

**Roberto Dias Batista Pereira**

**HISTÓRICO DA ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DOS PACIENTES COM  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do título de Doutor  
em Ciências.

São Paulo

2016

**Roberto Dias Batista Pereira**

**HISTÓRICO DA ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DOS PACIENTES COM  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

**Orientador:**

Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira

**Coorientador:**

Prof. Dr. Abrahão Augusto Juvinião Quadros

São Paulo

2016

Pereira, Roberto Dias Batista

**Histórico da atividade física habitual dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica** / Roberto Dias Batista Pereira. -- São Paulo, 2016.  
xvi, 100f.

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

Título em inglês: History of habitual physical activity of patients with amyotrophic lateral sclerosis.

1. Esclerose Lateral Amiotrófica.
2. Paralisia Bulbar Progressiva.
3. Doença do Neurônio Motor.
4. Gasto Energético.
5. Atividade Física

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA**

**Chefe do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia**

Prof. Dr. Paulo Henrique Ferreira Bertolucci

**Coordenador do Curso de Pós Graduação em Neurologia/Neurocirurgia**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Célia Harumi Tengan

**Roberto Dias Batista Pereira**

**HISTÓRICO DA ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DOS PACIENTES COM  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira

Banca examinadora:

1. Prof. Dr. Antônio Carlos da Silva
2. Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helga Cristina Almeida da Silva
3. Prof. Dr. Marco Antônio Orsini Neves
4. Prof. Dr. Marcondes Cavalcante Franca Júnior

**Suplente**

1. Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Cristina Bauer Cunha
2. Prof. Dr. Abrahão Augusto Juvinião Quadros

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

## Dedicatória

à *Deus* pelo dom da vida...  
aos meus pais e familiares...  
à minha esposa *Olga Elena*...  
ao meu pequeno grande guerreiro *Nicolas*...  
aos pacientes e familiares que lutam contra a *ELA*...

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira, com quem aprendi inúmeras lições, muitas em relação à nossa atividade de pesquisa e tantas outras de vida. Ele me permitiu participar de um mundo vertiginoso de descobertas. Entusiasmo, inteligência, sabedoria, carisma, energia e dedicação são palavras curtas demais para descrevê-lo. Do aluno ao mestre, muito obrigado!!!

À UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, pela estrutura, tanto física como pessoal, que proporcionou à minha pessoa conhecimento e aprendizado, desde as especializações, mestrado e agora doutorado. Instituição esta que me moldou e capacitou para a vida profissional, dando-me vocação para beneficiar pacientes e alunos com os quais terei contato ao longo da minha carreira. Grato à UNIFESP que viabilizou condições para a obtenção de bolsa pela CAPES, especificamente para esta pesquisa.

À ABRELA - Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica, associação esta que vem por vários anos com muita dedicação e seriedade, mas sobretudo com muito amor, orientando e acolhendo todos os pacientes e famílias, no Brasil e no mundo, dando todo o apoio possível aos que tanto necessitam. Por vários anos estive, como voluntário, dirigindo e ajudando-a em sua missão: "Oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes com ELA...". Foram tantas pessoas e amigos que tive contato, que não me arriscarei em citar todos os nomes, com o perdão do ato, mas agradeço, de forma sucinta, a toda Diretoria e Presidência dos anos de 2004 a 2012, onde atuei como vice-presidente, diretor científico e membro do conselho deliberativo, e a todos os funcionários neste período até os dias atuais.

Ao Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da UNIFESP, por ter me dado tantas oportunidades e acolhimento fraternal nestes últimos 14 anos. Este setor é conhecido na UNIFESP, como sendo um local muito acolhedor e de possuir um clima pessoal excelente para se realizar trabalho e pesquisa. Nada tão surpreendente após conhecer seu idealizador e seu chefe. Grato pelo carinho de todos os amigos e funcionários que estão em atividade, e aos que já se afastaram do setor.

