

ROGER GOMES REIS

**ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS MOTORES PELA
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA MOTORA TRANSCRANIANA NA
DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR**

Tese apresentada a Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina para obtenção do título de
Mestre em Ciências

SÃO PAULO

2005

ROGER GOMES REIS

**ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS MOTORES PELA
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA MOTORA TRANSCRANIANA NA
DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR**

Tese apresentada a Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira

SÃO PAULO

2005

Reis, Roger Gomes

Estudo dos potenciais evocados motores pela estimulação magnética motora transcraniana na doença do neurônio motor. / Roger Gomes Reis. -- São Paulo, 2005.

x, 98f.

Tese (Mestrado)- Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

Título em inglês: Motor evoked potential by transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis.

Termos Chave: doença do neurônio motor, diagnóstico, potencial evocado motor, estimulação magnética transcraniana.

UNIVERSIDADE FEDERALDE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

Chefe de Departamento:

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Esper Abrão Cavalheiro

Chefe da Disciplina de Neurologia: Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai

ROGER GOMES REIS

**ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS MOTORES PELA
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA MOTORA TRANSCRANIANA NA
DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR**

Presidente da banca:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio Carlos de Paiva Melo

Prof. Dr. Wilson Marques Jr.

Prof. Dr. Luiz Antonio de Rezende

SUPLENTE

Prof. Dr. Helga Cristina Almeida Silva

Aprovada em: ____/____/____

Esta tese foi realizada na Disciplina de Neurologia Clínica, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, durante o curso de pós-graduação em Neurologia, Auxílio financeiro: CNPq, FAPESP, CAPES, FADA e PRONEX.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor José Luis Alonso Nieto.

Ao Setor de EMG do Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual

A Sra. Iraí Sant'Anna de Paiva

A Sra. Valdelina S. Rodrigues

A Ruth N. Menezes

Aos Pacientes

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	v
Lista de tabelas.....	vii
Lista de abreviaturas e símbolos.....	viii
Resumo.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos clínicos da esclerose lateral amiotrófica.....	2
1.2 Aspectos etiopatogênicos da ELA.....	10
1.3 O sistema motor córtico-motoneuronal.....	12
1.4 A técnica da estimulação magnética transcraniana.....	14
1.5 Objetivo.....	21
2. PACIENTES E MÉTODOS.....	22
3. RESULTADOS.....	29
4. DISCUSSÃO.....	70
5. CONCLUSÃO.....	76
6. ANEXOS.....	78
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85

Abstract

Apêndice

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos clínicos de ELA - Critérios El Escorial Revisados (1998).....	4
Tabela 2 - Distribuição de idade, sexo, altura, forma de apresentação clínica e tempo de evolução de doença no grupo de pacientes.....	26
Tabela 3 - Controles normais dos PEM da região hipotenar.....	30
Tabela 4 - Controles normais dos PEM da região tenar.....	31
Tabela 5 - Características clínicas dos doentes.....	49
Tabela 6 - Valores dos PEM no grupo de doentes.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALFFRS	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
aPEM	amplitude do potencial evocado motor
Ca	cálcio
CEA	antígeno carcinogênico
CK	creatinoquinase
cm	centímetro
CNM	condução nervosa motora
CNS	condução nervosa sensitiva
Cu	cobre
d	direito
DNM	doença do neurônio motor
e	esquerdo
ELA	esclerose lateral amiotrófica
EMG	eletromiografia
EMT	estimulação magnética transcraniana
FAN	fator antinúcleo
FR	fator reumatóide
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HMG	hemograma
HTLV	vírus linfotrópico T humano
Hz	Herz
K	potássio
LE	limiar de excitabilidade
LCR	líquido cefalorraquidiano
mmii	membros inferiores
ms	milissegundo
msd	membro superior direito
mmss	membros superiores
NMI	neurônio motor inferior
NMS	neurônio motor superior
PAUM	potencial de ação muscular composto
P	fósforo
PEM	potencial evocado motor
PET	tomografia por emissão de pósitron
RM	ressonância magnética
SPECT	tomografia por emissão de fóton único
SOD1	enzima superóxido dismutase 1
T	Tesla
T4	tetraiodotironina
TC	tomografia computadorizada
TCMC	tempo de condução motora central
TSH	hormônio tireoestimulante
USG	ultra-sonografia
VHS	velocidade de hemossedimentação
WFN	World Federation of Neurology
µV	microVolt

RESUMO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma condição neurodegenerativa cujo diagnóstico definitivo exige a presença de sinais clínicos de acometimento dos neurônios motores inferiores e corticais. Na ausência de um exame subsidiário específico para a degeneração do 1º motoneurônio, muitas vezes, o diagnóstico de certeza só se realiza em fases avançadas da doença. Objetivando um diagnóstico mais precoce, o presente estudo avaliou os potenciais evocados motores (PEM) através da estimulação magnética motora transcraniana de doze pacientes (nove homens e três mulheres com idade média de 59 ± 14 anos e duração da doença de 17 ± 13 meses) com ELA suspeita ou possível pelos critérios El Escorial. Os resultados desses pacientes foram comparados mediante análise de variância de medidas repetidas com os valores de 44 PEM das regiões tenares e hipotenares de um grupo controle constituído de 11 sujeitos (sete homens e 4 mulheres, idade média de 52 ± 14 anos). Alterações em pelo menos um dos parâmetros da EMT ocorreram em todos os pacientes. Em relação aos controles, as médias das latências ($p=0,002$) e do tempo de condução motora central ($p=0,001$) foram maiores nos pacientes com quadro de início apendicular, não se tendo verificado diferença em relação aos doentes com sintomatologia de início bulbar. As durações médias foram, contudo, maiores nesses pacientes que nos controles ($p=0,001$). Redução das amplitudes dos PEM foi menos significativa, sendo as médias menores tanto nos doentes com quadro de início apendicular ($p=0,02$) quanto bulbar ($p=0,06$). A média dos valores para o limiar de excitabilidade estava aumentado de forma significativa ($p\leq 0,001$). As durações médias do período inibitório foram semelhantes entre controles e doentes com doença de início apendicular, mas menores nos pacientes com quadro de início bulbar ($p=0,05$). O estudo dos PEM por EMT é, portanto, um método propedêutico útil, não-invasivo e de fácil execução que permite evidenciar a degeneração dos neurônios motores corticais na ELA. Representa um marcador precoce, em fase pré-sintomática, de envolvimento desses neurônios e auxilia na confirmação e antecipação do diagnóstico de ELA e na sua diferenciação com outras doenças.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos clínicos da esclerose lateral amiotrófica

O termo doença do neurônio motor é aplicado a um grupo de condições neurológicas nas quais o quadro clínico é caracterizado por fraqueza, atrofia, fasciculações e graus variáveis de hiperreflexia e espasticidade. O termo é freqüentemente usado de forma intercambiável com esclerose lateral amiotrófica.

Pacientes com atrofia muscular, fasciculações e sem alterações sensitivas são descritos desde o século XIX. Em meados desse século, Sir Charles Bell forneceu descrições clínicas e patológicas de tais casos. Ele mostrou atrofia das raízes espinhais ventrais e da substância cinzenta do corno anterior medular em pacientes com atrofia muscular e foi o primeiro a relacionar a função motora com aquelas estruturas anatômicas. O termo *atrofia muscular progressiva* (AMP) foi cunhado por Aran em 1850 e casos semelhantes foram também descritos por Duchenne de Boulogne. Ambos a consideravam uma doença primariamente muscular. Bell e Cruveilhier, que observaram alterações patológicas semelhantes ao inglês, acreditavam, por sua vez, ser a condição uma afecção primariamente mielopática.

Casos com comprometimento bulbar foram descritos primeiramente por Duchenne em 1860, que os denominou de *paralisia lábio-glosso-faríngea primária*. Mais tarde, esses casos passaram a receber a denominação de *paralisia bulbar progressiva*.

Jean M. Charcot, entre 1865 e 1869, coletou 20 casos do que denominou de *esclerose lateral amiotrófica*, termo criado em 1874 (Goetz, 2000). Foi um estudo clínico e patológico detalhado no qual ficou caracterizado o envolvimento do trato córtico-espinhal, com atrofia e palidez da substância branca lateral da medula e das pirâmides bulbares. Charcot, Gombault e outros de seus alunos também notaram a estreita relação desses casos com os de paralisia lábio-glosso-faríngea de Duchenne e foram capazes de provar que a atrofia e fraqueza desses músculos devia-se a perda de alguns núcleos de substância cinzenta do bulbo e da ponte. Observaram ainda casos nos

quais não havia atrofia e o quadro clínico era dominado por espasticidade, hiperreflexia e disartria. O termo *esclerose lateral primária* é contudo atribuído a Spiller (1904) ou a Erb (1905).

Charcot considerava essas diferentes apresentações clínicas – atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva e esclerose lateral primária – como variantes da esclerose lateral amiotrófica e classificava os casos dessa doença em um pólo protopático, no qual predominavam os sinais da atrofia muscular progressiva do tipo descrito por Aran e Duchenne, e um pólo deuteropático, no qual à atrofia somavam-se sinais de espasticidade e de hiperreflexia (Goetz, 2000, Carvalho, 1999). Compartilhando dessa visão geral, WR Brain criou o termo *doença do neurônio do neurônio motor*, que permanece a denominação mais usual na Inglaterra e países de língua inglesa.

O acometimento dos sistemas motoneuronais espinhal e córtico-espinhal, pode ocorrer tanto em doenças esporádicas, quanto em doenças geneticamente determinadas. Os casos esporádicos são em sua maioria idiopáticos. A Federação Mundial de Neurologia (World Federation of Neurology), doravante denominada WFN, pelo seu Comitê de Doenças do Neurônio Motor, definiu na década de 1990 os critérios clínicos para o diagnóstico e classificação da esclerose lateral amiotrófica (ELA). São esses os chamados critérios El Escorial, que foram publicados em 1994 (Brooks, 1994) e revisados em 1998 (“Airlie House Conferernce” disponíveis em <http://www.wfnals.org/Articles/elescorial> 1998.htm).

Como não dispomos de marcadores diagnósticos, o reconhecimento da doença depende da combinação característica de sinais e sintomas clínicos e das manifestações eletrofisiológicas. Os critérios para o diagnóstico, tal como recomendados pela WFN, estão descritos na seção “Pacientes e Métodos”.

De acordo com a WFN, os casos de ELA são classificados em esporádicos, familiares ou geneticamente determinados, em síndromes ELA-plus, em síndromes que mimetizam de ELA e em ELA associada com anormalidades laboratoriais de significado incerto. Os pacientes com síndrome ELA plus apresentam, juntamente com os sinais de degeneração

dos motoneurônios, manifestações clínicas de comprometimento de outros sistemas neuronais ou são representados por aqueles pacientes provenientes de áreas geográficas de elevada prevalência. Juntamente com as principais causas secundárias de degeneração dos motoneurônios ou de quadros que mimetizam ELA, essas condições estão relacionadas na tabela 1.

Tabela 1 – Tipos clínicos de ELA pelos Critérios El Escorial revisados (1998)

1- ELA esporádica
2- ELA familiar
3- Síndromes ELA plus:
3.1. ELA proveniente de regiões de levada prevalência: inclui a síndrome ELA-parkinsonismo-demência das Ilhas Guam e outras;
3.2. ELA associada com sinais extrapiramidais: síndromes de ELA associadas a sinais de bradicinesia, rigidez ou tremor, incluindo casos familiares ou esporádicos;
3.3. ELA associada com degeneração cerebelar: incluindo casos familiares ou esporádicos;
3.4. ELA associada com demência: casos associados com demência de tipo frontal, esporádicos ou familiares;
3.5. ELA associada com sinais disautonômicos: definidos como os casos de ELA associados a disfunção autonômica cardiovascular, vesical ou intestinal, familiares ou esporádicos;
3.6. ELA associada a alterações da motricidade ocular: incluindo alterações nucleares ou supranucleares de condições clínicas esporádicas ou familiares;
4- Síndromes que mimetizam ELA: são reconhecidas a síndrome pós-poliomielite; a neuropatia multifocal motora com ou sem bloqueio de condução e as polirradiculopatias inflamatórias; casos associados a endocrinopatias como hipertireoidismo e hiperparatireoidismo; intoxicações exógenas como a causada pelo chumbo e infecções como por retrovírus e por príons;
5- ELA com anormalidades laboratoriais: inclui os casos nos quais se associa gamopatia monoclonal; positividade para autoanticorpos antigangliosídeos como o anti-GM1; anormalidades endócrinas como hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipogonadismo e outras; os casos associados a evidências paraclínicas de linfoma Hodgkin ou não-Hodgkin; as associações com infecções pelo HIV, HTLV-1, vírus varicela-zoster, brucelose, borreliose, sífilis e outras; e os casos nos quais são detectadas toxinas exógenas como o chumbo, mercúrio, alumínio, etc

A ELA é uma doença degenerativa rara, com uma incidência relativamente uniforme de 0,4 a 1,5/100 000. Existem focos de elevada incidência, como os que foram descritos em regiões da Suécia (Gunardson et al, 1996) e em certas áreas do Pacífico oriental – nas Ilhas de Guam, regiões da Nova Guiné e na península Kii do Japão, onde pode chegar 150 casos/100.000 habitantes (Gajdusek, Salazar, 1982, Kimura, 1965, Spencer, 1987, Garruto, 1979, McGeer et al, 1997).

A idade média das primeiras manifestações clínicas está no fim da sexta década de vida, com incidência máxima entre os 55 e 70 anos. Há um leve predomínio masculino, em torno de 1.5 a 1.8 casos masculinos para cada feminino, diminuindo essa desigualdade nos casos de início mais tardio e naqueles de início bulbar (Jurgens, 1980; Briani, 1996; Haverkamp, 1995).

Um importante estudo brasileiro foi publicado em 2000 (Dietrich-Neto et al, 2000) e mostrou aspectos comuns aos que foram observados em outros países ocidentais. O estudo incluiu 443 pacientes com ELA provável ou definida. A idade média de início foi de 52 anos (52 ± 13 anos) e a relação masculino/feminino foi de 1.4/1. Os primeiros sintomas ocorreram em distribuição apendicular em 306 (69%) pacientes e em distribuição bulbar em 82 pacientes (18.5%). Para esses últimos, a relação masculino/feminino era menor que nos casos de início apendicular ($0.86/1$ versus $1.58/1$; $p < 0.05$).

A doença tem início insidioso, geralmente de forma assimétrica e dissemina-se para segmentos anatômicos vizinhos. Pode atingir primeiramente músculos das extremidades ou cranianos e afetar de forma predominante o NMI ou o NMS. Quando o envolvimento é restrito ao NMI a condição é usualmente denominada atrofia muscular progressiva (AMP) e quando predomina o comprometimento do NMS de esclerose lateral primária (ELP). Estas formas, juntamente com a paralisia bulbar progressiva, são consideradas variantes da ELA, mostrando na evolução clínica e neuropatológica o espectro completo da doença. A esclerose lateral primária corresponde a menos de 1% dos doentes e a atrofia muscular primária a menos de 10% (Bruyn et al, 1995).

As manifestações iniciais são fraqueza, câibras, fasciculações ou fadiga e, como dito, são usualmente assimétricas, embora um exame clínico detalhado possa identificar alterações sutis mais generalizadas.

A fadiga é um sintoma comum ao início, mas pouco específico. Câibras são também uma queixa importante e as fasciculações são mais observadas pelo médico do que pelos pacientes e constituem o motivo inicial de consulta em menos de 5% dos pacientes.

A fraqueza e atrofia são as manifestações que mais motivam a procura de auxílio médico e são as manifestações mais importantes da doença. Tendem a predominar nos músculos dos miótomos C8 e T1 para o membro superior e L5 para o membro inferior. Alguns grupos musculares parecem ser menos afetados que outros e as razões dessa seletividade serão discutidas adiante. Mesmo dentro de um determinado miótomo, alguns músculos parecem ser mais afetados que outros. Por exemplo, no miótomo C8 e T1, há usualmente um maior comprometimento dos músculos tenares e dos interósseos dorsais do que dos músculos da região hipotenar; no miótomo C5, o deltóide é freqüentemente afetado mais cedo e intensamente que o bíceps braquial. Para o miótomo L5, o mesmo pode ser dito do tibial anterior e eversores do pé em relação aos flexores dos dedos e inversores do pé (Kuwabara et al, 1999; Wilbourn, 2000). A fraqueza e a atrofia podem ficar restritas a determinados segmentos. Charcot foi o primeiro a notar casos em que a amiotrofia, geralmente de longa duração, ficava restrita aos membros superiores. Ele denominou esses casos de “paralisia bbraquial”.

Numa pequena minoria dos pacientes, a fraqueza pode iniciar-se pelos músculos respiratórios, manifestando-se por insuficiência ventilatória e suas conseqüências.

Mesmo em casos avançados da doença, certos grupos musculares são preservados, como os músculos oculares extrínsecos e os músculos estriados dos esfíncteres anorretal e vesical (supridos por motoneurônios do núcleo de Onuf da substância cinzenta anterior da medula sacral). Curiosamente, esses músculos são considerados os únicos do homem que não recebem projeção córtico-espinhal direta mediante o trato córtico-espinhal originado das células gigantopiramidais da área 4 (Eisen et al, 2000).

Charcot havia chamado atenção para a preservação das funções cognitivas na esclerose lateral amiotrófica. Contudo, diferentes testes neuropsicológicos podem evidenciar alterações cognitivas, geralmente de tipo executivo ou frontal (Chari et al, 1996; David, Gilhan, 1986). Essas alterações são mais comuns nas formas de esclerose lateral primária e nas formas bulbares (Gunnarson et al, 1991, Gubbay et al, 1995). Em casos familiares,

ligados ou não às mutações da enzima Cu-Zn superóxido dismutase, pode haver demência clinicamente importante. Contudo, a presença de significativa demência pode indicar um diagnóstico alternativo, como demência frontotemporal, doença por príons ou outras condições. Técnicas modernas de exames de imagem, como RM funcional, SPECT e PET, podem evidenciar alterações em áreas não motoras do lobo frontal ou outras regiões.

O envolvimento bulbar pode ser a manifestação inicial em até 1/4 a 1/3 dos pacientes e é uma causa importante de morbidade e mortalidade (Roller et al, 1974; Carpenter et al, 1978; McGuirt, Blalock, 1980). Virtualmente, todos os doentes desenvolverão disartria e disfagia no decorrer de sua evolução clínica. Diferentes intensidades de envolvimento motoneuronal superior ou inferior dos músculos orofaciais e da língua combinam para causar disartria. A disfagia é outra manifestação do envolvimento orobulbar e, devido à desnutrição e pneumonia aspirativa, é uma importante causa de morbidade e mortalidade (Hillel, 1989; Strand, 1996). Variados mecanismos causam disfagia nesse grupo de doentes. Os músculos do esfíncter cricofaríngeo mostram, por testes apropriados, graves anormalidades durante a fase inicial e voluntária da deglutição, tais como abertura atrasada e fechamento precoce ou interrupção do relaxamento normal por surtos sustentados de atividade de unidade motora. Esses sinais devem-se em grande parte ao comprometimento córtico-bulbar. Ocorre ainda diversos graus de retardo da ativação dos músculos elevadores da laringe submentonianos, o que compromete principalmente a deglutição para líquidos. Estudos histométricos e histopatológicos de músculos cricofaríngeos não mostraram atrofia e desinervação importantes. É mais provável que de diferentes tipos de envolvimento dos músculos periorais, do assoalho da boca e dos elevadores da laringe (principalmente os submentonianos suprahióides) por um lado e, do cricofaríngeo, por outro, contribuam para a disfagia. Os primeiros músculos citados são afetados tanto por desinervação quanto por espasticidade, enquanto que o esfíncter cricofaríngeo pode manter-se eutrófico até fases finais da doença, mas quase sempre apresenta-se com hiperreflexia e hipertonia espástica. A coordenação entre esses dois grupos musculares é gravemente afetada devido a degeneração de projeções

córtico-bulbares e a disfagia é uma manifestação cardinal da doença (Kristmundsdottir et al, 1990; Buchholz, 1994; Ertekin et al, 2000).

Quando o envolvimento preferencial é do neurônio motor superior, tende a predominar fraqueza nos membros superiores e espasticidade nos membros inferiores ou disartria espástica e sinais pseudo-bulbares. A fraqueza por comprometimento motoneuronal superior afeta, nos membros superiores, principalmente os músculos distais envolvidos em movimentos fracionados e mais delicados. A espasticidade é comum nesses pacientes e piora a função motora, aumentando a dificuldade para as atividades de vida diária e deteriora a qualidade de vida. Ela é não apenas uma hipertonia, dependente da velocidade de estiramento e hiperreflexia, mas uma inclui também fraqueza, sincinesias, perda de destreza e fadigabilidade. Suas manifestações variam conforme o segmento do corpo afetado e praticamente todas as funções motoras cranianas e apendiculares podem ser afetadas. Isso pode ocorrer mesmo em músculos não frequentemente afetados por amiotrofia. A síndrome do neurônio motor superior é portanto uma causa importante de morbidade e seus diferentes sinais são necessários para o diagnóstico clínico definitivo da esclerose lateral amiotrófica.

Nos pacientes com doença estabelecida, o diagnóstico pode usualmente ser feito, com um razoável grau de precisão, baseado na presença de sinais de comprometimento combinado tanto dos neurônios motores inferiores quanto corticais. A identificação precoce da doença ou de sua fase pré-sintomática é mais problemática. Há, usualmente, um período de tempo longo entre o início dos primeiros sintomas e o diagnóstico correto, que é em média 11 meses, sendo maior para as formas de início apendicular (Dietrich-Neto, Callegaro et al, 2000). Não existem ainda técnicas de exame que permitam um diagnóstico precoce de certeza e não foram descritos marcadores bioquímicos ou eletrofisiológicos de elevada sensibilidade e especificidade que tenham sido avaliados prospectivamente em estudos controlados. Tal aspecto adquire importância terapêutica, já que a identificação da doença poderia ocorrer numa fase em que ainda não teria havido perda neuronal significativa.

Os critérios diagnósticos conhecidos como “critérios El Escorial” foram desenvolvidos para fins de pesquisa e seleção rigorosa de pacientes para ensaios terapêuticos. São, contudo, largamente utilizada na prática clínica e foram validados num estudo clínico-patológico (Chaudhuri et al, 1995), no qual o diagnóstico clínico foi relacionado à ocorrência de inclusões intraneuronais reativas imunologicamente à ubiquitina – corpúsculos ubiquitinados – e aos corpúsculos de Bunina, achados patológicos não patognomônicos mas extremamente freqüentes na ELA.

Contudo, mesmo casos clássicos de ELA podem ser heterogêneos em suas fases iniciais. Os casos nos quais predominam os sinais de comprometimento do NMII são de particular interesse, pois envolvem o diagnóstico diferencial com neuropatias periféricas de predomínio motor e para várias dessas condições há tratamento eficaz. A neuropatia multifocal motora com bloqueio de condução, descrita no fim da década de 1980, é a principal dessas condições tratáveis que podem simular a ELA.

O estudo eletrofisiológico da condução nervosa motora e sensitiva é obrigatório em todos os pacientes com suspeita de ELA. O estudo da condução motora é o principal meio de diagnóstico para a maioria das neuropatias motoras (Bouche et al, 1995; Trojaborg et al, 1995; Parry, 1996). Na ELA, o estudo de neurocondução sensitiva deve ser normal para a idade do paciente; a condução motora pode demonstrar redução das amplitudes dos potenciais de ação musculares compostos (PAMC) e, quando essa redução for significativa, pode-se observar redução leve das velocidades de condução, geralmente não mais que 15% do limite inferior do normal. A presença de bloqueio de condução definido deve indicar outra etiologia, mas podem ocorrer na ELA “bloqueio” parcial em grau leve, em torno de 15-30% entre a amplitude do PAMC obtido de um sítio proximal em relação a um distal, devendo-se ao mecanismo fisiológico de cancelamento de fase (Kimura, 1997), pois quando há significativa perda de motoneurônios espinhais, pode ocorrer uma variação anormal nas velocidades de condução de axônios individuais.

Mais recentemente, os estudos eletrofisiológicos convencionais – condução nervosa sensitiva e motora e a eletromiografia – têm sido complementados por técnicas mais sofisticadas. Várias técnicas empregando a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) foram capazes de demonstrar o envolvimento dos neurônios motores corticais, mesmo nos casos com acometimento clínico preferencial do neurônio motor inferior.

1.2 Aspectos etiopatogênicos da ELA

A etiopatogênese da degeneração dos neurônios permanece controversa e a tendência atual recai sobre os fatores relacionados à hereditariedade, às mutações da enzima SOD1 e à teoria da excitotoxicidade mediada por glutamato .

Cerca de 5 a 10% dos casos de ELA são familiares. Em 1991, Siddique et al, relacionaram casos familiares com o *locus* 21q22. Posteriormente, identificou-se a mutação como sendo no gene da enzima superóxido dismutase Cu-Zn 1 – SOD 1 (Rosen et al, 1993); desde então mais de 90 mutações envolvendo cerca de 40 dos 153 aminoácidos dessa enzima foram descritas e elas representam cerca de 20% dos casos de ELA familiares. A ação adversa da mutação da SOD 1 não parece resultar tanto da perda de função, mas sobretudo de uma ação deletéria da molécula mutante. As mutações descritas alteram a estabilidade da molécula e podem facilitar o acesso de radicais peroxinitrito (ONOO⁻) e de moléculas de H₂O₂ ao cobre originando por sua vez radicais hidroxila e outros. Estes podem nitratar e oxidar resíduos de tirosina alterando a composição de neurofilamentos (Beckman et al, 1993; Beal et al, 1997) ou lesar diretamente os neurônios motores. As proteínas dos neurofilamentos são alvos da toxicidade mediada pela SOD1 mutante. Esses filamentos são constituídos por subunidades protéicas de baixo, médio e alto peso molecular e têm um papel importante no transporte e morfologia axonais. O envolvimento de alterações desses neurofilamentos ficou evidenciado após a descrição de sua desorganização e

acúmulo em modelos animais de ELA (Eyer et al, 1998; Xu et al, 1993; Cote et al, 1993). Além disso, mutações em genes das unidades pesadas desses filamentos foram descritas em casos de ELA esporádica e familiar (Figlewicz et al, 1994); uma mutação do gene para a subunidade leve foi encontrado na forma neuronal da doença de Charcot-Marie (Mersiyanova et al, 2000). A desorganização do arranjo neurofilamentar pode impedir o transporte axonal e os mecanismos de remodelação neuronal e axonal.

A enzima mutante pode ainda alterar a eficácia dos mecanismos gliais de transporte do glutamato e predispor à lesão por excitotoxicidade (Bajaj et al, 1998).

