melhora do quadro, levando a um questionamento do diagnóstico e a possível presença de uma patologia que mimetiza a ELA (LOGROSCINO; PICCININNI, 2019).

### Quadro 3: Principais diagnósticos diferenciais da ELA.

| Apresentação clínica                                                        | Características distintivas                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sinais de neurônio motor superior e neurônio motor inferior</b>          |                                                                                                                                         |
| Espondilopatia ou mielopatia compressiva com radiculopatia                  | Dor radicular, sintomas sensitivos, distúrbio esfinteriano, sinais de doença degenerativa na RNM de coluna.                             |
| <b>Início com sintomas bulbares</b>                                         |                                                                                                                                         |
| Miastenia gravis                                                            | Manifestações oculares, resposta a terapia de base auto-imune, presença de anticorpos (anti-receptor de Acetilcolina, anti-MUSK).       |
| Miopatia (distrofia muscular oculofaríngea, miosite por corpos de inclusão) | Curso crônico, padrão miopático na ENMG, anormalidades na biópsia de músculo.                                                           |
| Lesão tumoral de língua                                                     | Assimetria de atrofia e fasciculações da língua, presença de lesão na RNM de nasofaringe ou pescoço.                                    |
| <b>Predomínio de sintomas de neurônio motor superior</b>                    |                                                                                                                                         |
| Paraparesia espástica hereditária                                           | Sintomas sensitivos, anormalidades esfinterianas, predominância nos MMII, história familiar, teste genético positivo.                   |
| Déficit nutricional: vitamina B12, cobre e vitamina E.                      | Sintomas sensitivos, presença de neuropatia periféricas, lesão cordonal posterior na RNM                                                |
| Adrenomieloneuropatia                                                       | Sintomas sensitivos, neuropatia periférica, padrão ligado ao X; testes genéticos (variação ABCD1) e ácidos graxos de cadeia muito longa |

|                                                              |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecção: sífilis, HIV, HTLV I                               | História sugestiva de doença infecciosa, sintomas sensitivos; sorologia positiva, anormalidades no LCR.                                           |
| EM primariamente progressiva                                 | Sintomas sensitivos, anormalidades na RNM de crânio e medula.                                                                                     |
| <b>Predomínio de sintomas de neurônio motor inferior</b>     |                                                                                                                                                   |
| Neuropatia motora multifocal                                 | Fraqueza de distribuição de nervo periférico, melhora com tratamento com imunoglobulina humana, bloqueio de condução na ENMG, anticorpo anti-GM1. |
| Atrofia muscular espinhal (AME)                              | Início precoce, simetria de déficits, curso lento, teste genético (deleção SMN1)                                                                  |
| Síndrome pós-pólio                                           | Histórico de pólio, discrepância de comprimento de membros, deformidades nos pés, fadiga e dor.                                                   |
| Doença de Kennendy                                           | Ginecomastia, fasciculações periorais, CPK >1000 U/L, sintomas sensitivos; testes genéticos anormais (expansão CAG em cromossomo X)               |
| Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica | Sintomas sensitivos, sinais de desmielinização na ENMG, dissociação proteíno-citológica no LCR.                                                   |
| Miosite com corpos de inclusão                               | Acometimento preferencial de flexores dos dedos da mão e quadríceps femoral, achados miopáticos na ENMG.                                          |
| Polirradiculopatia por espondilose ou compressão             | Dor radicular, sintomas sensitivos, sinais de doença degenerativa na RNM de coluna.                                                               |

Fonte: Adaptado de IZENBERG, 2023.

## 1.8 Tratamento

O manejo clínico da ELA é multifacetado e tem como pilares a associação de tratamento com drogas modificadoras da doença e cuidados com equipe multidisciplinar. O tratamento com equipe multidisciplinar, envolvendo algumas especialidades médicas (neurologia, pneumologia, medicina paliativa) e de outras áreas da saúde (fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição, terapia ocupacional etc.) tem os maiores impactos na sobrevida e na melhora da qualidade de vida dos doentes (IZENBER, 2023; SORIANI; DESNUELLE, 2017). A abordagem multidisciplinar é mais eficaz quando todos os profissionais das diversas áreas têm experiência no tratamento de pacientes com ELA, o que geralmente acontece em centros terciários de referência.

**Figura 5. Equipe multidisciplinar no tratamento da ELA.**



Fonte: adaptado de SORIANI; DESNUELLE, 2017

#### 1.8.1 Drogas modificadoras da doença

As opções terapêuticas farmacológicas para o tratamento da ELA falharam em demonstrar um benefício significativo sobre a progressão e sobrevida da doença. (MASRORI; VAN DAMME, 2020). O Riluzol 50mg (via de administração oral, 2 vezes ao dia), que tem seu mecanismo ligado a redução dos efeitos excitotóxicos do glutamato, aumenta a sobrevida em média de 3 a 6 meses (LACOMBLEZ *et al.* 1996). Esta foi a primeira droga aprovada para o tratamento da ELA pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em 1995. Outras duas medicações têm aprovação por agências reguladoras. Edaravone, um eliminador de radicais livres com apresentação por via endovenosa e oral, mostrou benefício reduzindo a progressão da pontuação na escala de incapacidade funcional da ELA (ALSFERS-R, ANEXO B) sem melhorar a sobrevida. O Edaravone foi aprovado inicialmente no Japão e na Coreia do Sul, posteriormente nos Estados Unidos (HARDIMAN; BERG, 2017). Em abril de 2023 uma terceira medicação foi aprovada pelo FDA. Trata-se do Tofersen, um oligonucleotídeo anti-sentido de RNA, utilizado exclusivamente para o tratamento da ELA em pacientes com mutação da SOD1, que atua promovendo o *downregulation* na expressão da proteína patológica. O Tofersen evidenciou redução dos níveis de SOD1 no líquido

cefalorraquidiano (LCR), melhora nos parâmetros de função pulmonar e redução da progressão da escala ALSFRS-R, entretanto, sem afetar a sobrevida. A medicação é administrada por via intratecal por meio de punção lombar (MILLER *et al.* 2022).

Além dos efeitos modestos das drogas já aprovadas, o custo muito elevado é outro obstáculo, principalmente para os países em desenvolvimento. No Brasil, o sistema único de saúde (SUS) disponibiliza somente o Riluzol (BRASIL, 2021).

### 1.8.2 Terapia experimental

A associação de Fenilbutirato de sódio e Taurursodiol (PB-TURSO), que atuam reduzindo a disfunção mitocondrial, foi aprovada para o tratamento da ELA em junho de 2022 no Canadá e em setembro do mesmo ano pelo FDA. O ensaio clínico do PB-TURSO evidenciou melhora em provas de função pulmonar (capacidade vital forçada-CVT), além de um tempo maior para necessidade de ventilação assistida e para a primeira internação hospitalar (PAGANONI *et al.*, 2020). Não houve melhora da sobrevida. Um segundo ensaio com 664 participantes não conseguiu confirmar a eficácia do PB-TURSO às 48 semanas. Em abril de 2024 a medicação foi retirada do mercado nos EUA e Canadá, continuando a ser estudada em ensaios clínicos. (GOYAL, GALVEZ-JIMENEZ, CUDKOWICZ, 2024).

Vários outros agentes estão em estudo para o tratamento da ELA, com diferentes mecanismos de ação, como ativadores do músculos esquelético, inibidores da neuroinflamação, terapia com células troncos e oligonucleotídeo antisense no caso de algumas mutações genéticas. (WANG, GUAN, DENG, 2023; IZENBERG, 2023; GOYAL, GALVEZ-JIMENEZ, CUDKOWICZ, 2024).

### 1.8.3 Tratamento sintomático e suporte clínico

O tratamento com equipe interdisciplinar e multiprofissional (figura 5) comprovadamente aumenta a sobrevida e melhora a qualidade de vida dos pacientes com ELA (IZENBERG, 2023; SORIANI; DESNUELLE, 2017). Essa abordagem tem como objetivos principais o suporte da função respiratória e nutricional, assim como o manejo de sintomas incômodos, como sialorreia e câimbras (IZENBERG, 2023; SORIANI; DESNUELLE, 2017).

### 1.8.3.1 *Função respiratória e nutricional*

O acompanhamento da função respiratória e do estado nutricional são necessários para otimizar o prognóstico e a qualidade de vida (IZENBERG, 2023). Os pacientes devem ser ativamente pesquisados sobre a ocorrência de sintomas de fraqueza muscular respiratória, incluindo dispneia, ortopneia, fadiga diurna excessiva e dores de cabeça matinais. Testes de avaliação respiratória (CVF, capacidade vital lenta ou oximetria noturna), devem ser realizados a partir do diagnóstico e a cada 3 meses. A ventilação não invasiva (BiPAP) resulta em prolongamento da sobrevida e melhor qualidade de vida em pacientes com comprometimento respiratório (IZENBERG, 2023).

As diretrizes atuais da Academia Americana de Neurologia sugerem iniciar suporte ventilatório em situações de capacidade vital abaixo de 50% do previsto (MILLER *et al.*, 2009). Na fase mais avançada, com comprometimento da musculatura bulbar, sialorreia excessiva, disfagia grave, broncoaspiração e infecções pulmonares de repetição, há indicação de traqueostomia (ANDERSEN *et al.*, 2012).

Os sintomas bulbares também levam a piora nutricional e perda de peso, que são fatores independentes de mal prognóstico em pacientes com ELA (SORIANI; DESNUELLE, 2017). O acompanhamento nutricional, portanto, deve ser precoce, com adaptações apropriadas na dieta, objetivando aumentar a gordura corporal e a gordura subcutânea e manter a hidratação e o hábito intestinal adequados. (ANDERSEN *et al.*, 2012). O tratamento pode começar com modificações na dieta. Contudo, a colocação de uma sonda de gastrostomia (GTT) para alimentação enteral deve ser considerada em qualquer paciente com perda de peso ou dificuldades significativas de deglutição (IZENBERG, 2023). A colocação de sonda de GTT prolonga a sobrevivência na ELA (KELLOGG *et al.*, 2018).

### 1.8.3.2 *Tratamento sintomático e reabilitação*

A reabilitação com uso de equipamentos adaptativos e assistenciais (órteses, dispositivos eletrônicos, andadores etc.) são uma alternativa para as limitações funcionais de mobilidade e comunicação dos pacientes com ELA. Entretanto é

fundamental que esse manejo seja feito uma equipe com experiência em reabilitação na ELA e com bom conhecimento do uso desses dispositivos (SORIANI; DESNUELLE, 2017).

O paciente com ELA tem muitos sintomas incômodos, como câimbras, espasticidade, sialorreia e transtorno do humor. O tratamento destes sintomas também integra o manejo clínico e é fundamental para melhora da qualidade de vida destes pacientes. O Quadro 4 resume a conduta dirigida para o tratamento sintomático e de reabilitação dos pacientes com ELA.

#### Quadro 4. Tratamento sintomático da ELA.

| Sintomas                                  | Opção terapêutica                                                           |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Sialorreia                                | Amitriptilina, atropina (sublingual), toxina botulina (glândulas salivares) |
| Disartria e barreiras de comunicação      | Dispositivos assistivos, <i>Voice Banking</i>                               |
| Espasticidade                             | Baclofeno, toxina botulínica                                                |
| Câimbras                                  | Baclofeno, levetiracetam, carbamazepina, fenitoina.                         |
| Depressão                                 | ISRS, avaliação psiquiátrica                                                |
| Fraqueza muscular e redução da mobilidade | Órteses, cadeiras de rodas (elétricas ou mecânicas), terapia ocupacional.   |

ISRS: inibidores da recaptação de serotonina

## 2 JUSTIFICATIVA

Apesar de ser uma doença rara, a ELA tem importante impacto socioeconômico, sendo fundamental obter uma projeção epidemiológica desta doença nas próximas décadas. Um estudo publicado em 2016 estimou que entre os anos de 2015 e 2040 a quantidade de pessoas com ELA no mundo crescerá 69%, sendo este fato relacionado ao envelhecimento populacional nos países em desenvolvimento (ARTHUR et al. 2016).

Diante de uma condição neurológica grave, ainda sem tratamento efetivo e com insuficiente conhecimento epidemiológico em território nacional e, sobretudo na região Nordeste, torna-se relevante o conhecimento do perfil clínico e epidemiológico da ELA em nosso meio.

### **3 HIPÓTESE**

Os pacientes com ELA acompanhados no HUWC ao longo das duas últimas décadas representam quantidade significativa dos pacientes atendidos no estado do Ceará e o perfil epidemiológico destes pacientes apresenta semelhança geral com as de outros estudos da literatura, possuindo, entretanto, peculiaridades relacionadas a regionalização e a fatores intrínsecos de um serviço terciário.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Estudar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) acompanhados no serviço de neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), de maneira transversal e longitudinal, contextualizando com dados do Estado do Ceará.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes com ELA, classificando em formas familiares e esporádicas.
- Descrever e classificar as formas clínicas de apresentação da ELA e avaliar a história natural da doença, incluindo tempo de início dos sintomas até o diagnóstico e tempo de seguimento ambulatorial.
- Descrever as principais mutações genéticas da ELA nos pacientes acompanhados no HUWC.
- Estimar a prevalência e a incidência da ELA no estado do Ceará com dados obtidos na Secretaria da Saúde do Estado (SESA).
- Comparar os dados encontrados com os da literatura.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Tipo de estudo**

Trata-se estudo descritivo, quantitativo e observacional, de desenho retrospectivo e prospectivo.

### **5.2 Período do estudo**

A pesquisa teve início no primeiro semestre de 2022 e encerramento no segundo semestre de 2024.

### **5.3 Local do estudo**

O estudo foi realizado no bloco de ambulatório do HUWC e na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do HUWC, com associação de informações obtidas na Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA).

### **5.4 Amostra**

A amostra é composta por pacientes com diagnóstico de ELA no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, acompanhados no serviço de neurologia do HUWC, além de dados sobre a prescrição e distribuição do medicamento Riluzol no Estado do Ceará.

### **5.5 Critérios de inclusão e exclusão**

#### **5.5.1 Critérios de inclusão:**

Pacientes com diagnóstico de ELA acompanhados no serviço de neurologia do HUWC que preencheram os critérios para ELA “provável” e “definida” de El Escorial (2000) e Awaji, assim como para “presença de ELA” pelos critérios de Gold Coast (2019).

### 5.5.2 Critérios de exclusão:

Pacientes que tiveram o diagnóstico inicial de ELA e que posteriormente outro diagnóstico foi considerado e, conseqüentemente, suspenderam o tratamento com Riluzol.

## 5.6 Coleta de dados

Os dados foram coletados majoritariamente através de consultas aos prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de ELA acompanhados no ambulatório de doenças neuromusculares do HUWC. O principal meio utilizado para a obtenção da lista de pacientes atendidos entre os anos de 2013 e 2023 foi através do relatório de dispensação da medicação Riluzol. Planilhas de atendimento do ambulatório também foram utilizadas com o mesmo objetivo. Os prontuários físicos foram resgatados através de solicitação por formulário digital próprio da UPC (<https://redcap.huwc.ufc.br/surveys/?s=YF7HK777XD>).

Foram coletados dados de pacientes que estavam em acompanhamento na atualidade, assim como de pacientes que já faleceram e outros que foram surgindo prospectivamente (novos diagnósticos no período do estudo). Uma quantidade menor de pacientes foi avaliada em consultas ambulatoriais e domiciliares. Estes pacientes, em geral, eram casos de ELA familiar, com peculiaridades de apresentação e curso clínico, que foram objeto de publicações em formato de relato de caso.

Algumas informações adicionais foram obtidas por entrevista com pacientes e seus familiares por contato telefônico. Apesar da maioria dos dados ter sido coletada através de registros do passado, o pesquisador principal (doutorando e egresso da residência médica em neurologia do HUWC) e sobretudo o orientador (Professor Francisco Gondim), tiveram significativa participação (em pelo menos 80% dos casos) no atendimento ambulatorial e hospitalar destes pacientes, inclusive com vários registros assinados nos prontuários, aumentando assim, a confiabilidade do material coletado.

Para confirmação do diagnóstico de ELA foram utilizados todos os critérios estabelecidos na literatura (El Escorial, Awaji e Gold Coast). Para os novos pacientes que surgiram no curso do estudo utilizamos os critérios de Gold Coast, devido a maior sensibilidade na fase precoce da doença.

Os resultados de exames complementares (eletroneuromiografia, exames de imagem e bioquímicos) foram utilizados para confirmação diagnóstica, exclusão de outras patologias e como parte da caracterização clínica dos pacientes com ELA.

Os pacientes foram classificados em dois grupos: ELA esporádica e ELA familiar. São considerados casos de ELA familiar aqueles pacientes que possuem pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de ELA, mesmo que não tenham mutações genéticas identificadas. Nos novos diagnósticos que surgiram durante a pesquisa, a avaliação prospectiva foi realizada conforme rotina ambulatorial do serviço, sendo os exames complementares realizados de acordo com a necessidade habitual do seguimento padrão do ambulatório. Entraram neste contexto os exames laboratoriais (bioquímica, sorologias etc.), eletrofisiológicos (eletroneuromiografia), exames de imagem (ressonância magnética, tomografia computadorizada) e, eventualmente, pesquisas de mutações genéticas.

O registro da coleta de dados foi realizado através do preenchimento de ficha padronizada (Apêndice A) formulada especificamente para este estudo.

Dados sobre a dispensação e distribuição do medicamento Riluzol no Estado do Ceará, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, foram obtidos na Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica (COPAF) na Secretaria da Saúde do Ceará (SESA). Esse material inclui dados da dispensação de Riluzol em todo o Estado do Ceará, porém essas informações contemplam somente a quantidade e a localização (serviço de saúde) em que os pacientes receberam a medicação. A única forma de identificação foi o número do Cartão Nacional de Saúde (CNS). Detalhes clínicos e epidemiológicos, como sintomas, idade, sexo e exata procedência, somente foram obtidos dos pacientes do HUWC. Entretanto, os dados gerais do estado foram utilizados para contextualização dos pacientes do HUWC e estimar a incidência e prevalência da ELA no Ceará.

Entre 2013 e 2023, parte dos pacientes acompanhados no ambulatório do HUWC realizaram testes para detecção de mutações genéticas. Alguns destes testes foram realizados fora do serviço, como na Rede de SARA, sobretudo para diagnóstico diferencial com AME e Doença de Kennedy. Outros pacientes foram testados no próprio serviço de neurologia do HUWC, com o painel INVITAE, com avaliação de dezenas de genes envolvidos na patogênese da ELA (C9ORF72 não incluso) e outras doenças neurodegenerativas. A INVITAE é uma indústria de biotecnologia, com sede na Califórnia, que disponibilizou gratuitamente um painel de

teste genético para *screening* em pacientes com ELA e outras doenças degenerativas, durante um período aproximado de 18 meses. Os resultados destes testes genéticos foram oportunamente avaliados para o desenvolvimento deste estudo. Três pacientes em seguimento ambulatorial durante o estudo foram testados para mutação no gene C9ORF72 através de parceria com a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP-RP).

## 5.7 Análise dos dados

Realizou-se análise descritiva dos dados do perfil epidemiológico dos pacientes com ELA do HUWC através do programa SPSS (versão 20.0). Elaborou-se um histograma para verificar a normalidade dos dados. Nas variáveis onde observou-se um padrão de curva normal optou-se em descrever em média e desvio padrão. Em situações em que as variáveis não apresentaram curva normal (com importante desvio) optou-se por descrever em mediana e valores mínimo e máximo.