A hipótese da excitotoxicidade, mediada por glutamato, atraiu grande parte da atenção e justificou as bases científicas para muitas das propostas terapêuticas. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e atua através de duas classes de receptores: o receptor acoplado à proteína G, que quando ativado leva à liberação de cálcio intracelular, e através de canais iônicos que são classificados de acordo com sua afinidade pelo ácido N-metil-D-aspartato (NMDA). O receptor NMDA é permeável ao Ca, enquanto que a permeabilidade dos receptores não-NMDA (ativados pelos agonistas kainato e ácido alfa-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propiónico- AMPA) varia conforme suas subunidades. Se uma subunidade particular chamada GluR2 está presente, o canal é impermeável ao cálcio. A seletiva vulnerabilidade dos neurônios motores ao AMPA pode ser explicada pelo fato da expressão do GluR2 ser menor nesses neurônios (Terry et al, 1998; Williams et al, 1997). O *clearance* de glutamato parece estar diminuído tanto no córtex motor quanto na substância cinzenta da medula espinhal, como resultado da hipofunção das células gliais na recaptação desse neurotransmissor (Rothstein et al, 1992; Bruijn et al, 1998; Tran, Miller, 1999). Níveis elevados de glutamato podem ser excitotóxicos ao aumentar os níveis de Ca iônico através da ativação direta de receptores glutamatérgicos e foram demonstrados no LCR de pacientes e modelos animais de ELA, podendo ser a consequência de transporte ou *clearance* anormais desse neurotransmissor. A atividade sináptica do glutamato é normalmente terminada com a sua

recaptação pelo sistema de transportadores de aminoácidos excitatórios (TAAE), predominantemente os tipos TAAE1 TAAE2 de astrócitos perisinápticos. ROTHSTEIN et al. propuseram a perda seletiva de TAAE2 em pacientes com ELA, a qual seria causada por mutações no m-RNA para o TAAE2. Em pacientes com ELA familiar, a enzima SOD1 mutante pode catalizar a inativação do TAAE2 e esse fato representa outra ligação entre a ELA familiar e a esporádica. Algumas enzimas SOD1 mutantes podem ainda afetar os níveis intracelulares de Ca por um efeito tóxico direto na mitocôndria, que é essencial para a homeostase do Ca (Lin et al,1998; Carriedo et al, 2000; Honig et al, 2000; Trotti et al, 1999). Além disso, em pacientes com ELA e em ratos com mutações SOD1, a resistência de certas populações de neurônios pode estar relacionada à presença de proteínas ligadoras de Ca, como a parvalbumina, que parece ter naturalmente níveis menores nos motoneurônios (Elliott, Snider, 1995; Vanselow, Keller, 2000).

1.3 O sistema motor córtico-motoneuronal

A área cortical 4 de Brodman, também chamada de área motora primária ou M1, localiza-se no giro pré-central e contém o corpo celular dos neurônios piramidais gigantes de Betz. Esses neurônios, localizados na lâmina V, são os principais efetores da área 4 e fazem conexão monossináptica com os motoneurônios espinhais. Neurônios menores, localizados na lâmina III, podem também ter conexões direitas com esses motoneurônios. Os dendritos desses neurônios têm orientação paralela ao maior eixo do giro pré-central.

O córtex motor primário é de tipo isocortical e chamado de agranular pelo fato das células piramidais das lâminas V e III substituírem a camada granular interna.

Nos mamíferos, vários tratos nervosos descendentes convergem para os neurônios motores espinhais e suas conexões são em grande parte indiretas e polissinápticas. Entretanto, no homem e, provavelmente, nos

primatas antropóides, esses tratos foram em grande parte substituídos pelo trato córtico-espinhal, filogeneticamente mais recente. O trato córtico-espinhal, formado pelos axônios das células gigantopiramidais, é a única via que faz conexão direta e monossináptica com os neurônios motores espinhais (Porter; Lemon, 1993). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório desse sistema (Shaw, 1993; Shaw et al, 1994). O córtex motor é altamente organizado e diferentemente de outras áreas corticais é mais espesso, mas com menor densidade neuronal. Apenas cerca de 34000 neurônios gigantopiramidais com área seccional de 900 a 4000 μm^2 representam toda a população de motoneurônios de conexão monossináptica com a substância cinzenta anterior da medula. A densidade dessas células varia dentro da área 4 – as áreas da face e dos segmentos distais dos membros superiores têm maior representação cortical, mas menor densidade neuronal.

A estimulação elétrica direta do córtex exposto produz ativação de músculos do hemicorpo contralateral num padrão que envolve grupos de músculos relacionados a movimentos mais ou menos específicos, os mais simples consistindo de movimentos de flexão e extensão. Ativação de músculos isolados pode ocorrer com estímulos mais focais. Movimentos ipsilaterais não correm em primatas mais evoluídos, mas podem ocorrer movimentos bilaterais, principalmente do segmento craniano (face, faringe e laringe) e dos segmentos proximais dos membros.

O sistema está também submetido a controle inibitório. Células estreladas ou em cesto da lâmina III são interneurônios inibitórios GABAérgicos que fazem sinapse com os dendritos, corpo celular ou segmento axonal proximal dos neurônios piramidais gigantes. Os dendritos dessas células têm orientação paralela à superfície cortical (Conde et al, 1994). A grande complexidade dos movimentos delicados e aprendidos só pôde ser alcançada quando sistemas inibitórios sofisticados como esses foram adquiridos.

A via córtico-espinhal é o substrato anatômico e funcional para os movimentos delicados e fracionados, que são exclusividade dos primatas evoluídos e mais evidentes nos segmentos distais dos membros (Palmer, Fetz,

1985; Humphrey, 1986). Cada neurônio motor cortical individual faz sinapse com vários neurônios motores espinhais e cada um desses recebe *input* de diferentes neurônios corticais. Esse arranjo de convergência e divergência é mais acentuado para os músculos distais dos membros, especialmente para aqueles da mão (Jankowska et al, 1975; Edgley et al, 1990; Palmer, Ashby, 1992; Porter, Lemon, 1993; Eisen, Krieger, 1993). São esses arranjos que permitem ao homem o surpreendente grau de delicadeza e precisão, podendo um mesmo músculo ser usado para vários movimentos diferentes. O sistema é fundamental na aquisição de novas habilidades motoras, que uma vez aprendidas são transferidas para partes mais caudais do sistema motor, incluindo o tronco cerebral e medula espinal. Usando a EMT foi demonstrado que a amplitude do PEM do músculo 1º interósseo dorsal da mão aumenta à medida que o músculo é envolvido em movimentos de maior complexidade (Datta et al, 1991; Flament et al, 1993; Lemon, 1993). Parece possível que o padrão de envolvimento muscular inicial na ELA seja sobre aqueles músculos envolvidos nesses tipos de movimento.

1.4 A técnica da estimulação magnética transcraniana

A habilidade em estimular o córtex humano intacto, fora de procedimentos neurocirúrgicos, foi um grande avanço na neurociência e nos métodos de estudos neurofisiológicos.

Em macacos, estímulos elétricos anodais simples de pequena intensidade aplicados à superfície do córtex motor exposto ativam diretamente os motoneurônios em seus segmentos axonais proximais, gerando descargas descendentes múltiplas que atingem a medula espinal, propagando-se através dos axônios de grande diâmetro e de condução rápida do trato córtico-espinhal. As ondas mais precoces são chamadas de ondas diretas ou ondas D (Day et al, 1989; Day, Rothwell, 1987; Hess et al, 1987, Hess et al, 1987; Patton, Amassian, 2001). Com maior intensidade de estimulação ocorre ativação trans-sináptica dos neurônios piramidais gerando

séries de descargas que formam as ondas indiretas ou ondas I; elas ocorrem em intervalos 1 a 2,5 ms e após a onda D. A anestesia ou o resfriamento do córtex podem abolir essas ondas I, mas não as ondas D. Experimentos idênticos foram feitos no córtex humano durante procedimentos neurocirúrgicos e obtiveram os mesmos resultados (Hicks et al, 1992). Além disso, registros espinhais epidurais após a estimulação elétrica do córtex motor mostrou um padrão de descargas que era consistente com a geração de ondas D com os menores estímulos e de ondas D e I com os estímulos mais intensos. A contração muscular pode ocorrer como resultados de ondas D, mas apenas ocorre quando 2 ou 3 ondas I atingem o motoneurônio espinhal (Burke et al, 1993; Di Lazzaro et al, 1999).

Em 1980, Merton e Morton publicaram o trabalho pioneiro de estimulação elétrica bipolar de alta voltagem e baixa impedância do córtex humano intacto (Merton, Morton, 1980). Nessa técnica, a estimulação do córtex motor é conseguida mediante estímulos de 2000 V e de curtíssima duração (inferior a 10 μ s), fornecidos por eletrodos fixados no escalpo sobre a área de projeção do córtex motor. A capacidade de estimular o córtex era atribuída à altíssima voltagem, que vence a resistência do escalpo e crânio. A estimulação dos receptores para dor era minimizada devido à curta duração dos estímulos. Esse tipo de estimulação elétrica, excita os motoneurônios de forma preferencialmente pós-sináptica e à semelhança com a estimulação direta do córtex exposto, gera ondas D com estímulos de menor intensidade e ondas I com os maiores estímulos. O método tinha o inconveniente de ser doloroso, mas mesmo assim, alguns trabalhos chegaram a ser realizados e publicados (Ingram, Swash, 1987; Hugon et al, 1987; Berardelli et al, 1987). Esses trabalhos iniciais definiram termos, técnicas e medidas que seriam posteriormente empregados na EMT: limiar de excitabilidade do córtex motor e o tempo de condução motora central (TCMC) – o tempo de condução entre o neurônio motor cortical e a medula espinhal. O teste revelou-se seguro e útil em diversas doenças, como em doenças vasculares cerebrais, esclerose lateral amiotrófica, mielopatia espondilótica e distúrbios do movimento. Esse trabalho pioneiro incentivou a busca de formas mais toleráveis de estimular o córtex cerebral intacto.

O grande progresso no estudo do sistema córtico-espinhal e na compreensão de sua fisiologia foi dado pelo aparecimento do aparato de EMT, em 1985.

Barker et al (1985), trabalhando na Universidade de Sheffield (Reino Unido), desenvolveram o método da EMT: baseando-se no princípio da indução eletromagnética de M. Faraday, criaram um estimulador formado por um grande enrolamento de material condutor (cobre), que submetido a uma corrente elétrica muito intensa, gerava um forte campo magnético com habilidade para induzir, de forma indolor, suficiente diferença de potencial entre o estimulador e o córtex e vencer a resistência devida ao escalpo e ao crânio. Pela primeira vez, o córtex motor humano intacto pôde ser estimulado de forma eficaz e confortável. Nos poucos anos subseqüentes, um grande número de trabalhos foi realizado.

Utilizando-se de pulsos de correntes de curtas durações, gerados por um sistema de capacitores de alta voltagem, que passam por uma bobina de cobre, há excitação do tecido nervoso do córtex cerebral pela indução de uma corrente de estímulo. Desde sua introdução, tal método mostrou-se útil para estimulação de estruturas distantes da superfície cutânea como o córtex cerebral, as raízes e plexos. Os estimuladores magnéticos são formados por sistema de capacitores de alta voltagem, conectados a um condutor de cobre em espiral ("coil" em literatura inglesa, que pode ser traduzido como "bobina"), com 10 a 20 voltas e diâmetro variável de 50-140 mm, capazes de produzir campos magnéticos de mais de 1 Tesla (T) (Cadwell, 1990). Durante a descarga do aparelho, 500J ou mais são transferidos do sistema de capacitores para o enrolamento de cobre. Durante tal descarga, a energia armazenada nos capacitores na forma de carga eletrostática é convertida em energia magnética no enrolamento. A rápida transferência de energia produz um campo magnético variante no tempo que é capaz de induzir uma diferença de potencial significativa entre o escalpo e o córtex motor, permitindo sua despolarização e propagação desta até o motoneurônio espinhal (Barker et al, 1985; Day et al, 1989; Eisen et al, 1993; Murray, 1993). A intensidade e profundidade do campo magnético são dependentes do

estimulador enquanto que a sua distribuição espacial depende da configuração da bobina. Com as bobinas circulares, a corrente induzida nos tecidos é virtualmente nula no centro e atinge a máxima intensidade na proximidade do diâmetro médio. A excitação é melhor obtida quando o campo elétrico induzido pela bobina for paralelo ao eixo dos elementos neurais excitáveis; dessa forma, na obtenção de respostas dos membros superiores, com a bobina em orientação tangencial centrada no vértex, a corrente induzida será paralela à corrente indutora da bobina e em sentido oposto. Assim, a ativação dos motoneurônios corticais será preferencialmente pré-sináptica ou trans-sináptica, possivelmente pela estimulação de dendritos apicais desses neurônios ou da ativação de neurônios de associação intracorticais (Amassian et al, 1987; Hess et al, 1987). A bobina circular tem propriedade de produzir campos magnéticos mais intensos em relação a outros tipos de bobinas. O posicionamento tangencial com a bobina centrada no vértex é aceito amplamente com a posição ótima para produzir ativação da via córtico-espinhal para os membros superiores.

Demonstrou-se portanto, que mediante a EMT, o córtex é ativado de forma preferencialmente trans-sináptica através de interneurônios excitatórios, produzindo ondas I. Entretanto, estímulos máximos com *coils* redondos e posições ideais, a latência dos PEM diminui, muito provavelmente como resultado da produção de ondas D. Após um único estímulo, potenciais descendentes múltiplos se propagam através dos axônios de condução rápida de grande diâmetro da via córtico-espinhal, induzindo disparos múltiplos dos neurônios motores espinhais. A onda mais precoce, onda direita ou D, ocorre devido à excitação direita dos axônios das células piramidais. As ondas subseqüentes, ondas indiretas ou I (I-1, I-2 e I-3), são decorrentes do disparo repetitivo dos mesmos neurônios através da ativação trans-sináptica (Kernell, Wu, 1967; Patton, Amassian, 1954). Em estado de repouso muscular, os PEM por EMT são determinados pela onda I-2, sendo necessária a somação dessa com a I-1 para ativação dos neurônios motores espinhais, ou seja, só há descarga desses neurônios quando o segundo potencial excitatório pós-sináptico chega até eles (Ravnborg et al, 1991; Helmers et al, 1989).

Os diferentes modos de ativação dos motoneurônios corticais estão relacionados com a orientação das correntes indutoras. Estímulos elétricos causam correntes em todas as direções, tanto paralelas quanto radiais à superfície do córtex e são capazes de despolarizar o segmento axonal proximal e os neurônios piramidais na sua orientação radial à superfície da área 4. A estimulação magnética induz preferencialmente correntes paralelas à superfície cortical e ativa neurônios de orientação paralela à superfície. O resultado é que os grandes neurônios piramidais são ativados de forma trans-sináptica, mediante a despolarização daquelas células de orientação paralela à superfície cortical. Como dito antes, estímulos de intensidade máxima sob certas orientações do *coil* podem ativar diretamente os neurônios piramidais. A orientação da bobina é de crucial importância e, às vezes, pequenas alterações no ângulo entre esta e a superfície do crânio causam profundas alterações na amplitude do PEM e, em menor escala, de sua latência. É por esse motivo que a avaliação da amplitude tem um valor limitado nos estudos de EMT (Brasil-Neto et al, 1992; Mills et al, 1992; Pascual-Leone et al, 1994).

A estimulação elétrica ou magnética transcraniana é portanto capaz de ativar os neurônios do córtex motor primário. Elas provocam respostas excitatórias e inibitórias. As repostas excitatórias são as mais estudadas. Seu resultado são potenciais de ação musculares chamados de potenciais evocados motores (PEM). Quando obtidos por estímulos supramáximos eles representam, à semelhança do potencial de ação muscular composto obtido por estimulação elétrica do nervo periférico, o somatório dos potenciais de ação da maior parte dos motoneurônios corticais e espinhais e dos axônios periféricos que suprem determinado músculo. Os PEM são mais facilmente obtidos dos músculos distais dos membros ou daqueles de maior representação cortical, como os músculos das mãos e da face. As repostas são facilitadas por contração voluntária, mas estímulos supramáximos são eficazes para obter PEM de músculos relaxados de virtualmente todos os indivíduos normais. Os PEM são avaliados quanto à sua amplitude, latência, morfologia e duração. Subtraindo-se a latência cortical da latência radicular ou do tempo de condução periférica obtêm-se o tempo de condução motora central (TCMC).

Além de efeitos excitatórios, a EMT produz repostas inibitórias mediadas pela ativação de circuitos intracorticais. Esses efeitos podem ser avaliados pelo estudo do período inibitório ou de silêncio cortical induzido por EMT (PI) e pelos estudos de estimulação pareada, com estímulos condicionantes em diferentes intervalos inter-estímulo.

O fenômeno inibitório mais fácil de ser estudado, porque pode ser obtido com estímulos simples, é representado pelo PI: num músculo em contração voluntária, a aplicação de um estímulo no córtex motor contralateral é capaz de produzir uma pausa na atividade muscular, fenômeno que pode ser facilmente registrado com eletrodos de superfície. A duração do PI pode ser medida de diversos modos e, usualmente, mede-se o tempo entre a latência do PEM até o retorno da atividade muscular ou, como feito no presente estudo, medindo-se a duração do período no qual cessa a atividade eletromiográfica.

A duração do PI depende da intensidade do estímulo, aumentando com estímulos maiores. Estímulos de pequena intensidade podem produzir PI sem desencadear um PEM. Isso muito provavelmente indica os neurônios inibitórios responsáveis pelo PI têm um limiar menor à EMT que os neurônios piramidais gigantes. Não parece haver influência da intensidade da contração; também não sofrem variação com a da idade do sujeito. Os PI são maiores nos músculos da mão, envolvidos em movimentos mais delicados e menores em músculos proximais dos membros superiores e naqueles dos membros inferiores. Para os músculos da eminência tenar sua duração é usualmente de 200 a 300 ms. A porção inicial, os primeiros 50 a 60 ms, é condicionada por circuitos inibitórios medulares, como o circuito de Renshaw, mas todo o restante é resultado da ativação de neurônios inibitórios do córtex da lâmina III do córtex motor primário, que usam o GABA como neurotransmissor (Uozomi et al, 1991; Fuhr et al, 1991; Cantello et al, 1992, Triggs et al, 1992; Prout, Eisen, 1994; Chen et al, 1999).

A estimulação pareada, que emprega diferentes paradigmas de estímulos, é outro método de avaliar as influências excitatórias e inibitórias

que atuam sobre as células piramidais (Nakamura et al, 1997). Os efeitos dependem do músculo estar relaxado ou contraído, da intensidade dos estímulos, do estímulo condicionante e do intervalo entre os estímulos (IEE). No método clássico de Kujirai (Kujirai et al, 1993), com músculos em repouso, o PEM desencadeado por um estímulo teste supraliminar é precedido, em diferentes IEE, por um estímulo condicionante subliminar. A amplitude do PEM teste é medida como uma percentagem de um PEM evocado por um estímulo aleatório e não condicionado. Com IEE de 2 a 4 ms, essa amplitude é diminuída e com IEE superiores a 7 ms, aumentada. Esses fenômenos originam-se de diferentes populações neuronais e são conhecidos como fenômenos de inibição (IIC) e facilitação intracorticiais (FIC). A IIC é facilitada por agonistas GABA_A e a FIC por agonistas glutamatérgicos.

Outro método foi desenvolvido por Ziemann et al (1998): usando IEE curtos, de 1 a 5 ms, um estímulo condicionante supraliminar é seguido por um estímulo teste subliminar. Os dois estímulos interagem produzindo num padrão de facilitação que é registrado em três picos de PEM facilitados a 1,1 a 1,5 ms, 2,3 a 2,9 ms e, 4,1 a 4.4 ms. Esses picos são facilitação de ondas I e originam-se do córtex.

Nos últimos 15 anos, centenas de pacientes foram examinados com essa técnica não invasiva e não dolorosa e sem qualquer efeito adverso (Beric, 1993). A única limitação aceita é representada pelos pacientes portadores de próteses metálicas, como próteses valvares, clips de aneurismas ou válvulas de derivação ventricular e aqueles portadores de marcapasso cardíaco; mesmo nesses pacientes, o risco é considerado mínimo.

1.5 Objetivo

Verificar, em pacientes do Ambulatório de Doenças do Neurônio Motor do Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, com quadro clínico ainda não definido de ELA (ELA suspeita ou provável), se as alterações dos parâmetros da EMT permitem a caracterização de envolvimento do neurônio motor cortical

2. PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP conforme parecer do processo CEP nº 1318/01.

Foram incluídos doze pacientes do Ambulatório de Doenças do Neurônio Motor do Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares do Departamento de Neurologia/Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo.

Os critérios diagnósticos para ELA foram aqueles definidos pelo *Research Committee on Motor Neuron Diseases* da Federação Mundial de Neurologia, conhecidos como critérios “El Escorial” (na sua revisão de 1998).

Esses critérios requerem a presença de:

- sinais de degeneração do NMI pelo exame clínico e eletrofisiológico convencional ou exame neuropatológico;
- sinais de degeneração do NMS pelo exame clínico; e
- progressão desses sinais a partir da região anatômica inicialmente afetada. São definidas quatro regiões anatômicas: bulbar, cervical, torácica e lombossacra.

Os sinais eletrofisiológicos requeridos para o diagnóstico definido de degeneração do NMI foram os seguintes:

- presença de potenciais de fibrilação ou potenciais lentos de desinervação, doravante denominados de sinais de desinervação agudos, ou;
 - recrutamento reduzido (padrão de interferência reduzido com frequências de disparo superiores a 10 Hz) e predomínio de potenciais de ação de unidades motoras de durações e amplitudes aumentadas, doravante denominados de sinais de desinervação crônicos.
-

Baseando-se nessas recomendações e seguindo os critérios citados anteriormente, os pacientes foram classificados nas seguintes categorias diagnósticas:

- **ELA suspeita:** sinais de acometimento do NMI em uma ou mais regiões anatômicas ou sinais de acometimento do NMS em uma ou mais regiões.
- **ELA possível:** sinais de acometimento do NMI e do NMS em um sítio anatômico ou sinais de NMS presentes em duas regiões.
- **ELA possível com suporte laboratorial:** sinais de acometimento do NMS em uma ou mais regiões e sinais eletromiográficos de desinervação em duas ou mais regiões.
- **ELA provável:** sinais de acometimento do NMI e do NMS em duas ou mais regiões.
- **ELA definida:** sinais de acometimento do NMI e do NMS em três ou mais regiões.

A todos os pacientes foram aplicados esses critérios e por eles a doença se caracterizou como suspeita em dez dos pacientes e em possível nos demais. De todos os pacientes foram obtidos os seguintes exames complementares: hemograma (HMG), glicemia de jejum, eletrólitos (Na, K, Ca e P), creatinina, uréia, AST, ALT, fosfatase alcalina, CK, TSH e T4 livre, hormônio paratireoideano (quando cálcio iônico elevado), eletroforese de proteínas séricas, marcadores tumorais (antígeno carcinoembrionário, antígeno prostático específico, β 2-microglobulina, ferritina, CA 19.9, CA12.5 e CA 15.3), exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) por punção lombar, reações sorológicas apropriadas para sífilis, HIV e HTLV, radiografia de tórax, ultrassonografia de abdômen, tomografia computadorizada ou exame por ressonância magnética de crânio e exame por ressonância magnética da coluna cervical. Esses exames foram solicitados na primeira consulta do Ambulatório de Doenças do Neuronônio Motor. Eles fazem, portanto, parte do

protocolo desse Ambulatório e não do estudo realizado. Da mesma forma, a EMG, a CNS e CNM, que são exames obrigatórios como propedêutica mínima em todo caso de ELA, foram realizadas no Setor de Neurofisiologia e não pelo investigador.

Os seguintes antecedentes epidemiológicos, manifestações clínicas e laboratoriais não foram observados em nenhum dos pacientes:

- presença de história familiar positiva;
 - antecedentes de doença vascular cerebral, epilepsia, trauma craniano grave, hidrocefalia ou procedimentos neurocirúrgicos;
 - antecedente de poliomielite;
 - diabetes melito;
 - linfoma, leucemias, mieloma múltiplo ou paraproteinemias;
 - neoplasias;
 - exposição conhecida ao chumbo ou mercúrio;
 - portadores de aparelhos biomédicos metálicos;
 - presença de demência, definida como uma pontuação inferior a 24 no exame “minimal state” (Folstein, Folstein e McHugh, 1975);
 - presença de sinais extrapiramidais definidos com rigidez, bradicinesia e movimentos anormais (distonia, mioclonia, coreoatetose, tremor, fenômeno “alien limb”) e apraxia;
 - presença de sinais cerebelares definidos como ataxia de tronco ou apendicular, nistagmo ou disartria cerebelar;
 - presença de sinais disautonômicos definidos como hipotensão postural, síncope recorrente e disfunção vesical. Não se inclui a disfunção vesical *leve* e de *tipo espástico*, desde que assim confirmada por estudo urodinâmico adequado;
 - presença de oftalmoplegia;
-

- presença de alterações da sensibilidade objetivas e confirmadas por exame neurológico. Não se considera a perda sensitiva leve da artrostenia e, principalmente, da palestesia comum na população idosa;
- presença de sinais de degeneração do NMI restritos aos membros superiores e do NMS restritos aos membros inferiores;
- sorologias positivas para sífilis, HIV e HTLV;
- exame do líquido cefalorraquidiano demonstrando pleocitose acima de 5 células ou proteinorraquia acima de 70 mg/dl;
- pacientes com bloqueio de condução ao exame da CNM.

A idade dos pacientes variou de 38 a 79 anos, com média de 59 ± 14 anos, sendo 9 do sexo masculino e 3 do feminino e com tempo de evolução de doença variando de 8 a 48 meses (17 ± 13 meses). Em seis pacientes a sintomatologia inicial foi apendicular e, no restante, bulbar.

A distribuição para idade, sexo, altura e tempo de evolução de cada um desses pacientes é mostrada na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição de idade, sexo, altura, forma de apresentação clínica e tempo de evolução de doença no grupo de doentes

Pcts.	Idade anos	Altura cm	Sexo	Forma de apresentação	Tempo de evolução em meses	Tempo entre o exame de EMT e última avaliação clínica em meses
.1	39	172	M	bulbar	8	11
.2	79	160	M	bulbar	17	14
.3	76	162	F	bulbar	9	7
.4	64	150	F	bulbar	8	9
.5	48	163	M	bulbar	18	12
.6	67	168	M	bulbar	14	7
.7	59	167	M	apendicular	12	14
.8	41	169	M	apendicular	13	12
.9	60	172	M	apendicular	10	16
.10	38	182	M	apendicular	38	11
.11	73	148	F	apendicular	48	12
.12	63	172	M	apendicular	11	9
	59 ± 14				17 ± 13	11 ± 3

O estudo da EMT foi realizado num intervalo de tempo de 5 a 14 dias após a consulta clínica inicial. Os pacientes foram examinados, de novembro de 2001 a agosto de 2003, e foram orientados a manter seguimento clínico ambulatorial a cada 3 meses no Ambulatório de Doenças do Neurônio Motor do Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares. No período de novembro de 2003 a março de 2004, a sua classificação clínica pelos critérios El Escorial foi revista e o estudo foi terminado.

Foram obtidos PEM de regiões tenares ou hipotenares desses pacientes e utilizou-se um grupo controle constituído de 11 sujeitos normais (sem antecedentes neurológicos e com exame clínico normal) e cuja distribuição para idade, sexo e altura era similar. Desses sujeitos foram obtidos PEM de regiões tenares e hipotenares.