Os dados referentes à dispensação de Riluzol em todo o Ceará foram organizados de acordo com o número de paciente em cada ano e a sua distribuição nos serviços de saúde nas regiões do estado (regionalização). Uma estimativa de prevalência e incidência foi realizada para os anos de 2022 e 2023. Esses dois anos foram escolhidos por terem informações mais precisas da população do estado, levando em consideração o censo realizado de 2022 e a estimativa da população de 2023, ambas divulgadas pelo IBGE (<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ce.html>). A prevalência foi calculada com o total de pacientes que receberam o Riluzol divididos pela população total do estado. Para estimar a incidência foram computados os pacientes que em iniciaram o uso de Riluzol (prováveis casos novos), em cada ano de análise (2022 e 2023), divididos pela população de risco, sendo esta considerada a população geral do estado. A estimativa da incidência por faixa etária não foi possível de ser realizada pois somente houve acesso aos dados pessoais dos pacientes atendidos no HUWC. Dentro da população de risco, para o cálculo da incidência, não foi subtraído o número de doentes por se tratar de uma quantidade proporcionalmente muito baixa em relação a população geral, com insignificante efeito sobre o cálculo.

A estimativa de incidência e prevalência geral também foi realizada de maneira regionalizada, de acordo a distribuição em macrorregiões definidas pela SESA: Fortaleza, Norte, Cariri, Sertão Central, Litoral Leste/Jaguaribe (Figura 6).

Figura 6: Macrorregiões da Gestão da Saúde.



Fonte: [https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2022/03/mapa\\_completo\\_ceara\\_regioes-](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2022/03/mapa_completo_ceara_regioes-1536x1296.png)

1536x1296.png

Os resultados da análise descritiva foram organizados e dispostos em representações gráficas.

## **5.8 Aspectos éticos**

Para atender aos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos e partindo da compreensão que para o desenvolvimento de estudos em saúde requer rigor metodológico e ético, a pesquisa seguiu as orientações da Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que estabelece as normas e diretrizes de pesquisa em seres humanos. Foram obedecidos os princípios éticos do respeito pela pessoa (autonomia e proteção de grupos vulneráveis), beneficência, não maleficência e justiça. O projeto foi submetido ao sistema CEP/CONEP e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC com Nº do parecer: 5.409.483, CAAE: 57393922.3.0000.5045 (apêndice). Os pacientes e familiares entrevistados foram inicialmente convidados a participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

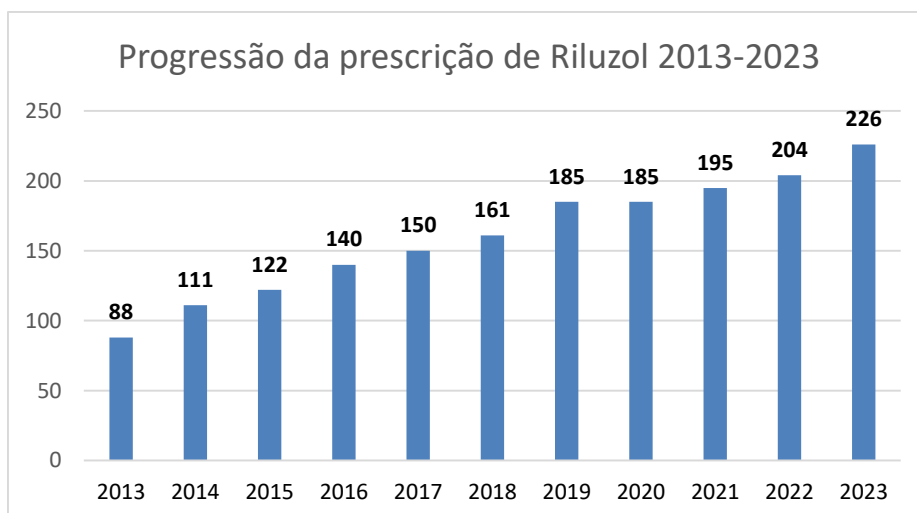
## 6 RESULTADOS

O ponto de partida da pesquisa foi a obtenção da lista de pacientes cadastrados na dispensação de Riluzol na farmácia do bloco de ambulatórios especializados do HUWC. Na lista obtida foram encontrados 306 pacientes que fizeram uso de riluzol de janeiro de 2013 a dezembro de 2023. Neste mesmo intervalo de tempo, através de consulta na Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica (COPAF) na Secretaria da Saúde do Ceará (SESA) foram constatados, em todo o estado do Ceará, 673 pacientes cadastrados para a utilização de Riluzol. Dos 306 pacientes do HUWC, 251 tiveram seus dados coletados nos prontuários. Destes, 240 preencheram os critérios de inclusão para o diagnóstico de ELA (El Escorial, 2000, Awaji 2008 ou Gold Coast 2019), enquanto 11 pacientes tiveram mudança no diagnóstico e interromperam o uso de Riluzol. Os prontuários de cinquenta e cinco pacientes não foram encontrados no banco de dados do HUWC.

### 6.1 Dispensação do Riluzol no Ceará

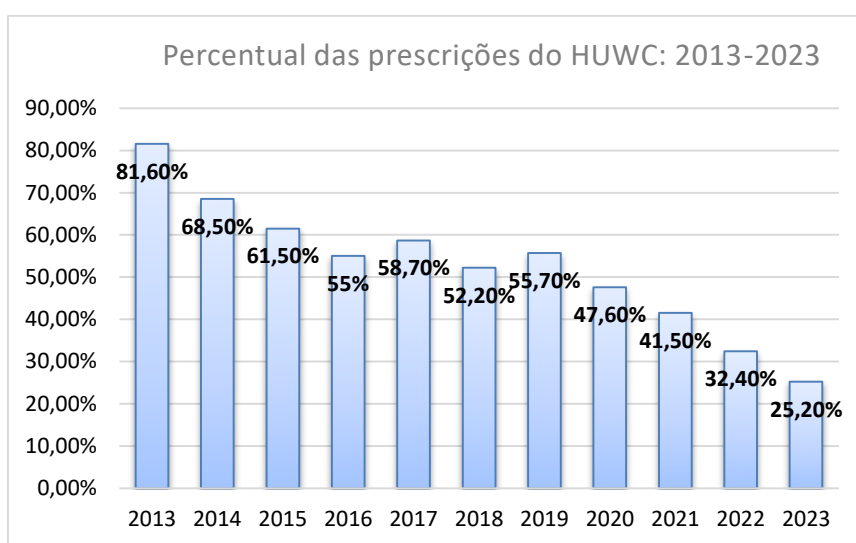
Até ano de 2023 o Riluzol era a única medicação aprovada pela ANVISA e atualmente ainda é a única droga disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), incluída nas diretrizes do CONITEC, com indicação exclusiva para o diagnóstico de ELA (CID 10 12.2), o que leva a uma estimativa indireta da prevalência desta doença. De janeiro de 2013 a dezembro de 2023 a prescrição de Riluzol mais do que duplicou, com um crescimento aproximado de 157% (Gráfico 1).

**Gráfico 1: Crescimento histórico da prescrição de Riluzol no Ceará.**



Em 2013, primeiro ano da coorte histórica, a prescrição era centralizada no HUWC, quando este hospital era responsável por mais de 80% dos pacientes cadastrados. Nos 10 anos seguintes, o crescimento da prescrição foi acompanhado por uma descentralização da dispensação, tanto para outros serviços de saúde de Fortaleza, como para o interior do estado (Gráfico 2). Mesmo com a descentralização, o HUWC permanecia, até o final de 2023, como o serviço com o maior número de prescrições de Riluzol no Ceará.

**Gráfico 2: Percentual de prescrição de Riluzol no HUWC.**



Quanto a regionalização da dispensação, no período de 2013 a 2023, a macrorregião de Fortaleza foi responsável por mais de 60% dos pacientes cadastrados para utilização de Riluzol, seguido pela macrorregião Norte e do Cariri (Gráfico 3).

Através dos dados da dispensação do Riluzol foi possível estimar a incidência e prevalência no estado do Ceará. Considerando as informações do ano de 2022, 204 pacientes receberam o Riluzol. Dentro deste grupo 70 iniciaram o tratamento em 2022, o que foi considerado prováveis novos casos. A população do Ceará, de acordo com último censo do IBGE em 2022, era de 8.794.957 habitantes. Portanto, podemos estimar que a prevalência e incidência da ELA na população geral do Ceará no ano de 2022 foi de 2,32 e 0,80 por 100.000 habitantes/ano respectivamente (Tabela 1). No ano de 2023, 226 pacientes receberam o Riluzol, dos quais 88 iniciaram o tratamento naquele ano. Com uma população estimada em 9.233.656 a prevalência e incidência em 2023 foram 2,45 e 0,95 respectivamente. (Tabelas 2).

Gráfico 3: Distribuição regional da prescrição de Riluzol no Ceará.

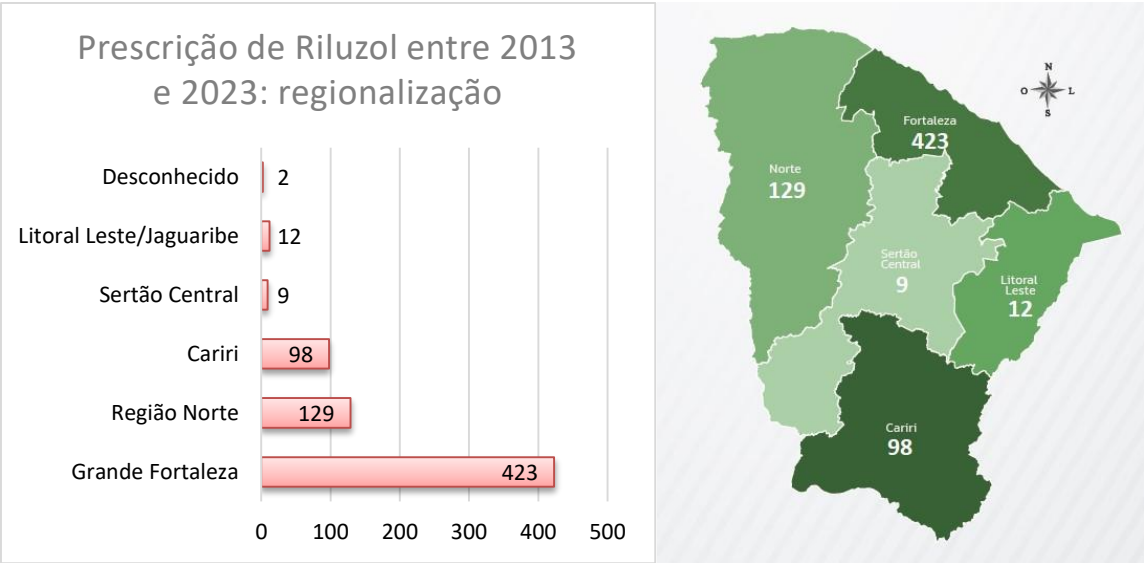


Tabela 1: Prevalência e incidência (população geral) estimada de ELA no Ceará em 2022.

| MACRORREGIÃO            | CASOS | CASOS NOVOS | POPULAÇÃO† | PREVALÊNCIA* | INCIDÊNCIA* |
|-------------------------|-------|-------------|------------|--------------|-------------|
| FORTALEZA               | 118   | 41          | 4.553.473  | 2,59         | 0,90        |
| NORTE                   | 48    | 14          | 1.620.781  | 2,96         | 0,87        |
| CARIRI                  | 30    | 10          | 1.470.958  | 2,04         | 0,68        |
| SERTÃO CENTRAL          | 3     | 2           | 618.818    | 0,48         | 0,32        |
| JAGUARIBE/LITORAL LESTE | 5     | 3           | 530.927    | 0,94         | 0,57        |
| TOTAL                   | 204   | 70          | 8.794.957  | 2,32         | 0,8         |

\* 100.000 habitantes/ano †Fonte: IBGE

Tabela 2: Prevalência e incidência (população geral) estimada de ELA no Ceará em 2023

| MACRORREGIÃO            | TOTAL DE CASOS | CASOS NOVOS | POPULAÇÃO | PREVALÊNCIA* | INCIDÊNCIA* |
|-------------------------|----------------|-------------|-----------|--------------|-------------|
| FORTALEZA               | 128            | 54          | 4.811.949 | 2,66         | 1,12        |
| NORTE                   | 57             | 22          | 1.717.810 | 3,32         | 1,28        |
| CARIRI                  | 32             | 8           | 1.509.109 | 2,12         | 0,53        |
| SERTÃO CENTRAL          | 4              | 3           | 642.839   | 0,62         | 0,47        |
| JAGUARIBE/LITORAL LESTE | 5              | 1           | 551.949   | 0,91         | 0,18        |
| TOTAL                   | 226            | 88          | 9.233.656 | 2,45         | 0,95        |

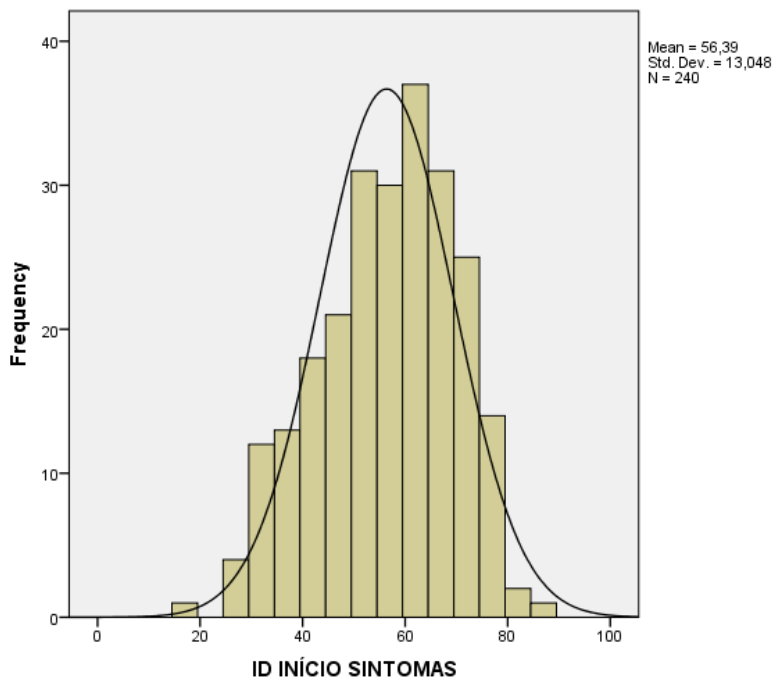
\* 100.000 habitantes/ano †Fonte: IBGE

As prevalências mais altas foram encontradas nas macrorregiões de Fortaleza, Norte e Cariri, enquanto as maiores incidências foram registradas nas macrorregiões de Fortaleza e Norte.

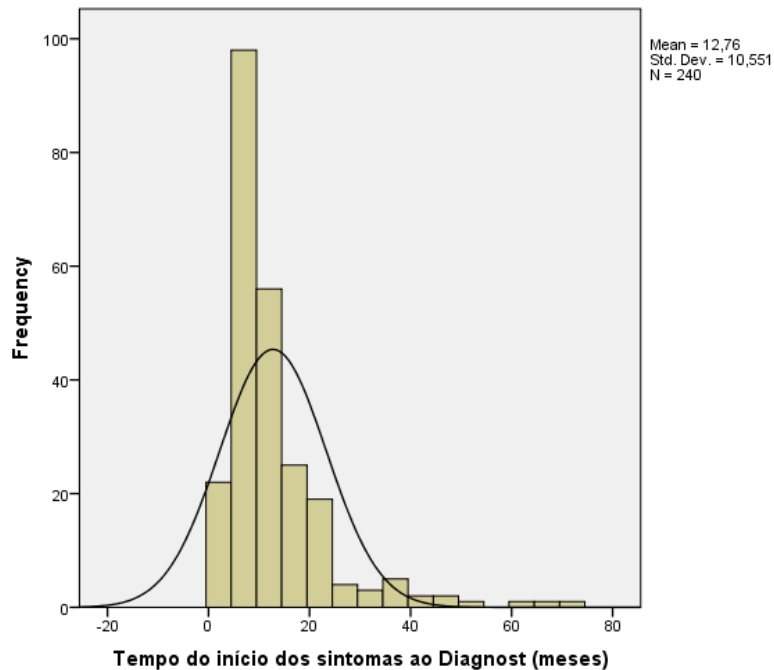
## 6.2 Perfil Epidemiológico dos pacientes do HUWC

Dos 240 pacientes avaliados, 55,8% (134) são do sexo masculino e 44,2% (106) do sexo feminino, com uma relação entre homens e mulheres de 1,3:1. A média de idade no início dos sintomas foi de  $56,39 \pm 13,05$  anos (Gráfico 4). Os homens apresentam média de idade de  $53,99 \pm 13,13$  anos. O sexo feminino teve apresentação clínica com média de idade de  $59,41 \pm 12,22$  anos. A avaliação do espaço de tempo (em meses) entre o início dos sintomas até o diagnóstico revelou grande variação, com histograma apresentando importante desvio para esquerda da curva padrão (Gráfico 5). O período mais curto foi de 2 meses e o mais longo foi de 72 meses (Mediana: 9,5 Média 12,76).

**Gráfico 4: Idade no início dos sintomas.**



**Gráfico 5: Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico.**



A forma esporádica representou 92,1% (221) dos casos e a forma familiar 7,9% (19) dos casos. Com relação ao fenótipo de apresentação clínica da ELA, a forma clássica apendicular (com sinais de NMS e NMI) foi diagnosticada em 72,1% (173) dos casos, a apresentação com início dos sintomas na região bulbar ocorreu em 15,4% (37), AMP em 12,1% (29) e ELP em 0,4% (1) (Tabela 3).

De acordo com os critérios diagnósticos, 77,5% (186) foram classificados como “ELA definida” pelos critérios de El Escorial revisado (2000) e de Awaji (2008), enquanto 10% (24) foram incluídos como “ELA provável” em ambos os critérios. Um único caso foi classificado como “ELA possível”. Vinte e nove pacientes (12,1%) que tinham apresentação de AMP (somente sinais de NMI) só preenchiam os critérios de Gold Coast (2019) (Tabela 3).

Onze pacientes, que inicialmente foram diagnosticados com ELA, tiveram o diagnóstico alterado para outras doenças, sendo retirada a prescrição de Riluzol. As doenças diagnosticadas foram: degeneração corticobasal, síndrome Parkinsoniana, neuropatia motora por HTLV, miastenia gravis, mielopatia por estenose cervical, síndrome pós-pólio,iringomielia e AME (Tabela 4).