O estudo da EMT foi realizado com aparelho Dantec^R "Mag Pro"; este encontra-se na Seção de Eletrodiagnóstico do Hospital do Servidor Público Estadual, local onde o investigador atua como colaborador. Para a EMT utilizou-se *coil* redondo de 125 mm de corrente bifásica (Dantec^R Coil MC 125), com estímulos aleatórios com duração de 0,2 ms e com filtros ajustados na banda 20Hz-10KHz e tempo de varredura de 5 ou 10 ms. Os estímulos tiveram a intensidade sempre ajustada em 100% da intensidade máxima e foram aplicados no vértex ou próximo a ele (ponto Cz do sistema 10-20 da eletroencefalografia convencional); a captação foi realizada nos músculos abductor do dedo mínimo (eminência hipotenar) e abductor curto do polegar (eminência tenar) de ambos os lados com eletrodos de superfície auto-adesivos e descartáveis Medtronic 13L0452 ou similares. Desses mesmos músculos foram obtidos potenciais de ação musculares compostos (PAMC) e a latência mínima das ondas F por estímulo elétrico periférico supramáximo dos nervos ulnares e medianos no punho, utilizando-se mesma banda de filtros da EMT e as técnicas usuais de condução nervosa motora. Para as ondas F obtiveram-se 10 respostas. Para cada músculo foram obtidos 4 PEM. Na EMT os músculos estavam relaxados e descartaram-se as respostas facilitadas por contração. Os pacientes foram examinados em decúbito dorsal ou sentados. As latências dos PAMC e dos PEM foram

marcadas na primeira deflexão negativa após o artefato de estímulo. As respostas foram amplificadas pelo eletromiógrafo modelo Cantata^R (Dantec Electronics^R) acoplado ao estimulador “MagPro”.

Os parâmetros da EMT avaliados serão os seguintes:

- limiar de excitabilidade (LE), definido como a percentagem entre o menor estímulo capaz de produzir um PEM estável e o estímulo máximo permitido pela aparelhagem. Durante a pesquisa do limiar aceitaram-se PEM de amplitude superior a 50 μ V e latência inferior a 30 ms;
- latência mínima, anotando-se a menor latência de 4 respostas, estando o aparato calibrado com ganho de 500 μ V/divisão e velocidade de varredura em 5 ms/ divisão;
- tempo de condução motora central (TCMC) definido como a diferença entre a latência cortical mínima e o tempo de condução periférico, por sua vez obtido através das latências das ondas F e dos PAMC pela fórmula: latência do PAMC + latência mínima da onda F $-1/2$;
- amplitude absoluta do maior PEM obtido;
- duração, definida como a duração média do pico negativo dos 4 PEM obtidos;
- duração do PI, definida como a duração do período de cessação da atividade muscular, avaliada pela média dos valores obtidos em 4 estímulos.

A comparação dos parâmetros da EMT no grupo de pacientes com ELA com o grupo controle foi realizada por análise de variância com medidas repetidas e do teste de comparações múltiplas de Bonferroni. Os resultados dos sujeitos normais foram relacionados com sua idade e altura através de regressões lineares múltiplas.

3. RESULTADOS

3.1 Resultados no grupo controle

Dos controles normais foram obtidos 22 PEM tenares e 22 PEM hipotenares. Em todos os controles foram obtidas respostas em ambos os sítios e dos lados direito e esquerdo. Os valores obtidos dos diferentes parâmetros da EMT encontram-se relacionados nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 – Controles normais dos PEM da região hipotenar

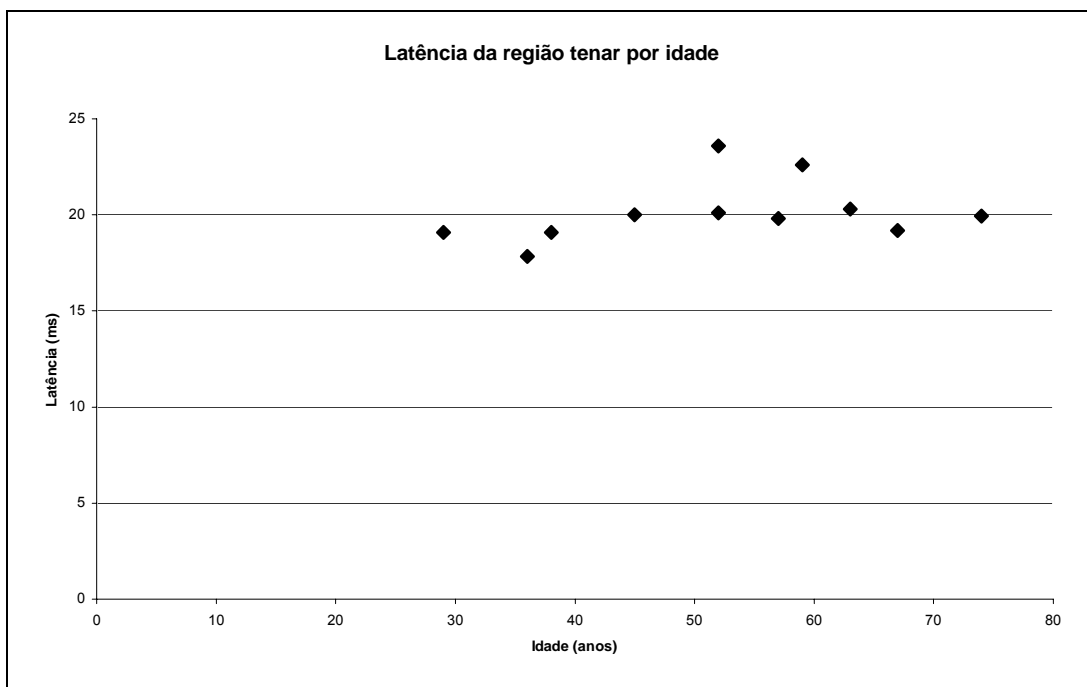
Idade anos	Sexo	Altura cm	Latência ms	Amplitude uV	Duração ms	Morfologia	TCMC ms	Período silêncio ms	Limiar
29	F	160	20,1	3380	6,0	simples	5,2		0,43
			19,6	3690	6,2	simples	5,4		0,49
36	F	152	18,2	6120	7,1	simples	5,0		0,51
			17,5	7720	7,2	simples	5,1		0,60
38	F	165	19,1	5630	6,8	simples	6,2		0,52
			18,4	4960	6,3	simples	6,0		0,50
67	F	158	19,2	1034	5,8	simples	5,3		0,50
			19,0	1310	6,0	simples	5,6		0,55
52	M	166	19,8	5110	7,2	simples	6,0		0,53
			18,9	4790	7,0	polifásica	5,7		0,53
45	M	162	18,5	4200	7,0	simples	5,5		0,61
			18,9	3940	6,2	simples	5,1		0,70
57	M	169	19,3	3440	6,0	simples	6,6		0,59
			19,1	3900	5,8	simples	6,9		0,62
74	M	174	20,4	3790	6,8	simples	7,2		0,51
			19,8	2640	7,0	simples	6,9		0,51
63	M	167	19,0	4830	7,0	polifásica	5,6		0,48
			18,6	4560	7,2	polifásica	5,6		0,51
59	M	172	21,1	4860	6,2	simples	6,1		0,54
			20,5	4640	6,2	simples	6,3		0,55
52	M	181	23,0	5230	7,5	simples	7,6		0,60
			22,4	6270	7,2	simples	7,2		0,53
52±14		166±8	19,56±1.31	4365±1518	6,6±0,5	simples	5,99±0,76		0,54±0,06

Tabela 4 – Controles normais dos PEM da região Tenar

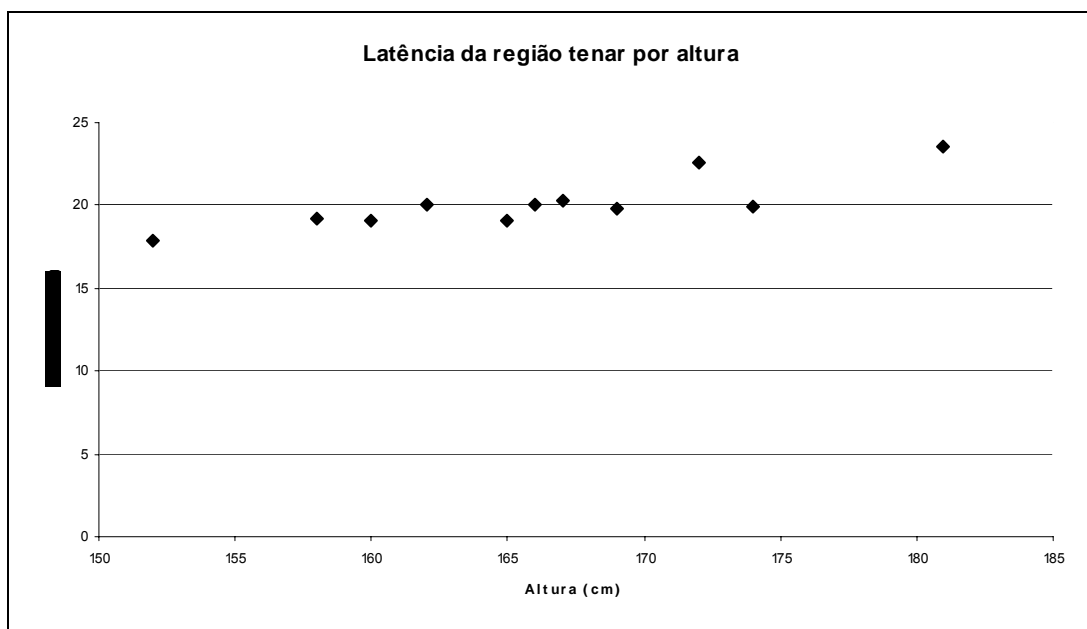
Idade Anos	Sexo	Altura cm	Latência ms	Amplitude uV	Duração ms	Morfologia	TCMC ms	Período silêncio ms	limiar
29	F	160	18,9	5120	6,8	simples	6,8	220	0,55
			19,3	6840	7,2	simples	6,4	235	0,52
36	F	152	17,9	6320	7,7	simples	5,1	280	0,50
			17,8	5080	8,2	simples	4,9	280	0,48
38	F	165	18,9	4250	7,5	simples	6,0	260	0,49
			19,3	5710	7,5	simples	6,2	280	0,54
67	F	158	19,2	3190	6,0	simples	6,4	200	0,55
			19,2	2540	7,0	simples	6,0	230	0,62
52	M	166	20,2	7820	7,2	simples	5,9	190	0,48
			20,0	5100	7,2	simples	5,5	190	0,57
45	M	162	19,8	4800	7,5	simples	5,7	190	0,51
			20,2	4520	7,2	simples	5,9	205	0,42
57	M	169	19,9	4700	6,5	simples	6,0	260	0,39
			19,7	4450	6,0	simples	6,1	265	0,29
74	M	174	21,2	5200	5,5	polifásica	6,5	220	0,50
			18,7	5280	5,8	simples	6,4	270	0,43
63	M	167	18,6	4800	6,6	simples	6,2	280	0,57
			22,0	4660	7,0	simples	6,4	305	0,61
59	M	172	21,4	4980	7,2	simples	6,4	290	0,72
			23,8	5270	7,2	simples	6,6	295	0,65
52	M	181	23,6	6500	7,8	polifásica	6,9	285	0,66
			23,6	4790	7,6	polifásica	7,2	285	0,52
52±14		166±8	20,14±1,76	5087±1126	7,0±0,7		6,16±0,54	251±39	0,52±0,09

Para verificar a relação entre as variáveis numéricas de interesse com altura e idade foram feitas Regressões Lineares Múltiplas. Além disso, para a Análise Descritiva, foram feitos gráficos de dispersão e calculados coeficientes de correlação de Pearson.

3.1.1 Avaliação da latência do PEM da região tenar



$r=0,332$ ($p=0,319$)



$r=0,852$ ($p=0,001$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-9,35	6,46	0,186
Altura	0,18	0,04	0,003
Idade	-0,01	0,02	0,674

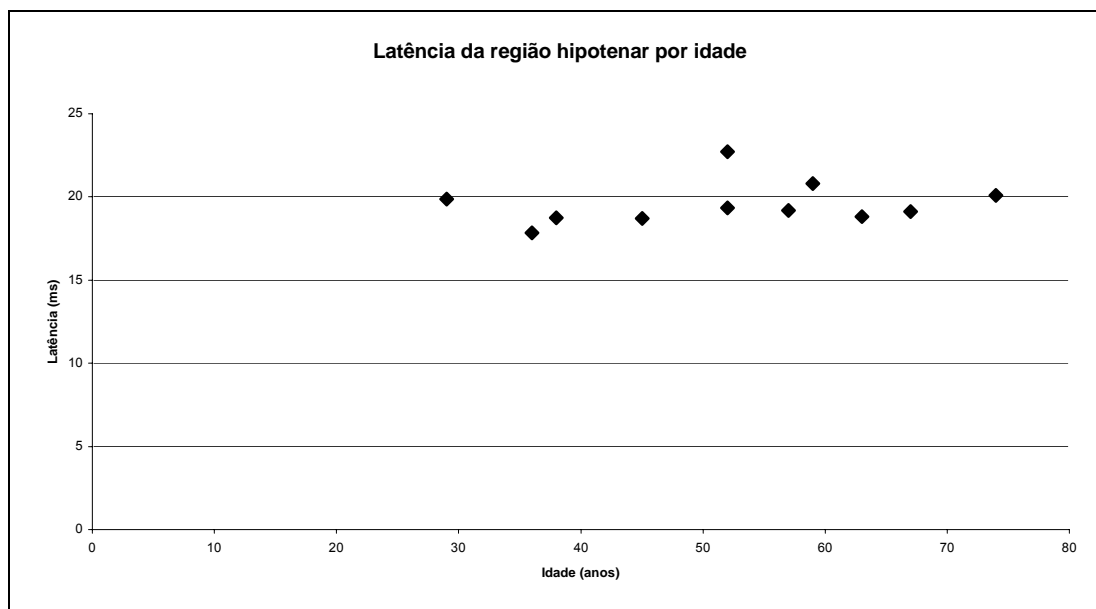
Como o coeficiente da variável idade é estatisticamente igual a 0, elimina-se a mesma do modelo, obtendo-se:

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-8,47	5,86	0,182
Altura	0,17	0,04	0,001

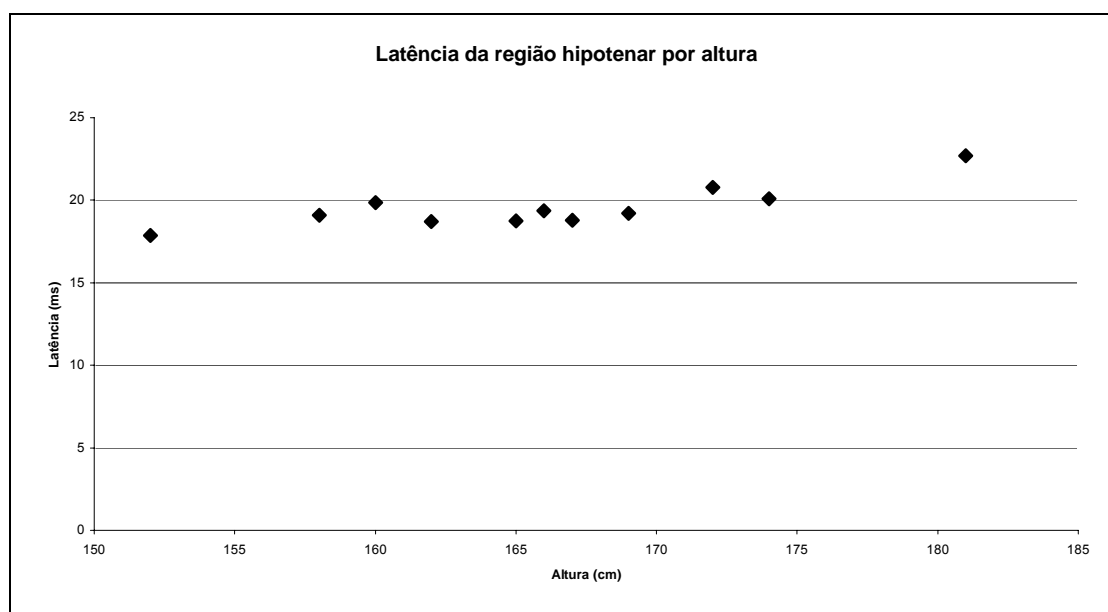
$$\text{Latência} = -8,47 + 0,17 \cdot \text{altura}$$

O ajuste da regressão é bom ($R^2 = 0,726$). Para cada aumento de 1cm na altura do indivíduo, sua latência na região tenar aumenta 0,17 ms.

3.1.2 Avaliação da latência do PEM da região hipotênar



$$r=0,229 \quad (p=0,499)$$



$r=0,829$ ($p=0,002$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-4,39	5,30	0,431
Idade	-0,02	0,02	0,353
Altura	0,15	0,03	0,002

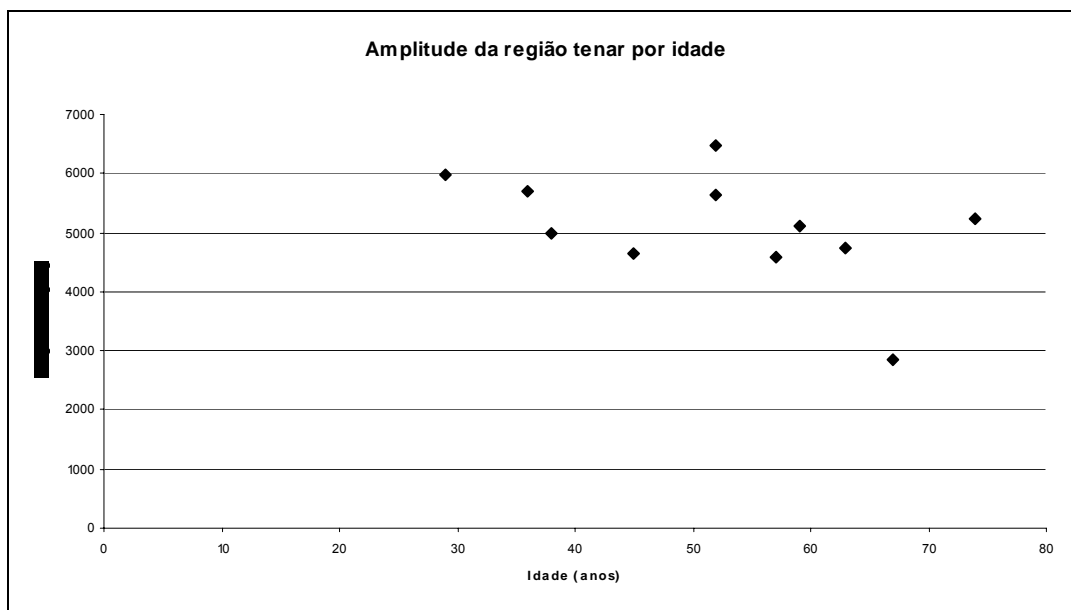
Como o coeficiente da variável idade é estatisticamente igual a 0, elimina-se a mesma do modelo, obtendo-se:

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-2,76	5,03	0,596
Altura	0,13	0,03	0,002

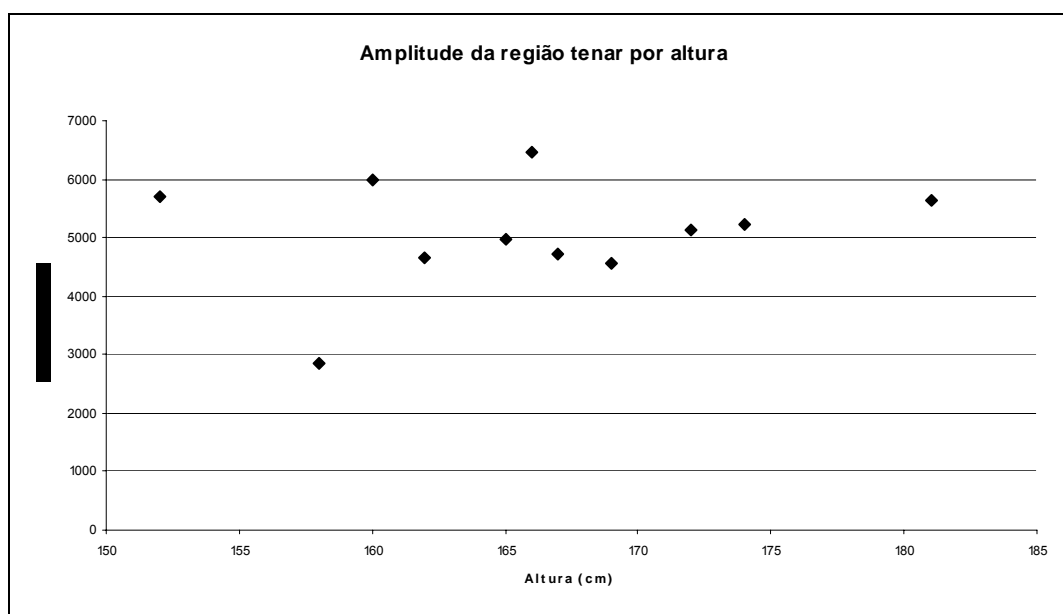
Latência = $-8,47 + 0,17 \cdot \text{altura}$

O ajuste da regressão é bom ($R^2 = 0,687$). Para cada aumento de 1cm na altura do indivíduo, sua latência na região hipotenar aumenta 0,13 ms.

3.1.3 Avaliação da amplitude do PEM da região tenar



$r=-0,473$ ($p=0,142$)



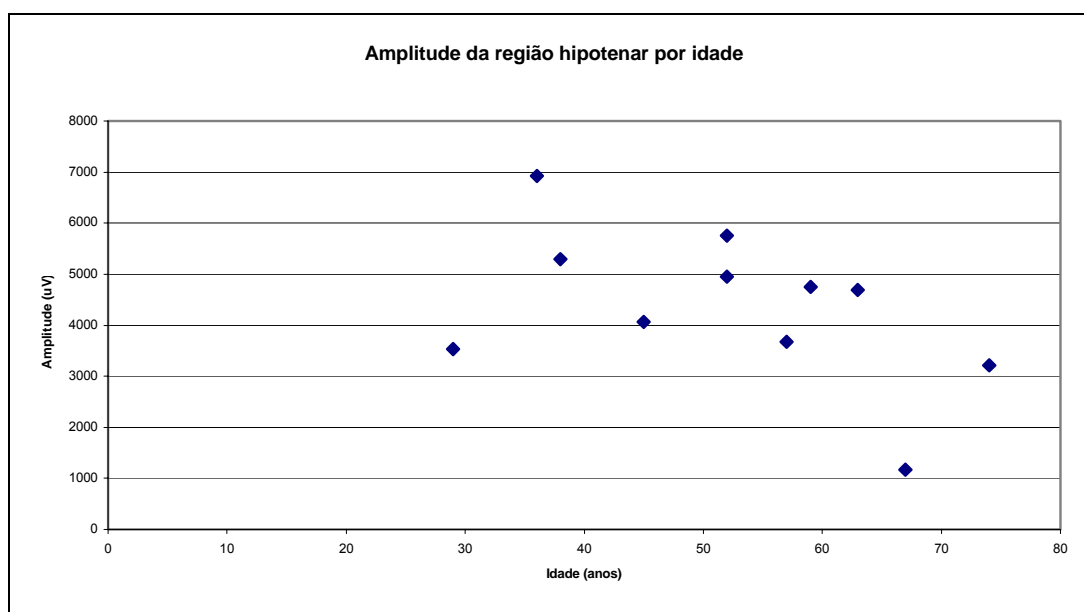
$r=0,179$ ($p=0,599$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-2439,43	5474,08	0,668
Altura	60,57	35,49	0,126
Idade	-48,62	20,54	0,045

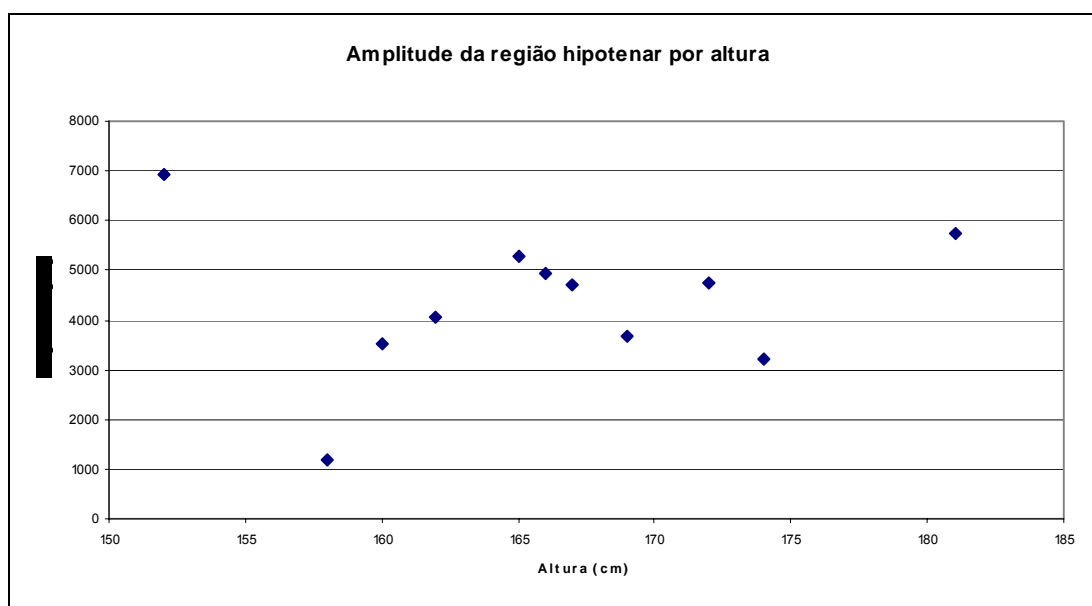
$$\text{Amplitude} = -2439,43 + 60,57 \cdot \text{altura} - 48,62 \cdot \text{idade}$$

O ajuste da regressão é ruim ($R^2 = 0,288$). Há indicação de que para cada aumento de 1cm na altura do indivíduo, sua amplitude na região tenar aumenta 60,57 uV. Para cada aumento de 1 ano na idade do indivíduo, sua amplitude na região tenar diminui 48,62 uV

3.1.4 Avaliação da amplitude do PEM da região hipotenar



$$r = -0,492 \quad (p = 0,124)$$



$r=0,059$ ($p=0,864$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-3491,50	9322,35	0,718
Idade	-72,42	34,98	0,072
Altura	70,02	60,44	0,280