**Tabela 3: Dados epidemiológicos dos pacientes com ELA acompanhados no HUWC (Janeiro 2013 - Dezembro 2023).**

|                                     |                  |
|-------------------------------------|------------------|
| <b>SEXO</b>                         |                  |
| Masculino                           | 134 (55,8%)      |
| Feminino                            | 106 (44,2%)      |
| Relação                             | 1,3:1            |
| <b>IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS</b> | 56,38 (DP 13,05) |
| <b>(TOTAL)</b>                      | 53,99 (DP 13,13) |
| HOMENS                              | 59,41 (DP 12,22) |
| MULHERES                            |                  |
| <b>TIPO DE ELA</b>                  |                  |
| Esporádica                          | 221 (92,1%)      |
| Familiar                            | 19 (7,9%)        |
| <b>FENÓTIPO</b>                     |                  |
| ELA clássica (apendicular)          | 173 (72,1%)      |
| ELA bulbar                          | 37 (15,4%)       |
| AMP                                 | 29 (12,1%)       |
| ELP                                 | 1 (0,4%)         |
| <b>CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA</b>    |                  |
| Definida *                          | 186 (77,5%)      |
| Provável *                          | 24 (10%)         |
| Presença de ELA **                  | 240 (100%)       |

\* Critérios do El Escorial revisado (2000) e Awaji (2008)

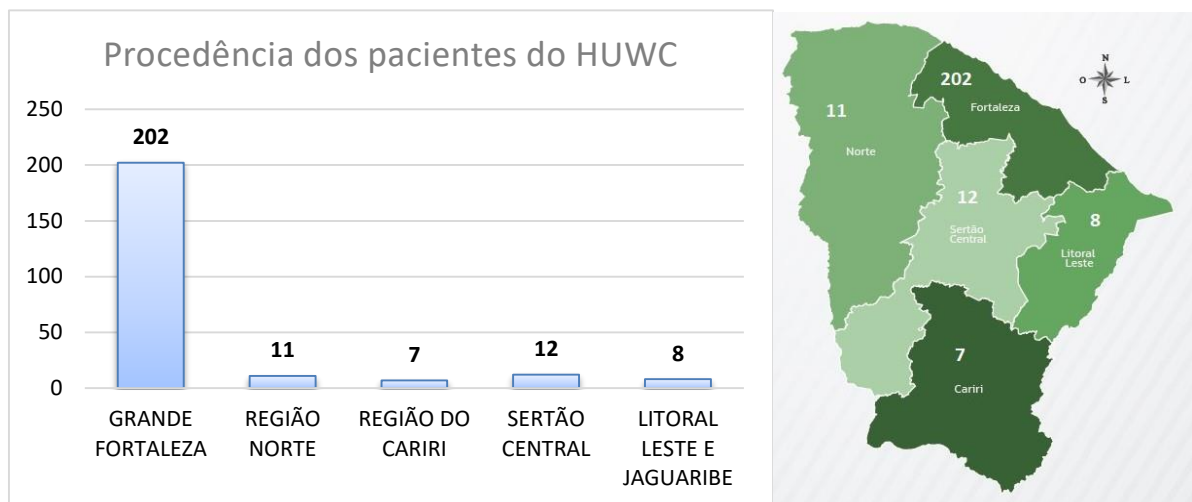
\*\* Critérios de Gold Coast (2019)

**Tabela 4: Doenças mimetizadoras da ELA.**

| <b>Doença</b>              | <b>Número de pacientes</b> |
|----------------------------|----------------------------|
| Degeneração corticobasal   | 1                          |
| Parkinsonismo              | 1                          |
| Neuropatia motora por HTLV | 1                          |
| Miastenia gravis           | 1                          |
| Estenose de canal cervical | 2                          |
| Síndrome Pós-pólio         | 3                          |
| Siringomielia              | 1                          |
| Atrofia muscular espinhal  | 1                          |

Com relação a procedência, a maioria dos pacientes (202/84,2%) eram moradores da cidade da macrorregião de Fortaleza (Fortaleza e região metropolitana, região do Maciço de Baturité, região do Litoral Oeste e Vale do Curu). Os 38 pacientes restantes eram procedentes das demais macrorregiões: Sertão Central (12/5%), Norte (11/4,6%), Cariri (7/2,9%) e Litoral Leste/Jaguaribe (8/3,3%).

**Gráfico 6: Procedência dos pacientes do HUWC.**

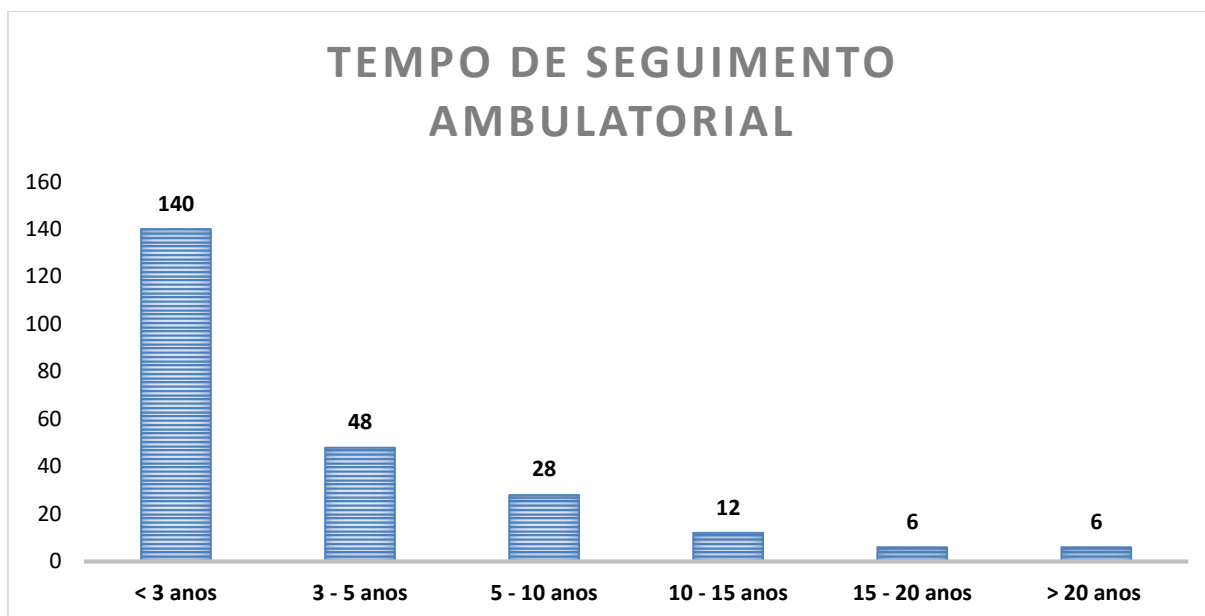


Uma avaliação do tempo de seguimento ambulatorial foi feita desde o início dos sintomas, incluindo as etapas de investigação e diagnóstico, encerrando com o último registro de atendimento no HUWC e/ou última retirada de Riluzol na farmácia. Dos 240 pacientes, 140 pacientes tiveram menos de 3 anos de seguimento, representando o maior percentual. Quarenta e oito foram acompanhados entre 3 e 5 anos, 24 tiveram mais de 10 anos de idas ao ambulatório e somente 6 foram seguidos por mais de 20 anos (Gráfico 7).

Ao final da coleta de dados, do total de 240 pacientes estudados, 39 ainda permaneciam em seguimento ambulatorial no HUWC.

Dentre os 24 pacientes que tiveram seguimento ambulatorial por mais de 10 anos, portanto doentes com sobrevida prolongada, 14 iniciaram os sintomas antes dos 50 anos de idade, com 5 destes pacientes relacionados com alguma mutação genética (4 SOD1 e 1 TBK1). Dois pacientes tiveram apresentação de ELP. Em um destes casos, posteriormente evoluiu com sinais e sintomas de NMI. Outros dois pacientes de sobrevida prolongada abriram o quadro clínico como doença de Vulpian-Bernhardt (síndrome do homem no barril).

**Gráfico 7: Tempo de seguimento ambulatorial.**



Não encontramos nos prontuários avaliações objetivas da taxa de progressão da doença, como a utilização de escalas funcionais, porém obtivemos o registro de 37 pacientes que foram submetidos a gastrostomia (GTT), 32 utilizaram ventilação não invasiva (VNI) e 15 foram traqueostomizados.

Um trabalho, com a descrição do perfil epidemiológico dos pacientes com ELA do HUWC e com os dados da dispensação do Riluzol no Ceará, foi aceito e apresentado no *35th International Symposium on ALS/MND* (6 a 8 de dezembro de 2024 em Montreal, Canadá) (Apêndice C). Uma publicação está em fase de preparação para ser submetido a uma revista ainda a ser definida.

### **6.3 Perfil das mutações genéticas**

As mutações genéticas foram identificadas em 10 pacientes, destes 6 em casos de ELA familiar e 4 de ELA esporádica (Quadro 6). Os genes envolvidos nas mutações, que são reconhecidamente relacionados à ELA, foram SOD1, TBK1, C9ORF72, OPTN e ERBB4. Outros três genes (LRRK2, HEXA e PRKN), que atualmente não estão relacionados com a ELA, mas com outros transtornos neurodegenerativos, foram detectados em alguns pacientes, isoladamente ou em associados com outras mutações.

**Quadro 5: Mutações genéticas nos pacientes com ELA do HUWC.**

|    | Gene    | Variante                         | Zigocidade   | Classific. | Localização   | Fenótipo | Tipo |
|----|---------|----------------------------------|--------------|------------|---------------|----------|------|
| 1  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)           | Homozigose   | PP         | EXON 5        | ELA      | FA   |
| 2  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)           | Homozigose   | PP         | EXON 5        | ELA      | FA   |
| 3  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)           | Homozigose   | PP         | EXON 5        | ELA      | FA   |
| 4  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)           | Heterozigose | PP         | EXON 5        | ELA      | FA   |
|    | LRRK2   | c.4738+3_4738+6del<br>(Intronic) | Heterozigose | SI         | INTRON 32     |          |      |
| 5  | HEXA    | c.230C>T (p.Ser77Phe)            | Heterozigose | SI         | EXON 1        | ELA      | ES   |
|    | PRKN    | c.988G>T (p.Val330Leu)           | Heterozigose | SI         | EXON 9        |          |      |
| 6  | C9ORF72 | G <sub>4</sub> C <sub>2</sub>    | Heterozigose | PA         | EXONS 1a e 1b | ELA      | FA   |
|    | OPTN    | c.1691A>G (p.Asp564Gly)          | Heterozigose | SI         | EXON 14       |          |      |
| 7  | C9ORF72 | G <sub>4</sub> C <sub>2</sub>    | Heterozigose | PA         | EXONS 1a e 1b | ELA      | FA   |
|    | OPTN    | c.1691A>G (p.Asp564Gly)          | Heterozigose | SI         | EXON 14       |          |      |
| 8  | TBK1    | c.1612C>T (p.His538Tyr)          | Heterozigose | SI         | EXON 14       | ELA      | ES   |
|    | LRRK2   | c.3643G>A<br>(p.Ala1215Thr)      | Heterozigose | SI         | EXON 27       |          |      |
| 9  | TBK1    | c.1189 + 1G > T (Splice donor)   | Heterozigose | PP         | INTRON 32     | ELA/DFT  | ES   |
|    | ERBB4   | c.3569A>G<br>(p.Asn1190Ser)      | Heterozigose | SI         | EXON 28       | ELA/DFT  |      |
|    | VCP     | c.1459C>T (p.Arg487Cys)          | Heterozigose | SI         | EXON 12       | ELA/DFT  |      |
| 10 | ERBB4   | c.3182G>A<br>(p.Gly1061Glu)      | Heterozigose | SI         | EXON 26       | ELP      | ES   |

G<sub>4</sub>C<sub>2</sub>: expansão hexanucleotídeo GGGGCC PP: provavelmente patogênica

SI: significado incerto PA: patogênica ES: esporádica FA: familiar

ELA: esclerose lateral amiotrófica AMP: atrofia muscular progressiva

DFT: demência frontotemporal

### 6.3.1 Mutação SOD1 (c.358G>C, p.Val120Leu)

A mutação no gene da SOD1, variante c.358G>C (p.Val120Leu), foi a mais prevalente, com 4 pacientes. Esses pacientes são casos índices de famílias com outros casos de ELA confirmada ou com histórico de morte por doença neuromuscular progressiva sugestiva de DNM (diagnóstico de ELA não documentado). Em 3 casos a mutação ocorreu em homozigose e um quarto paciente em heterozigose. Destes pacientes com mutação em homozigose, em duas famílias, os genitores foram

testados e apresentaram a mesma variante em heterozigose e não manifestavam sintomas de ELA, já em idade avançada (Famílias 1 e 2).

A média de idade de início dos sintomas, nos pacientes com esta mutação, foi de  $46,2 \pm 10,8$  anos e a sobrevida média de  $14,2 \pm 4,5$  anos. Esses dados incluem os 4 pacientes índices, que são acompanhados no HUWC, com o acréscimo de um quinto paciente, irmão de um dos 4 acima citados, que não possui prontuário no HUWC, mas que foi avaliado em uma consulta domiciliar (Família 2). O fenótipo de todos os pacientes avaliados com esta mutação foi de ELA clássica, com sintomas de NMI e NMS, de apresentação apendicular, com poucos sintomas bulbares.

Os heredogramas das 4 famílias com a mutação da SOD1, variante p.Val120Leu, estão representados nas próximas páginas. A família 1 foi publicada (Apêndice D) na revista *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* (DOI: 10.1080/21678421.2024.2346824). A família 2 foi submetida em forma de “Letter to Editor” também para a revista *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* e encontra-se em fase revisão (Apêndice E). Um trabalho, com todas as famílias com a mutação SOD1 deste estudo, foi aceito para exposição no *35th International Symposium on ALS/MND* (6 a 8 de dezembro de 2024 em Montreal, Canadá) e foi apresentado pelo orientador desta tese, o Prof. Francisco Gondim (Apêndice F). Uma publicação com todos os casos está em fase de preparação para ser submetido a uma revista ainda a ser definida.

**Figura 7: Heredograma da família 1**

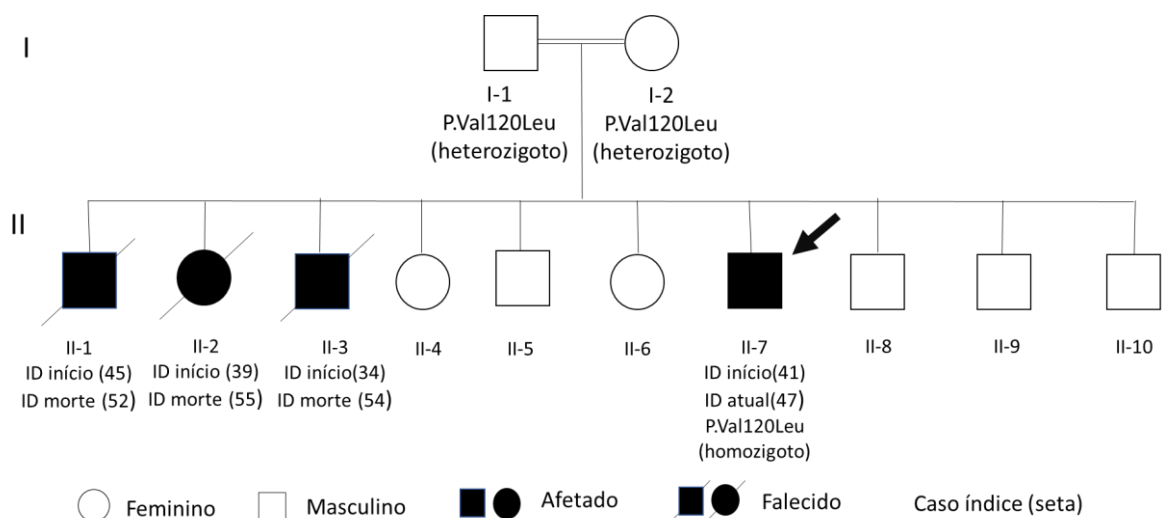


Figura 8: Heredograma da família 2

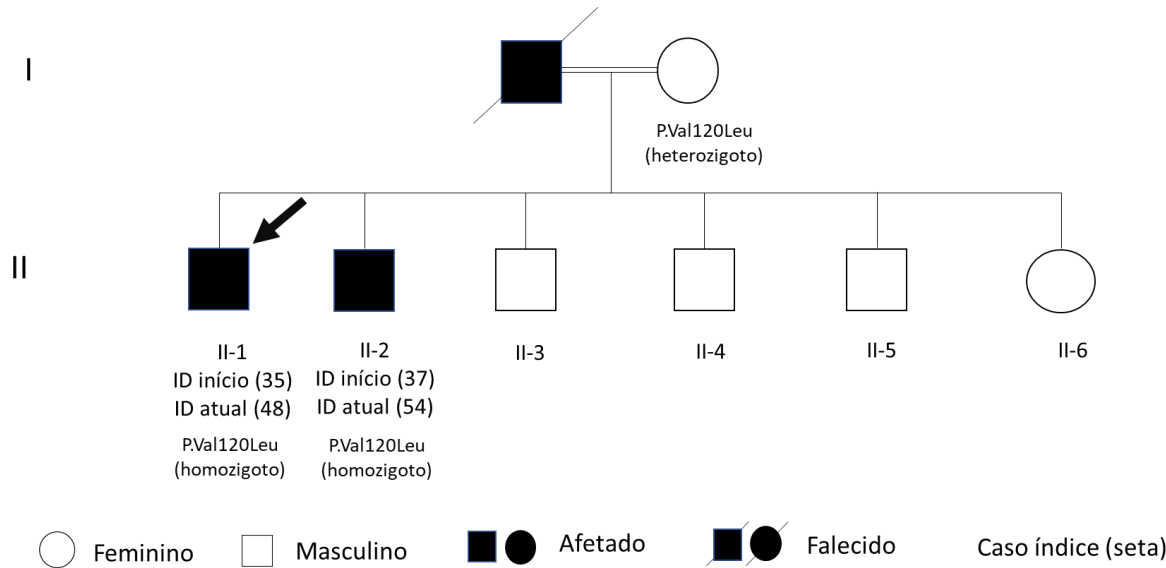
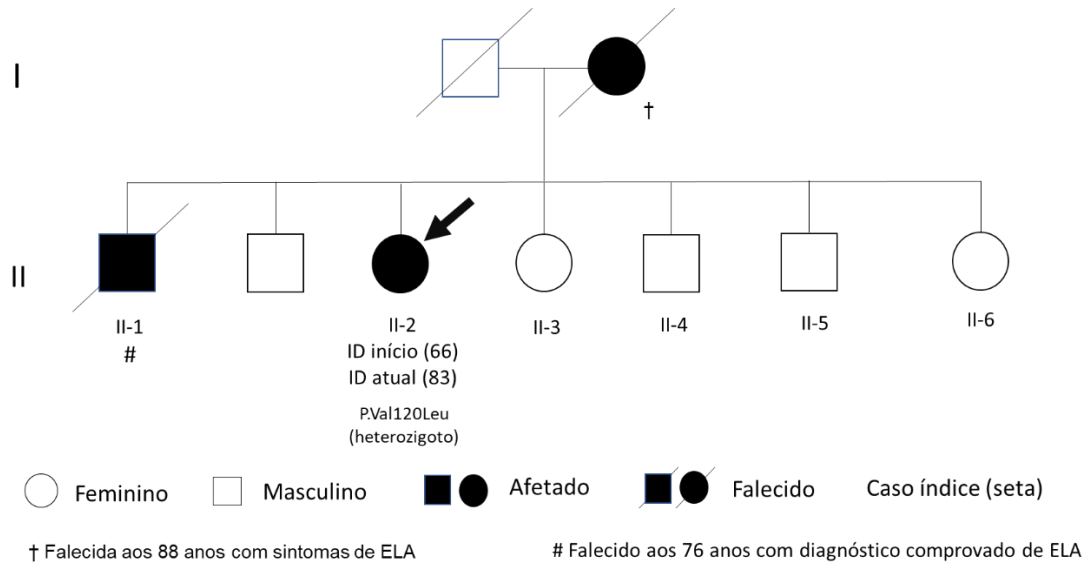
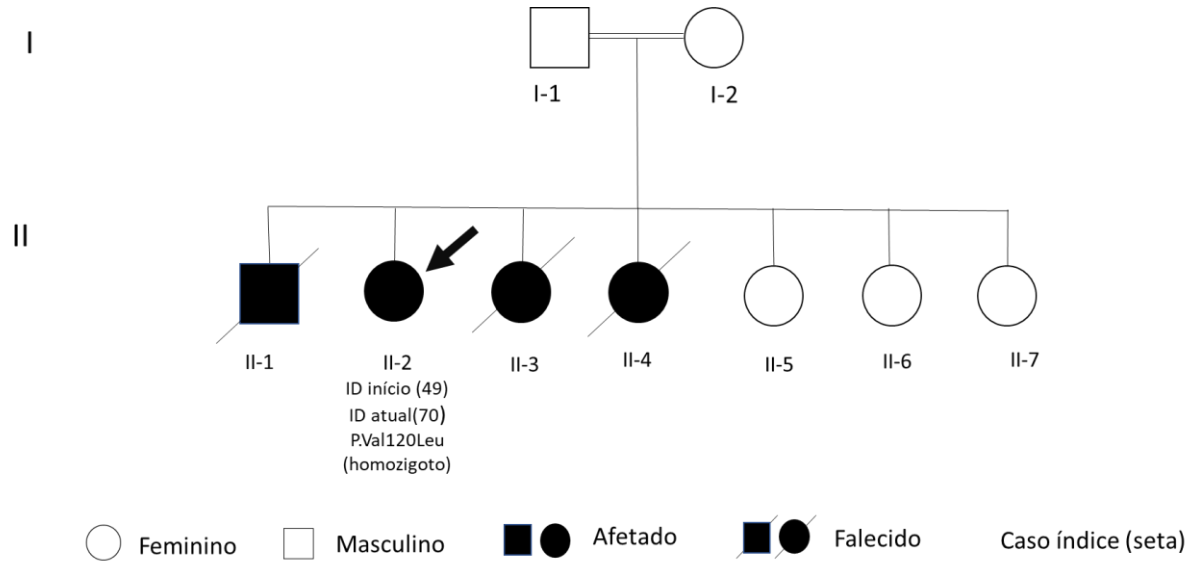


Figura 9: Heredograma família 3



**Figura 10: Heredograma família 4**



Quanto a distribuição regional, três famílias estão localizadas na região Norte, mais precisamente no Vale do Acaraú (municípios de Sobral, Santana do Acaraú e Acaraú), enquanto a quarta família é natural da região do Sertão Central (município de Pedra Branca) (Figura 11).