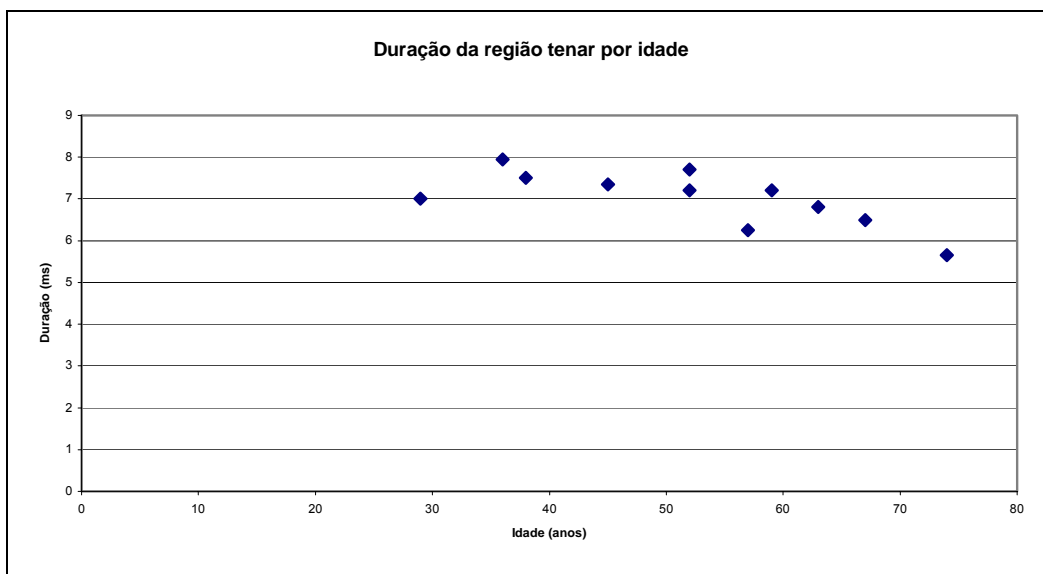
Como o coeficiente da variável altura é estatisticamente igual a 0, elimina-se a mesma do modelo, obtendo-se:

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	7137,45	1686,5	0,002
Idade	-53,30	31,43	0,124

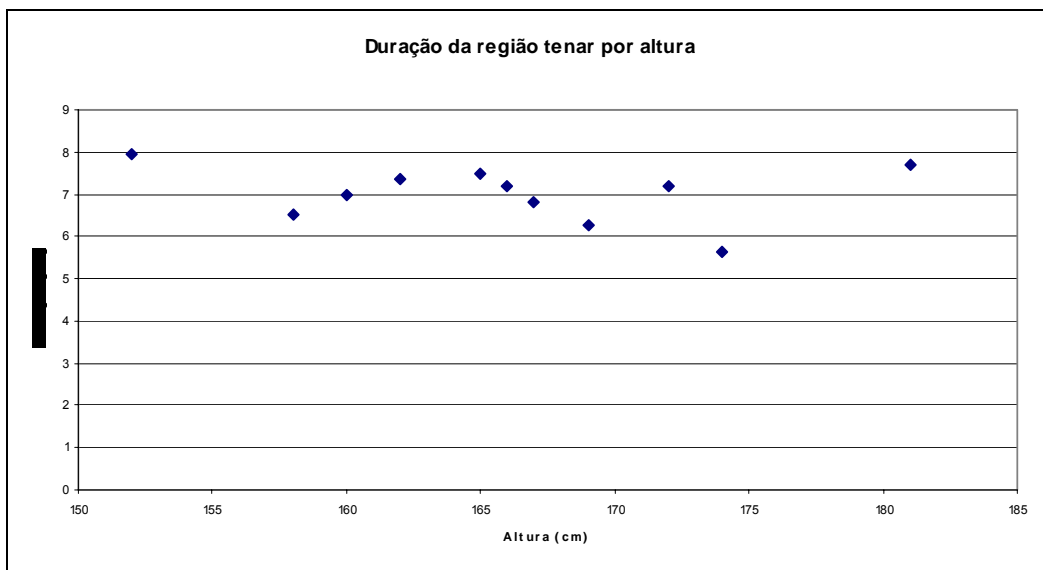
Amplitude = 7137,45 – 53,30*idade

O ajuste da regressão é ruim ($R^2 = 0,242$). Há indicação de que para cada aumento de 1 ano na idade do indivíduo, sua amplitude na região hipotenar diminui 53,30 uV

3.1.5 Avaliação da duração do PEM da região tenar



$r=-0,710$ ($p=0,014$)



$r=-0,236$ ($p=0,486$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	7,17	3,59	0,081
Idade	-0,04	0,01	0,024
Altura	0,01	0,02	0,659

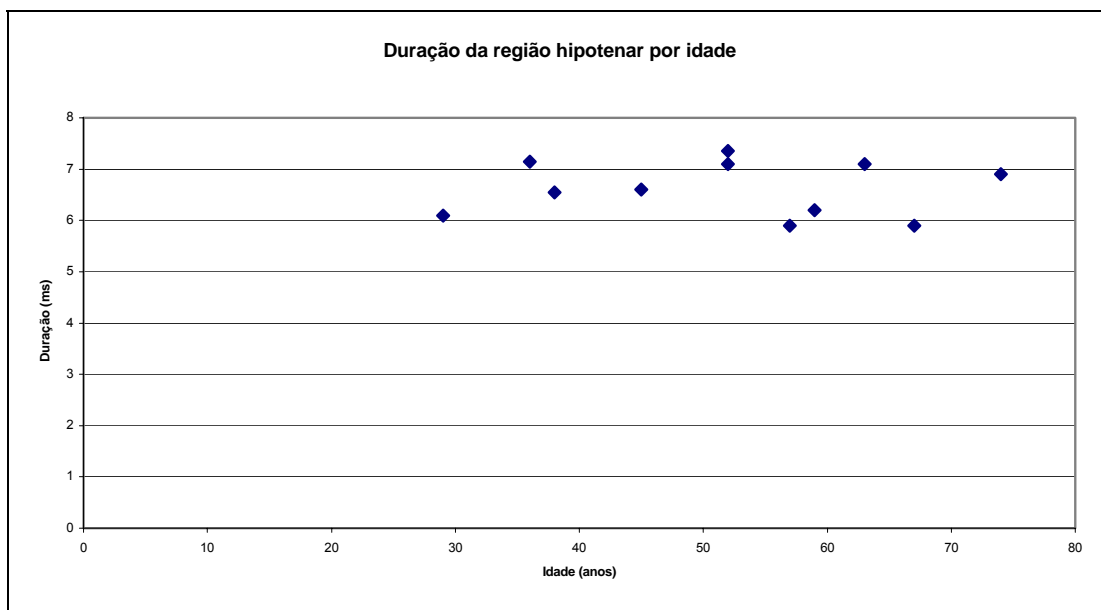
Como o coeficiente da variável altura é estatisticamente igual a 0, elimina-se a mesma do modelo, obtendo-se:

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	8,79	0,61	<0,001
Idade	-0,03	0,01	0,014

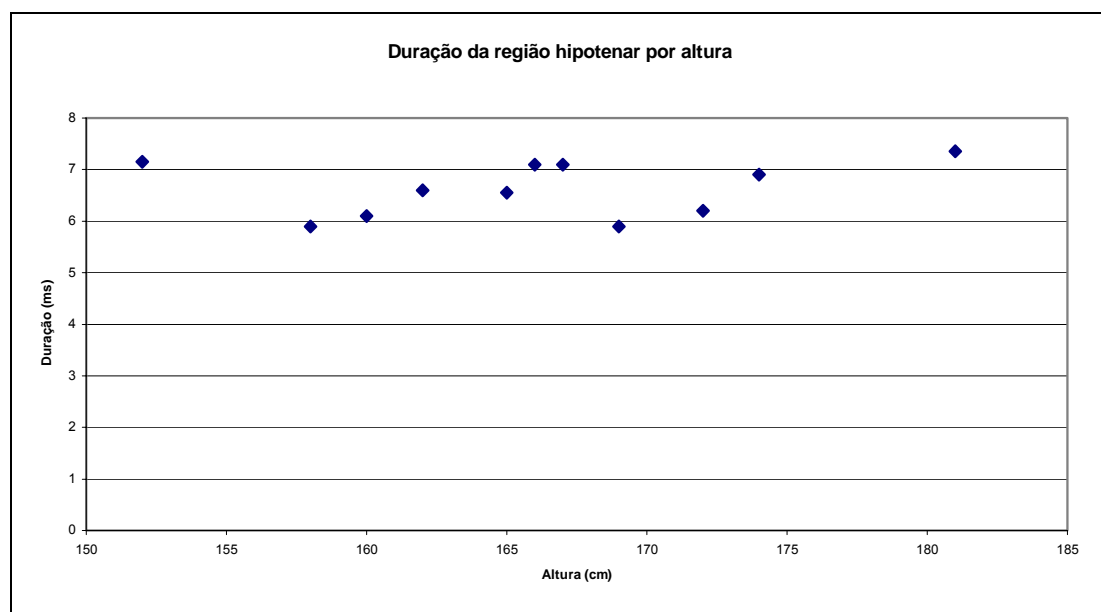
Duração = 8,79 – 0,03*idade

O ajuste da regressão é bom ($R^2 = 0,504$). Para cada aumento de 1 ano na idade do indivíduo, sua duração na região hipotenar diminui 0,03 ms.

1.6 Avaliação da duração do PEM da região hipotenar



$r=-0,018$ ($p=0,959$)

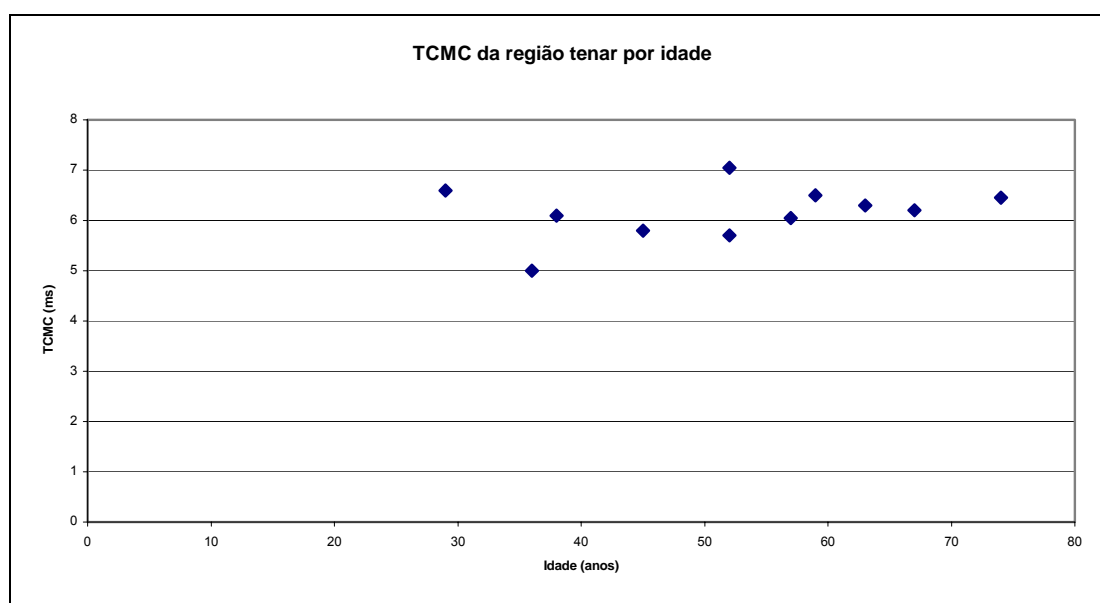


$r=0,247$ ($p=0,464$)

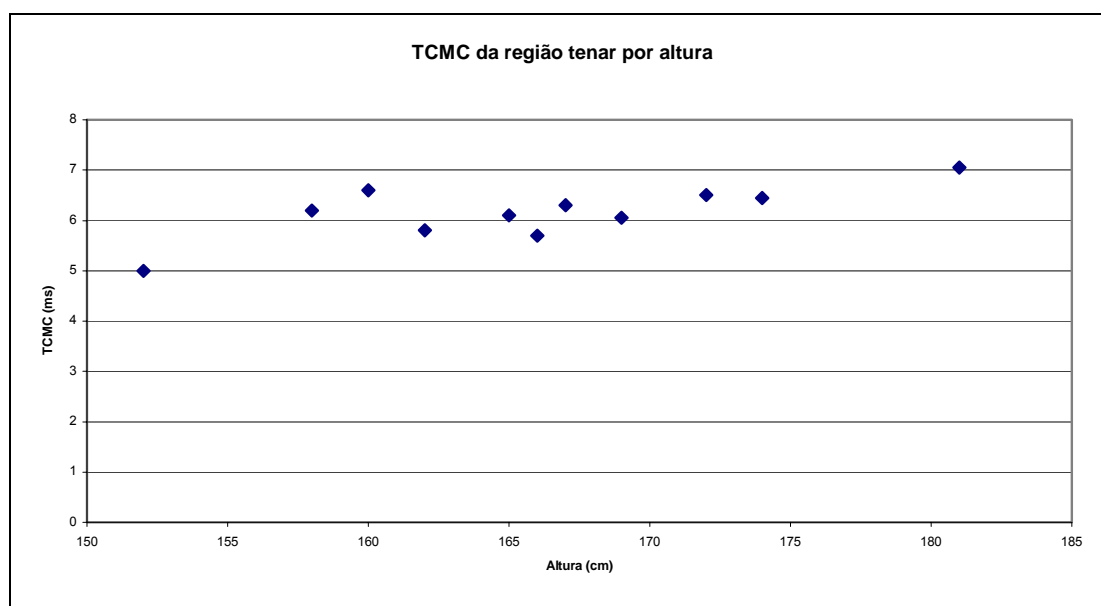
Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	3,36	3,92	0,417
Idade	-0,01	0,02	0,665
Altura	0,02	0,03	0,417

Os coeficientes das variáveis idade e altura são iguais a zero. Assim, nem a variação da idade, nem a variação da altura, explicam a variação da duração na região hipotenar. Além disso, o ajuste da regressão é ruim ($R^2 = 0,084$)

3.1.7 Avaliação do TCMC do PEM da região tênar



$r=0,295$ ($p=0,378$)



$r=0,744$ ($p=0,009$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-2,35	2,76	0,420
Idade	-0,003	0,01	0,796
Altura	0,05	0,02	0,019

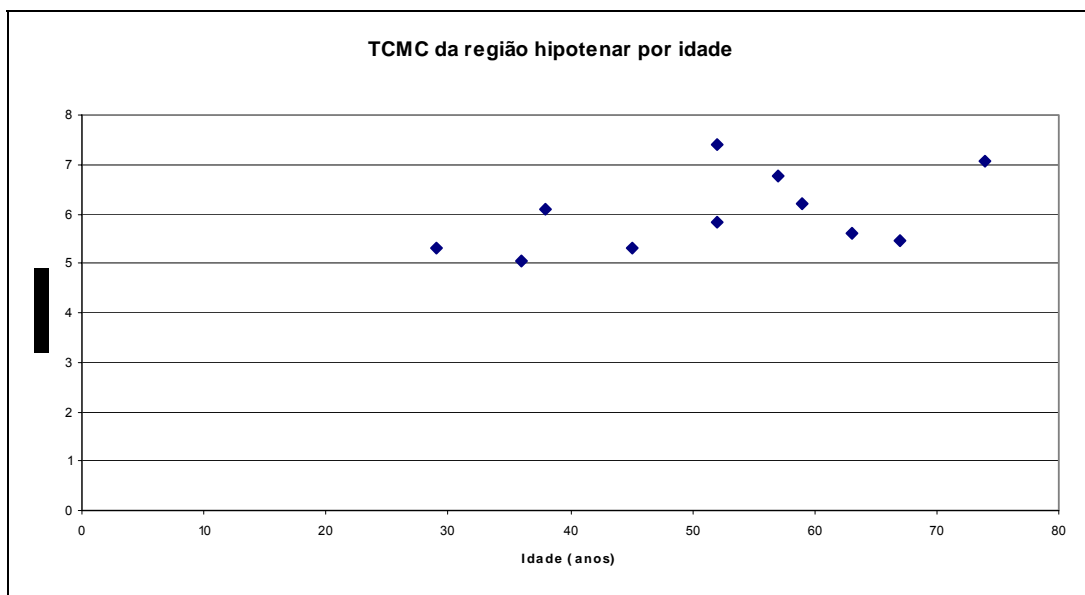
Como o coeficiente da variável idade é estatisticamente igual a 0, elimina-se a mesma do modelo, obtendo-se:

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-2,12	2,48	0,416
Altura	0,05	0,02	0,009

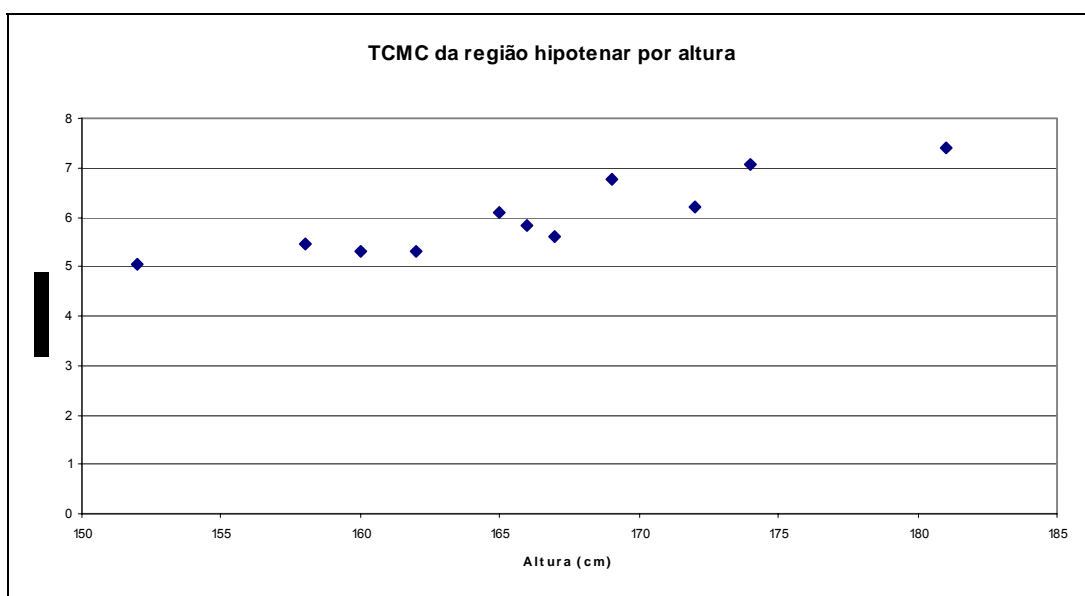
$TCMC = -8,47 + 0,09 \cdot \text{altura}$

O ajuste da regressão é bom ($R^2 = 0,553$). Para cada aumento de 1cm na altura do indivíduo, seu TCMC na região tenar aumenta 0,05 ms.

3.1.8 Avaliação do TCMC do PEM da região hipotenar



$r=0,466$ ($p=0,148$)



$r=0,912$ ($p<0,001$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-8,39	2,44	0,009
Altura	0,09	0,02	0,001
Idade	0,003	0,01	0,783

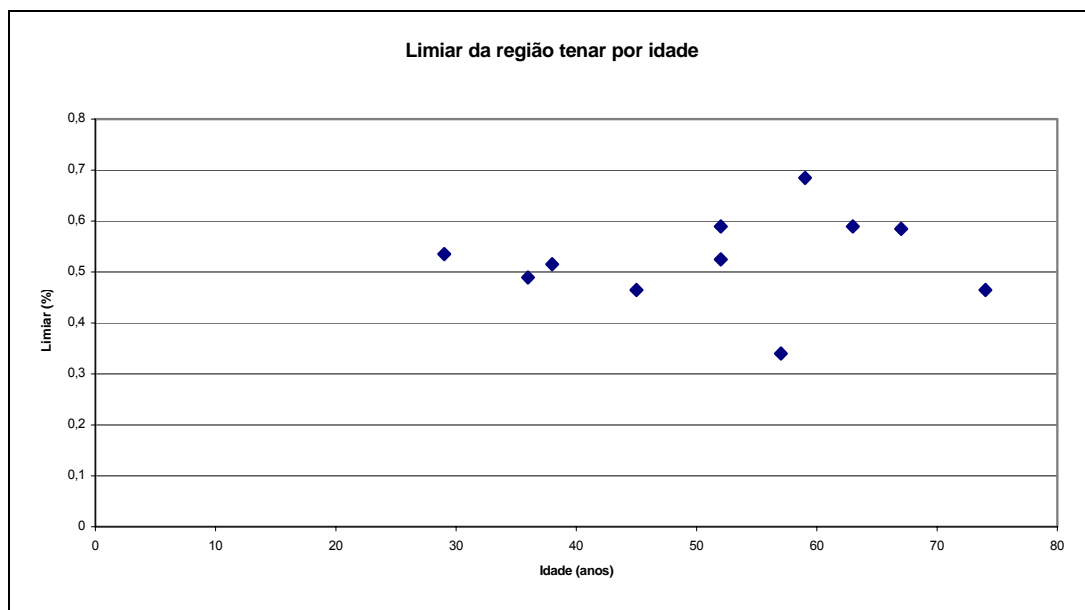
Como o coeficiente da variável idade é estatisticamente igual a 0, elimina-se a mesma do modelo, obtendo-se:

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-8,61	2,20	0,004
Altura	0,09	0,01	<0,001

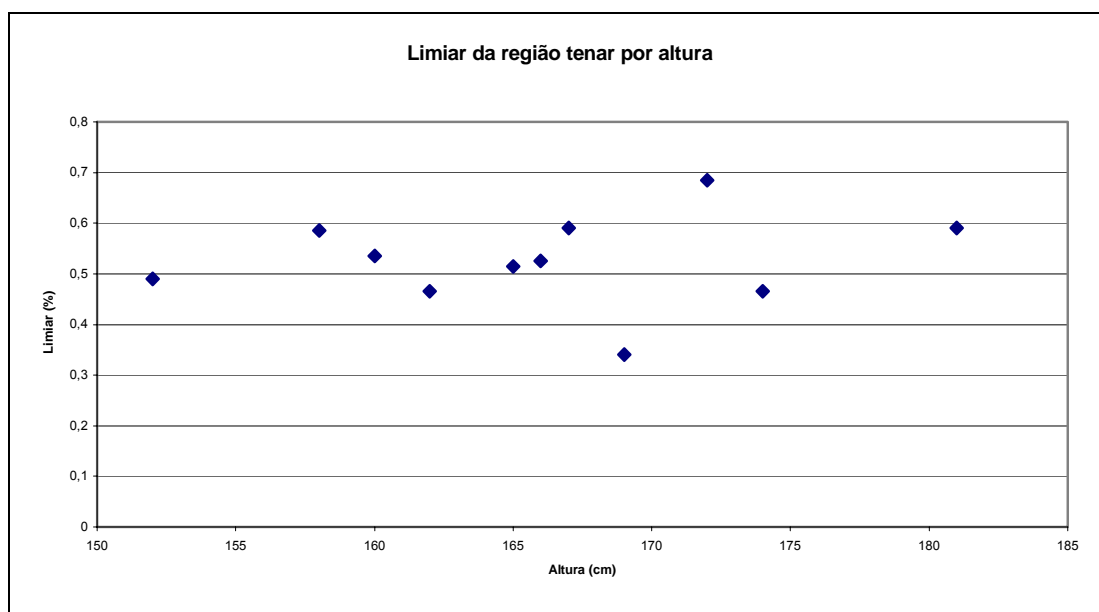
$$\text{TCMC} = -8,47 + 0,09 \cdot \text{altura}$$

O ajuste da regressão é bom ($R^2 = 0,831$). Para cada aumento de 1cm na altura do indivíduo, seu TCMC na região tenar aumenta 0,09 ms.

3.1.9 Avaliação do limiar do PEM da região tenar



$r=0,111$ ($p=0,746$)

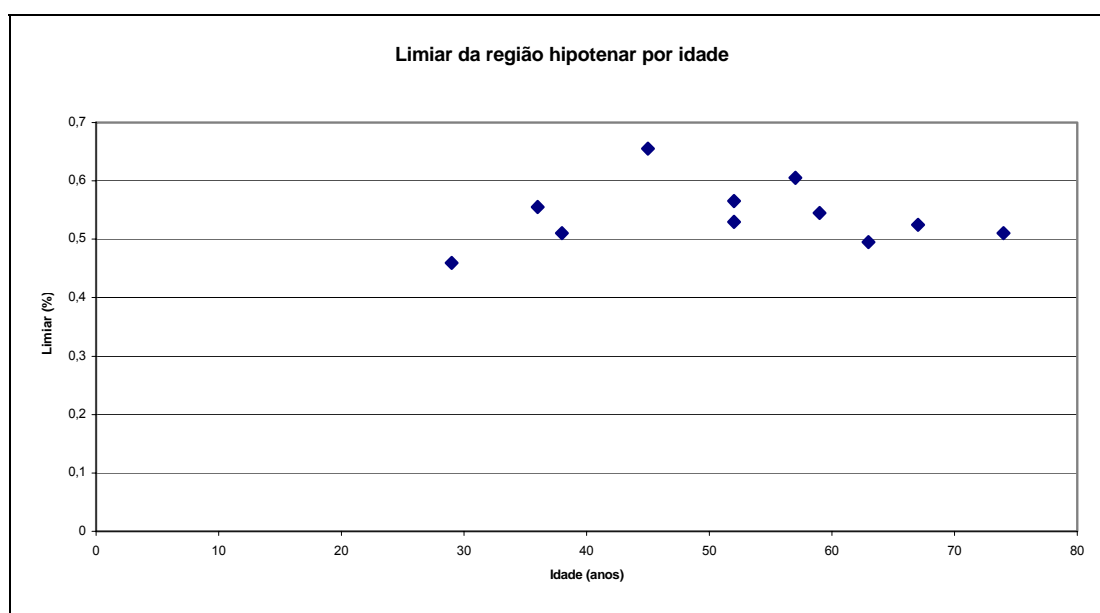


$r=0,161$ ($p=0,636$)

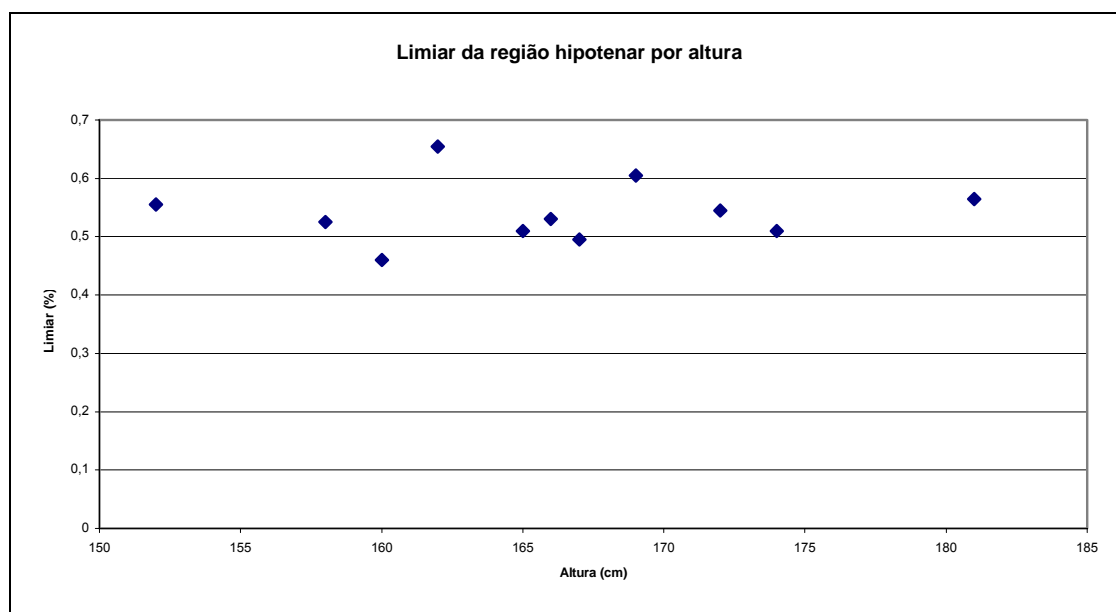
Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	0,25	0,68	0,721
Idade	0,0003	0,003	0,913
Altura	0,002	0,004	0,732

Os coeficientes das variáveis idade e altura são iguais a zero. Assim, nem a variação da idade, nem a variação da altura, explicam a variação do Limiar na região tenar. Além disso, o ajuste da regressão é ruim ($R^2 = 0,028$)

3.1.10 Avaliação do limiar do PEM da região hipotenar



$r=0,026$ ($p=0,939$)

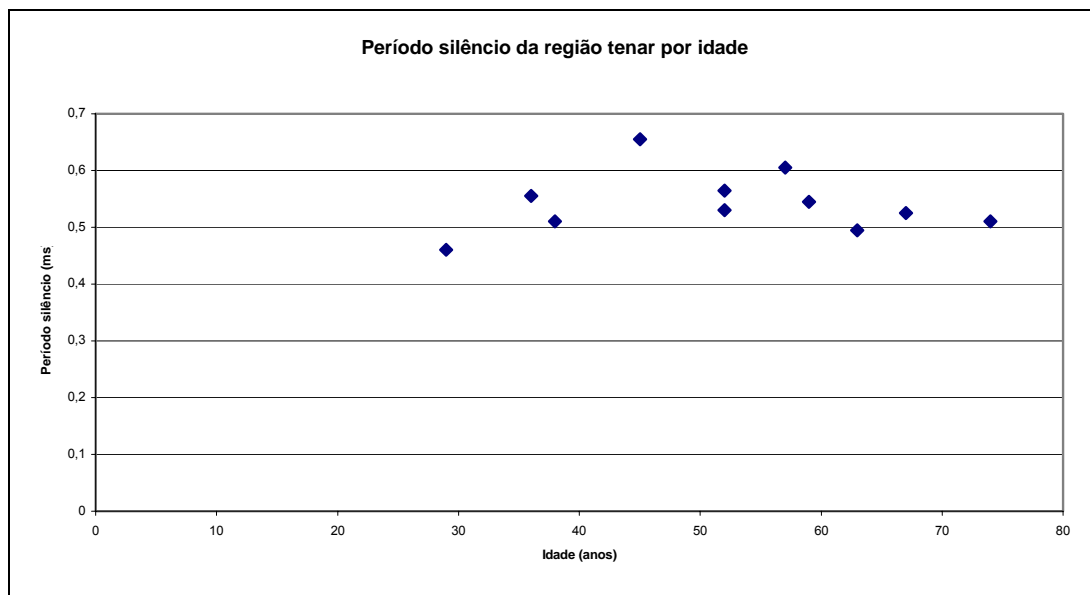


$r=0,064$ ($p=0,853$)

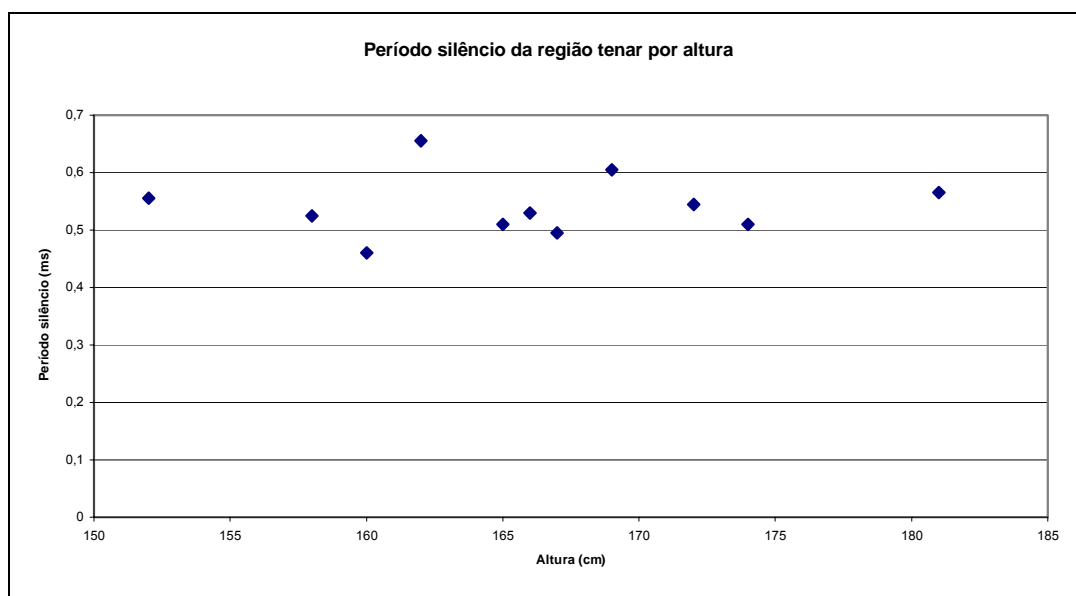
Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	0,47	0,412	0,287
Idade	-0,00002	0,002	0,990
Altura	0,0004	0,003	0,873

Os coeficientes das variáveis idade e altura são iguais a zero. Assim, nem a variação da idade, nem a variação da altura, explicam a variação do Limiar na região hipotenar. Além disso, o ajuste da regressão é ruim ($R^2 = 0,004$)

3.1.11 Avaliação da duração do Período Silêncio da região tenar



$r=0,060$ ($p=0,861$)



$r=0,329$ ($p=0,323$)

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	p
Constante	-34,53	273,54	0,903
Altura	1,82	1,77	0,334
Idade	-0,33	1,03	0,754

Os coeficientes das variáveis idade e altura são iguais a zero. Assim, nem a variação da idade, nem a variação da altura, explicam a variação do Período silêncio na região tenar. Além disso, o ajuste da regressão é ruim ($R^2 = 0,120$)

3.2 Aspectos clínicos e resultados do grupo de doentes

Os aspectos clínicos mais importantes estão resumidos na tabela abaixo e descritos nos parágrafos seguintes.

Tabela 5 – Características clínicas dos doentes

Pct.	Forma de apresentação	Força do OP d/e	Força do ADM d/e	Sinais EMG de degeneração do NMI	Sinais clínicos de comprometimento do NMS	Categoria diagnóstica ao momento do exame	Categoria diagnóstica ao fim do estudo
.1	bulbar	4/5	5/5	bulbar e msd	hiperreflexia	possível	definida
.2	bulbar	5/5	5/5	bulbar e mmss	ausentes	suspeita	definida
.3	bulbar	5/5	5/5	ausentes*	ausentes	suspeita	definida
.4	bulbar	5/5	5/5	bulbar	hiperreflexia	possível	definida
.5	bulbar	5/5	5/5	bulbar e mmss	ausentes	suspeita	definida
.6	bulbar	5/5	5/5	bulbar e mmss	ausentes	suspeita	definida
.7	apendicular	5/5	5/5	mmss e mmii	ausentes	suspeita	provável
.8	apendicular	5/5	5/5	mmss e mmii	ausentes	suspeita	suspeita
.9	apendicular	4/2	4/1	mmss	ausentes	suspeita	provável
.10	apendicular	3/5	3/5	mmss e mmii*	ausentes	suspeita	suspeita
.11	apendicular	3/5	3/5	mmss e mmii*	ausentes	suspeita	definida
.12	apendicular	4/5	5/5	mmss	ausentes	suspeita	suspeita

Pct: paciente; op: oponente do polegar; ADM: abdutor do dedo mínimo; d: direito; e: esquerdo; NMI: neurônio motor inferior; NMS: neurônio motor superior. * o exame EMG de agulha não incluiu músculos do segmento craniano

Os pacientes **1 a 6** apresentaram-se com quadro clínico de envolvimento craniano em distribuição orobulbar, combinando fraqueza da língua, palato e, invariavelmente, do orbicular dos lábios, atrofia e fasciculações da língua com sinais de comprometimento do neurônio motor superior, traduzidos por reflexo nauseoso exacerbado, reflexo massetariano policinético e reflexo oroorbicular inesgotável (considerou-se o reflexo aumentado, quando num músculo fraco, as respostas não se extinguíam ou atenuavam após 5 estímulos).

O paciente **1** apresentava essa combinação de sinais de comprometimento do NMS e NMI no segmento craniano. Além disso, ele apresentava leve atrofia da região tenar direita, com força grau 4 para o oponente do polegar direito e grau 5 para todos os demais músculos testados. Os reflexos miotáticos fásicos foram considerados anormais – hiperreflexia – nos membros inferiores, mas não havia espasticidade. Seu exame EMG mostrou sinais de desinervação crônicos em músculos do miótomo C8-T1 direito e no músculo genioglosso. O paciente **4** também combinava sinais de acometimento motoneuronal superior e inferior no segmento craniano e hiperreflexia sem espasticidade nos membros. O exame EMG mostrava sinais desinervação apenas no segmento bulbar, tendo sido normal nos membros.

Os pacientes **2, 3, 5 e 6** apresentavam envolvimento orobulbar no qual encontravam-se apenas sinais de acometimento do NMI, e o exame de força e reflexos dos membros inferiores era normal. O exame clínico dos membros superiores mostrou reflexos normais ou diminuídos e havia, nos pacientes **2, 5 e 6** atrofia leve, predominando no miótomo C8-T1; assim como no paciente **1**, a atrofia era mais marcada para a região tenar. O exame EMG foi normal nos segmentos apendiculares do paciente **3** e mostrou sinais de desinervação crônicos nos membros superiores e língua dos pacientes **2, 5 e 6**.

Os pacientes **7 a 12** apresentavam doença de início apendicular e em nenhum deles havia sinais de acometimento do neurônio motor superior.

Os pacientes **10** e **11** tinham maior tempo de evolução e haviam recebido diagnóstico de atrofia muscular progressiva. No momento do exame, apresentavam sinais clínicos e EMG de acentuado comprometimento motoneuronal inferior nos membros inferiores e dos membros superiores; nesses o envolvimento era preferencialmente dos miótomos C8-T1 e assimétrico, sendo mais intenso, em ambos, no lado direito.

No paciente **7** a doença havia se iniciado pelo membro inferior direito, atingindo os miótomos L5, S1 e S2. O exame clínico era normal nos membros superiores, mas seu exame EMG mostrou sinais de desinervação crônicos nos 4 membros e de desinervação aguda nos membros inferiores.

O paciente **8** tinha 13 meses de evolução de fraqueza dos membros inferiores, com força grau 4 nos segmentos distais desses membros. Recebeu diagnóstico inicial em outro serviço de polineuropatia periférica, mas tinha 2 exames de condução nervosa motora e sensitiva normais. Seu exame clínico mostrava reflexos diminuídos nos membros inferiores e normais nos membros superiores, sensibilidade normal e força grau 4 simétrica e difusamente nos membros inferiores. Nesse único paciente o autor realizou extenso exame de condução nervosa sensitiva e motora e nenhuma anormalidade foi evidenciada. Contudo, seu exame EMG mostrou nos músculos dos 4 membros sinais de desinervação crônicos e, ao repouso, potenciais de fasciculações na maioria dos músculos examinados.

O paciente **9** tinha atrofia notavelmente assimétrica dos membros superiores, com atrofia avançada dos músculos do miótomo C8-T1 esquerdo (e em menor grau nos demais grupos musculares desse membro) e envolvimento, mais leve, predominando no miótomo C8-T1, do membro superior direito, com força grau 4 nos músculos oponente do polegar e abdutor do dedo mínimo. O exame neurológico era inteiramente normal nos membros inferiores.

O paciente **12** tinha quase um ano de evolução de atrofia e fraqueza do membro superior direito, predominando para os músculos da região tenar e nos interósseos, estando bem preservado o abdutor do dedo

mínimo. Seu exame EMG mostrava, contudo, fasciculações e sinais de desinervação crônicos em ambos os membros superiores.

Em todos os pacientes o exame de condução nervosa sensitiva mostrou potenciais normais em latências, durações, amplitudes e velocidade de condução. Os estudos de condução nervosa motora não evidenciaram bloqueio de condução em nenhum dos pacientes. Nos pacientes **10** e **11**, nos quais a força dos músculos oponente do polegar e abductor do dedo mínimo era grau 3, as ondas M mostravam amplitudes diminuídas no estudo de condução dos nervos mediano e ulnar correspondentes, 2.2 mV e 1.8 mV respectivamente, mas com durações e velocidades de condução normais. Os exames laboratoriais e de imagem desses pacientes não revelaram alterações.

Os valores obtidos dos PEM para o grupo de doentes são descritos na tabela 6.

Tabela 6 – Valores dos PEM do grupo dos doentes

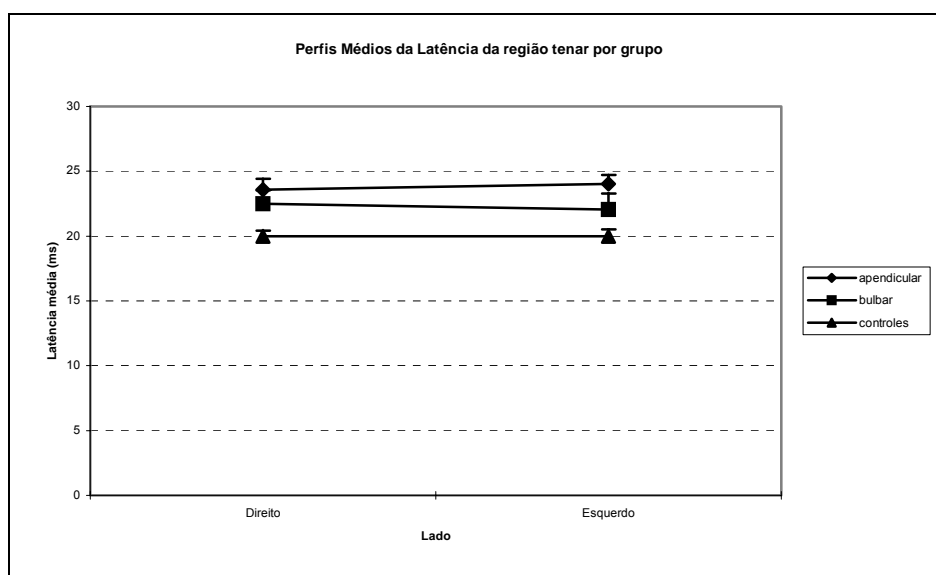
ANÁLISE DOS PEM							
Paciente	Latência ms	Amplitude uV	Duração ms	Morfologia	TCMC ms	Limiar %	Duração do período inibitório Ms
1							
Tenar .d	ausente						113
Tenar .e	ausente						117
Hipotenar .d	24,0	54	18,0	polifásica	9,7	0,82	
Hipotenar .e	ausente						
2							
Tenar .d	25,2	1900	8,2	polifásica	9,4	0,71	220
Tenar .e	26,4	1830	8,8	polifásica	9,6	0,73	220
Hipotenar .d	22,8	2880	12,8	simples	7,5	0,69	
Hipotenar .e	24,8	1780	9,0	simples	8,8	0,77	
3							
Tenar .d	23,2	5680	8,4	polifásica	9,9	0,74	75
Tenar .e	21,6	2740	7,6	polifásica	8,0	0,82	73
Hipotenar .d	20,8	3840	9,2	simples	7,1		
Hipotenar .e	22,0	3120	7,2	simples	8,8		
4							
Tenar .d	19,0	2020	11,5	simples	5,1	0,73	67
Tenar .e	19,0	4920	8,5	simples	5,1	0,77	78
Hipotenar .d	19,0	3240	9,6	simples	7,2		
Hipotenar .e	18,8	3960	7,0	simples	6,3		
5							
Tenar .d	22,0	720	28,4	polifásica	5,6	0,72	290
Tenar .e	21,6	1760	12,3	polifásica	5,5	0,74	280
Hipotenar .d	22,0	2000	9,0	simples	6,6	0,67	
Hipotenar .e	20,0	2940	11,0	simples	5,4	0,65	
6							
Tenar.d	23,2	1240	8,2	simples	9,1	0,72	
Tenar .e	21,8	3600	8,2	simples	7,4	0,78	
7							
Tenar .d	21,6	3160	12,0	polifásica	6,8	0,62	175
Tenar .e	22,4	2700	7,0	polifásica	8,6	0,74	ausente
Hipotenar .d	22,4	4200	6,2	simples	8,7		
Hipotenar .e	22,4	3980	6,2	simples	7,0		
8							
Tenar .d	23,2	5320	8,2	polifásica	7,6	0,71	190
Tenar .e	23,6	2920	14,7	simples	8,6	0,58	230
Hipotenar .d	23,2	5160	8,0	simples	8,2	0,60	
Hipotenar .e	24,0	4000	9,0	polifásica	9,5	0,60	
9							
Tenar .d	25,6	520	6,2	simples	8,1	0,73	
Hipotenar .d	25,0	560	5,8	simples	9,7	0,66	
10							
Tenar .e	25,2	1040	6,2	simples	9,0	0,81	94
Hipotenar .e	24,0	1710	8,0	simples	9,1	0,74	
11							
Tenar .d	não realizado						42
Tenar .e	não realizado						32
Hipotenar .d	ausente						
Hipotenar .e	ausente						
12							
Tenar .d	24,0	784	18,0	polifásica	8,3	0,59	280
Tenar .e	25,0	1700	8,0	simples	8,3	0,51	185

3.3 Resultados comparados das regiões Tenar e Hipotenar no grupo controle e nos doentes

Para comparar as variáveis numéricas de interesse nas regiões tenar e hipotenar em relação aos dois lados (direito e esquerdo) e em relação aos grupos (controles, doentes apendicular e doentes bulbar) foram feitas Análise de Variância com Medidas Repetidas. Na análise descritiva, foram feitos gráficos e medidas descritivas.

3.3.1 Variáveis da região tenar

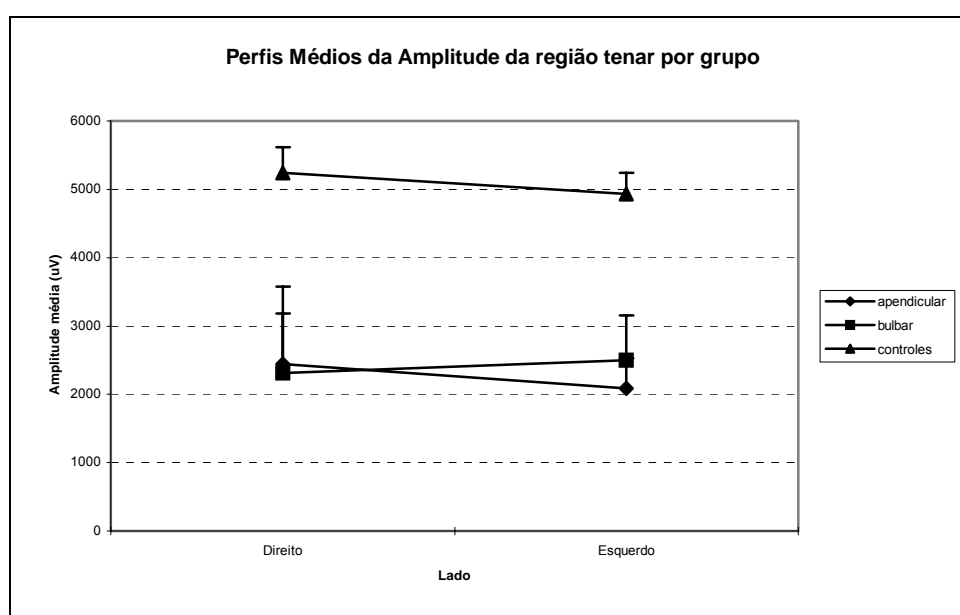
a) Latência



	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	3	23,60	1,66	24,05	1,31
Doentes bulbar	5	22,52	2,28	22,08	2,68
Controles	10	19,96	1,61	20,00	1,72

Não houve diferença entre as médias da latência para os dois lados ($p=0,532$), porém há diferença para a dos grupos ($p=0,006$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre a latência média dos dois grupos doentes ($p>0,999$), e que a latência média dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p=0,016$) e menor que dos doentes bulbar ($p=0,041$).

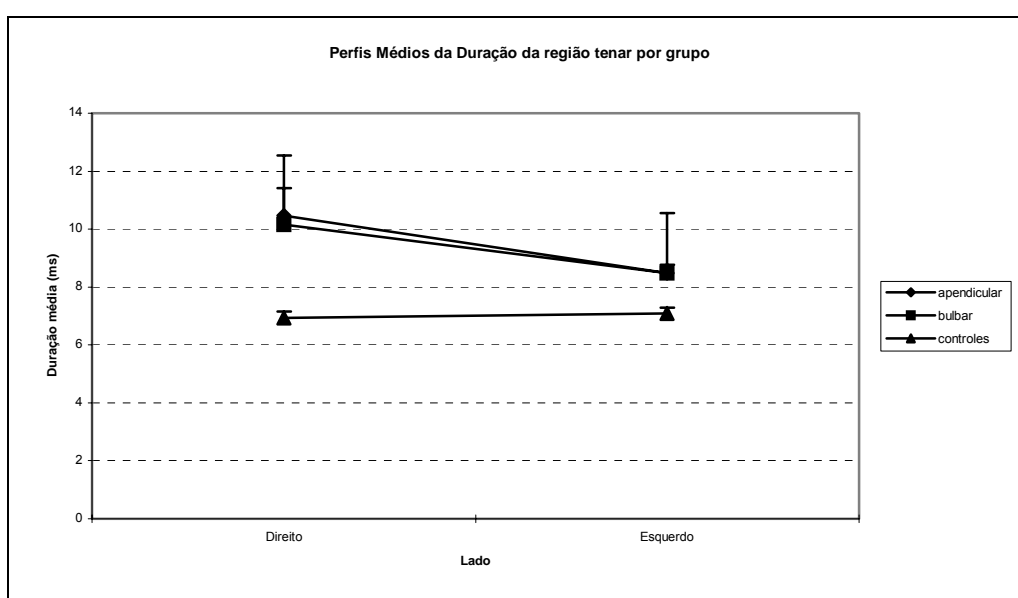
b) Amplitude



	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	3	2246,0	2254,0	2090,0	878,6
Doentes bulbar	5	2312,0	1954,6	2498,2	1457,4
Controles	11	5243,6	1239,2	4930,9	1036,8

Não houve diferença entre as médias da amplitude para os dois lados ($p=0,544$), porém há diferença para a dos grupos ($p=0,001$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre a amplitude média dos dois grupos doentes ($p>0,999$), e que a amplitude média dos controles é maior que dos doentes apendicular ($p=0,019$) e maior que dos doentes bulbar ($p=0,001$).

c) Duração

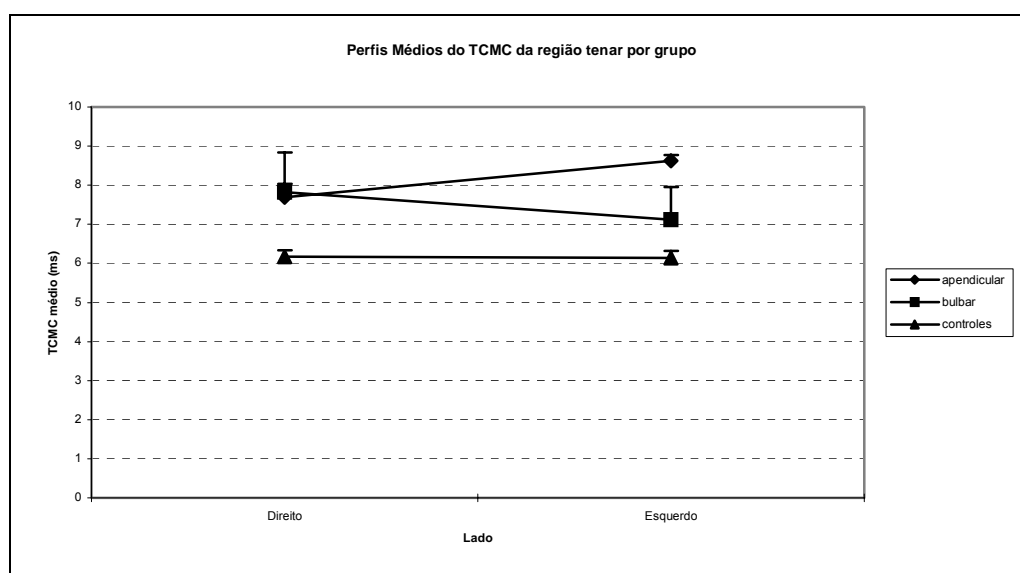


	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	3	10,48	4,12	8,48	4,17
Doentes bulbar	5	10,16	2,80	8,48	0,64
Controles	11	6,94	0,73	7,08	0,68

Não houve diferença entre as médias da duração para os dois lados ($p=0,113$), porém há diferença para a dos grupos ($p<0,001$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre a duração média dos dois grupos doentes ($p=0,359$), e que a duração média dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p<0,001$) e menor que dos doentes bulbar ($p=0,002$).

c) TCMC

d)

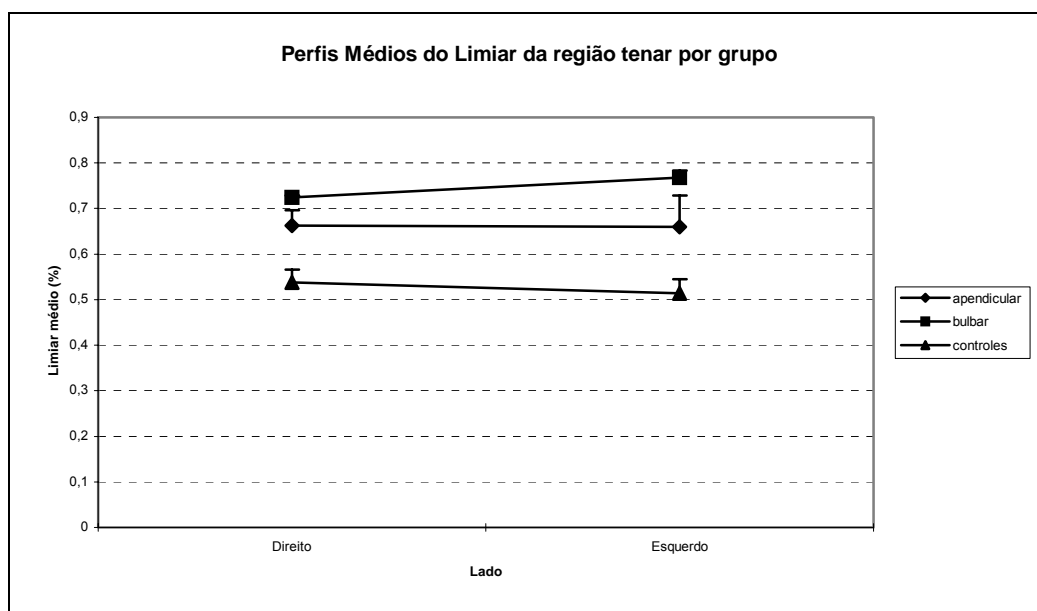


	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	3	7,70	0,67	8,63	0,29
Doentes bulbar	5	7,82	2,28	7,12	1,85
Controles	11	6,17	0,51	6,15	0,60

Não houve diferença entre as médias do TCMC para os dois lados ($p=0,688$), porém há diferença para o dos grupos ($p=0,025$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que:

- não há diferença entre o TCMC médio dos dois grupos doentes ($p > 0,999$);
- o TCMC médio dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p = 0,050$);
- para o lado direito, o TCMC médio dos controles é menor que dos doentes bulbar ($p = 0,012$); já para o lado esquerdo, não há diferença ($p = 0,124$).