**Figura 11: Distribuição geográfica dos pacientes com mutação SOD1 (c.358G>C, p.Val120Leu).**



### 6.3.2 Mutação do gene TKB1

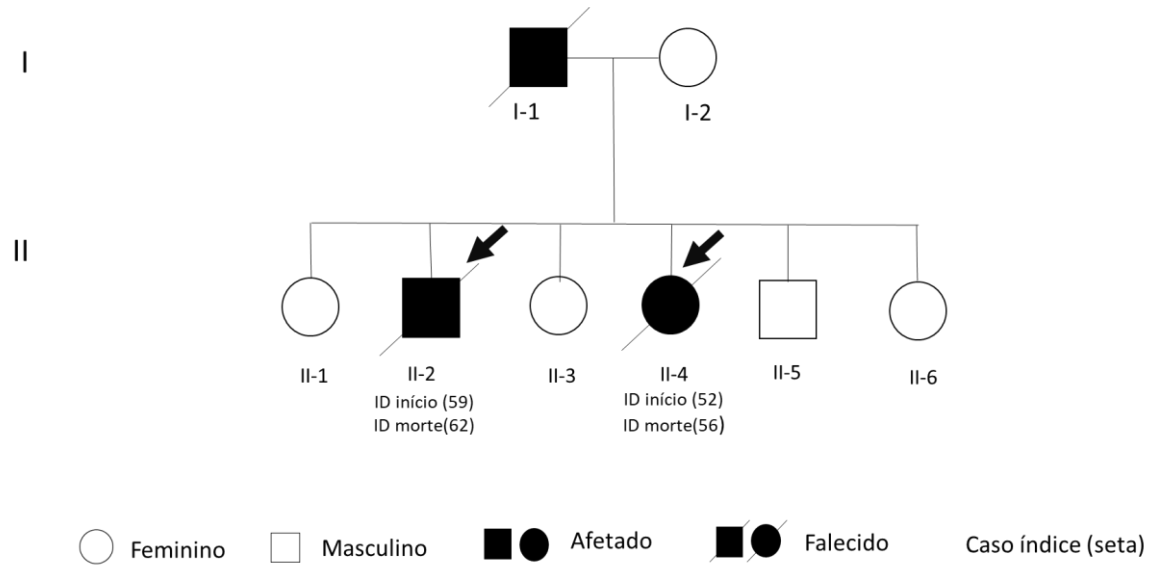
Dois pacientes do sexo masculino apresentaram a mutação no gene TBK1, ambos em casos de ELA esporádica. Um dos pacientes iniciou os sintomas com 44 anos, com apresentação apendicular, com sinais de NMI e NMS, evoluindo posteriormente com características clínicas que preenchem critérios para variante comportamental de DFT (alteração comportamental, alucinações, apatia e comportamento perseverativo), evoluindo para óbito após seis anos do início dos sintomas. Este paciente também foi testado para mutação no gene C9ORF72 e não evidenciou expansão do hexanucleotídeo. Este caso foi publicado (Apêndice G) na revista *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* (DOI: 10.1080/21678421.2022.2028169) em fevereiro de 2022. Em outubro de 2024, foi publicada uma atualização do caso, na forma de carta ao editor, na mesma revista (Apêndice H), após o surgimento dos sintomas de DFT (DOI: 10.1080/21678421.2024.2421754).

O segundo paciente apresentou uma mutação de significado incerto (Quadro 5) e apresenta uma sobrevida prolongada, com 19 anos de evolução da doença (diagnosticado com 33 anos). Inicialmente tinha hipótese de ELP (somente sinais de NMS) e no sexto ano de evolução iniciou sinais de comprometimento de NMI. Atualmente apresenta sintomas bulbares proeminentes e há 3 anos foi submetido a GTT. Mantém-se sem suporte ventilatório.

### 6.3.3 Mutações dos genes C9ORF72 e OPTN

Dois pacientes, irmãos, descendentes de uma família da Romênia (parentesco de 2º grau), apresentaram mutação de significado incerto no gene OPTN. Posteriormente foram testados para mutação do gene C9ORF72 e confirmaram a expansão do hexanucleotídeo GGGGCC de natureza patogênica (Quadro 5). Ambos os pacientes iniciaram os sintomas na sexta década de vida, com apresentação clínica de sintomas bulbares, e com sobrevida de 33 e 40 meses (Figura 12).

**Figura 12: Heredograma da família com mutação do gene C9ORF72.**



#### 6.3.4 Mutações em outros genes

Outras mutações foram encontradas em 5 pacientes (casos 4, 5, 8, 9 e 10 do Quadro 5). Em dois casos ocorreram mutações de significado incerto nos genes ERBB4 e VCP, genes relacionados com ELA. As demais mutações ocorreram em genes não relacionados com ELA até o momento (HEXA, PRKN, LRRK2), em três pacientes. Curiosamente esses 3 pacientes têm curso clínico lento, com sobrevida prolongada, permanecem sendo acompanhados no HUWC, com mais de 20 anos de sintomas, com ampla investigação clínica e laboratorial com exclusão de outras patologias, com 2 destes pacientes preenchendo critérios para ELA definida e um para ELP.

## 7 DISCUSSÃO

A utilização da dispensação de Riluzol como ponto de partida para a coleta de dados levou em consideração o fato desta ser a única medicação autorizada pela ANVISA até o ano de 2023, assim como a única droga disponível pelo SUS e recomendada no PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) da ELA, publicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2021). O Riluzol é uma droga de alto custo, onde a imensa maioria dos pacientes, mesmo aqueles vinculados aos planos de saúde, utilizam o SUS para receber a medicação. Portanto, infere-se que a dispensação deste medicamento é capaz de estimar um valor próximo da realidade do número de casos de ELA diagnosticados no Estado do Ceará. Detalhes clínicos e epidemiológicos, como sintomas, idade, sexo e exata procedência, somente foram obtidos dos pacientes do HUWC. Entretanto, os dados gerais do estado foram utilizados para contextualização dos pacientes do HUWC e estimar a incidência e prevalência da ELA no Ceará.

Um estudo publicado em 2015 estima que o número de casos de ELA no mundo aumentará em torno de 69% entre os anos de 2015 e 2040. Este aumento é creditado principalmente ao envelhecimento da população, sobretudo em países em desenvolvimento (ARTHUR *et al.*, 2016). Quando consideramos o levantamento da dispensação do Riluzol no Ceará, o número de pacientes que receberam esta medicação passou de 88, em janeiro de 2013, para 226 em dezembro de 2023, representando um aumento de aproximadamente 157% em 11 anos. É muito provável, que neste caso específico de aumento exponencial da prescrição de Riluzol no estado Ceará, não esteja relacionado ao envelhecimento da população em relativo curto espaço de tempo. Embora não tenhamos encontrado estudos ou dados oficiais em nossas buscas, é razoável que outros fatores contribuíram para esse aumento expressivo da prescrição de Riluzol, como ampliação da rede de assistência em saúde, tanto na capital como no interior do estado, assim como o crescimento do número de especialista em neurologia nas últimas duas décadas. Houve implantação de centros de especialidades médicas e de hospitais terciários nas principais macrorregiões do interior do estado (Hospital Regional do Cariri em 2011, Hospital Regional Norte em 2013, Hospital Regional do Sertão Central em 2016). Também é evidente que houve um aumento da oferta de cursos de medicina e de vagas para residência médica em neurologia na rede hospitalar do Ceará nos últimos 15 anos.

Em uma consulta ao site da Coopneuro (<https://coopneuroceara.com.br/>), cooperativa que reúne neurologistas, neurocirurgiões, neuropediatras e neurofisiologistas, verificou-se que em 1996 a cooperativa foi fundada com 54 membros. Atualmente existem 213 profissionais na lista disponível no site oficial. Portanto, é possível que a ELA fosse subdiagnosticada até pouco mais de uma década e que o aumento da oferta de assistência médica à população, sobretudo nos países em desenvolvimento, também seja um dos fatores que justifique a projeção de crescimento no diagnóstico desta patologia. Além dos fatores já mencionados, um fator risco ambiental para um aumento repentino do número de casos de ELA poderia ser aventado, entretanto não temos elementos que fortaleçam essa suposição.

No início de 2013, o HUWC era responsável por toda a prescrição na cidade de Fortaleza e representava 81,6% das prescrições do estado. O restante (19,4%) era prescrito no interior do estado. Em dezembro de 2023, a cidade de Fortaleza (HUWC e outros serviços de saúde) respondia por 115 (50,9%) prescrições de Riluzol, enquanto o interior do estado teve 111 (49,1%) prescrições, evidenciando uma descentralização da prescrição e dispensação deste medicamento.

Quando comparados os dados do HUWC obtidos neste estudo, com os de outro estudo publicado em 1999 (CASTRO-COSTA *et al.* 1999), realizado na mesma instituição, analisamos 240 pacientes atendidos em um período de 11 anos, enquanto o estudo anterior obteve os dados clínicos de 78 pacientes acompanhados em um intervalo de 20 anos (1980 a 1999). Mais uma vez, isso reflete, mesmo com dados de um único centro de referência, o aumento significativo no registro de paciente com ELA nas últimas décadas no estado do Ceará.

Na curva de crescimento do número de prescrições de Riluzol no Ceará (Gráfico 2) observou-se um período de estabilização ou ritmo de crescimento menor no biênio 2020-2021. Acreditamos que isso se deve ao período mais crítico da pandemia pela COVID-19, quando a assistência às outras patologias foi globalmente comprometida.

A taxa de incidência estimada da ELA no Ceará (Tabelas 1 e 2) apresentou uma elevação, entre os anos de 2022 e 2023, de 18,75% (0,80 – 0,95/100.000 habitantes/ano), possivelmente refletindo um aumento do diagnóstico devido a uma demanda reprimida de assistência médica no período da pandemia de COVID-19 entre os anos de 2020 e 2022. A estimativa de incidência no nosso estudo é inferior aos dados de países desenvolvidos com nos EUA e Europa (1,8 e 2,2/100.000

habitantes/ano respectivamente), porém semelhante ao de regiões em desenvolvimento como no Leste e Sul da Ásia que apresentam, em estudo de base populacional, 0,89 e 0,79/100.000 habitantes/anos respectivamente (LOGROSCINO; PICCININNI, 2019; METHA *et al.*, 2022).

Em termos de perfil clínico e epidemiológico, a idade média de início dos sintomas dos pacientes do HUWC foi de 56,39  $\pm$ 13,05 anos, com um pico de incidência entre 60 e 65 anos. A média de idade encontrada em nosso estudo é um pouco inferior quando comparada com dados de avaliação mundial, que tem média entre 58 e 63 anos (MASRORI e VAN DAMME, 2020). Com relação a outros estudos recentes de âmbito nacional, esses valores estão em concordância com os achados de um estudo realizado na UFRN (OLIVEIRA *et al.*, 2023), que obteve média de idade de início dos sintomas de 57,1 anos (DP 13,39) e com o estudo multicêntrico da rede SARAH (MARQUES COUTO *et al.* 2022) que teve média de início da doença de 55 anos. A média de idade de início dos sintomas inferior no Brasil pode refletir a diferença na estrutura etária da população, quando comparado com EUA e Europa. O sexo mais acometido foi o masculino, com uma proporção entre homens e mulheres aproximada de 1,3:1, corroborando com levantamentos internacionais e de âmbito nacional (MCCOMBE; HENDERSON, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2023; PRADO *et al.*, 2016).

Encontramos 19 pacientes com ELA familiar, representando 7,9% dos casos. O percentual de casos de ELA familiar tem considerável variação na literatura, com a maioria dos trabalhos descrevendo entre 5 e 15% (WOLFSON *et al.* 2023, WANG, GUAN, DENG 2023). Dos nossos pacientes com ELA familiar, 12 não tiveram uma mutação genética identificável, por ausência de teste genético ou por resultado negativo nos testes disponibilizados. O percentual de casos de ELA familiar em nosso estudo foi inferior aos outros estudos nacionais recentes com variação entre 10,3 e 12,9% (MARQUES COUTO *et al.*, 2022; PRADO *et al.*, 2016).

A apresentação clínica apendicular (espinhal) representou 70,8% dos casos, com predomínio de início assimétrico nos membros inferiores. Um percentual semelhante de apresentação clínica apendicular foi encontrado em outros estudos nacionais, como o estudo multicêntrico da Rede SARAH e a série caso de Minas Gerais, publicada em 2016 (MARQUES COUTO *et al.*, 2022; PRADO *et al.*, 2016). No estudo de RN o percentual de apresentação apendicular foi um pouco menor, com 65,71% dos casos (OLIVEIRA *et al.* 2022).

O diagnóstico precoce é essencial em uma doença neurodegenerativa grave como a ELA. Os pacientes do HUWC apresentaram uma média de 12,8 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico, sendo um resultado semelhante a maioria dos estudos na Europa, que descrevem um intervalo de tempo em torno de um ano (LOGROSCINO e PICCININNI, 2019). Este valor foi maior em outros estudos nacionais, variando entre 17,6 e 20 meses (MARQUES COUTO 2022 et al, PRADO et al, 2016). Considerando que a ELA, em geral, tem uma sobrevida curta de 2 a 4 anos, o período entre o primeiro sintoma o diagnóstico ainda é consideravelmente alto. Estudos com uso de biomarcadores, como dosagem de neurofilamentos e de marcadores inflamatórios, além de técnicas de exames de imagens, incluindo US e RNM, para avaliação de degeneração axonal têm sido propostos para um diagnóstico mais precoce, inclusive na fase pré-sintomática em indivíduos com mutações genéticas relacionadas à ELA (VIDOVIC et al. 2023).

Com relação ao tempo de seguimento ambulatorial, levando em consideração do início dos sintomas até o último registro de atendimento no HUWC, a média dos pacientes em nosso estudo foi 49,5 meses, com uma grande variação (mínimo: 5 meses, máximo: 312 meses). Embora a sobrevida não tenha sido um dos objetivos do estudo, o tempo de seguimento ambulatorial pode inferir esse dado. Estudos realizados em centros de referências costumam ter médias de idade de início de sintomas mais baixas e um índice maior de doença de curso lento, com sobrevida prolongada (LOGROSCINO *et al.*, 2018). Dos 240 pacientes do HUWC, 52 (21,7%) ultrapassaram mais de 5 anos de seguimento ambulatorial. Destes, 24 pacientes tiveram mais de 10 anos de seguimento ambulatorial e 17 preenchiam critérios diagnósticos de ELA definida (El Escorial e Awaji), todos com ampla investigação clínica e laboratorial afastando outras patologias.

Em um estudo de Pupillo *et al.* (2014), que teve como principal objetivo avaliar fatores preditores de sobrevida prolongada em pacientes com ELA, acompanhou prospectivamente durante 15 anos (1998 a 2013) 483 pacientes, e encontrou um percentual de 11,8% com sobrevida superior a 10 anos. Um número similar ao do nosso estudo (10%). O estudo apontou como preditores de sobrevida prolongada o início em idade jovem, apresentação apendicular (sintomas bulbares de início tardio), sexo masculino e pacientes classificados como ELA “suspeita” e “possível” pelos critérios de El Escorial. Um outro estudo, que avaliou a neuropatologia de pacientes com ELA de sobrevida prolongada, em um grupo de veteranos militares americanos,

observou que os pacientes com sobrevida superior a 10 anos apresentavam menor degeneração dos neurônios motores inferiores assim como uma densidade menor de micróglia (neuroinflamação) (SPENCER *et al.*, 2020). Algumas mutações estão associadas a uma sobrevida prolongada, como no caso da variante Asp90Ala da SOD1 (RENTON; CHIO; TRAYNOR, 2014). Este fato foi verificado em 4 pacientes do nosso estudo, que são casos associados a mutação da variante p.Val120Leu do gene SOD1.

O percentual de paciente que utilizaram GTT (15,4%), VNI (13,31%) e que foram traqueostomizados (6,3%) foi baixo, quando comparado, por exemplo, ao estudo do RN, onde mais de 70% utilizaram VNI, 49,4% a GTT e 34,9% foram traqueostomizados (OLIVEIRA *et al.* 2022). Não encontramos registros objetivos de acompanhamento da progressão da doença em nossos prontuários, como a utilização da escala de avaliação funcional da ELA (ALSFRS-R).

Apesar de os pacientes com ELA do HUWC terem disponíveis exames como videoendoscopia da deglutição (VED), espirometria e polissonografia, além um acompanhamento paralelo no ambulatório de medicina paliativa, percebemos algumas situações que favorecem a baixa adesão às medidas de suporte nutricional e de ventilação assistida. Notou-se dificuldade em obtenção de aparelhos de BiPAP e de assistência ao uso destes aparelhos no domicílio, sobretudo em pacientes totalmente dependentes do SUS, principalmente em cidades do interior. Observamos também que muitos pacientes em fases mais avançadas da doença, com mobilidade reduzida, não compareciam de forma regular às consultas de acompanhamento, em alguns casos, somente os familiares compareciam e relatavam o quadro clínico dos pacientes. Um outro fato relatado com relativa frequência foi a recusa de pacientes em aceitar o suporte nutricional via enteral ou utilização de ventilação assistida. Acreditamos que o número baixo de GTT e VNI também reflete uma provável falha no registro de dados dos prontuários e um viés da avaliação retrospectiva.

Todos os pacientes do HUWC avaliados neste estudo faziam uso isolado do Riluzol como droga modificadora da doença. Não encontramos pacientes que faziam ou que tivesse feito uso de outras drogas já aprovadas por agências reguladoras, como Edaravone ou Tofersen, neste último caso para ELA com mutação no gene da SOD1.

O seguimento ambulatorial, com consultas a cada 4 ou 6 meses, com a avaliação da progressão da doença, é fundamental para um diagnóstico mais preciso,

com a possibilidade de afastar os casos de doenças que são mimetizadoras da ELA (LOGROSCINO; PICCININNI, 2019). A falta de uma clara progressão da doença, em consultas subsequentes, deve ser uma alerta para o questionamento do diagnóstico. Em um estudo com registro de base populacional em pacientes com ELA realizado na Irlanda, cerca de 10% dos pacientes tinham doenças mimetizadoras após 3 anos de seguimento ambulatorial, sendo a neuropatia motora multifocal (NMM) o principal diagnóstico alternativo (TRAYNOR *et al*, 2000). No HUWC os pacientes são reavaliados a cada 3 ou 4 meses. Dos 251 pacientes que foram avaliados inicialmente em nosso estudo, 11 (4,4%) tiveram o diagnóstico de ELA alterado para outra doença mimetizadora. O diagnóstico alternativo mais comum foi de síndrome pós-pólio, com 3 casos. A segunda causa mais comum foi a mielopatia cervical, com um caso de estenose de canal cervical e outro de siringomielia associada a mal formação de Arnold Chiari tipo 1.

As mutações genéticas em nosso estudo foram identificadas em 10 pacientes, destes 6 em casos de ELA familiar e 4 de ELA esporádica. A mutação do C9ORF72 (expansão do hexanucleotideo GGGGCC), maior causa de ELA hereditária nos EUA e Europa (MASRORI; VAN DAMME, 2020), foi identificada em 2 pacientes, pertencentes a uma mesma família (irmãos), netos de romenos, que tiveram apresentação clínica com predomínio de sintomas bulbares, com progressão rápida e sobrevida inferior a 4 anos após o início dos sintomas. O fenótipo e o curso clínico destes dois pacientes corroboram estudos que descrevem a mutação do C9ORF72 relacionada a sintomas bulbares mais proeminentes e sobrevida mais curta (SWINNEN & ROBBERECH, 2014). Esses pacientes também apresentaram outra mutação no gene OPTN, porém de uma variante que até o momento é classificada como de significado incerto.