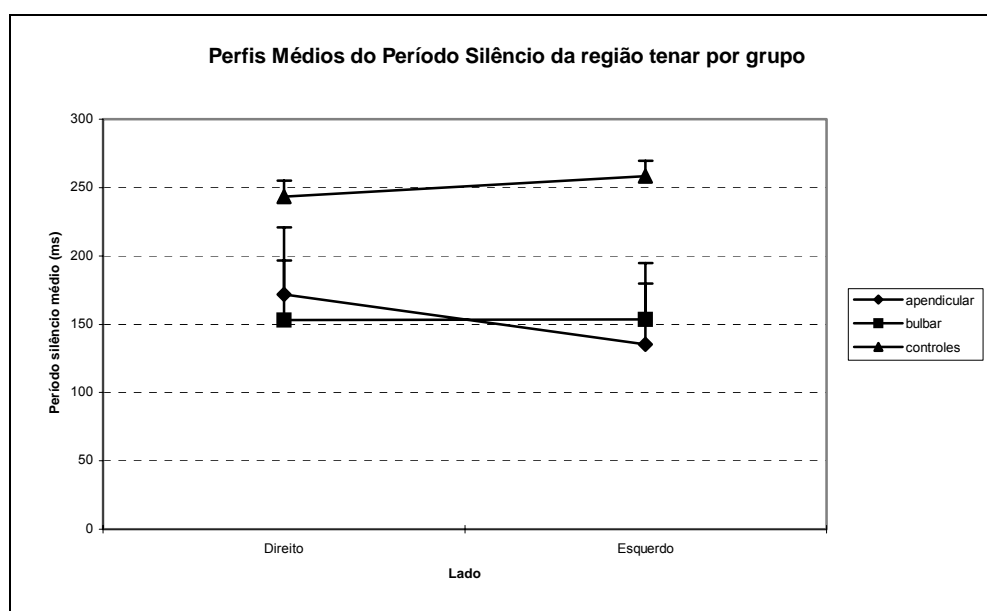
e) Limiar



	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	3	0,663	0,068	0,660	0,139
Doentes bulbar	5	0,724	0,011	0,768	0,036
Controles	11	0,538	0,090	0,514	0,105

Não houve diferença entre as médias do limiar para os dois lados ($p=0,866$), porém há diferença para o dos grupos ($p<0,001$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre o limiar médio dos dois grupos doentes ($p=0,131$), e que o limiar médio dos controles é igual ao dos doentes apendicular ($p=0,185$) e menor que o dos doentes bulbar ($p<0,001$).

f) Período inibitório

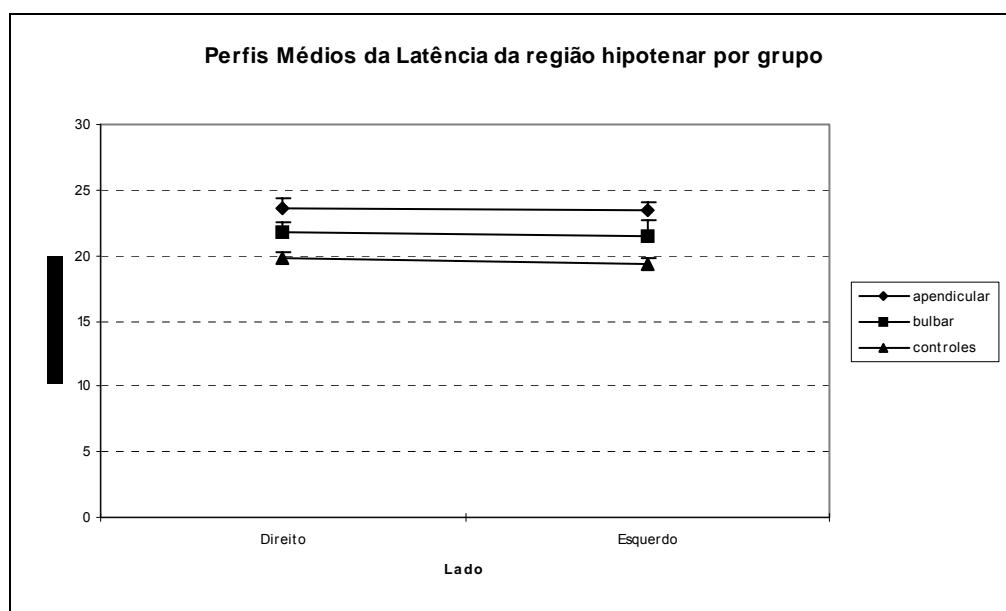


	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	3	171,8	98,1	135,3	89,1
Doentes bulbar	5	153,0	97,9	153,6	92,1
Controles	11	243,2	39,8	258,2	37,7

Não houve Diferença entre as médias do período para os dois lados ($p=0,783$), porém há diferença para o dos grupos ($p=0,027$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre o período médio dos dois grupos doentes ($p>0,999$), e que o período médio dos controles é igual ao dos doentes apendicular ($p=0,168$) e maior que o dos doentes bulbar ($p=0,050$).

3.3.2 Variáveis da região hipotenar

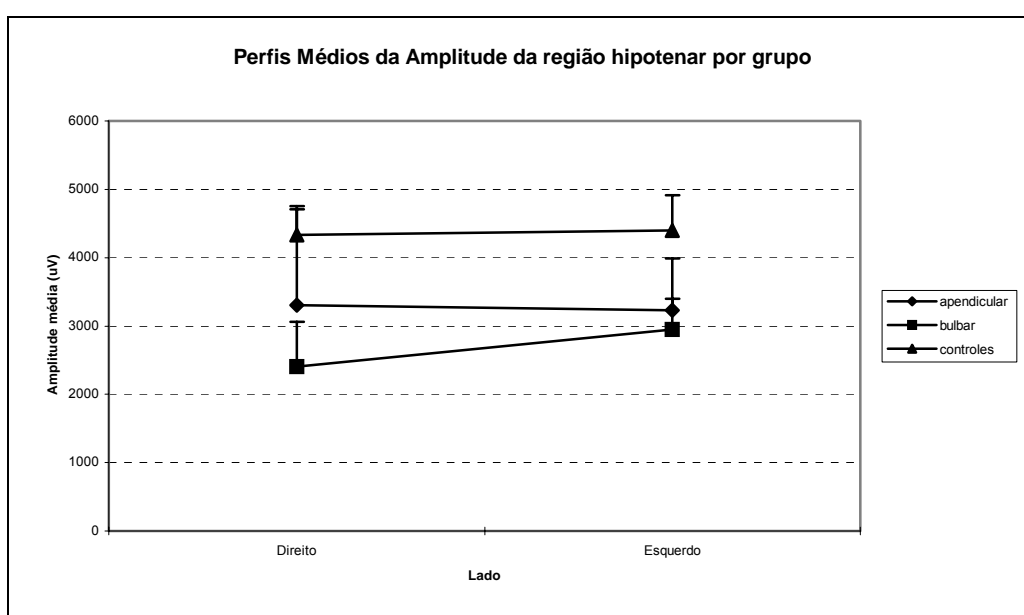
a) Latência



	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	2	23,53	1,33	24,47	0,92
Doentes bulbar	4	21,72	1,92	21,40	2,62
Controles	11	19,79	1,36	19,34	1,28

Não houve diferença entre as médias da latência para os dois lados ($p=0,182$), porém há diferença para a dos grupos ($p=0,016$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre a latência média dos dois grupos doentes ($p=0,583$), e que a latência média dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p=0,025$) e menor igual a dos doentes bulbar ($p=0,194$).

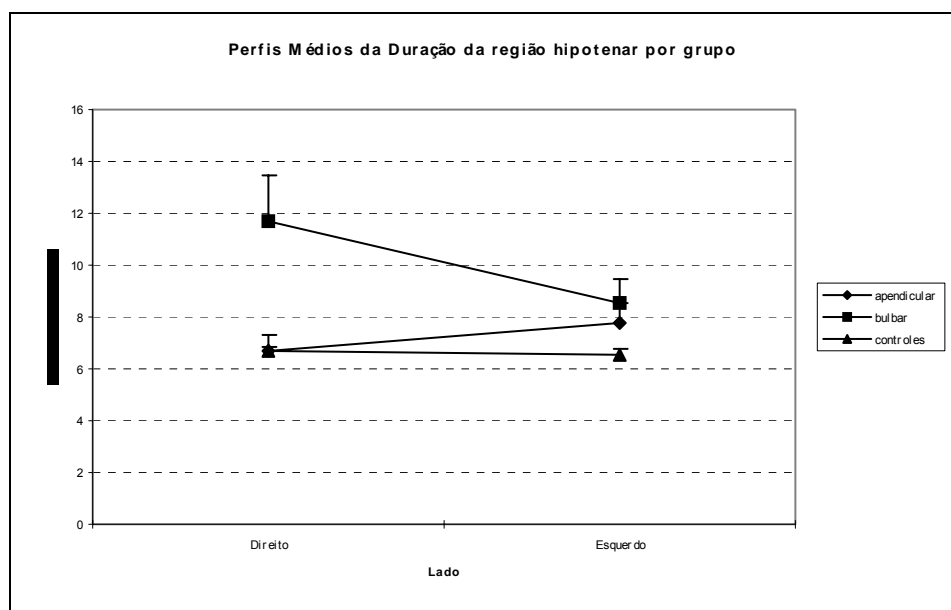
b) Amplitude



	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	2	3306,7	2426,6	3230,0	1316,4
Doentes bulbar	4	2402,8	1472,5	2950,0	897,8
Controles	11	4329,5	1403,9	4401,8	1693,5

Não houve diferença entre as médias da amplitude para os dois lados ($p=0,401$), nem entre as médias para os grupos ($p=0,215$).

c) Duração

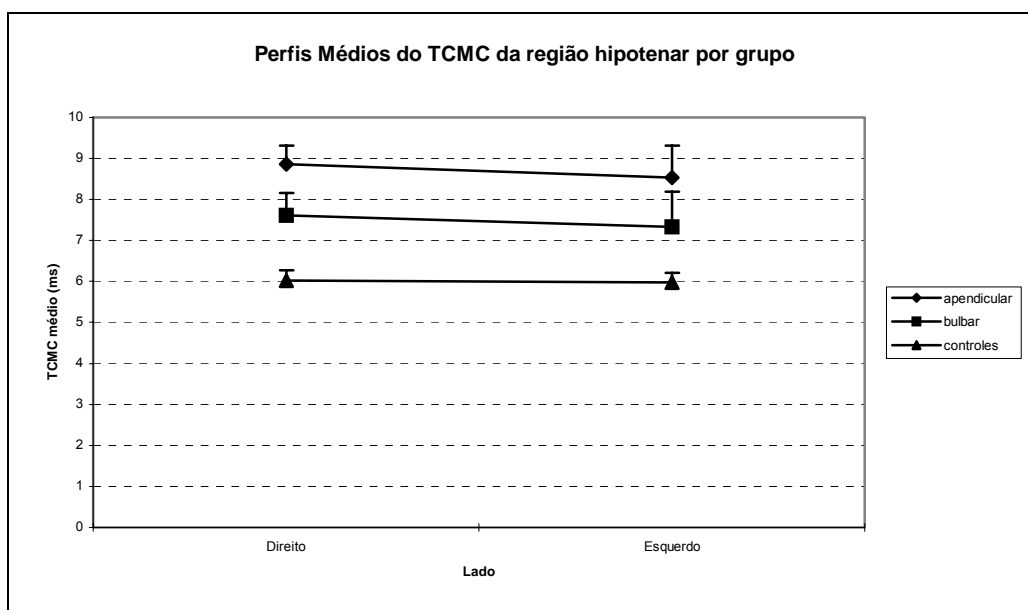


	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	2	6,67	1,17	7,73	1,42
Doentes bulbar	4	11,7	3,34	8,55	1,86
Controles	11	6,67	0,52	6,57	0,54

Não houve diferença entre as médias da duração para os dois lados ($p=0,299$), porém há diferença para a dos grupos ($p<0,001$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que:

- para o lado direito, os doentes bulbar têm duração média maior que os apendicular ($p=0,003$); já para o lado esquerdo, não há diferença ($p=0,312$);
- a duração média dos controles é igual a dos doentes apendicular ($<0,001$);
- a duração média dos controles é menor que a dos doentes bulbar ($p=0,895$)

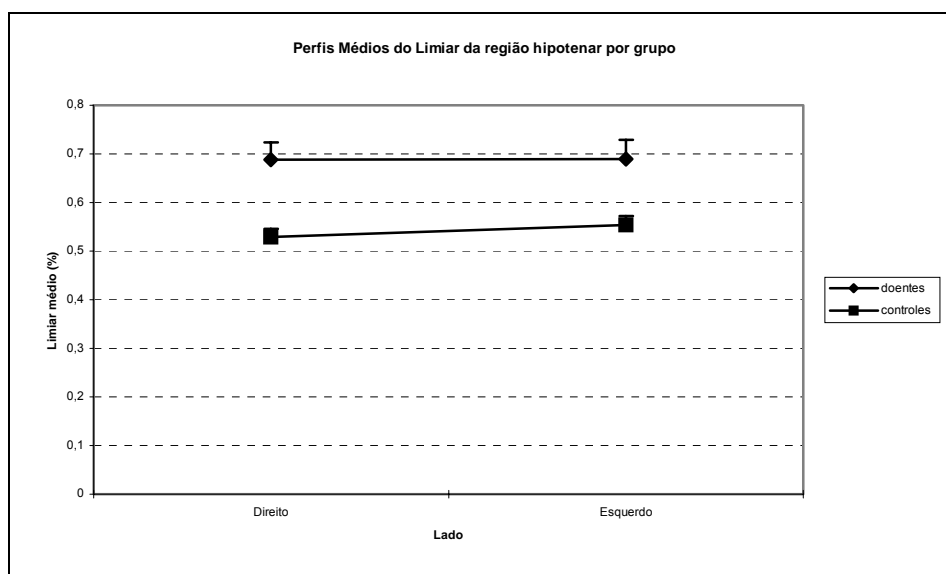
d) TCMC



	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	2	8,87	0,76	8,53	1,34
Doentes bulbar	4	7,62	1,21	7,33	1,74
Controles	11	6,03	0,83	5,98	0,74

Não houve diferença entre as médias do TCMC para os dois lados ($p=0,981$), porém há diferença para o dos grupos ($p=0,004$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre o TCMC médio dos dois grupos doentes ($p=0,408$), e que o TCMC médio dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p=0,007$) e há indicações que o TCMC médio dos controles seja menor que dos doentes bulbar ($p=0,078$).

e) Limiar



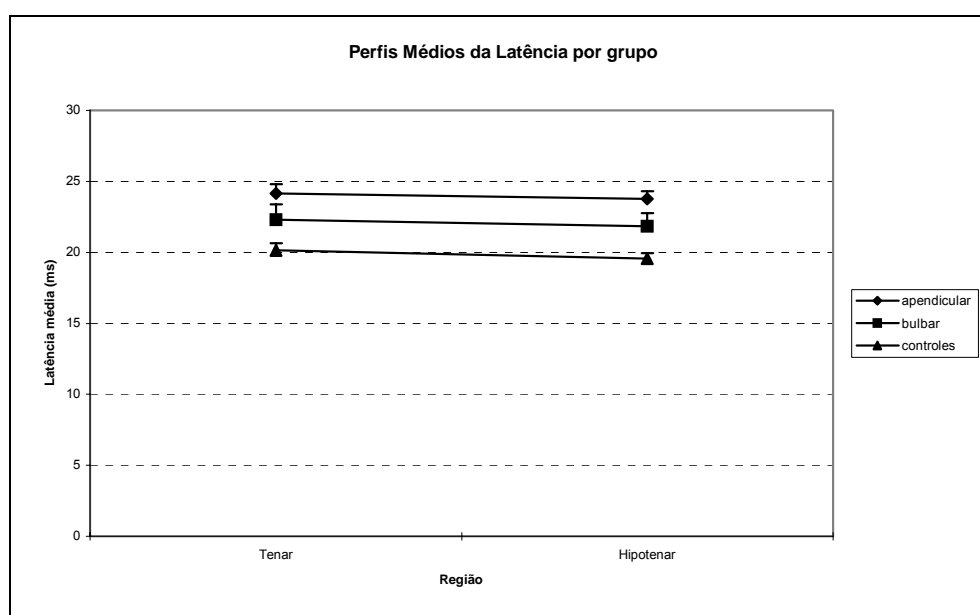
	N	Lado direito		Lado esquerdo	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes	3	0,688	0,081	0,690	0,079
Controles	11	0,529	0,054	0,554	0,063

Não houve diferença entre as médias do limiar para os dois lados ($p=0,186$), porém os controles têm um limiar médio menor que o dos doentes ($p=0,006$).

3.4 Resultados comparados das variáveis da EMT nos dois grupos

Como não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos lados direito e esquerdo, as medidas foram consideradas coerentes. Partindo desse achado, procedeu-se ao cálculo das médias desses dois lados para cada indivíduo com o objetivo de comparar as duas regiões (tenar e hipotenar). Assim, para comparar as variáveis de interesse em relação a essas duas regiões e em relação aos grupos (controles, doentes apendicular e doentes bulbar) foram feitas Análise de Variância com Medidas Repetidas. Na análise descritiva, foram feitos gráficos e medidas descritivas.

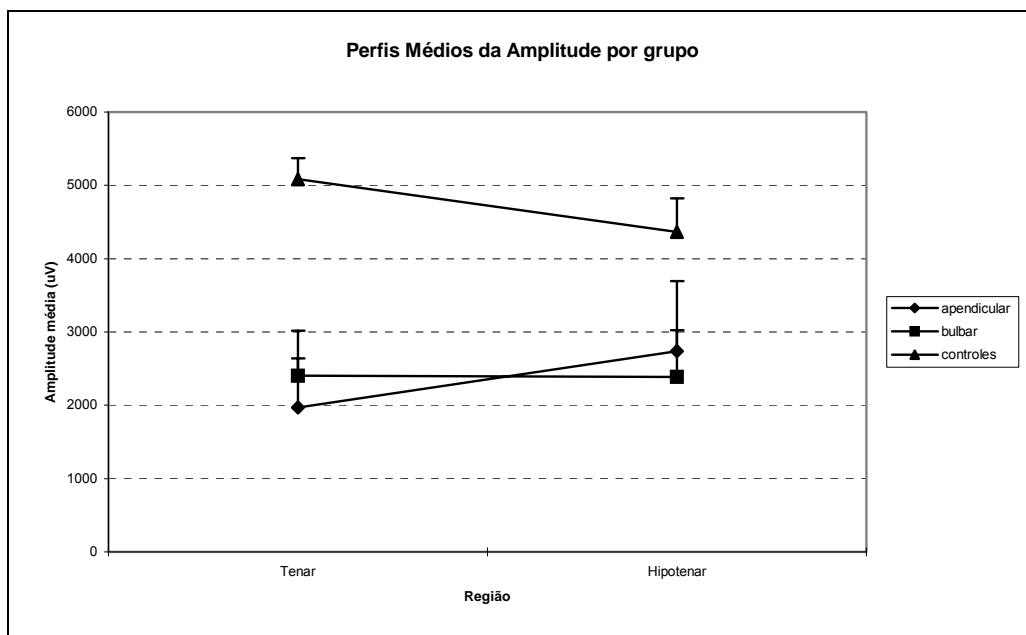
3.4.1 Latência



	N	Região tenar		Região hipotenar	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	4	24,14	1,46	23,75	1,08
Doentes bulbar	4	22,30	2,42	21,82	2,12
Controles	11	20,15	1,63	19,56	1,31

A região tenar apresenta uma latência média maior que a da hipotenar ($p=0,006$); além disso, há diferença para a latência média dos grupos ($p=0,002$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre a latência média dos dois grupos doentes ($p=0,252$), e que a latência média dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p=0,002$) e igual a dos doentes bulbar ($p=0,191$).

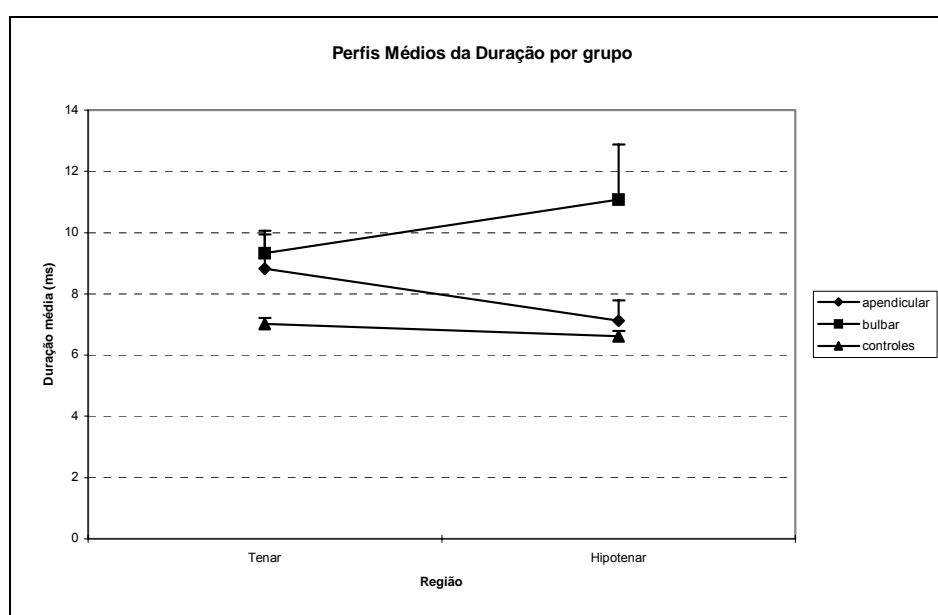
3.4.2 Amplitude



	N	Região tenar		Região hipotenar	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	4	1970,4	1503,5	2735,0	1916,7
Doentes bulbar	4	2405,1	1359,9	2386,8	1424,7
Controles	11	5087,3	944,2	4365,6	1506,2

Não há diferença entre as médias da amplitude para os dois lados ($p=0,544$), porém há diferença para a dos grupos ($p=0,009$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre a amplitude média dos dois grupos doentes ($p>0,999$), e que a amplitude média dos controles é maior que dos doentes apendicular ($p=0,020$) e há indicações que seja maior que dos doentes bulbar ($p=0,060$).

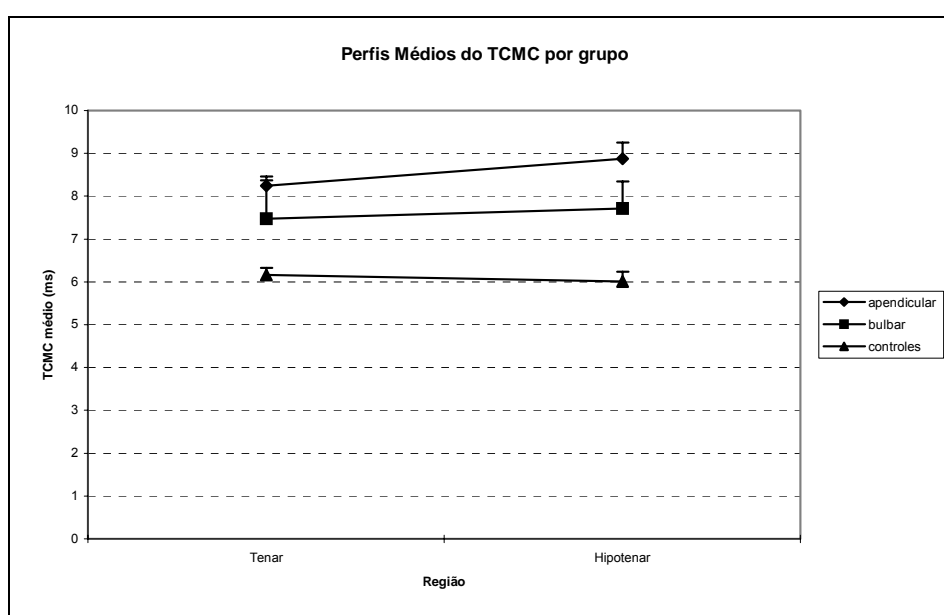
3.4.3 Duração



	N	Região tenar		Região hipotenar	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	4	8,82	2,49	7,13	1,33
Doentes bulbar	4	9,32	1,64	11,08	4,03
Controles	11	7,01	0,67	6,62	0,53

Não há diferença entre as médias da duração para as duas regiões ($p=0,117$), porém há diferença para a dos grupos ($p=0,001$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que há indicações que a duração média dos doentes apendicular é menor que dos doentes bulbar ($p=0,067$), e que a duração média dos controles é igual a dos doentes apendicular ($p=0,382$) e menor que dos doentes bulbar ($p=0,001$).

3.4.4 TCMC

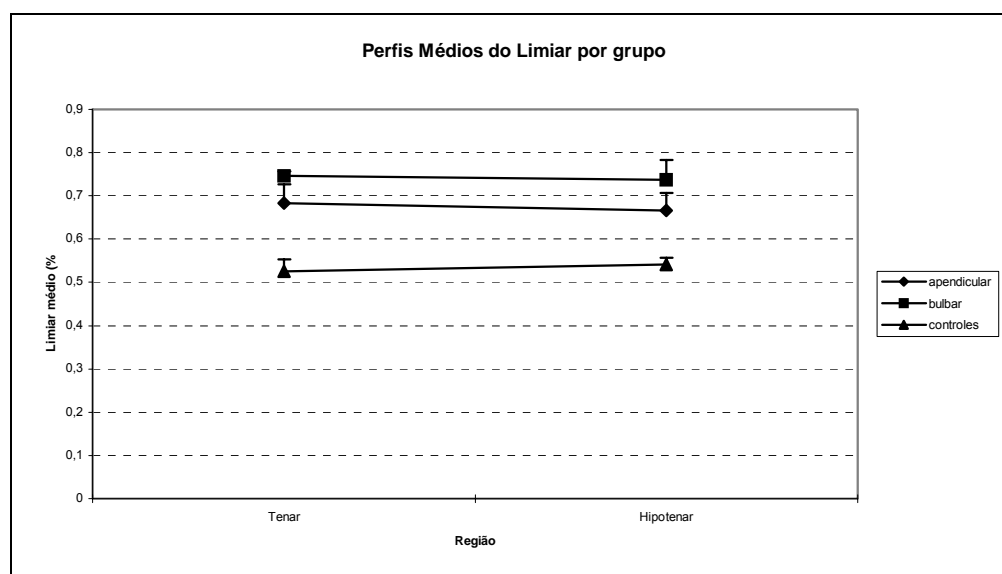


	N	Região tenar		Região hipotenar	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	4	8,24	0,48	8,88	0,77
Doentes bulbar	4	7,47	2,01	7,71	1,42
Controles	11	6,16	0,54	6,00	0,78

Não há diferença entre as médias do TCMC para as duas regiões ($p=0,507$), porém há diferença para o dos grupos ($p=0,001$). Através das

comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre o TCMC médio dos dois grupos doentes ($p=0,155$), e que o TCMC médio dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p=0,001$) e igual ao dos doentes bulbar ($p=0,113$).