A mutação mais comum nos pacientes do HUWC foi do gene SOD1, variante p.Val120Leu, sendo observada em quatro casos de ELA familiar, pertencentes a 4 famílias distintas. Esta mutação foi descrita inicialmente em um estudo brasileiro em duas famílias, com predominância de sintomas de NMI e curso clínico lento (GONÇALVES *et al*. 2020). Na Espanha, a variante p.Val120Leu foi descrita em pacientes com a forma esporádica de ELA, de evolução lentamente progressiva e em uma série de casos com apresentação somente de sintomas de NMI, mimetizando AME (DE LA HOZ *et al*. 2020; VAZQUEZ-COSTA *et al*. 2022). Os nossos casos da variante p.Val120Leu também apresentam curso lento e sobrevida prolongada, como

os casos anteriormente descritos (Quadro 6), entretanto todos os pacientes do nosso estudo apresentaram sintomas de NMI e NMS e preencheram critérios para de ELA definida (El escorial, 2000 e Awaji, 2008), com poucas manifestações bulbares e com início dos sintomas em idade precoce.

**Quadro 6: Características dos pacientes com a mutação p.Val120Leu (SOD1) descritas na literatura.**

| Referência                        | Fenótipo                       | Idade de início |
|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| De la Hoz et al. 2020, Espanha    | NMI/lentamente progressiva     | 58              |
| Gonçalves et al. 2021, Brasil     | NMI/lentamente progressiva     | 61              |
| Vazquez-Costa et al 2022, Espanha | NMI+NMS/lentamente progressiva | Desconhecida    |
| Fernandes 2024, Brasil            | NMI+NMS/lentamente progressiva | 46              |

Das quatro famílias com a variante p.Val120Leu, 3 estão situadas na região do vale do Acaraú, na região Norte do Ceará, nas cidades de Sobral, Santana do Aracá e Acaraú, sugerindo um efeito fundador nesta localização (Figura 11). A maioria dos nossos casos da variante p.Val120Leu só manifestaram a doença com a mutação em homozigose. Em duas famílias, os genitores vivos foram testados e apresentaram a mesma mutação em heterozigose, mas não eram sintomáticos (Figuras 8 e 9). Esses genitores estavam na oitava e nona década de vida. Esse achado é similar ao de outra variante da SOD1, a p.Asp90Ala. Em pessoas do norte da Suécia e da Finlândia com mutação da p.Asp90Ala em heterozigose permanecem assintomáticas. Enquanto aqueles da mesma região, com a mutação em homozigose, desenvolvem ELA de padrão autossômico recessivo. Entretanto, em outras regiões do mundo, a variante p.Asp90Ala em heterozigose se manifesta com ELA lentamente progressiva. (ANDERSEN, 1996). Na única paciente sintomática do nosso estudo, com mutação da variante p.Val120Leu em heterozigose, não conseguimos testar outros familiares, embora a mãe e um irmão tenham morrido com quadro compatível de ELA. Diante deste contexto optamos por realizar a pesquisa da mutação do gene CORF72 e estamos aguardando este resultado. Portanto, de acordo com os resultados obtidos em nosso estudo, juntamente com publicações anteriores, sugerem que mutação

variante p.Val120Leu do gene SOD1 é um preditor de melhor prognóstico, levando a uma sobrevida acima da média geral do pacientes com ELA (FERNANDES; GONDIM, 2024).

O gene TBK1 foi encontrado em duas mutações de nossos pacientes. Este gene desempenha importante função reguladora na autofagia, imunidade inata, neuroinflamação e apoptose (OAKES; DAVIES; COLLINS, 2017). Mutações do tipo perda de função, de sentido trocado (*missense*) e deleções estão relacionadas a casos de ELA, complexo ELA-DFT ou somente DFT (LE BER *et al.*, 2015). Um dos nossos casos apresentou inicialmente apresentação clínica de ELA e na fase moderada a grave da doença manifestou sintomas com critérios para DFT. Esse paciente testou negativo para mutação no gene C9ORF72. Este caso foi publicado, sendo o segundo caso de TBK1 no Brasil, o primeiro de ELA esporádica (GONDIM; FERNANDES; MARQUES JÚNIOR, 2022; GONDIM, FERNANDES, 2024). Entre as alterações comportamentais deste paciente, os sintomas psicóticos foram os mais proeminentes. Sintomas psicóticos tem sido mais descrito em pacientes com ELA-DFT do que somente nos casos de DFT, sobretudo quando decorrente da mutação C9ORF72 (LILLO *et al.*, 2010; ROHRER *et al.*, 2015).

Encontramos dois estudos de epidemiologia genética da ELA realizados no Brasil. Em um estudo de centro único, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), avaliou 39 pacientes de ELA familiar e 189 de ELA esporádica, encontrando a mutação do gene VAPB como a mais comum nos casos de ELA familiar e dos genes C9ORF72 e TARDBP nos casos esporádicos (CHADI *et al.*, 2016). Em um segundo estudo, multicêntrico, que avaliou somente pacientes com ELA familiar (107 pacientes pertencentes a 93 famílias) de 6 centros de referência em atendimento de doenças neuromusculares, de diferentes regiões do país (Sul, Sudeste e Nordeste), encontrou a maior frequência de mutações nos genes VAPB e C9ORF72, com 30% e 22% dos casos respectivamente (GONÇALVES *et al.*, 2021). Em nossos pacientes não encontramos a mutação do gene VAPB. Curiosamente o fenótipo desta mutação é semelhante ao da variante p.Val120Leu da SOD1, com predomínio de sintomas de NMI e curso clínico lento, sendo descrita tanto com fenótipo de ELA como de AME de início no adulto (NISHIMURA *et al.*, 2004; KOSAC *et al.*, 2013).

É importante destacar que a avaliação genética no HUWC não seguiu uma metodologia específica. A maioria dos testes genéticos foi realizada com o painel

INVITAE, em uma janela relativamente curta de tempo, em que esses testes foram disponibilizados no serviço. Neste painel não estava disponível a avaliação do gene C9ORF72. Outros testes foram realizados em outros serviços de saúde, como a Rede SARAH, em casos específicos, usualmente em situações de alta suspeição de ELA hereditária ou para descartar doenças mimetizadoras, como doença de Kennedy e AME. Em três pacientes foi possível realizar a pesquisa da expansão do hexanucleotídeo GGGGCC (C9ORF72) na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP-RP). Portanto, mesmo com limitações para realização de testes genéticos, os achados deste estudo revelam um perfil de mutações significativo e um horizonte promissor que pode ser alcançado com uma metodologia de estudo dirigida especificamente para esse fim.

Outras mutações detectadas, que eram de significado incerto, ocorreram tanto em genes relacionados com a ELA (ERBB4, VCP, TBK1, OPTN) como outros não relacionados com DNM (HEXA, PRKN, LRRK2). As variantes de significado incerto devem ser interpretadas com cautela, pois não há dados até o momento na literatura que indiquem patogenicidade. Entretanto é oportuno fazer esse registro, pois a classificação de significado incerto pode mudar com ao longo do tempo, a medida que novas evidências são publicadas.

Outra limitação do nosso estudo é o fato da grande maioria dos pacientes do HUWC ter procedência da cidade de Fortaleza e de regiões próximas. Portanto o perfil clínico e epidemiológico destes pacientes pode não refletir o do Estado como um todo. Como vimos nos resultados, houve uma descentralização da dispensação do Riluzol ao longo dos anos e seria necessário um estudo de base populacional, obtendo os dados clínicos epidemiológicos de todos os pacientes do estado, para obter-se a real caracterização dos pacientes com ELA no Ceará.

## 8. CONCLUSÃO

De forma geral o perfil epidemiológico dos pacientes com ELA do HUWC é semelhante ao de outros estudos da literatura. As estimativas de incidência da ELA no Ceará, embora com algumas limitações metodológicas, também são semelhantes a de outros países em desenvolvimentos. Destacamos que a ampliação do acesso aos serviços de saúde, sobretudo nas especialidades neurológicas pode ser um fator que influencie no aumento do número de caso de ELA nos próximos anos, além do próprio envelhecimento da população.

O perfil das mutações genéticas encontradas em nosso estudo difere em relação aos descritos na Europa e nos EUA, assim como em outros dois estudos epidemiológicos no Brasil, podendo representar o efeito de uma amostra pequena, restrita a um território geográfico específico, além de testes genéticos limitados. Entretanto, esses achados trazem informações importantes, inclusive o de que diferentes mutações podem ser preditoras de melhor ou pior prognóstico, como no caso da principal mutação encontrada em nosso (p.Val120Leu), com concentração na região do vale do Acaraú, e que demonstrou um curso clínico arrastado e sobrevida prolongada.

## REFERÊNCIAS

ABE, K. et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet. Neurology**, v. 16, n. 7, p. 505–512, 2017.

ALS ASSOCIATION TEXAS CHAPTER. BRINGING ALS AWARENESS TO THE INTERNATIONAL STAGE. DALAS, US. Disponível em <https://alstexas.org/understanding-als/lou-gehrig/>. Acesso em: 22 de novembro de 2023.

ANDERSEN, P. M. et al. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation: A clinical and genealogical study of 36 patients. **Brain**, v. 119, n. 4, p. 1153–1172, 1 ago. 1996.

ANDERSEN, P. M. et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 3, p. 360–375, 14 set. 2011.

ANZILOTTI, S. et al. Chronic exposure to l-BMAA cyanotoxin induces cytoplasmic TDP-43 accumulation and glial activation, reproducing an amyotrophic lateral sclerosis-like phenotype in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 167, p. 115503–115503, 1 nov. 2023.

ARTHUR, K. C.; CALVO, A.; PRICE, T. R.; Geiger, J. T.; CHIO, A.; TRAYNOR B. J. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. **Nat Commun**. v. 11, n.7 p.1-6. 2016.

BEELDMAN, E.; RAAPHORST, J.; KLEIN TWENNAAR, M.; de VISSER, M.; , SCHMAND, B.A.; de HAAN, R.J. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v.87. p.611-619. 2016

BERETTA, S. et al. The sinister side of Italian soccer. **The Lancet Neurology**, v. 2, n. 11, p. 656–657, nov. 2003.

BOILLÉES. et al. Onset and Progression in Inherited ALS Determined by Motor Neurons and Microglia. **Science**, v. 312, n. 5778, p. 1389–1392, 2 jun. 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília, DF: MS/SCTIIES, 2021. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_terapeuticas\\_esclerose\\_lateral\\_amiotr%C3%B3fica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_esclerose_lateral_amiotr%C3%B3fica.pdf) Acesso em: 15 nov. 2024.

BROOKS, B. R. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 124, p. 96–107, jul. 1994.

BROOKS, B. R. et al. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders**, v. 1, n. 5, p. 293–299, jan. 2000.

BURRELL, J. R. et al. Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. **Brain**, v. 134, n. 9, p. 2582–2594, 11 ago. 2011.

CASTRO-COSTA C. M. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (Northeastern Brazil). **Arq. De Neuro-psiquiatr**, v. 57, n. 3B, p. 761–774, 1 set. 1999.

CHIEIA, M. A. T. et al. Doenças do neurônio motor – esclerose lateral amiotrófica. In: BERTOLUCCI, P. H. F. et al. **Neurologia: Diagnóstico e Tratamento. 3. ed. São Paulo: Manole, 2021.**

DE CARVALHO, M. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. **Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 3, p. 497–503, mar. 2008.

DE LA HOZ, C. P. et al. SOD1 mutations in adult-onset distal spinal muscular atrophy. **European journal of neurology**, v. 27, n. 11, p. e75–e76, nov. 2020.

CHIO, A. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. **Brain**, v. 128, n. 3, p. 472–476, 5 jan. 2005.

CHADI, G. et al. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**. v.18 (3-4), p249-255. 2016

DIETRICH-NETO, F.; CALLEGARO, D.; DIAS-TOSTA, E.; SILVA, H. A.; FERRAZ, M. E.; DE LIMA, J. M. B.; OLIVEIRA, A. S. B. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. **Arq.Neuro-Psiquiatr**. v.58, n.3-A, p.607-615. 2000.

EISEN, A.A. Chapter 1 Historical aspects of motor neuron diseases. **Handbook of Clinical Neurology**. v.82, p.01-11. Elsevier. 2007.

FERNANDES, J. M. A.; GONDIM, F. DE A. A. A homozygous p.Val120Leu (c.358G > C) SOD1 mutation led to slowly progressive amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian family. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 25, n. 7-8, p. 788–790, 8 maio 2024.

GONÇALVES, J.P.N. et al. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. **Neurobiology of Aging**. v.102, p.227.e1-227.e4. 2021.

GONDIM, F. D. A. A.; FERNANDES, J. M. A. ALS due to c.1189 + 1G > T (splice donor) TBK1 mutation. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, p. 1–1, 26 out. 2024.

GONDIM, F. DE A. A.; FERNANDES, J. M. A.; MARQUES JÚNIOR, W. ALS due to a novel TBK1 mutation in Brazil. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, p. 1–3, 4 fev. 2022.

GOYAL, N. A.; GALVEZ-JIMENEZ, N.; CUDKOWICZ, M. E. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis. **UpToDate**, 2024. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis?source=mostViewed_widget) . Acesso em 15 nov 2024.

HARDIMAN, O.; VAN DEN BERG, L. H. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 7, p. 490–491, jul. 2017.

HIRANO, A. et al. Parkinsonism-Dementia Complex, an endemic disease on the Island of Guam. **Brain**, v. 84, n. 4, p. 642–661, 1 dez. 1961.

HUGON J. Riluzole and ALS therapy. **Wiener Medizinische Wochenschrift** , v. 146, n. 9-10, p. 185-187, 1996.

IZENBERG, A. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. **Continuum**, v. 29, n. 5, p. 1538–1563, 1 out. 2023.

KATZ, J.S.; DIMACHKIE, M.M.; BAROHN, R.J. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective. **Neurologic Clinics**. v.33(4), p727-734. 2015

KELLOGG, J. et al. Nutrition management methods effective in increasing weight, survival time and functional status in ALS patients: a systematic review. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 19, n. 1-2, p. 7–11, 11 ago. 2017.

KOSAC, V. et al. Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: report of 42 cases in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 10, p. 788–790, out. 2013.

LACOMBLEZ, L.; BESIMON, G. LEIGH, P.N.; GUILLET, P.; MEININGUER, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet**, v. 347, n. 9013, p. 1425–1431, maio 1996.

LE BER, I. et al. TBK1 mutation frequencies in French frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis cohorts. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 11, p. 3116.e5–3116.e8, nov. 2015.

LILLO, P. et al. Neurobehavioral Features in Frontotemporal Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Archives of Neurology**, v. 67, n. 7, 1 jul. 2010.

LOGROSCINO, G.; KURTH, T.; PICCININNI, M. The Reconstructed Cohort Design: A Method to Study Rare Neurodegenerative Diseases in Population-Based Settings. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 114–122, 2020.

LOGROSCINO, G. et al. Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 12, p. 1083–1097, dez. 2018.

LOGROSCINO, G.; PICCININNI, M. Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. **Neuroepidemiology**. v.52, p.93–103. 2019.

LOGROSCINO, G.; URSO, D.; SAVICA, R. Descriptive epidemiology of neurodegenerative diseases: What are the critical questions? **Neuroepidemiology**, 21 jun. 2022.

MANNO, C. et al. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis complex (Brait-Fahn-Schwartz disease). **Journal of the Neurological Sciences**, v. 326, n. 1-2, p. 104–6, Autumn 2013.

MASRORI, P.; VAN DAMME, P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. **European Journal of Neurology**., v.27, p.1918–1929. 2020.

MARQUES COUTO, C. et al. A Brazilian multicentre study on the clinical and epidemiological profiles of 1116 patients with amyotrophic lateral sclerosis and its phenotypic variants. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, p. 1–10, 25 nov. 2021.

MCCOMBE, P. A.; HENDERSON, R. D. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. **Gender Medicine**, v. 7, n. 6, p. 557–570, dez. 2010.

MEHTA, P. et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), United States, 2016. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, p. 1–6, 23 ago. 2021.

MILLER, R. G. et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 73, n. 15, p. 1218–1226, 13 out. 2009.

MILLER, T.M. et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. **N Engl J Med**. v.;38. p1099-1110. 2022

MOURA, M. C.; CASULARI, L. A.; NOVAES, M. R. C. G. Ethnic and demographic incidence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Brazil: A population-based study. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.** v.17, p.275-281. 2016.

NISHIMURA, A. L. et al. A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **The American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 5, p. 822–831, nov. 2004.

OLIVEIRA, R. T. G. D.; SANTANA, G. C., GONÇALVES, M. D. J.; FREGONEZI, G. A. D. F.; VALE, S. H. D. L.; LEITE-LAIS, L.; DOURADO, M. E. T. A geographical study on amyotrophic lateral sclerosis in Rio Grande Do Norte, Brazil, from 2005 to 2018. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 24, n. 1-2, p. 117–124, 2 ago. 2022.

OAKES, J. A.; DAVIES, M. C.; COLLINS, M. O. TBK1: a new player in ALS linking autophagy and neuroinflammation. **Molecular Brain**, v. 10, n. 1, 2 fev. 2017.

OSKARSSON, B.; GENDRON, T. F.; STAFF, N. P. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. **Mayo Clin Proc.**, v.93, n.11, p. 1617-1628. 2018.

PAGANONI, S.; MACKLIN, E.A.; HENDRIX, S., et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **N Engl J Med**; 383:919.2020

PINTO, W. B. V. R. et al. Atypical Motor Neuron Disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. **Revue Neurologique**, v. 175, n. 4, p. 221–232, 1 abr. 2019.

PRADO et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. **Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration**, v. 17, n. 3-4, p. 282–288, 8 fev. 2016.

PUGDAHL, K. et al. Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 12, p. 3183–3189, dez. 2021.

PUPILLO, E. et al. Increased risk and early onset of ALS in professional players from Italian Soccer Teams. **Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration**, v. 21, n. 5-6, p. 403–409, 1 ago. 2020.

PUPILLO, E. et al. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. **Annals of Neurology**, v. 75, n. 2, p. 287–297, fev. 2014.

RAAPHORST, J.; BEELDMAN, E.; , De VISSER, M.; De HAAN, R. J.; SCHMAND, B. A systematic review of behavioral changes in motor neuron disease. **Amyotroph Lateral Scler.** v.13, p. 493-501. 2012.

RAVITS, J. M.; SPADA, A. R. L. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: Deconstructing motor neuron degeneration. **Neurology**, v. 73, n. 10, p. 805–811, 8 set. 2009.

RENTON, A. E.; CHIÒ, A.; TRAYNOR, B. J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 17–23, 26 dez. 2013.

ROHRER, J. D. et al. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 3, p. 291–301, mar. 2015.

ROSEN, D. R. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. **Nature**, v. 362, n. 6415, p. 59–62, 1993.

ROWLAND, L.P. How Amyotrophic Lateral Sclerosis Got Its Name: The Clinical-Pathologic Genius of Jean-Martin Charcot. **Arch Neurol.** v58(3):p.512–515. 2001.

SAKAMOTO, H. et al. Multiple system involvement in a Japanese patient with a V31A mutation in the SOD1 gene. **Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration**, v. 15, n. 3-4, p. 312–4, jun. 2014.

SIDDIQUE, N.; SIDDIQUE, T.; Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. 2001 Mar 23 [Updated 2023 Sep 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1450/>

SHOESMITH, C. L. et al. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 78, n. 6, p. 629–631, 1 jun. 2007.

SHEFNER J.M. et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 8, p. 1975–1978, 1 ago. 2020.

SORIANI, M.-H.; DESNUELLE, C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. **Revue Neurologique**, v. 173, n. 5, p. 288–299, maio 2017.

SPENCER, K. R. et al. Neuropathological profile of long-duration amyotrophic lateral sclerosis in military Veterans. **Brain Pathology**, v. 30, n. 6, p. 1028–1040, 4 ago. 2020.

SWINNEN, B.; ROBBERECHT, W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 11, p. 661–670, 14 out. 2014.

TRAYNOR, B. J. et al. Clinical Features of Amyotrophic Lateral Sclerosis According to the El Escorial and Airlie House Diagnostic Criteria. **Archives of Neurology**, v. 57, n. 8, p. 1171, 1 ago. 2000.

TRAYNOR, B. J. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 9, p. 1258–1261, 1 set. 2003.

TSEKREKOU, M. et al. Protein aggregation and therapeutic strategies in SOD1- and TDP-43- linked ALS. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 11, 24 maio 2024.

VÁZQUEZ-COSTA, J. F. et al. Characterizing SOD1 mutations in Spain. The impact of genotype, age, and sex in the natural history of the disease. **European Journal of Neurology**, 9 dez. 2022.

VIDOVIC, M. et al. Current State and Future Directions in the Diagnosis of **Amyotrophic Lateral Sclerosis**. *Cells*, v. 12, n. 5, p. 736–736, 24 fev. 2023.

VUCIC, S.; ROTHSTEIN, J. D.; KIERNAN, M. C. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. **Trends in Neurosciences**, v. 37, n. 8, p. 433–442, ago. 2014.

VUCIC, S.; FERGUSON, T. A.; CUMMINGS, C.; HOTCHKIN, M. T.; GENGE, A.; GLANZMAN, R.; ROET, K. C. D.; CUDKOWICZ, M.; KIERNAN, M. C. Gold Coast diagnostic criteria: Implications for ALS diagnosis and clinical trial enrollment. **Muscle Nerve**. v.64, n.5, p.532-537. 2021.

WANG, H.; GUAN, L.; DENG, M. Recent progress of the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and challenges of gene therapy. **Frontiers in Neuroscience**. 17: 1170996, p.01-12. 2023

WILBOURN, A. J. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: The Lambert and the El Escorial criteria. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 160, p. S25–S29, out. 1998.

WOLFSON, C. et al. Global Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Neurology**, v. 101, n. 6, p. e613–e623, 12 jun. 2023.

XU, L. et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 4, p. 944–953, 3 dez. 2019.

## APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

1. Nome:

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES:

2. Data de nascimento:

3. Prontuário:

4. Telefone:

5. Naturalidade:

6. Procedência/endereço:

7. Gênero do paciente:

8. Raça (Branco/Pardo/Negro/Amarelo/Indígena):

9. Data da inclusão no estudo:

10. Data do primeiro sintoma (mês/ano):

11. Idade ao início dos sintomas?

12. Data do diagnóstico clínico:

13. Idade no momento do diagnóstico (anos):

14. Município de residência no início da doença (primeiros sintomas):

15. História familiar de ELA:

(SIM/NÃO):

Estudo genético:

(SIM/NÃO):

Teste realizado:

### **16. O primeiro sintoma:**

a) Membro superior direito

b) Membro superior esquerdo

c) Membro inferior direito

d) Membro inferior esquerdo

e) Respiratório/falta de ar/dispneia

f) Deglutição/disfagia e engasgos

g) Disartria/ disfonia:

h) indeterminado:

**17. Fenótipo:**

a) ELA clássica

b) Esclerose Lateral Primária

c) Atrofia Muscular Progressiva

d) Paralisia bulbar progressiva

e) ELA/DFT

**18. Critérios diagnósticos:**

El Escorial revisado 2000:

Definida ☐ Provável ☐ Provável com apoio de laboratório ☐ Possível ☐ Suspeita ☐

Critérios de Awaji 2008:

Definida ☐ Provável ☐ Possível ☐

Critérios de Gold Coast 2019:

Presença de ELA: Sim ☐ Não ☐

**19. Comorbidades:**

**20: Exames complementares:**

ENMG:

ESPIROMETRIA:

VIDEO ENDOSCOPIA DA DEGLUTIÇÃO:

RNM MAGNÉTICA NEURO EIXO.:

**21. Tratamento com riluzole: (SIM/NÃO)**

Data de início:

**22. Ventilação não invasiva-BiPAP: (SIM/NÃO)**

Data de início:

Período (horas por dia)

**23. Traqueostomia: (SIM/NÃO)**

Data do procedimento:

Indicação: (urgência/eletiva)

**24. Gastrostomia : (SIM/NÃO)**

Data do procedimento:

**25. Óbito (SIM/NÃO)**

Data:

Sobrevida desde o início dos sintomas (em anos e meses)

**26. Comentários adicionais**

## **APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada “ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA”. Este estudo tem por objetivo avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA). O estudo será realizado com os pacientes atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Neste estudo vamos buscar informações sobre a sua doença no seu prontuário médico. Vamos obter dados epidemiológicos (idade, raça, profissão, cidade de procedência entre outros dados) e clínicos (suas queixas, sintomas e como a doença se desenvolveu no seu corpo). Iremos também registrar os resultados dos seus exames, como a eletroneuromiografia, tomografias ou ressonâncias, além dos exames de sangue. Nós, pesquisadores deste estudo, garantimos confidencialidade e anonimato na coleta dos seus dados, ou seja, você não será identificado nos resultados deste estudo, seu nome não estará em qualquer informação gerada a partir desta pesquisa. Os resultados do estudo poderão ser apresentados e publicados em revistas científicas, porém sem a sua identificação. Você não será submetido a nenhum experimento novo, nenhum remédio ou exame será testado em você. Não iremos interferir no seu tratamento ou na realização dos seus exames. Todos os exames realizados, assim como o tratamento, são indicados de acordo as suas consultas no ambulatório, independente do estudo. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, mas poderá ter benefícios diretos ou indiretos. Você contribuirá para uma pesquisa que busca entender melhor a ELA em nosso meio e isto pode servir para aperfeiçoar o diagnóstico e o tratamento desta doença, tanto para o seu caso, como para os de futuros pacientes. Os riscos que você tem ao participar do estudo estão relacionados algum constrangimento em ter o histórico da sua doença pesquisado e eventualmente publicado cientificamente (sem a sua identificação). Este estudo não tem fins lucrativos.

Diante de qualquer dúvida que posteriormente você possa ter sobre este estudo o(a) Sr(a) poderá entrar em contato com os pesquisadores: José Marcelino Aragão Fernandes, pelo telefone (85) 99961-9830 ou Francisco de Assis Aquino Gondim, pelos números 3366-8161 e 3366-8163. Você receberá uma via deste termo de consentimento, assinada por você (ou seu representante legal) e por um dos pesquisadores, e rubricada em todas as páginas por ambos.

Assim, gostaríamos de contar com a sua participação nesta pesquisa, contudo o senhor(a) tem liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo a qualquer momento, sem a necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha a interferir no seu atendimento médico nesta instituição.

CEP HUWC: Para qualquer dúvida relacionada ao assunto de direitos do participante, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, localizado na Rua Coronel Nunes de Melo 1142, bairro: Rodolfo Teófilo, CEP: 60430-275, pelo telefone (85) 3366-8589 ou (85) 99267-4630 ou ainda pelo e-mail [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br).

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

Nome: José Marcelino Aragão Fernandes, Francisco de Assis Aquino Gondim

Instituição: Universidade Federal do Ceará Endereço: Faculdade de Medicina. - R. Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza. Contato 24 h, pelos números 85- 999619830 ou 85-999557199 e pelos e-mails, [jmarcelinoaf@gmail.com](mailto:jmarcelinoaf@gmail.com) e [gondimfranc@yahoo.com](mailto:gondimfranc@yahoo.com)

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ anos, RG nº \_\_\_\_\_ concordo e declaro que é de livre e espontânea vontade que estou participando como voluntário(a) da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

e que, após sua leitura tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo dele, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas.

E declaro ainda estar recebendo uma via assinada deste documento.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Participante do estudo

---

Pesquisador

# APÊNDICE C- Trabalho aceito em congresso: Epidemiology of ALS in a Tertiary Center from Northeast Brazil (from 2013 to 2023)

35th International Symposium on ALS/MND. Montreal, Canada on 6-8 December 2024.



## Epidemiology of ALS in a Tertiary Center from Northeast Brazil (from 2013 to 2023)

Francisco de A A Gondim MD, PhD, FAAN<sup>1,2</sup>, José M A Fernandes MD<sup>1</sup>, Avelino M Dutra Junior<sup>2</sup>,  
Leonardo R de A Melo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Ceará, Hospital Universitário Walter Cantídio<sup>2</sup>



### Introduction

Epidemiological studies of ALS are scarce in Brazil, making it difficult to implement health policies aimed to help those patients. In the Northeast of Brazil, such epidemiological studies are even rarer [1, 2].

In this study, we evaluated the prevalence and epidemiological profile of patients with ALS in a single tertiary care center (the main ALS treatment service in the state of Ceará, Northeast of Brazil).

### Methods and Materials

During 24 months (July 2022 to July 2024) we reviewed the available medical records of patients treated for ALS, between January 2013 to September 2023, at the Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará (UFC), Brazil.

The study was approved by the Institutional Review Board from UFC (CAAE: 57393922.3.0000.5045).

### Results

240 patients were found, 106 women (44.2%) and 134 men (55.8%), with a mean age of 56.4±13 (SD) years. Limb-onset ALS was predominant in 173 (72.1%) cases. Nineteen cases (7.9%) were familial ALS. (Table 1)

A 42-gene panel from Invitae (not including C9orf72 testing) was conducted in available familial cases that agreed to be tested. We found 14 patients (6.1%) with clear hereditary pattern and in 10 (4.4%) patients, a genetic mutation/variant (pathogenic or uncertain pathogenicity) was found. Those included 4 families with SOD1 mutations (total of 5 patients), 2 patients with TBK1, 2 patients with combined OPTN and C9orf72 mutations from a same family, one with ERBB4. Additional C9orf72 testing could only be conducted in 3 patients. (Table 2)

Based on data from the Health State of Ceará Secretary, from 2013 to 2023, there were 673 riluzol prescriptions within the state of Ceará. We found in 2023 period a estimated prevalence of 2.57 and incidence of 0.93 cases/100.000 inhabitants. (Table 3)

**Table 1: Epidemiological data on ALS patients from HUWC (2013 to 2023).**

| Gender       |                  | Phenotype          |             |
|--------------|------------------|--------------------|-------------|
| Male         | 134 (55.8%)      | Limb onset ALS     | 173 (72.1%) |
| Female       | 106 (44.2%)      | Bulbar onset ALS   | 37 (15.4%)  |
| Ratio        | 1.3:1 (MF)       | PMA                | 29 (12.1%)  |
| Age at onset |                  | PLS                | 1 (0.4%)    |
| Total        | 56.38 (DP 13.05) | <b>Type of ALS</b> |             |
| Male         | 53.99 (DP 13.13) | Sporadic           | 221 (92.1%) |
| Female       | 59.41 (DP 12.22) | Familial           | 19 (7.9%)   |

**Table 2: Genetic mutations in ALS patients.**

|    | Gene    | Variant                        | Zigosity     | Classific. | Phenotype | Type |
|----|---------|--------------------------------|--------------|------------|-----------|------|
| 1  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)         | Homozygous   | LP         | ALS       | FA   |
| 2  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)         | Homozygous   | LP         | ALS       | FA   |
| 3  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)         | Homozygous   | LP         | ALS       | FA   |
| 4  | SOD1    | c.358G>C (p.Val120Leu)         | Heterozygous | LP         | ALS       | FA   |
|    | LRRK2   | c.4738+3_4738+8del (Intronic)  | Heterozygous | US         |           |      |
| 5  | HEXA*   | c.230C>T (p.Ser77Phe)          | Heterozygous | US         | ALS       | SP   |
|    | PRKN*   | c.988G>T (p.Val330Leu)         | Heterozygous | US         |           |      |
| 6  | C9ORF72 | G <sub>4</sub> C <sub>2</sub>  | Heterozygous | PA         | ALS       | FA   |
|    | OPTN    | c.1691A>G (p.Asp564Gly)        | Heterozygous | US         |           |      |
| 7  | C9ORF72 | G <sub>4</sub> C <sub>2</sub>  | Heterozygous | PA         | ALS       | FA   |
|    | OPTN    | c.1691A>G (p.Asp564Gly)        | Heterozygous | US         |           |      |
| 8  | TBK1    | c.1612C>T (p.His538Tyr)        | Heterozygous | US         | ALS       | SP   |
|    | LRRK2   | c.3643G>A (p.Ala1215Thr)       | Heterozygous | US         |           |      |
| 9  | TBK1    | c.1189 + 1G > T (Splice donor) | Heterozygous | LP         | ALS/FTD   | SP   |
|    | ERBB4   | c.3588A>G (p.Asn1190Ser)       | Heterozygous | US         | ALS/FTD   | SP   |
|    | VCP     | c.1459C>T (p.Arg487Cys)        | Heterozygous | US         | ALS/FTD   | SP   |
| 10 | ERBB4   | c.3182G>A (p.Gly1061Glu)       | Heterozygous | US         | PLS       | SP   |

\*genes not currently related to ALS.

G4C2: hexanucleotide expansion GGGGCC LP: likely pathogenic US: Uncertain Significance PA: pathogenic SP: sporadic  
FA: familial ALS: Amyotrophic Lateral sclerosis PMA: Progressive muscular atrophy FTD: Frontotemporal dementia  
PLS: Primary lateral sclerosis

**Table 3: Estimated prevalence and incidence of ALS in the state of Ceará, Brazil.**

| YEAR | TOTAL CASES | TOTAL POPULATION | PREVALENCE* |
|------|-------------|------------------|-------------|
| 2023 | 226         | 8.794.957        | 2.57        |
|      | NEW CASES   | RISK POPULATION  | INCIDENCE*  |
|      | 82          | 8.794.813        | 0.93        |

\* 100.000/inhabitant

### Discussion

Based on this single center study (main ALS treatment center in the state of Ceará, Northeast Brazil) and Health State Secretary, we found a similar epidemiological profile in comparison with other studies in the literature: slight male predominance, mean onset age of 56.4 years and incidence similar to other developing countries [3]. This contrasts with a previous study from our state that described early disease onset (juvenile and young adult-onset) in the state of Ceará [1]. SOD1 was the most prevalent mutation found, although C9orf72 testing was limited. This contrasts with other studies in Brazil that find the VAPB gene as the most prevalent mutation [4,5].

### Conclusions

In conclusion, our general epidemiology data are similar to those in the literature, with differences in the genetic mutations found. Further similar epidemiological studies are necessary to expand the knowledge of ALS progression in Northeast Brazil and particularly in the state of Ceará.

### Contact

Francisco de Assis A Gondim  
Universidade Federal do Ceará  
Email: francisco.gondim@ufc.br

### References

- de Castro-Costa CM, Orla RB, Machado-Filho JA, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (Northeastern Brazil) Arq Neuropsiquiatr. 2000 Sep;57(3):761-74.
- Okuma, K. T. G. D., Serrano, G. C., Gonçalves, M. D. L., Figueiredo, C. A. D. F., Valey, S. H. O. L., Leite-Lima, L., & Dourado, M. E. T. (2022). A geographical study on amyotrophic lateral sclerosis in Rio Grande do Norte, Brazil, from 2005 to 2018. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 24(1-2), 117-124. <https://doi.org/10.1080/17445019.2022.2101409>
- Logreanu, G., Păcuraru, M. Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Differences. Neuroepidemiology. 2015;5(3):259-105. doi: 10.1159/000401386. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30601069.
- Garcia-Pena P, Lopez TB, Martinez MJ, Pelaez TM, Dourado Junior ME, Souto JMS, et al. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. Neurobiol Aging. 2011;32(2):272.e1-272.e4.
- Chadi G, Naveitino JR, Jorge FMA, Bortolotto TC, Gilio HA, Callegaro D, et al. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration. 2017;18(2):80-85.

# APÊNDICE D- Artigo publicado: A homozygous p.Val120Leu (c.358G > C) SOD1 mutation led to slowly progressive amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian family

*Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2024; 0: 1–3



## BRIEF REPORT

### A homozygous p.Val120Leu (c.358G>C) SOD1 mutation led to slowly progressive amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian family

JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES<sup>1\*</sup> & FRANCISCO DE ASSIS AQUINO GONDIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomy and Morphological Sciences, Federal University of Ceará, Ceará, Brazil and <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Neurology Division, Federal University of Ceará, Ceará, Brazil

#### Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease usually associated with severe weakness and death within 2–5 years. SOD1 mutations cause hereditary ALS in autosomal dominant and rarely in recessive pattern. We describe a new phenotype of slowly progressive fALS due to homozygous SOD1 mutations (c.358G>C, p.Val120Leu) in a Brazilian family. We reviewed the medical chart and interviewed the index patient and other relatives. A 41-year-old man developed weakness in his legs, leading to frequent falls, followed over the next few months with progressive arm fasciculations and muscle atrophy. The SOD1 enzymatic activity in erythrocytes was slightly decreased. A genetic test panel disclosed homozygous SOD1 mutations (c.358G>C, p.Val120Leu). His asymptomatic parents also carried one mutant allele and 2 brothers and a sister had died with ALS. We reported a new family with homozygous SOD1 mutation and slowly progressive ALS course. Further studies are necessary to confirm whether this mutation can also lead to disease in heterozygosis with incomplete penetrance.

**Keywords:** Amyotrophic lateral sclerosis, superoxide dismutase-1, homozygosity

#### Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease affecting both upper and lower motor neurons (UMN and LMN), leading to severe weakness and death due to respiratory failure within 2–5 years (1). In close to 20%, a known genetic mutation can be found, including superoxide dismutase-1 (SOD1) mutations (1).

More than 200 variants of SOD1 have been found in familial (fALS) and sporadic ALS cases (sALS) (2). SOD1-associated ALS is mainly autosomal dominant and each mutation has different clinical characteristics, penetrance, age of onset and progression rate (2). Homozygous SOD1 disease has been described in some variants (L84F, N86S, D90A, L117V, L144S, L126S, and G27delGG ACCA) (3). Homozygosity (p.Cys112Trpfs\*11) has

been also linked to STAHP - childhood-onset disease (progressive spastic tetraplegia and axial hypotonia) (4). To our knowledge, there is only one reported family from Iran with a L144S SOD1 variant leading to ALS phenotype due to both heterozygosity and homozygosity (3). This variant was linked to slowly progressive disease in heterozygosity and severe disease with early onset in homozygosity. Here, we describe a family with a p.Val120Leu mutation (358G>C) in exon 5 leading to a slowly progressive ALS course, only fully expressed in homozygosity.

#### Patients and methods

This study is part of an epidemiological study conducted at the state of Ceará, Brazil, to evaluate the prevalence of ALS. The Institutional Review

Correspondence: Francisco de Assis Aquino Gondim, MD, PhD, FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Tel: +55(85)3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com

\*This manuscript is part of the requirements for a PhD in Morphofunctional Sciences presented by Prof. José Marcelino Aragão Fernandes at the Universidade Federal do Ceará

<sup>†</sup>Both authors equally contributed to the manuscript.

(Received 23 January 2024; revised 8 April 2024; accepted 16 April 2024)

ISSN 2167-8421 print/ISSN 2167-9223 online © 2024 World Federation of Neurology on behalf of the Research Group on Motor Neuron Diseases  
DOI: 10.1080/21678421.2024.2346824

Board from the Universidade Federal do Ceará (UFC) has approved this study (CAAE: 57393922.3.0000.5045). All patients involved signed a written informed consent.

## Results

The index case evaluation showed familial disease pattern and he was tested with the Invitae ALS panel consisting of 42 genes. The p.Val120Leu mutation (c.358G>C) in exon 5, likely pathogenic, was identified (see Figure 1 for pedigree). His asymptomatic and consanguineous (first degree cousins) parents tested positive and carried one mutant allele (heterozygous). They are currently 81 and 88 years old and none had ALS. He had ten siblings and three (2 brothers and a sister) who died with symptoms suggestive of ALS (Figure 1) with long disease course (7–20 years duration). None of the supposedly affected relatives underwent genetic testing since they were deceased.