3.4.5 Limiar



	N	Região tenar		Região hipotenar	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Doentes apendicular	3	0,683	0,097	0,667	0,070
Doentes bulbar	2	0,746	0,023	0,737	0,080
Controles	11	0,526	0,090	0,541	0,054

Não há diferença entre as médias do limiar para as duas regiões ($p=0,477$), porém há diferença para o dos grupos ($p<0,001$). Através das comparações múltiplas de Bonferroni pode-se concluir que não há diferença entre o limiar médio dos dois grupos doentes ($p>0,999$), e que o limiar médio dos controles é menor que dos doentes apendicular ($p<0,001$) e menor que o

4. DISCUSSÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença degenerativa do sistema nervoso que afeta os neurônios motores do corno anterior da medula espinhal e do tronco cerebral e aqueles do córtex motor. Até o presente momento não existem tratamentos eficazes. Também ainda não dispomos de marcadores diagnósticos e, portanto, o reconhecimento da doença depende da combinação característica de sinais e sintomas clínicos e das manifestações eletrofisiológicas.

Os sinais de comprometimento dos motoneurônios corticais são necessários para firmar um diagnóstico de ELA definitiva e são uma causa importante de morbidade, resultando em considerável comprometimento da função motora. Não se dispõe, contudo, de métodos diagnósticos rotineiramente usados para a caracterização do envolvimento do neurônio motor cortical. Alterações do sinal do trato córtico-espinhal podem ser evidenciadas por técnicas convencionais de exame por ressonância magnética (RM), mas são de baixa sensibilidade. O exame de espectroscopia por RM permite a avaliação bioquímica do tecido nervoso *in vivo* e pode ser usado para mostrar o progressivo decréscimo do N-acetilaspártato, um marcador de integridade neuronal, no curso da ELA. Mais recentemente, técnicas mais sofisticadas de obtenção de imagens por RM, como a difusão de tensão (“diffusion tensor imaging”), mostraram-se mais sensíveis. São técnicas de uso recente e será necessário acumular maior experiência clínica antes tornarem-se exames rotineiros.

A estimulação magnética motora transcraniana é empregada no estudo da via motora córtico-espinhal desde o fim da década de 1980 e, apesar de pouco usada em nosso meio, foi rotineiramente incorporada na avaliação neurofisiológica de pacientes com ELA em muitos países. A Federação Mundial de Neurologia, nos critérios El Escorial revisados de 1998, aceitou o aumento do tempo de condução motora central como um sinal paraclínico de degeneração do neurônio motor cortical. Contudo, a estimulação magnética motora transcraniana permite a avaliação de vários outros parâmetros neurofisiológicos, cuja avaliação combinada torna o teste

mais sensível e permite a caracterização de degeneração do neurônio motor cortical e um diagnóstico mais precoce da ELA.

Os primeiros estudos de EMT de pacientes com ELA enfatizaram o aumento do TCMC (Berardelli, et al, 1987; Schriefer et al 1989) ou baixa amplitude das respostas (Caramia et al, 1988) e parecia haver uma correlação positiva entre o aumento do TCMC e a presença de sinais de acometimento do NMS, mas não entre aquela e a fraqueza (Schriefer et al, 1989). Os pacientes com sinais de comprometimento do NMS muito evidentes geralmente demonstravam ausência de respostas ou respostas de maior latência e menor amplitude que nos controles e naqueles pacientes com predomínio de acometimento do NMI (Schriefer et al, 1989; Caramia et al, 1988). Contudo, em alguns doentes foram observadas respostas com amplitudes aumentadas em relação aos controles. Demonstrou-se também um limiar de excitabilidade anormalmente diminuído, principalmente nos músculos com força normal e com fasciculações (Eisen et al, 1990; Caramia et al, 1991). Quase ao mesmo tempo, descreveu-se uma diminuição do período inibitório cortical (Uozomi et al, 1991). O período inibitório e, principalmente, o limiar de excitabilidade cortical foram mais extensivamente estudados nos anos seguintes. Vários estudos demonstraram em músculos com força normal e sem sinais de hiperreflexia de pacientes com ELA definitiva ou provável de evolução recente um limiar menor que em grupos controles (Eisen et al, 1993; Desiato, Caramia, 1997; Mills, Nithi, 1997). Alguns desses estudos evidenciavam uma correlação positiva entre o limiar de excitabilidade e a duração da doença, ocorrendo nas fases iniciais um limiar mais baixo, que progressivamente aumenta na evolução da doença (Eisen et al, 1993; Desiato, Caramia, 1997). No presente estudo, o limiar esteve aumentado em nove dos doze pacientes e em 16 (60%) dos 27 sítios em que foi aferido; a média dos resultados foi maior que no grupo controle tanto nos pacientes com sintomatologia de início bulbar quanto apendicular ($p \leq 0,001$). Essas alterações foram independentes da duração da doença e ocorreram em músculos com ou sem sinais de acometimento do neurônio motor cortical. Outros trabalhos são concordantes com o presente estudo,

descrevendo a presença comum de aumento do limiar de excitabilidade dos motoneurônios corticais sem relação com a duração da doença ou a presença de hiperreflexia (Triggs et al, 1999; Mills, 2003). Tais alterações da excitabilidade cortical são de particular interesse, pois permitem caracterizar o envolvimento do neurônio motor superior na ELA. Também relevantes são as alterações descritas na duração do período de silêncio cortical. Vários estudos demonstraram a ocorrência comum de alterações no comportamento desse parâmetro neurofisiológico na ELA. Sua duração está usualmente diminuída nas fases iniciais da doença (algumas vezes não pode ser obtido) e tende a aumentar nas fases mais tardias, sem, contudo, atingir os valores observados em sujeitos normais. Outra alteração observada foi a ausência de aumento de sua duração com estímulos de intensidade crescente, um achado observado em indivíduos normais (Triggs et al, 1999; Mills, 2003; Prout, Eisen, 1994). No presente estudo avaliou-se a duração do período inibitório de 19 regiões tenares em dez pacientes, estando ausente em um paciente e diminuída em cinco deles. Não houve diferença significativa entre a duração média do grupo controle e dos doentes com quadro apendicular, mas esta foi menor nos pacientes com quadro bulbar ($p=0,05$). Ao fim do estudo, todos esses pacientes com quadro de início bulbar tinham sinais difusos de comprometimento do neurônio motor superior e diagnóstico de ELA definitiva. Diferentes métodos de estimulação pareada evidenciaram também alterações favorecendo o hipótese de hiperexcitabilidade do motoneurônio cortical, mostrando inibição menor com intervalos inter-estímulo curtos e maior facilitação com intervalos maiores (Kujirai et al, 1993; Yokota et al, 1996). A hiperexcitabilidade do sistema motor é provavelmente devida à presença de fatores excitotóxicos locais, como o excesso de neurotransmissão glutamatérgica (Rothstein, 1995) ou à falência de circuitos inibitórios gabaérgicos (Salerno, Georgescu, 1998; Lloyd et al, 2000). Esta hiperexcitabilidade é particularmente notável na ausência de sinais clínicos evidentes de lesão do NMS. À medida que a doença evolui a perda de células motoras corticais e espinhais sobrepõe-se à hiperexcitabilidade inicial. A principal correlação da EMT com o quadro clínico está apoiada nesse fato,

numa inicial observando-se limiar de excitabilidade baixo, com respostas de amplitudes normais ou aumentadas, por menor inibição intra-cortical, e nas fases mais avançadas evoluindo para aumento do limiar de excitabilidade, redução da amplitudes das respostas e aumento das latências e do TCMC, terminando com hipoexcitabilidade do córtex motor.

No presente estudo, aumentos das latências dos PEM foram evidenciadas em pelos menos um dos sítios de registro em todos os pacientes. Na análise das suas médias evidenciou-se valores maiores que no grupo controle ($p=0,002$), sendo as alterações mais evidentes nos pacientes com doença de início apendicular ($p=0,002$). Aumentos do TCMC foram evidenciados em pelo menos um dos sítios de registro em sete dos pacientes. O TCMC médio foi maior nos dois grupos de pacientes que no grupo controle ($p=0,001$); a análise dos dois grupos de doentes mostrou médias do TCMC maiores nos pacientes com quadro apendicular ($p=0,001$) e igual nos pacientes com paralisia bulbar ($p=0,1$). Houve diferença entre as médias da duração dos PEM entre o grupo controle e os pacientes ($p=0,001$) e na análise dos subgrupos de pacientes notou-se duração média semelhante entre controles e pacientes com quadros de início apendicular ($p=0,4$), mas significativamente maior nos pacientes com paralisia bulbar progressiva ($p=0,001$). Quando a duração estava anormalmente aumentada, os PEM tendiam a mostrar morfologia polifásica. Alterações das amplitudes dos PEM foram menos significativas. As médias das amplitudes foram menores principalmente nos pacientes com formas de início apendicular ($p=0,02$) e de forma menos significativa nos pacientes com paralisia bulbar ($p=0,06$).

Esses achados foram semelhantes àqueles observados em um extenso estudo de 121 pacientes, 49 com ELA definitiva e os restantes com ELA suspeita ou possível, incluindo pacientes com paralisia bulbar progressiva e atrofia muscular progressiva (Triggs et al, 1999), cujos autores enfatizam a necessidade de avaliar todos os parâmetros neurofisiológicos da EMT e não apenas a amplitude dos PEM e o TCMC. A análise combinada dessas diferentes variáveis da EMT permitiu num estudo recente de Kaufmann e colaboradores (Kaufmann et al, 2004) entre 164 pacientes

identificar anormalidades neurofisiológicas da EMT em 77% dos casos com ELA definida e em 63% daqueles com atrofia muscular progressiva. A relação temporal entre os achados da EMT e a evolução da ELA foi estudada num trabalho recente (Mills, 2003). Foram estudados 79 pacientes com ELA de início apendicular ou bulbar, os quais foram acompanhados com exames clínicos e neurofisiológicos. Durante o estudo, 49 pacientes faleceram no decurso da história natural de sua doença. O limiar de excitabilidade e o TCMC não mostraram mudanças no decorrer da doença; excetuaram-se os 14 pacientes que mostravam sinais de acometimento tanto do NMS quanto do NMI desde o início da doença. Nesses casos, a fase terminal da doença causava prolongamento do TCMC e havia aumento do LE. A duração do PI estava encurtada no início do estudo e tendia a aumentar com a evolução da doença, mas nunca chegou a atingir a duração normal dos controles.

5. CONCLUSÃO

Na ELA, a análise combinada dos diferentes parâmetros neurofisiológicos da EMT é capaz de caracterizar o envolvimento dos motoneurônios superiores mesmo nos pacientes sem quadro definido de ELA, permitindo evidenciar o envolvimento precoce, em fase pré-sintomática, desses neurônios. Auxilia no diagnóstico diferencial com neuropatias periféricas de predomínio motor e permite separar tais casos da atrofia muscular progressiva. Sua aplicação como medida objetiva da resposta às abordagens terapêuticas está em desenvolvimento. A sensibilidade e especificidade do método continuam a ser incrementada e ele está sendo incorporado nos centros de diagnóstico e tratamento da ELA, tornando-se um instrumento diagnóstico cada vez mais útil.

6. ANEXOS

Anexo 1 – CRITÉRIOS REVISADOS PARA O DIAGNÓSTICO DA ELA

- **ELA suspeita:** sinais de acometimento do NMI em uma ou mais regiões anatômicas ou sinais de acometimento do NMS em uma ou mais regiões.
 - **ELA possível:** sinais de acometimento do NMI e do NMS em um sítio anatômico ou sinais de NMS presentes em duas regiões ou mais ou sinais do NMI são rostrais aos sinais do NMS.
 - **ELA possível com suporte laboratorial:** sinais de acometimento do NMS em uma ou mais regiões e sinais eletromiográficos de desinervação em duas ou mais regiões.
 - **ELA provável:** sinais de acometimento do NMI e do NMS em duas ou mais regiões.
 - **ELA definida:** sinais de acometimento do NMI e do NMS em três regiões.
-

Anexo 2 – Sinais Clínicos de Degeneração do Neurônio Motor Inferior e do Neurônio Motor Superior por Sítio Anatômico

	Bulbar	Cervical	Torácico	Lombossacral
Sinais do NMI: fraqueza, atrofia, fasciculações	língua, palato, laringe, face, mandíbula	diafragma (insuficiência ventilatória), membros superiores, músculos extensores, flexores e rotadores do pescoço	abdômen, dorso	abdômen, membros inferiores
Sinais do NMS: hiperreflexia, clônus, espasticidade	síndrome pseudo-bulbar e disartria espástica, reflexo masseteriano policinético ou não esgotável com força de abertura grau 4 ou menos, reflexo do orbicular dos lábios não esgotável após 5 estímulos, reflexo nauseoso aumentado ou normal na presença de pontuação igual ou inferior a 3 no item “salivação” ou igual ou inferior a 2 no item “deglutição” da ALSFRS	hiperreflexia, clônus, sinal de Hoffman, espasticidade	ausência dos reflexos abdominais superficiais no abdômen superior	ausência dos reflexos abdominais superficiais no abdômen inferior, hiperreflexia, clônus, sinal de Babinski, espasticidade

Anexo 3 – AMBULATÓRIO DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR - Ficha Ambulatorial

Nome:		
Registro HSP:		
Data nascimento:		
Altura:	cm	
Data da 1ª consulta:		
Naturalidade:		
Procedência:	Rural	Urbana:
Profissão:		
	Ativo	aposentado
Estado civil:		
Telefone:		
Endereço:		
Antecedentes:		
Doenças concomitantes:		
Medicações em uso/data de início:		
Riluzole:	N S/início: / /	
Diagnóstico:	ELA esporádica	
	ELA familiar autossômica dominante/ teste genético: sim não	
	ELA familiar autossômica recessiva/ teste genético: sim não	
	ELA/ início apendicular	
	ELA/ início bulbar/paralisia bulbar progressiva	
	esclerose lateral primária	
	atrofia muscular progressiva esporádica	
	atrofia muscular espinhal 5q tipo 1	
	atrofia muscular espinhal 5q tipo 2	
	atrofia muscular espinhal 5q tipo 3	
	atrofias musculares espinhais não 5q	
	doença de Kennedy	
	outros:	

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

1/ Data da avaliação:	2/ Tempo de evolução: _____ meses	
3/ Forma de apresentação:	fasciculações	
	insuficiência respiratória	
	bulbar/ motoneurônio inferior	bulbar/ motoneurônio superior
	membros superior D E	motoneurônio inferior
		C5-C6 C7-C8-T1
		motoneurônio superior
	membros inferiores D E	motoneurônio inferior
		L2-L4 L5-S1
		motoneurônio superior
4/Cãibras:	sim	não
5/Dor:	sim	não
6/Força (MRC):	língua	
5: normal	extensores cervicais	
4: diminuída/vence parcialmente resistência	esternocleido d	esternocleido e
3: vence a gravidade mas não a resistência	deltóide d	deltóide e
2: desloca a articulação/ não vence gravidade	bíceps d	bíceps e
1: apenas traços de movimento	extensores punho d	extensores punho e
0: movimento ausente	extensores dedos d	extensores dedos e
	flexores punhodos d	flexores punho e
	flexores dedos d	flexores dedos e
	abdutor curto polegar d	abdutor curto polegar e
	abdutor dedo mínimo d	abdutor dedo mínimo e
	quadriceps d	quadriceps e
	dorsiflexores pé d	dorsiflexores pé e
	dorsiflexores dedos d	dorsiflexores dedos e
	flexores plantares d	flexores plantares e
	flexores dedos d	flexores dedos e
7/Reflexos: 0: ausente; +: dim; ++: normais; +++: vivo ++++ : policinético; ++++c : com clônus. Reflexos ++ ou +++ num músculo com força grau 3 ou menos são considerados como ++++. Reflexos ++++ num músculo com força grau 3 ou menos são considerados como ++++c	bicipital d	bicipital e
	braquirradial d	braquiorradial e
	tricipital d	tricipital e
	flexor dedos d	flexor dedos e
	patelar d	patelar e
	aquileu d	aquileu e
	cutâneo plantar d ↑ ↓ 0	cutâneo plantar e ↑ ↓ 0
8/ Escore de espasticidade: 0: hipotonia; 1: normal; 2: leve; 3: moderada, o segmento pode ser fletido/estendido com facilidade; 4: grave, grande resistência à flexão/extensão passiva; 5: limitante, membro em postura fixa	msd: proximal distal	mse: proximal distal
	mid: proximal distal	mie: proximal distal
9/Fasciculações: 0: ausente; +: após percussão ou contração; ++: espontâneas; +++: contínuas.	msd mse mid mie dorso língua	
10/Escala ALSFRS	fala : 4 3 2 1 0	salivação: 4 3 2 1 0
	deglutição: 4 3 2 1 0	escrita: 4 3 2 1 0
	alimentação: 4 3 2 1 0 (com dieta p.o.)	alimentação: 4 3 2 1 0 (com SNE/PEG)
	higiene/vestuário: 4 3 2 1 0	marcha: 4 3 2 1 0
	subir escadas: 4 3 2 1 0	respiração: 4 3 2 1 0
	Atitude no leito e manipulação da roupa de cama 4 3 2 1 0	
11/Escore "Minimental State"		
12/Exames complementares	ENMG: LCR: RM col cervical: TC ou RM crânio: Demais (se anormais):	

Anexo 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Estudo da Via Motora Córtico-Espinal pela Estimulação Magnética Transcraniana na Esclerose Lateral Amiotrófica

As seguintes informações serão fornecidas para o esclarecimento quanto a sua participação voluntária neste projeto de pesquisa. O estudo tem por objetivo esclarecer os mecanismos e melhorar o diagnóstico da esclerose lateral amiotrófica. Sua participação é voluntária e sua aceitação não influenciará no seu tratamento ambulatorial no Setor de Doenças Neuromusculares.

O estudo tem por objetivo aprimorar um teste diagnóstico conhecido como estimulação magnética. O teste consiste na estimulação da região motora do cérebro e ele é obtida através de um campo magnético desenvolvido por um aparelho próprio. O teste não desencadeia qualquer sensação de dor. Ele não é invasivo, ou seja, nenhum instrumento ou material biológico, será introduzido no seu corpo e os estímulos são aplicados sobre o couro cabeludo.

Esse teste diagnóstico está em uso na esclerose lateral amiotrófica há cerca de 10 anos e desde então centenas de pacientes foram examinados sem qualquer efeito nocivo.

Trata-se assim de um estudo experimental para testar a utilidade desse método de diagnóstico na esclerose lateral amiotrófica. É um meio de diagnóstico e não influi no tratamento e na evolução de sua doença.

Somente no fim do estudo poderemos concluir quanto a sua utilidade, mas as informações disponíveis na literatura médica mostram que o teste é útil em diagnosticar a esclerose lateral amiotrófica e diferenciá-la de doenças semelhantes.

A proposta é examiná-lo em três momentos diferentes, sendo o último daqui a 18 meses. A participação é voluntária e não envolve qualquer forma de benefício financeiro. Em qualquer momento do estudo V. poderá solicitar informações quanto ao seu desenvolvimento e a qualquer momento poderá decidir-se a não participar. Sua decisão não influenciará no seu acompanhamento médico no ambulatório do Setor de Doenças Neuromusculares. Em qualquer momento V. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de quaisquer dúvidas. O principal investigador é o Dr. Roger Gomes Reis, que atende no referido ambulatório, na Rua Pedro de Toledo 377, e que pode ser contatado nos telefones 11-5576-4362 e 11-5571-3324. Se V. tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que fica na Rua Botucatu, 572, 1º andar, cj. 14 e no telefone 5571-1062 e FAX: 5539 7162. As

informações coletadas durante o estudo são confidenciais e seu nome nunca será divulgado. Os dados obtidos poderão ser publicados posteriormente em revistas médicas, mas, repete-se, seu nome não será divulgado.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o projeto de pesquisa **“Estudo da Via Motora Córtico-Espinal pela Estimulação Magnética Transcraniana na Esclerose Lateral Amiotrófica”**.

Eu discuti com o **Dr. Roger G. Reis** sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Setor.

Paciente ou responsável legal

Data ____/____/____

Testemunha

Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou seu representante legal para participação neste estudo.

Responsável pelo estudo

Data ____/____/____

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amassian VE, Cadwell J, Cracco RQ, MacCabee PJ. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987;20:74-93.

Bajaj NP, Irving NG, Leigh PN, Miller CCJ. Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis and transgenic mice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:711-5.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.

Beal MF, Ferrant RJ, Browne SE. Increased 3-nitrotyrosine in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 42: 646-654.

Beckman JS, Carson M, Smith CD, et al. ALS, SOD and peroxynitrite (letter). *Nature* 1993; 364: 584.

Berardelli A, Inghilleri M, Formisano R, Arconero N. Stimulation of motor tracts in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;61:127-45.

Berardelli A, Inghilleri M, Cruçu G. Electrical and magnetic stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:389-96.

Beric A. Transcranial electrical and magnetic stimulation. In: *Advances in Neurology: Electrical and magnetic stimulation of the brain and spinal cord*. Devinsky O, Beric A, eds. New York: Raven Press; 1993. p 29-42.

Bouche P, Moulouguet A, Younes-Chennoufi AB, ET AL. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:38-44.

Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JMA, Webb PJ, Morley T, Asselman P, Marsden CD. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:251-7.

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induce current pulse, and stimulus intensities. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:132-6.

Briani C, Marconm, Dam M, Beghi E, et al. Motor neuron disease in Padua district of Italy: an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1996;15:173-9.

Brooks BR. World Federation Of Neurology Subcommittee on Neuromuscular Diseases. El Escorial criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994;129(suppl 2):96-107.

Brown WF, Ebers GC, Hudson AJ, et al. Motor-evoked responses in primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1992;15:626-9.

Bruijn LI, Houseweart MK, Kato S, et al. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science* 1998;281:1851-4.

Bruyn RP, Koelman JH, Troost D, de Jong JM. Amyotrophic lateral sclerosis arising from long standing primary lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:742-4.

Bucholz DW. Neurogenic dysphagia: what is the cause when the cause is not obvious? *Dysphagia* 1994;9:245-55.

Burke D, Hick R, Gandevia SC, Stephen J, Woodforth I. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 1993;470:383-93.

Cadwell J. Principles of magnetoelectric stimulation. In: *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Chokroverty S. Boston: Butterworth Publishers; 1989. p.13-32.

Cantello R, Giannelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after motor evoked potential. *Neurology* 1992;42:1951-9.

Caramia MD, Bernardi G, Zarola F, Rossini PM. Neurophysiological evaluation of the central nervous impulse propagation in patients with sensorimotor disturbances. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:16-25.

Caramia MD, Cicinelli P, Paradiso C, ET AL. Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:243-50.

Carriedo SG, et al. AMPA exposures induce mitochondrial Ca overload and ROS generation in spinal motor neurons in vivo. *J Neurosci* 2000;20:240-50.

Chari G, Shaw PJ, Sahgal A . Nonverbal visual attentio processe are impaired in motor neuron disease. *Neuropsychologia* 1996;34:377-85.

Chaudhuri KR, Crump S, AL-Sarraj S, et al. The validation of El escorial criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1995;129(suppl 2):11-2.

Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following trnscranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 1999;128:539-42.

Claus D, Murray NMF, Spitzer A, Flügel D. The influence of stimulus type on the magnetic excitation of nerve structures. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;75:341-9.

Conde F, Lund JS, Jacobowitz DM, Baimbridge KG. Local circuit neurons immunoreactive for calretinin, calbidin ou parvalbumin in monkey prefrontal cortex: distribution and morfology. *J Comp Neurol* 1994;341:95-116.

Cote F, Collard JF, Julien JP. Progressive neuronopathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene: a mouse model of ALS. *Cell* 1993;73:35-46.

- Datta AK, Farmer SF, Stephens J. Central nervous pathways underlying synchronization of human motor unit firing studied during voluntary contraction. *J Physiol* 1991;432:401-25.
- David AS, Gilhan RA. Neuropsychological studies in motor neuron disease. *Psychosomatics* 1986;27:441-5.
- Day BL, Dressler D, Maertens NA, et al. Electric and Magnetic stimulation of motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-73.
- Day BL, Rothwell JC, Thompsonpd. Electrical and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-73.
- Desiato MT, Caramia MD. Towards a neurophysiological marker of ALS as revealed by changes in cortical excitability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:1-7.
- Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:607-15.
- Di Lazzaro V, Oliviero A., Profice P, et al. Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electrical stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;51:120-6.
- Dvorak J, Herdmann J, Vohanka S. Motor evoked potentials by means of magnetic stimulation in disorders of the spine. *Methods in Clinical Neurophysiol* 1992;3:45-64.
- Edgley AS, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimuli of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol* 1990;425:301-20.
- Elliott JL, Snider WD. Parvalbumin is a marker of ALS-resistant motor neuron. *Neuroreport* 1995;6:449-52.
-

Eisen A, Krieger C. Pathogenic mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1993;20:286-96.

Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1993;20:11-6.

Eisen A, Shytbel W, Murphy K, Hoirch M. Cortical magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1990;13:146-51.

Eisen A, Shytbel W. AAEM minimonography no 35: Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1990;13:995-1011.

Ertekin C, Aydoglu I, Yüceyar N, Kiyoglu N, Uludag B. Pathophysiological mechanisms in oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000;123:125-40.

Eyer J, Cleveland DW, Wong PC, Peterson AC. Pathogenesis of two axonopathies does not require axonal neurofilaments. *Nature* 1998;391:584-7.

Figlewitz DA, Krizus A., Marinolli MG. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1994;3:1757-61.

Flament D, Goldsmith P, Buckley JC, Lemon RN. Task-dependence of responses in first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. *J Physiol* 1993;464:361-78.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.

Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:257-62.

Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 1982;32:107-26.

Garruto RM, Yanagihara R, Gasdujek DC. Cycad and amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia of Guam. *Lancet* 1979;2:1079.

Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 2000;23:336-43.

Gubbay SS, Kahana E, Zilber N et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a prospective clinical and neuropsychological study. *J Neurol* 1985;240:309-14.

Gunnarson LG, Dahlbom K, Strandman E. Motor neuron disease and dementia. *Acta Neurol Scand* 1991;84:429-33.

Haverkamp LJ, Appel V., Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. *Brain* 1995;118:707-19.

Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Response in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987;388:397-419.

Hess CW, Mills KR, Murray NMF, Schrifter TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987;22:744-52.

Hicks R, Burke D, Stephen J, Woodforth I. Corticospinal volleys evoked by electrical stimulation of human motor cortex after withdrawal of volatile anaesthetics. *J Physiol* 1992;456:393-404.

Honig LS, Chambliss DD, Carroll SL, Elliott JL. Glutamate transporter EAAT2 splice variants occur not only in ALS, but also in AD and controls. *Neurology* 2000;55:1082-8.

Hugon J, Lubeau M, Tabaraud F, Chazot F, Vallat Jm, Dumas M. Central motor conduction in motor neuron disease. *Ann Neurol* 1987;22:544-6.

Humphrey DR. Representation of movements and muscles within the primate precentral motor cortex. *Fed Proc* 1986;45:2687-99.

Ingram DA, Swash M. Central motor conduction is abnormal in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:159-66.

Jankowska E, Patel Y, Tanaka R. Projections of pyramidal cells to alpha motor neurones innervating hind-limb muscles in monkeys. *J Physiol* 1997;249:637-67.

Juergens SM, Kurland LT, Okasaki H, Mulder DW. Amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minesota from 19925 to 1977. *Neurology* 1980;30:463-70.

Kaufmann P, Pulmann SL, Chung C, et al. Objective tests for upper motor involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2004;62:1753-7.

Kernell D, Wu CP. Responses of pyramidal tract to stimulation of the babbon's motor cortex. *J Physiol* 1967;191:653-72.

Kimura J. multifocal motor neuropathy and conduction block. In: *Physiology of amyotrophic lateral sclerosis and related diseases*. Kimura J, Kaji R,. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. p 57-72.

Kristmundsdotir F, Mahon M, Froes MM, Cumming WJ. Histomorphometric and histopathological study of the human circopahryngeus muscle: in helth and motor neuron disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990;16:461-75.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.

Kuwabara S, Mizobuchi K, Ogawara K, Hattori T. Dissociated hnad muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detect by motor number estimates. *Muscle Nerve* 1999;22:870-3.

Lemon RN. Cortical control of the primate hand. *Exp Physiol* 1993;78:263-301.

Lin CL, et al. Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause of absent EAAT2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 1998;20:589-602.

Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ, Al-Chalabi A, Leigh PN. Exramotor involvement in ALS: PET studies with GABA_A ligand ¹¹C-flumazenil. *Brain* 2000;123:2289-96.

Martens DE Noordhut A, Pepin JL, Gerard P, Delwaide PJ. Facilitation of response to motor cortex stimulation: effects of isometric voluntary contraction. *Ann Neurol* 1992;32:365-70.

McGeer PL, Schwab C, McGeer EG, Haddock RL, Steele JC. Familial nature and continuous morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of Guam. *Neurology* 1997;49:400-9.

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in intact human subject. *Nature* 1980;285:227.

Mersiynova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, et al. A new variant of Charcot-Marie disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:37-46.

Mills KR, Nithi KN. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 1997;20:570-6.

Mills KR, Nithi KN. Corticomotor threshold to magnetic stimulation is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997;20:1137-41.

Mills KR, Nithi KN. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;159:82-7.

Mills KR. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2003;126(11):2558-66.

Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:17-21

Murray NMF. The clinical usefulness of magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:81-5.

Palmer E, Ashby P. Corticospinal projections to upper limb motor neurones in humans. *J Physiol* 1992;448:397-411.

Palmer SS, Fetz EE. Effects of single intracortical microstimuli in motor cortex on activity forearm motor units in behaving monkeys. *J Neurophysiol* 1985;54:1194-212.

Parry GJ. AAEM case report No. 30: multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:269-76.

Pascual-Leone A, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Hallett M. Non-invasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;93:42-8.

Patton HD, Amassian VE. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 2001;17:345-63.

Porter R, Lemon R. Corticospinal function and voluntary movement . Monographs of the Physiological Society. Oxford: Clarendon Press; 1993. pp 1-421.

Prout AJ, Eisen A. The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1994;17:217-23.

Ravenborg M, Blinkenberg M, Dahl K, Standardisation of facilitation potentials evoked by magnetic stimulation of the cortex. Results in healthy volunteers and in patients with multiple sclerosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991;81:195-201.

Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;364:362.

Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992;326:1464-8.

Rothstein JD. Excitotoxicity mechanisms in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Advances in Neurology: Pathogenesis and therapy of amyotrophic lateral sclerosis*. Serratrice G, Munsat T. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. pp 7-27.

Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Dick JPR, Marsden CD. Some experiences of the techniques for stimulation of the human cerebral cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991;76:159-200.

Salerno A, Georgescu M. Double magnetic stimulation of the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:133-9.

Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA, et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med* 1991;324:1381-4.

Shaw PJ. Excitatory amino acids receptors, excitotoxicity and human nervous system. *Curr opin Neurol Neurosurg* 1993;6:414-22.

Shaw PJ, Chinnery RM, Ince PG. Aspartate binding sites in the normal human spinal cord and changes in motor neuron diseases: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1994;655:195-201.

Shriefer TN, Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Central motor conduction in motor neuron disease using magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:431-7.

Spencer PS, Nunn PB, Hugon J. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to plant excitant neurotoxin. *Science* 1987;237:517-22.

Terro F, Yardin C, Esclaire F, Ayer C, Hugon J. Mild kainate toxicity produces selective motoneuron death with marked activation of Ca-permeable AMPA/kainate receptors. *Brain Res* 1998;809:319-24.

Tran PB, Miller R. Aggregates in neurodegenerative diseases: crowds and power. *TINS* 1999;22:194-6.

Triggs WJ, MacDonnell RAL, Cros D, Chiappa KH, Shahani B. Motor excitation and inhibition are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol* 1992;32:345-51.

Triggs WJ, Cros D, MacDonnell RAL, Chiappa KH, Fang J. Cortical and spinal excitability during cortical magnetic silent period in humans. *Brain Res* 1993;628:39-48.

Triggs WJ, Edgar MA. A 61-year-old man with increasing weakness and atrophy of all extremities. *N Engl J Med* 1995;333:1406-12.

Trojaborg W, Hays AP, van Den Berg L, Younger DS, Latov N. Motor conduction parameters in neuropathies associated with anti-MAG antibodies and other types of demyelinating and axonal neuropathies. *Muscle Nerve* 1995;18:730-5.

Trotti D, Rolfs A, Danbolt NC, Brown RH, Hediger MA. SOD1 mutants linked to amyotrophic lateral sclerosis selectively inactivate a glial glutamate transporter. *Nat Neurosci* 2000;2:848.

Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:251-6.

Vanselow BK, Keller BU. Calcium dynamics and buffering in oculomotor neurones from mouse that are particularly resistant during ALS-related motoneurone disease. *J Physiol* 2000;525:433-45.

Wilbourn AJ. The split hand syndrome. *Muscle Nerve* 2000;22:138-9.

Xu Z, Cork LC, Griffin JW, Cleveland DW. Increased expression of neurofilament subunit NF-L produces morphological alterations that resemble the pathology of motor neuron disease. *Cell* 1993;73:23-33.

Yokota T, Yoshino A, Inaba A, Saito Y. Double cortical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:596-600.

Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, et al. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 1998;511:181-90.

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative disorder of motor neuron systems. Definite cases according to El Escorial criteria of the World Federation of Neurology requires widespread and unequivocal clinical signs of both lower and upper motor neuron degeneration. There may be a time delay of months or even more before these fulfilled criteria are met. Motor evoked potential studies (MEP) by transcranial motor magnetic stimulation (TMS) are nowadays the most acceptable electrophysiological marker of upper motor neuron degeneration in ALS and other motor neuron disorders. We studied MEP parameters by TMS in twelve patients (nine male and three female, mean age 59 ± 14 years, disease duration 17 ± 13 months) with suspect or possible ALS and compared their results with a sex and aged matched group of 11 healthy controls. Alterations of at least one of the parameters occurred in all patients. Mean latency ($p=0,002$) and motor conduction time ($p=0,001$) were greater in patients with limb onset disease, but similar to controls and bulbar onset cases, which, however, showed increase mean MEP duration compared with controls ($p=0,001$). MEP with low amplitudes were seen in both limb ($p=0.02$) and bulbar ($p=0.06$) onset patients, but with less statistical significance than former alterations. Mean motor cortical treshold were showed important increased ($p\leq 0.001$). Mean cortical silent period duration was not different in patients with limb onset disease than controls, but lower in bulbar onset cases ($p=0.05$). Motor evoked potentials by TMS are thus a useful test for upper motor neuron degeneration in ALS and thus providing a tool for an accurate and early diagnosis.

key words: motor neuron disease, early diagnosis, motor evoked potential, transcranial magnetic stimulation.

APÊNDICE

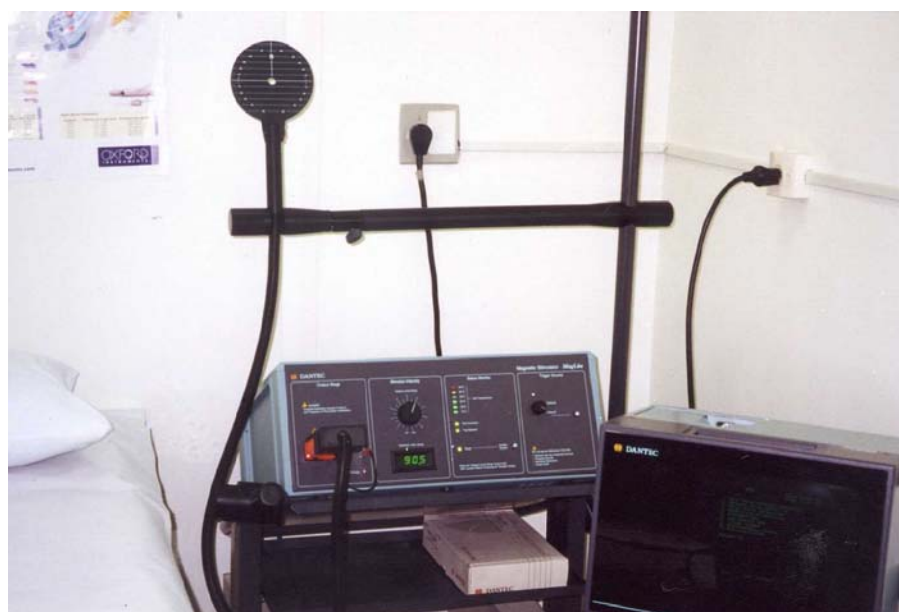


Figura 1 – Modelo do aparato de estimulação magnética utilizado

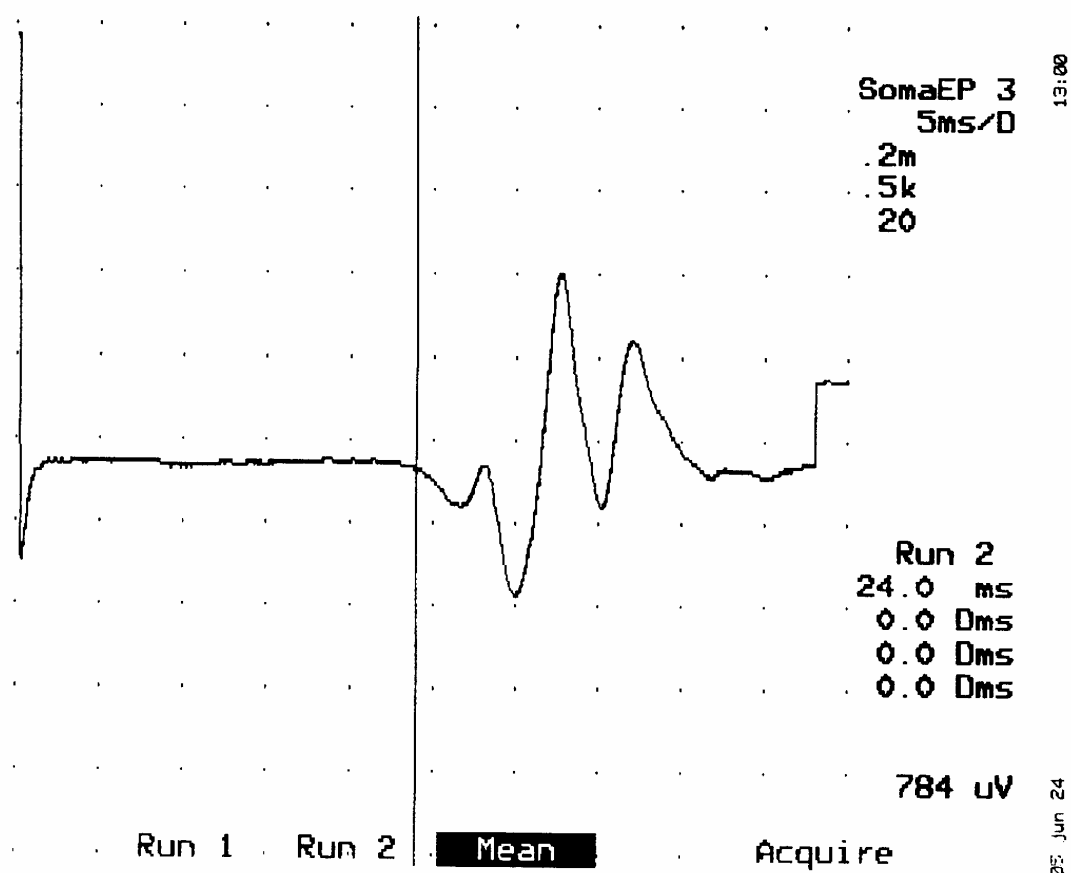


Figura 2 – PEM tenar de 18ms de duração do paciente 12, com atrofia muscular progressiva. O TCMC era normal.

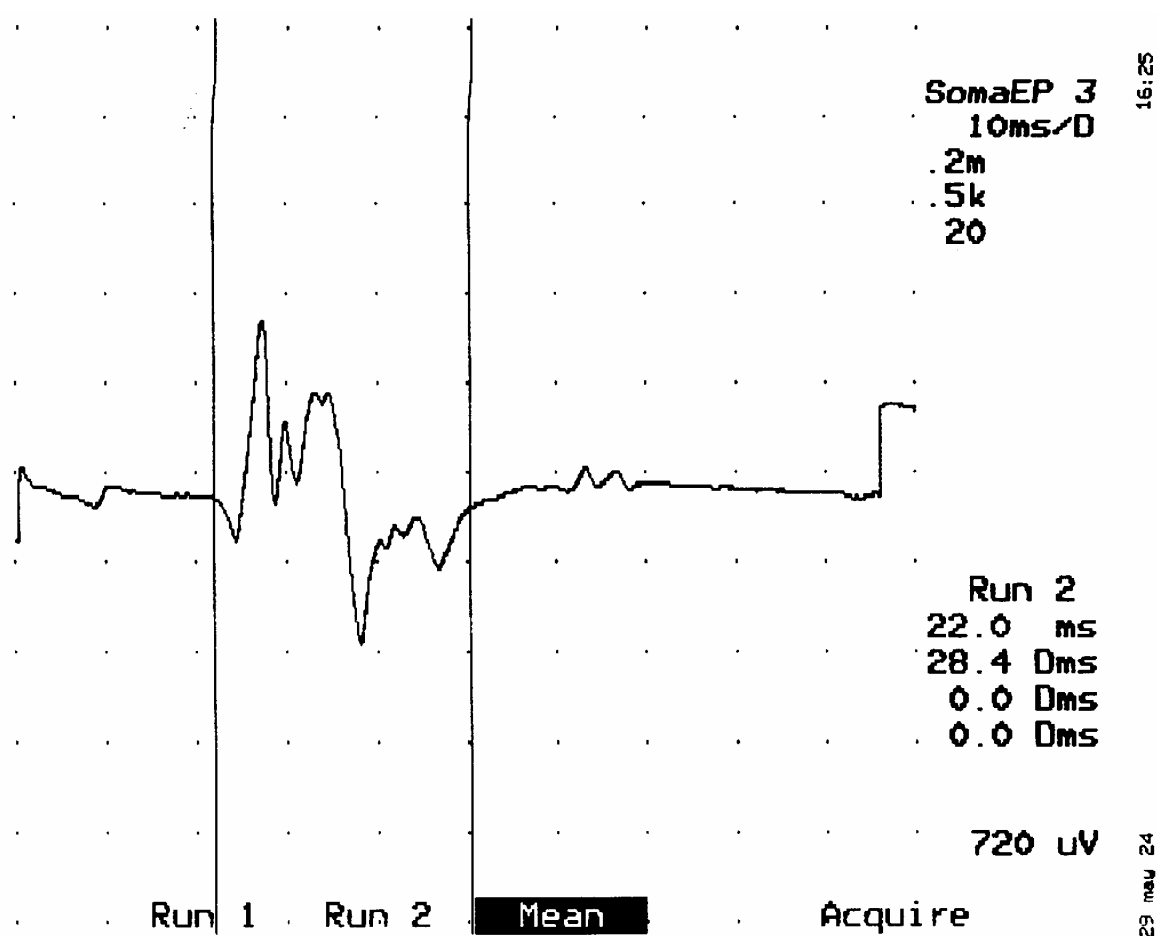


Figura 3 – PEM tenar do paciente 5 (paralisia bulbar progressiva, sem hiperreflexia). Notar a resposta polifásica e de duração aumentada. O TCMC era normal.

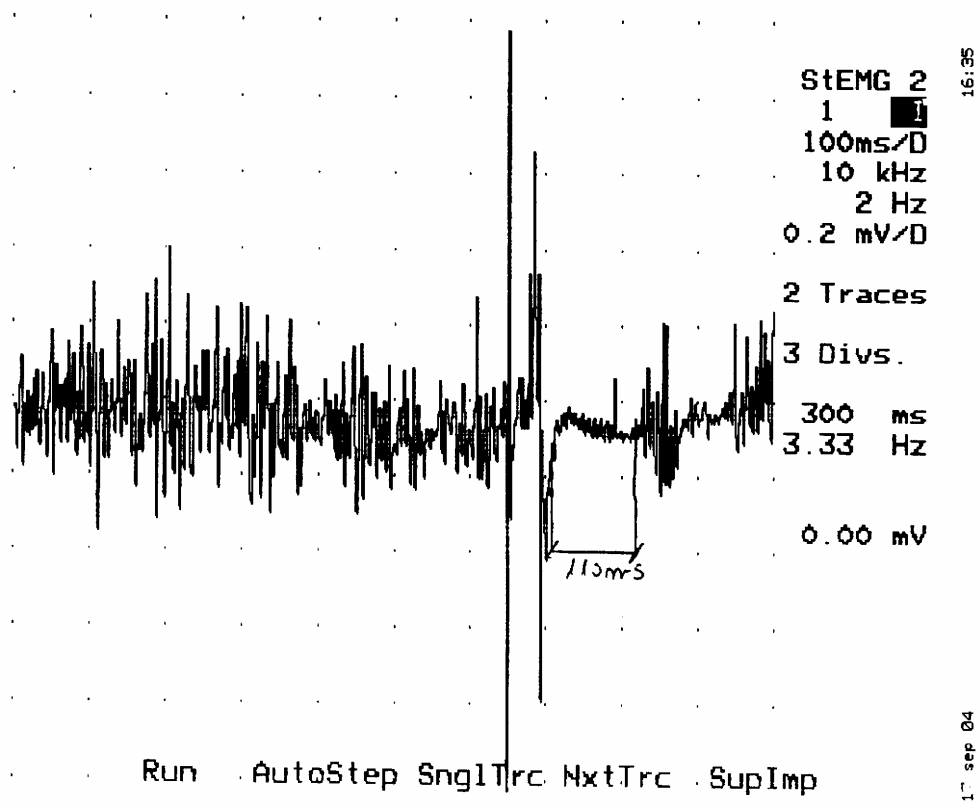
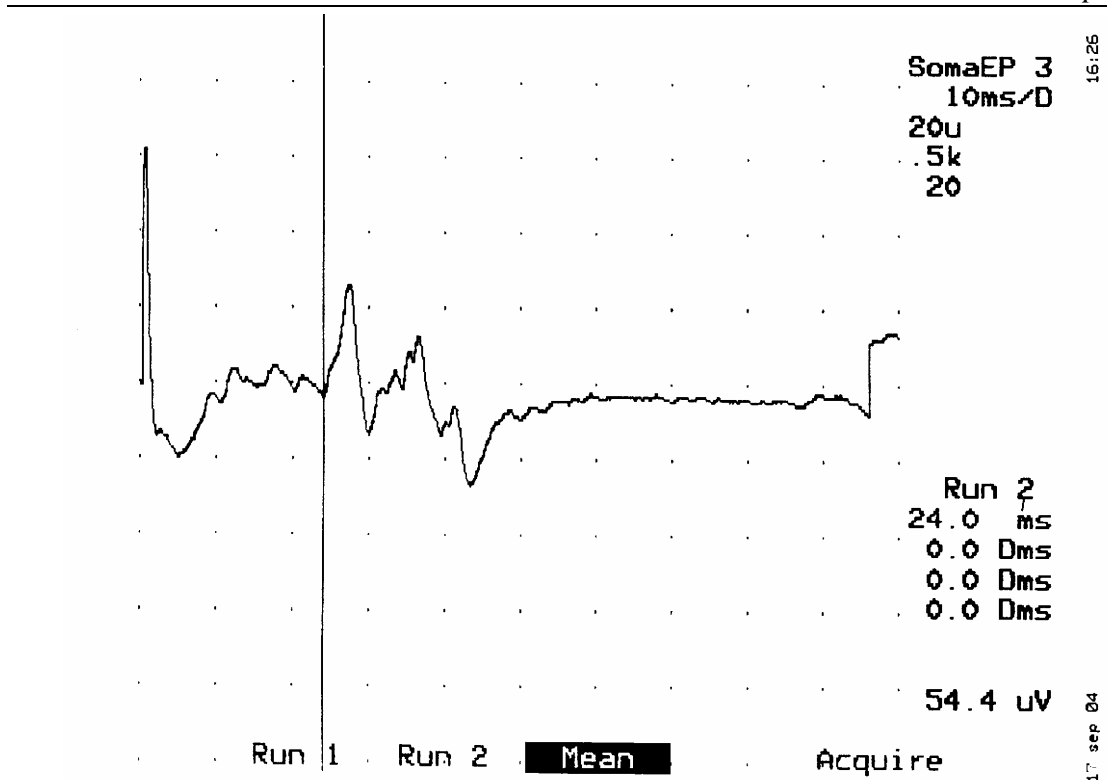


Figura 4 – PEM hipotenar do paciente 1. Notar a amplitude diminuída e a dispersão temporal da resposta. No mesmo paciente, o período inibitório estava diminuído.

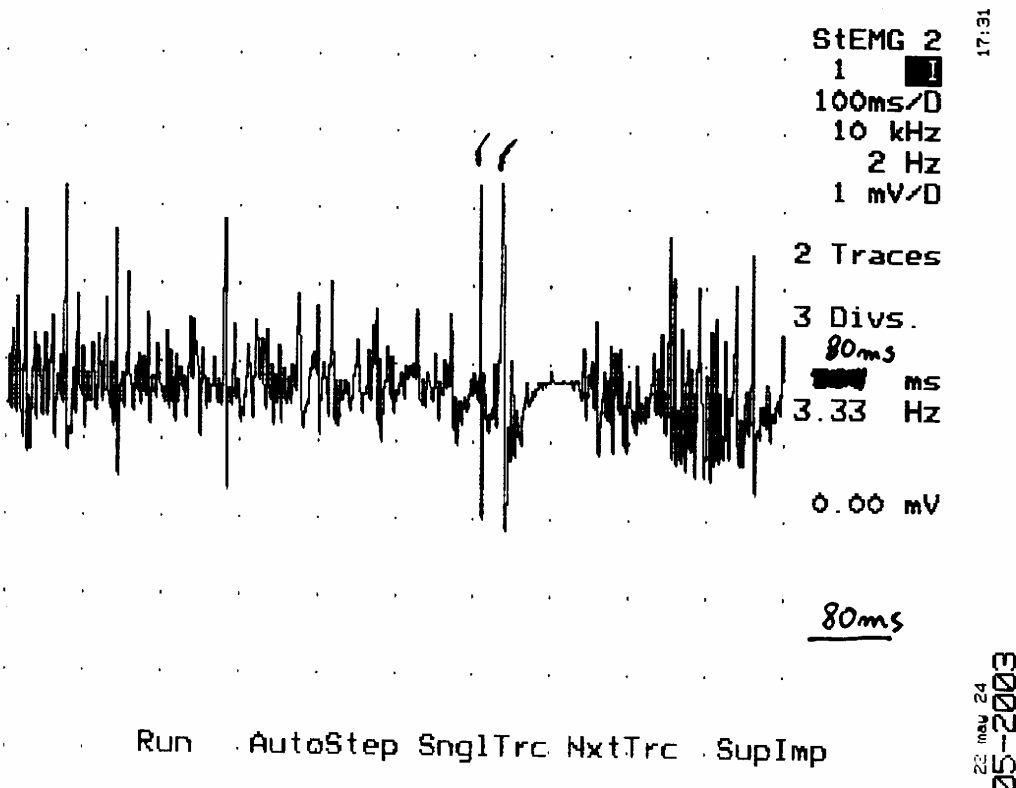
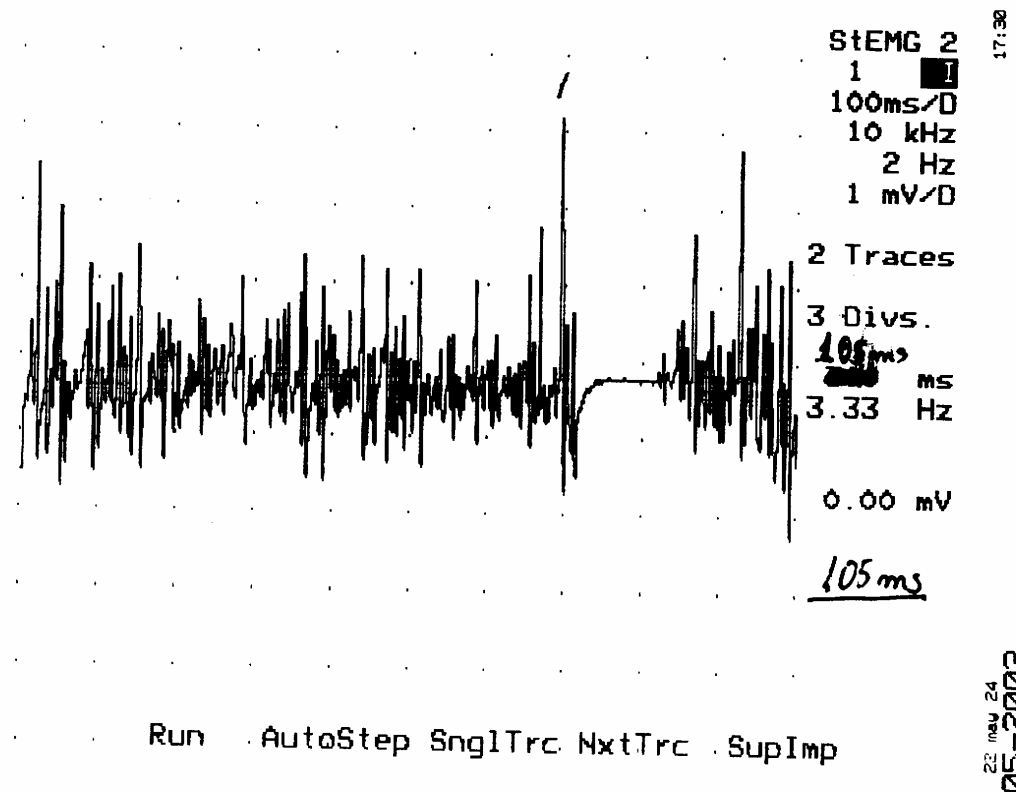


Figura 5 – Período inibitório encurtado (região tenar) no paciente 3, com paralisia bulbar progressiva e sem sinais clínicos de hiperreflexia ao exame clínico.