### Case report (index case)

A 41-year-old man (II-7, Figure 1) developed weakness in lower limbs, leading to frequent falls in 2017. Over the next 5 months, the symptoms both spread and increased in intensity, including diffuse fasciculations and muscle atrophy in the upper limbs. In July 2017, a neurophysiological exam was performed and showed diffuse acute and chronic denervation in all limbs, sparing the bulbar region. On September 2017, in a tertiary hospital (Rede Sarah- Fortaleza, Ceará, Brazil) he was diagnosed with ALS and referred for follow-up in our

institution (Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC), UFC. In the first evaluation, he had diffuse muscle atrophy and fasciculations, symmetrical hyperreflexia and Hoffman and Babinski signs on both sides (definite ALS according to Revised El Escorial criteria), but no cognitive changes. Riluzole 50mg twice a day was prescribed. In his last visit (6 years after symptoms onset), he was tetraparetic, walked with unilateral assistance, no clinically significant bulbar or respiratory complaints. The erythrocyte SOD activity was slightly decreased to 5.4 U/mg Hb (Normal value: 6.5 to 14.5 U/mg Hb).

## Discussion

There are few reported cases of homozygous SOD1 mutations linked to familial ALS and only homozygosity for the D90A SOD mutation has consistently been proven to be pathogenic on both dominant and recessive fashion (3). Other reports include severe infantile forms, with loss of function and absence of enzymatic activity, usually causing a more complex syndrome, with manifestations not restricted to the LMN and UMN (5, 6). The c.358G>C variant was described for the first time in two Brazilian families, with a slowly progressive LMN symptoms presentation (7). In Spain, the P.Val120Leu variant was described in patients with a sporadic form of ALS, with a slowly progressive presentation and no UNM symptoms, mimicking spinal muscular atrophy (2, 8, See Table 1).

Our patient had limb-onset ALS, affecting both the UNM and LNM. His disease has been present for at least six years without significant bulbar

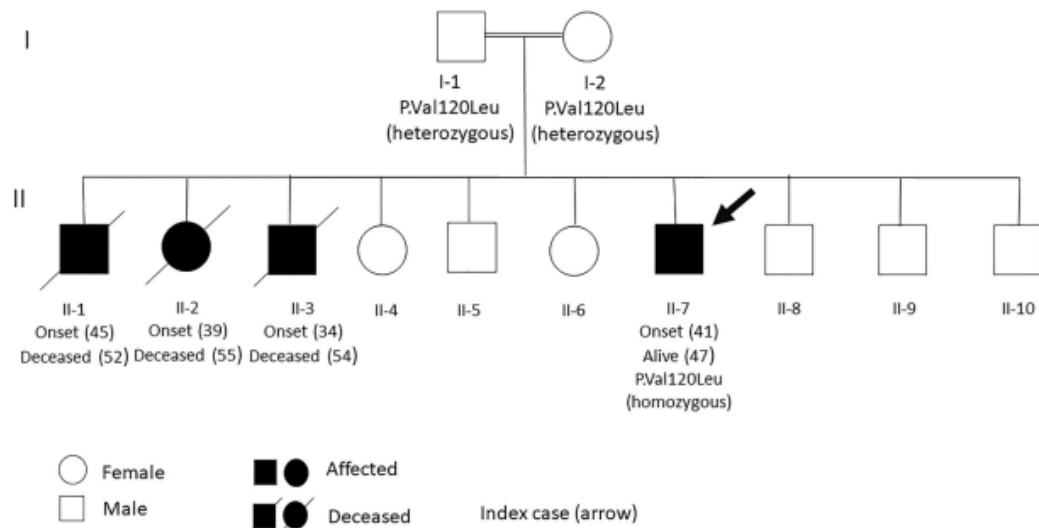


Figure 1. Detailed Pedigree of the family with p.Val120Leu from Brazil showing index case, deceased affected relatives and alive healthy parents.

Table 1. Detailed list of all cases reported in the literature due to p.Val120Leu SOD1 mutations.

| Author (reference)                 | Phenotype                     | Age of onset (median) | Type          |
|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------|
| De la Hoz et al. 2020, Spain       | Late-onset/slow progression   | 58                    | dSMA          |
| Gonçalves et al. 2021, Brazil      | LMN/slow progression          | 61                    | fALS          |
| Vazquez-Costa et al. 2022, Spain   | cALS and LNM/slow progression | unknown               | sALS and fALS |
| Fernandes and Gondim. 2024, Brazil | cALS /slow progression        | 38                    | fALS          |

or respiratory involvement. This contrasts with the single family from Iran with ALS due to heterozygous and homozygous SOD1 mutations, in which heterozygosity was found to cause mild disease and incomplete penetrance, whereas homozygosity was associated with early disease onset and greater disease severity (3).

The erythrocyte SOD activity was slightly decreased, suggesting low activity, but no loss of enzymatic function, as described in infantile forms (5, 6, 9). One of the limitations of this study is the inability to access the medical records or conduct genetic testing on the deceased siblings with ALS signs. Therefore, we cannot exclude that the disease can be manifested with a single allele, exhibiting incomplete penetrance. Nonetheless, both of his parents with heterozygosity were asymptomatic at old age.

In summary, we reported a new family with homozygous SOD1 mutation and surprisingly slowly progressive ALS course. Further studies are necessary to confirm whether this mutation can also be present in heterozygosity with incomplete penetrance.

#### Declaration of interest

The authors have no relevant financial, intellectual or other competing interests about the current manuscript. Dr. FAA Gondim has received several research grants and research scholarship from the Brazilian Research Council (CNPq).

#### Author contributions to manuscript

JMAF and FAAG carried out the design, conception, data collection and interpretation, wrote the original manuscript, revised and approved the final version.

#### Funding

This work was supported by research grants from the Universidade Federal do Ceará.

#### References

1. Mehta PR, Iacoangeli A, Opie-Martin S, van Vugt JJFA, Khleifat AA, Bredin A, et al. The impact of age on genetic testing decisions in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2022;145:4440–7.
2. Vázquez-Costa JF, Borrego-Hernández D, Paradas C, Gómez-Caravaca MT, Rojas-García R, Varona L, et al. Characterizing SOD1 mutations in Spain: The impact of genotype, age and sex in the natural history of the disease. *Eur J Neurol*. 2023;30:861–71.
3. Gagliardi D, Ahmadijeh M, Del Bo R, Meneri M, Comi GP, Corti S, et al. Homozygous SOD1 variation L144S produces a severe form of amyotrophic lateral sclerosis in an Iranian family. *Neurol Genet*. 2022;8:e645.
4. Souza PVS, Pinto WBVR, Farias IB, Farias IB, Badia BML, Pinto IFN, et al. Progressive spastic tetraplegia and axial hypotonia (STAHP) due to SOD1 deficiency: is it really a new entity? *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:360.
5. Fahmy N, Müller K, Andersen PM, Marklund SL, Otto M, Ludolph AC, et al. A novel homozygous p.Ser69Pro SOD1 mutation causes severe young-onset ALS with decreased enzyme activity. *J Neurol*. 2023;270:1770–3. Epub 2022 Dec 6.
6. Ezer S, Daana M, Park JH, Yanovsky-Dagan S, Nordström U, Basal A, et al. Infantile SOD1 deficiency syndrome caused by a homozygous SOD1 variant with absence of enzyme activity. *Brain*. 2022;145:872–8.
7. Gonçalves JPN, Leoni TB, Martins MP, Peluzzo TM, Dourado-Junior MET, Saute JAM, et al. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. *Neurobiol Aging*. 2021;102:227.e1–227.e4.
8. de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Hernández-Lain A, Olivé M, Artech López A, Esteban J, Domínguez-González C, et al. SOD1 mutations in adult-onset distal spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol*. 2020;27:e75–e76.
9. Andersen PM, Nordström U, Tsiakas K, Johannsen J, Volk AE, Bierhals T, et al. Phenotype in an infant with SOD1 homozygous truncating mutation. *N Engl J Med*. 2019;381:486–8.

**APÊNDICE E- Artigo submetido: Another Family with ALS and Homozygosity for p.Val120Leu (c.358G>C) variant mutation of SOD1**



**Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**

**Another Family with ALS and Homozygosity for p.Val120Leu (c.358G>C) variant mutation of SOD1**

|                      |                                                   |
|----------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Submission ID</b> | 241093494                                         |
| <b>Article Type</b>  | Letter to the Editor                              |
| <b>Keywords</b>      | ALS, SOD1, Brazil                                 |
| <b>Authors</b>       | Francisco Gondim, José Marcelino Aragão Fernandes |

For any queries please contact:

IAFD-peerreview@journals.tandf.co.uk

Note for Reviewers:

To submit your review please visit <https://mc.manuscriptcentral.com/ALS>

## **Correspondence**

### **Another Family with ALS and Homozygosity for p.Val120Leu (c.358G>C) variant mutation of SOD1**

Francisco de Assis Aquino Gondim MD MSc PhD FAAN<sup>1#</sup> & José Marcelino Aragão

Fernandes, MD MSc<sup>\*2#</sup>

<sup>1</sup> MD, PhD, FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil ORCID: 0000-0002-8957-5796

<sup>2</sup> MD, MSc, Department of Anatomy and Morphological Sciences, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil. ORCID: 0000-0001-7083-907X

\*This manuscript is part of the requirements for a PhD in Morphofunctional Sciences presented by Prof. José Marcelino Fernandes at the Universidade Federal do Ceará

# Both authors contributed equally to this manuscript

Corresponding author

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: +55(85)3366-8052. ORCID: [0000-0002-8957-5796](https://orcid.org/0000-0002-8957-5796) E-mail: [gondimfranc@gmail.com](mailto:gondimfranc@gmail.com)

## **Funding**

This work was supported by research grants from the Universidade Federal do Ceará

To the Editor,

We have recently published an article in ALS and FTD about a Family with ALS due to a homozygous p.Val120Leu (c.358G > C) SOD1 mutation and a slowly progressive course (1). In a recent Letter to the Editor, Lima et al. replied to our article describing a patient with a heterozygous p.Val120Leu (c.358G > C) SOD1 mutation and sporadic ALS also from the state of Ceará (2). Here, we describe another Brazilian family with ALS due to homozygous p.Val120Leu (c.358G > C) SOD1 mutations from the same region.

This study is part of an epidemiological study conducted to evaluate the prevalence of ALS in the state of Ceará, Brazil. The Institutional Review Board from the Universidade Federal do Ceará (UFC) has approved this study (CAAE: 57393922.3.0000.5045). All patients involved signed a written informed consent. The medical records of the two index patients were also reviewed.

#### **Patient 1**

A 48-year-old man (Figure 1), slowly noticed at age of 38 symmetrical crural paraparesis, leading to falls and difficulty climbing stairs. After 6 months, the weakness progressed to the upper limbs, in addition to diffuse fasciculations. His current neurological examination revealed tetraparesis predominantly in the lower limbs, diffuse fasciculations, arm hyperreflexia (with bilateral Hoffmann sign), leg hyporreflexia with absent plantar responses. His EMG was compatible with active diffuse lower motor neuron disease. His genetic testing (Invitae ALS Panel) revealed homozygous mutations p.Val120Leu (c.358G > C) in exon 5, likely pathogenic. After 10 years of disease progression, he shows no respiratory or bulbar findings. He is the son of consanguineous parents. His father had died in his sixth decade of life due to progressive muscle

1  
2  
3  
4 weakness (likely ALS), but we could not exam him nor conduct genetic testing. His 75  
5  
6 year-old mother is asymptomatic but her genetic testing (Invitae ALS panel) did disclose  
7  
8 a heterozygous p.Val120Leu mutation (Figure 1), similar to Lima et al. (2).  
9

#### 10 11 **Patient 2**

12  
13  
14 A 53-year-old man (Figure 1), reported that at the age 37, he began experiencing right  
15  
16 leg weakness and fasciculations. Approximately 15 months later, he developed the same  
17  
18 symptoms in the left leg and later in the upper limbs as well. At age 45, a EMG revealed  
19  
20 lower motor neuron disease in all four limbs and tongue. Genetic testing (Invitae ALS  
21  
22 Panel) confirmed the homozygous mutations of p.Val120Leu (c.358G>C) in exon 5, likely  
23  
24 pathogenic. His last neurological examination reveals quadriparesis, more pronounced  
25  
26 in the legs. There is arreflexia in the upper and hyporreflexia in the lower limbs. He also  
27  
28 has bilateral Hoffmann sign, right Babinski sign and diffuse fasciculations (including  
29  
30 trunk and tongue). After 16 years of disease progression he exhibits mild dysphagia but  
31  
32 no respiratory involvement.  
33  
34  
35

36  
37 In summary, we found another family from the state of Ceará, Brazil with 2  
38  
39 documented cases of ALS due to homozygous p.Val120Leu (c.358G>C) mutations. In this  
40  
41 Family, the 75 year-old mother with heterozygous p.Val120Leu (c.358G>C) mutation had  
42  
43 no signs of ALS or neurological impairment, further reinforcing that the homozygosity is  
44  
45 likely necessary for the full-blown phenotypic expression of ALS due to this mutation.  
46  
47

48  
49 In his recent Letter to the Editor (2) in response to our paper (1), Lima reported a  
50  
51 case of sporadic ALS with a heterozygous p.Val120Leu (c.358G>C) mutation, suggesting  
52  
53 that the presence of a single mutant allele may be enough for the development of ALS  
54  
55 due to this mutation. However, the authors did not disclose whether C9orf72, the single  
56  
57  
58  
59  
60

most common form of familial ALS was tested (we presumed that this was not the case since they did not report whether a ALS gene panel was conducted or only SOD1 testing). Therefore, without a negative C9orf72 testing and/or ALS panel for other common genetic causes of ALS, we cannot conclude that ALS can be manifested by a single p.Val120Leu (c.358G>C) mutation. This pattern might be similar to the p.Asp90Ala variant SOD1 mutation, in which heterozygous Scandinavian individuals remain unaffected while homozygous develop autosomal recessive ALS (4). A peculiar feature in our cases of p.Val120Leu mutations is a greater involvement of upper motor neurons in comparison to other cases in the literature, where upper motor neuron involvement was absent or discrete. In conclusion, we hypothesize that a founder effect of the p.Val120Leu variant may be present in the state of Ceará, Brazil (or at least high Frequency due to consanguinity) but further studies are necessary to confirm those possibilities.

#### Disclosure

Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim did receive travel grants from Daiichi Sankyo Brasil to attend the 34 and 35th Symposium on ALS and MND

#### References

1. Fernandes, JMA, Gondim, FAA. A homozygous p.Val120Leu (c.358G > C) SOD1 mutation led to slowly progressive amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian family. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2004; 0:1–3. <https://doi.org/10.1080/21678421.2024.2346824>

2. Lima, PLG de SB, Couto, EM, Nóbrega, PR. Response letter to: a homozygous p.Val120Leu (c.358G > C) SOD1 mutation led to slowly progressive amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian family. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2024; 0: 1–2.  
<https://doi.org/10.1080/21678421.2024.2374372>
3. Vazquez-Costa JF, Borrego-Hernandez D, Paradas C, Gomez-Caravaca MT, Rojas-Garcia R, Varona L, et al. Characterizing SOD1 mutations in Spain: The impact of genotype, age and sex in the natural history of the disease. *Eur J Neurol*. 2023;30:861–71.
4. Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, Bergmark L, Saarinen A, Haltia T, Tarvainen I, Kinnunen E, Udd B, Marklund SL. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain*. 1996 Aug;119 ( Pt 4):1153-72. doi: 10.1093/brain/119.4.1153. Erratum in: *Brain* 1998 Jan;121(Pt 1):187. PMID: 8813280.

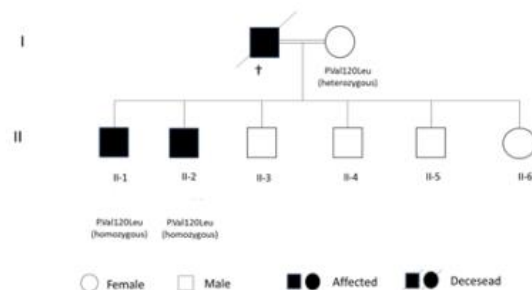


Figure 1: Pedigree from the family with the SOD1 p.Val120Leu variant mutation.



## APÊNDICE G- Artigo publicado: ALS due to a novel TBK1 mutation in Brazil

### *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*

*Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2022; 0: 1–3



#### REPORT

### ALS due to a novel TBK1 mutation in Brazil

FRANCISCO DE ASSIS AQUINO GONDIM<sup>1\*</sup> , JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES<sup>2,\*†</sup> & WILSON MARQUES JÚNIOR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Clínica Médica, Serviço de Neurologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil,

<sup>2</sup>Departamento de Anatomia & Ciências Morfofuncionais, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil,

<sup>3</sup>Departamento de Neurociências, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

#### Abstract

TANK-binding kinase 1 (TBK1) gene mutations cause ALS and frontotemporal dementia (FTD). We report a novel TBK1 mutation in a Brazilian patient with ALS. Symptoms started at age 44 (lower-limb onset). Despite treatment with riluzole, his condition progressed over 5 years to aphemia, dysphagia, gastrostomy and tracheostomy. A diagnostic test panel for neurodegenerative disorders disclosed a novel likely pathogenic heterozygous intronic mutation in the TBK1 gene: c.1189 + 1G > T (Splice donor), intron 9. This mutation is expected to disrupt RNA splicing and lead to loss of protein function. Disruption of this splice site has been observed in patients with TBK1-related disorders. Separate and additional C9ORFF72 testing was negative. To our knowledge, this is the second patient with a TBK1 mutation (novel splice donor intronic mutation) reported in Brazil, and the first to include a full description of the clinical course. Further studies are necessary to establish the frequency of TBK1 mutations in Brazilian ALS patients (and worldwide) and to evaluate the possible different clinical phenotypes and the disease course.

**Keywords:** *Amyotrophic lateral sclerosis, FALS, TBK1 gene, genetics, epidemiology, prognosis*

Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) comprises up to 15% of ALS cases in some series (1). SOD1, C9ORFF72, TARDBP and FUS are the most common genetic forms (1). TANK-binding kinase 1 (TBK1) gene plays an important regulatory role in autophagy, innate immunity, neuroinflammation, and apoptosis (2). Exome sequencing techniques in large ALS series showed that TBK1 mutations cause ALS and frontotemporal dementia-FTD (3). Loss of function, mis-sense mutations and in-frame TBK1 gene deletions were detected in patients with ALS, ALS-FTD and pure FTD (4). To date, TBK1 mutations were reported in Italy, France, Brazil, China and Sweden (1,4–8). The aim of this study is to report a novel TBK1 mutation in a Brazilian ALS patient.

#### Case report

A 44 year-old man developed paraparesis “after a fall” on 2016. At age 47 (1/2020), left leg weakness progressed. He flew to a different city for a neurological evaluation that led to the diagnosis of ALS and was started on riluzole (50 mg PO BID). Thereafter, he was referred for a second opinion. In our first evaluation, he complained of paraparesis with more pronounced left leg weakness, fasciculations, dysarthria, neck pain and occasional dysphagia. He also reported erectile dysfunction since age 25. His neurological exam revealed anxiety, mild dysarthria, but no FTD evidence. Cranial nerves evaluation disclosed tongue fasciculations. He also had tetraparesis, with more pronounced leg involvement and few fasciculations (left > right), hyperreflexia with incomplete

\*Both authors equally contributed to this publication

†This publication is part of the requirements for a PhD dissertation in Morphological Sciences to be presented by Dr. José Marcelino A. Fernandes at the Universidade Federal do Ceará

CONTACT Francisco de Assis Aquino Gondim, MD, PhD, FAAN, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Neurologia, Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Rua Cel Nunes de Melo, 1000 Fortaleza-CE, CEP 60.430-140, Brasil. E-mail: gondimfranc@gmail.com

(Received 13 October 2021; revised 23 November 2021; accepted 4 January 2022)

ISSN print/ISSN online © 2022 World Federation of Neurology on behalf of the Research Group on Motor Neuron Diseases  
DOI: 10.1080/21678421.2022.2028169

bilateral Hoffmann and Babinski signs and normal sensory exam. He had a prior history of head trauma but no other confirmed cases of ALS or FTD in his family. He fulfilled Revised El Escorial criteria for “Definite ALS” and “ALS” by Gold Coast criteria. Paraparesis progressed over 6 months and within 12 months he developed aphemia, restlessness, mild impulsivity, and emotional incontinence. At the end of 2021, he underwent gastrostomy and subsequently tracheostomy. Laboratory evaluation included normal paraneoplastic antibody panel, CK of 61 and normal Brain MRI. Cervical spine MRI showed cervical stenosis and disk herniations at several levels. EMG testing revealed classic ALS pattern with widespread active and chronic denervation, re-innervation and fasciculations. Considering his early ALS onset, a neurodegenerative disease panel (Invitae Diagnostic Test) consisting of 66 genes was ordered and revealed a likely pathogenic heterozygous intronic mutation in the TBK1 gene: c.1189+1G>T (Splice donor), intron 9. This mutation is expected to disrupt RNA splicing and lead to loss of protein function. Disruption of this splice site has been observed in patients with TBK1-related disorders. Two additional variants of uncertain significance were detected in the ERBB4 (heterozygous, Exon 28, c.3569A>G p.Asn1190Ser) and VCP genes (heterozygous, Exon 12, c.1459C>T, p.Arg487Cys). Both variants were reported in human databases, not described in ALS patients and not expected to be pathogenic. Subsequent C9ORF72 testing was negative. The patient and family provided written informed consent for this report.

## Discussion

We described a case of limb-onset ALS related to a novel intronic mutation in the TBK1 gene. TBK1 mutations were initially reported by Cirulli et al. by exome sequencing of a European-based population (7) and Freischmidt et al. by exome sequencing in Swedish FTD and ALS patients (9). Some studies reported that two-thirds of familial ALS cases can be due to mutations in C9ORF72, SOD1, TARDBP and FUS genes (1). In Brazil, two studies found VAPB as the most frequent gene linked to ALS (8,10). A single patient with a TBK1 mutation was reported in one of them (8). Few details are available about this patient, except that he had fast progression (8). Therefore, to our knowledge, this report is the second in Brazil and the first to carefully document the clinical course. Our patient had a relatively slow disease progression, limb and young onset, facts that led to genetic testing and disclosed a novel intronic mutation in the TBK1 gene: c.1189+1G>T (Splice donor). Considering the lack of clear family history

of dementia (FTD) or ALS, it is likely that his condition was the result of an intronic *de novo* mutation. Among the different case series, the phenotype of ALS due to TBK1 mutations is usually not distinct from classic ALS and overlapping FTD (1,3–5). Although it can cause ALS-FTD complex, our patient did not progress to FTD, but later developed aphemia and minor behavior changes.

In summary, intronic (splice donor) TBK1 gene mutations can cause ALS. Further studies are necessary to establish the frequency of TBK1 mutations in Brazilian ALS patients (and worldwide) and to evaluate the possible different clinical phenotypes and the disease course.

## Ethical approval

Informed consent has been obtained from the patient

## Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the company Invitae for providing free genetic testing (66 gene panel) for disease detection in this patient.

## ORCID

Francisco de Assis Aquino Gondim  <http://orcid.org/0000-0002-8957-5796>

## References

1. Borghero G, Pugliatti M, Marrosu F, Marrosu MG, Murru MR, Floris G, ITALSGEN and SARDINALS Consortium, et al. TBK1 is associated with ALS and ALS-FTD in Sardinian patients. *Neurobiol Aging*. 2016;43:180.e1–5.
2. Oakes JA, Davies MC, Collins MO. TBK1: a new player in ALS linking autophagy and neuroinflammation. *Mol Brain*. 2017;10:5.
3. Freischmidt A, Müller K, Ludolph AC, Weishaupt JH, Andersen PM. Association of mutations in TBK1 with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *JAMA Neurol*. 2017;74:110–3.
4. Le Ber I, De Septenville A, Millecamps S, Camuzat A, Caroppo P, Couratier P, et al. TBK1 mutation frequencies in French frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis cohorts. *Neurobiol Aging*. 2015;36:3115–8.
5. Williams KL, McCann EP, Fifita JA, Zhang K, Duncan EL, Leo PJ, et al. Novel TBK1 truncating mutation in a familial amyotrophic lateral sclerosis patient of Chinese origin. *Neurobiol Aging*. 2015;36:3331–5.
6. Tsai PC, Liu YC, Lin KP, Liu YT, Liao YC, Hsiao CT, et al. Mutational analysis of TBK1 in Taiwanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2016;40:1–6.

*ALS due to TBK1 mutation* 3

7. Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, Sapp PC, Dion PA, Leblond CS, FALS Sequencing Consortium, et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science*. 2015;347:1436–41.
8. Gonçalves JPN, Leoni TB, Martins MP, Peluzzo TM, Dourado MET, Jr Saute JAM, et al. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. *Neurobiol Aging*. 2021;102:227.e1–e4.
9. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Muller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci*. 2015;18:631–6.
10. Chadi G, Maximino JR, Jorge FM, Borba FC, Gilio JM, Callegaro D, et al. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18:249–55.

# APÊNDICE H- ALS due to c.1189 + 1G > T (splice donor) TBK1 mutation

## *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*

*Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2024; 0: 1–1



### LETTER TO THE EDITOR

## ALS due to c.1189 + 1G > T (splice donor) TBK1 mutation

FRANCISCO DE ASSIS AQUINO GONDIM<sup>1</sup> & JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Neurology Division, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, and

<sup>2</sup>Department of Anatomy and Morphological Sciences, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

To the editor,

We have previously reported a patient with ALS with a novel c.1189 + 1G > T (Splice donor) TBK1 Mutation from Brazil in ALS and Frontotemporal Dementia (1). His symptoms had started at age 44 (lower-limb onset) and his condition progressed over 5 years to aphemia, dysphagia, gastrostomy and tracheostomy. At the time of the publication, the patient had no symptoms consistent with dementia (1). However, about 12 months prior to his death, he developed marked behavioral changes that included episodes of trismus, hyperorality, psychomotor agitation, hallucinations and akathisia. Psychotic symptoms were predominant and this is known to be more common in FTD-ALS than in bvFTD without ALS (2). He died approximately 6 years after ALS onset. In summary, this c.1189 + 1G > T (Splice donor) TBK1 mutation was associated with limb-onset, relatively slow progression but progressed to frontotemporal dementia, as already reported previously (3).

### Disclosure statement

Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim did receive travel grants from Daiichi Sankyo Brasil to

attend the 34 and 35th Symposium on ALS and MND

### Funding

This work was supported by research grants from the Universidade Federal do Ceará.

### ORCID

Francisco De Assis Aquino Gondim <http://orcid.org/0000-0002-8957-5796>

José Marcelino Aragão Fernandes <http://orcid.org/0000-0001-7083-907X>

### References

1. Gondim FAA, Fernandes JMA, Marques Júnior W. ALS due to a novel TBK1 mutation in Brazil. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration*. 2022;23:620–2. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35118923.
2. Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67: 826–30.
3. Freischmidt A, Müller K, Ludolph AC, Weishaupt JH, Andersen PM. Association of mutations in TBK1 with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *JAMA Neurol*. 2017;74:110–3.

<sup>#</sup>This manuscript is part of the requirements for a PhD in Morphofunctional Sciences presented by Prof. José Marcelino Fernandes at the Universidade Federal do Ceará

Correspondence: Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. E-mail: [gondimfranc@gmail.com](mailto:gondimfranc@gmail.com)

(Received 8 October 2024; accepted 22 October 2024)

ISSN 2167-8421 print/ISSN 2167-9223 online © 2024 World Federation of Neurology on behalf of the Research Group on Motor Neuron Diseases  
DOI: [10.1080/21678421.2024.2421754](https://doi.org/10.1080/21678421.2024.2421754)

## ANEXO A – Critérios Diagnósticos da ELA

### Critérios de El Escorial revisado (BROOKS *et al.*, 2000)

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

Regiões corporais: cranial (bulbar), cervical, torácica e lombossacra. NMS: neurônio motor superior; NMI: neurônio motor inferior.

### Critérios de Awaji (De Carvalho *et al.* 2008)

|              |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ELA definida | Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais de acometimento do NMI e NMS na região bulbar e em pelo menos duas regiões corporais (cervical, torácica ou lombossacra) <b>ou</b> a evidência de sinais de NMI e NMS em três regiões corporais. |
| ELA provável | Evidência clínica ou eletrofisiológica de acometimento do NMI e NMS em pelo menos duas regiões com algum sinal do NMS rostral aos sinais do NMI                                                                                                   |
| ELA possível | Evidência clínica ou eletrofisiológica de acometimento do NMI e NMS em apenas uma região, <b>ou</b> sinais de NMS isolados em duas ou mais regiões, <b>ou</b> sinal de NMI rostral aos sinais de NMS                                              |

Regiões corporais: cranial (bulbar), cervical, torácica e lombossacra. NMS: neurônio motor superior; NMI: neurônio motor inferior.

## Critérios de Gold Coast 2019 (Shefner et al. 2020)

1. Disfunção motora progressiva documentada pela história clínica ou avaliação clínica repetida, precedida de função motora normal, e
2. Presença de disfunção do neurónio motor superior<sup>1</sup> e neurónio motor inferior<sup>2</sup> em pelo menos 1 região corporal<sup>3</sup>(com a disfunção de ambos os neurónios a afetar a mesma região corporal caso apenas haja envolvimento de 1 região corporal) ou disfunção do neurónio motor inferior em pelo menos 2 regiões corporais, e
3. Investigações<sup>4</sup> excluindo outras doenças

### Notas de rodapé:

<sup>1</sup>Disfunção do neurónio motor superior implica a presença de pelo menos 1 dos seguintes achados clínicos:

1. Aumento dos reflexos tendinosos profundos, incluindo a presença de um reflexo num músculo clinicamente enfraquecido e atrofiado, ou extensão aos músculos adjacentes.
2. Presença de reflexos patológicos, incluindo o sinal de Hoffman, sinal de Babinski, reflexo adutor cruzado ou reflexo do beicinho.
3. Espasticidade
4. Lentificação e incoordenação nos movimentos voluntários, não atribuível a fraqueza com origem no neurónio motor inferior ou sinais de Parkinsonismo

<sup>2</sup>Disfunção do neurónio motor inferior num dado músculo requer uma das seguintes:

Evidência ao exame clínico de fraqueza muscular e atrofia muscular

Fraqueza muscular, e

Atrofia muscular

ou

Anomalias EMG que devem incluir:

Ambas as evidências de alterações neurogênicas crônicas, definidas por aumento da duração e/ou amplitude dos potenciais de unidade motora largos, com a presença de polifasia e a instabilidade de unidade motora considerada como evidência a favor não obrigatória.

E evidência de deservação em curso, incluindo

Potenciais de fibrilação ou ondas agudas positivas

Potenciais de fasciculação

<sup>3</sup>Regiões corporais são definidas como bulbar, cervical, torácica e lombossagrada. Para se classificar como uma região na qual existe envolvimento do neurónio motor inferior, deve haver anomalias clínicas ou EMG em 2 músculos apendiculares inervados por raízes e nervos diferentes, ou 1 músculo bulbar, ou 1 músculo torácico.

<sup>4</sup>As investigações apropriadas dependem da apresentação clínica, e podem incluir estudos de condução nervosa e EMG, RM ou outro exame de imagem, estudos de fluidos sanguíneos ou LCE, ou outras modalidades conforme for clinicamente necessário.

EMG – eletromiografia; RM – ressonância magnética; LCE – Líquido cerebrospinal

## **ANEXO B – ESCALA FUNCIONAL DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA REVISADA (ALSFRS-R) – VERSÃO EM PORTUGUÊS**

### **1. Fala**

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

### **2. Salivação**

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

### **3. Deglutição**

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

### **4. Escrita**

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

### **5a. Manipulação de alimentos e utensílios (indivíduos sem gastrostomia)**

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

### **5b. Indivíduos com gastrostomia**

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

**6. Vestuário e Higiene**

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

**7. Virar na cama e ajustar a roupa de cama**

- 4 Normal
- 3 Um pouco lento ou desajeitado, não necessita de ajuda
- 2 Pode virar sozinho ou ajustar o lençol com grande dificuldade
- 1 Tem iniciativa, não consegue virar ou ajustar o lençol sozinho
- 0 Incapaz

**8. Andar**

- 4 Normal
- 3 Deambulação precoce dificultada
- 2 Passeios com assistência
- 1 Movimento funcional não-deambulatório somente
- 0 Não apresenta movimentação voluntária das pernas

**9. Subir escadas**

- 4 Normal
- 3 Lentidão
- 2 Ligeiro desequilíbrio ou fadiga
- 1 Necessita de assistência
- 0 Não realiza

**10. Dipsnéia**

- 4 Nenhuma
- 3 Ocorre quando caminha
- 2 Ocorre quando come, toma banho e se veste
- 1 Ocorre no repouso, ou sentado ou deitado
- 0 Dificuldade significativa, considerando suporte mecânico

**11. Ortopnéia**

- 4 Nenhuma
- 3 Alguma dificuldade de dormir, falta de ar, não se utiliza rotineiramente mais que 2 travesseiros
- 2 Necessita de travesseiros extras para dormir (mais que 2)
- 1 Pode dormir somente sentado
- 0 Não consegue dormir

**12. Insuficiência respiratória**

- 4 Nenhuma
- 3 Uso intermitente do BIPAP
- 2 Uso contínuo do BIPAP à noite
- 1 Uso contínuo do BIPAP durante o dia e a noite
- 0 Ventilação mecânica invasiva por intubação

## ANEXO C- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA.

**Pesquisador:** JOSE MARCELINO ARAGAO FERNANDES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57393922.3.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.409.483

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se estudo de desenho retrospectivo e prospectivo com previsão de início para o primeiro semestre de 2022 e duração estimada de dez anos. A pesquisa será realizada no serviço de neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Os dados serão coletados através de consultas aos prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) acompanhados no ambulatório de doenças neuromusculares. Os prontuários serão resgatados através da verificação das planilhas de atendimento do ambulatório e dos registros de dispensação do tratamento.

Serão utilizados dados de pacientes que estão em acompanhamento atual, assim como de pacientes que já foram a óbito e de pacientes que surgirem prospectivamente até a data de encerramento do estudo. Nos diagnósticos que surgirem durante a pesquisa, a avaliação será realizada conforme rotina ambulatorial do serviço, sendo os exames complementares realizados de acordo com a necessidade habitual do seguimento padrão do ambulatório. Entram neste contexto os exames laboratoriais, eletrofisiológicos, exames de imagem e, eventualmente, pesquisas de mutações genéticas.

A análise dos dados será realizada por meio de estatística descritiva e inferencial.

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC**



Continuação do Parecer: 5.409.483

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral: estudar retrospectivamente e prospectivamente as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) acompanhados no serviço de neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

Objetivos específicos: caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes com ELA de acordo com a etiologia: forma esporádica e familiar; classificar as formas clínicas de acordo com os critérios diagnósticos vigentes, verificando se há diferença de sensibilidade quando utilizado os critérios de Gold Coast (2019); descrever a epidemiologia genética dos pacientes com ELA familiar, verificando quais as mutações genéticas são mais comuns em nosso meio.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador refere riscos e benefícios no preenchimento das informações básicas para a Plataforma Brasil. A pesquisa será realizada em prontuário e pode haver dano ao documento, perda do sigilo ou confidencialidade dos dados. O pesquisador informa que os riscos são mínimos, pois não haverá intervenção e todos os procedimentos analisados serão os que os pacientes foram submetidos ou os realizarão para acompanhamento de rotina no ambulatório.

Não existe benefício direto aos participantes pesquisados, mas o investigador refere que os resultados do estudo poderão ser utilizados para planejar intervenções nesta população, apoiar processos de decisão, a troca de informações entre os profissionais de saúde, assim como determinar os encargos desse distúrbio neurológico na região do estudo. Ressalta-se ainda que o estudo desenvolverá um registro local (banco de dados) que poderá servir de modelo para estudos envolvendo populações maiores (regionais e nacionais).

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

pesquisa relevante e exequível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Ver item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Solicitou-se ao pesquisador REAPRESENTAR:

1. TCLE (documento intitulado TCLE\_ELA.pdf e postado em 31/03/2022) redigido no formato de

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC**



Continuação do Parecer: 5.409.483

CONVITE, explicando os detalhes do estudo numa linguagem acessível ao participante da pesquisa, em consonância com a Resolução 466/12 com os seguintes acréscimos: [1] esclarecer que os dados serão colhidos do prontuário e quais as informações e exames serão retiradas do prontuário (item II.23); [2] explicitar a confidencialidade e anonimização dos dados (item III.2.i); e [4] assegurar que o participante de pesquisa receberá uma via (e não cópia) do documento, assinada pelo participante de pesquisa (ou seu representante legal) e pelo pesquisador, e rubricada em todas as páginas por ambos (item IV.5.d).

2. Projeto de pesquisa (documento intitulado PROJETO\_BROCHURA.pdf e postado em 31/03/2022) com a inclusão dos aspectos éticos relacionados à pesquisa, o compromisso explícito de que a pesquisa está em consonância com as orientações da Resolução 466/12, a descrição dos riscos e benefícios e a garantia de que danos previsíveis serão evitados (itens II.4, III.1.b e III.1.c).

RESPOSTA: O pesquisador apresentou as alterações solicitadas nos seguintes documentos: TCLE\_ELA\_2ed.pdf e PROJETO\_BROCHURA\_2ed.pdf, postados em 24/04/2022.

ANÁLISE: AS PENDÊNCIAS FORAM ATENDIDAS

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador deverá apresentar relatórios parciais e final a este CEP.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                           | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1922461.pdf | 24/04/2022<br>23:43:22 |                                 | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_ELA_2ed.pdf                              | 24/04/2022<br>23:42:06 | JOSE MARCELINO ARAGAO FERNANDES | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO_BROCHURA_2ed.pdf                      | 24/04/2022<br>23:41:44 | JOSE MARCELINO ARAGAO FERNANDES | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | Folha_de_rosto_projeto_ELA.pdf                | 31/03/2022<br>15:25:40 | JOSE MARCELINO ARAGAO FERNANDES | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_de_Encaminhamento_ELA.docx              | 31/03/2022<br>15:23:46 | JOSE MARCELINO ARAGAO FERNANDES | Aceito   |

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC**



Continuação do Parecer: 5.409.483

|                                                           |                                        |                        |                                       |        |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------|
| Outros                                                    | Curriculos_Lattes_Francisco_Gondim.pdf | 31/03/2022<br>15:21:17 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| Outros                                                    | Curriculos_Lattes_Jose_Marcelino.pdf   | 31/03/2022<br>15:20:24 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| Outros                                                    | FIEL_DEPOSITARIO.pdf                   | 31/03/2022<br>15:19:24 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_DE_COMPROMISSO.pdf               | 31/03/2022<br>15:14:45 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | DISPENSA_TCLE.pdf                      | 31/03/2022<br>15:14:30 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | AUTORIZACAO_CHEFIA.pdf                 | 31/03/2022<br>15:13:51 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| Declaração de concordância                                | concordancia.pdf                       | 31/03/2022<br>15:10:54 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| Orçamento                                                 | ORCAMENTO.pdf                          | 31/03/2022<br>15:08:17 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |
| Cronograma                                                | CRONOGRAMA.docx                        | 31/03/2022<br>15:02:39 | JOSE MARCELINO<br>ARAGAO<br>FERNANDES | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 16 de Maio de 2022

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Maria Helane Costa Gurgel**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br