# Sumário

<b>Dedicatória</b> .....	<b>v</b>
<b>Agradecimento</b> .....	<b>vi</b>
<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>ix</b>
<b>Lista de Tabelas</b> .....	<b>xi</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>xv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>xvi</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1 Doenças Neuromusculares .....	1
1.2 Neuronopatia Motora.....	5
1.3 Doença do Neurônio Motor .....	5
1.3.1 Atrofia Muscular Progressiva (AMP).....	5
1.3.2 Esclerose Lateral Primária (ELP) .....	6
1.3.3 Paralisia Bulbar Progressiva (PBP).....	6
1.3.4 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).....	6
1.3.4.1 Diagnóstico.....	7
1.3.4.2 Epidemiologia .....	10
1.3.4.3 Diagnóstico diferencial .....	11
1.3.4.4 Etiologia.....	11
1.3.4.5 ELA esporádica .....	12
1.3.4.6 ELA familiar .....	13
1.3.4.7 Tratamento .....	15
1.3.4.8 Fatores de Risco - Teorias Atualmente em Estudo .....	16
1.4 Atividade Física e a ELA .....	20
1.4.1 ELA e Futebol.....	22
1.4.2 ELA e Futebol Americano.....	23
1.4.3 Encefalopatia Traumática Crônica (ETC).....	24
1.4.4 ELA e Maratona .....	25
1.4.5 ELA e Combatentes da 1ª Guerra do Golfo .....	26
1.4.6 ELA e Exercício Físico .....	26
1.5 Avaliação da Atividade Física.....	29
1.6 Avaliação da Atividade Física Habitual .....	32

1.7 Avaliação da Atividade Física Habitual via Internet.....	33
1.8 Avaliação da Atividade Física Habitual .....	32
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
2.1 Geral.....	35
2.2 Específicos .....	35
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODO .....</b>	<b>36</b>
3.1 Indivíduos.....	36
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão .....	37
3.3 Método .....	38
3.3.1 Questionário Virtual.....	38
3.3.2 Avaliação da Atividade Física Habitual.....	39
3.4 Análise de Dados .....	46
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
4.1 Principais Aspectos Sociodemográficos.....	50
4.2 Profissões (Ocupações) Realizadas ao Longo da Vida .....	53
4.3 Comparação Entre Grupos.....	60
4.3.1 Profissões ou Ocupações Realizadas .....	62
4.3.2 Características Antropométricas .....	63
4.3.3 Membro Dominante .....	63
4.3.4 Primeiro Sintoma.....	64
4.3.5 Aspecto Ocupacional (Profissional).....	65
4.3.6 Histórico da Atividade Física Habitual .....	66
4.3.7 Atividade Física Ocupacional (AFO).....	70
4.3.8 Exercício Físico no Lazer (EFL) .....	71
4.3.9 Atividade Física no Lazer e Locomoção (ALL) .....	72
4.4 Atividade Física Habitual - categorizado .....	73
4.5 Histórico da Atividade Física Habitual x Primeiro Sintoma .....	77
4.6 Correlações .....	78
4.7 Confiabilidade da Consistência Interna do Questionário.....	80
4.8 Eventos Marcantes.....	82
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>83</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>91</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>92</b>
ANEXOS	

## Lista de Figuras

Figura 1.	Esquema ilustrativo da via motora.....	2
Figura 2.	Características clínicas de acordo com os sítios de lesão.....	3
Figura 3.	Exames subsidiários e principais achados de acordo com os sítios de lesão.....	4
Figura 4.	Especificação dos cálculos dos valores das questões de atividades físicas ocupacionais ao longo da vida e da fórmula para o cálculo dos escores.....	42
Figura 5.	Especificação dos cálculos dos valores das questões de exercícios físicos e atividades físicas de lazer ao longo da vida e da fórmula para o cálculo dos escores.....	43
Figura 6.	Especificação dos cálculos dos valores obtidos nas respostas das questões de atividades físicas de locomoção ao longo da vida e da fórmula para o cálculo dos escores.....	45
Figura 7.	Representação esquemática da seleção dos participantes incluídos na pesquisa.....	49
Figura 8.	Local de nascimento da amostragem dos pacientes com DNM/ELA no Brasil. Ambulatório do setor de doenças neuromusculares da UNIFESP/EPM, 2013 a 2014.....	49
Figura 9.	Local de residência atual dos casos de DNM/ELA no Estado de São Paulo. Ambulatório do setor de doenças neuromusculares da UNIFESP/EPM, 2013 a 2014.....	50
Figura 10.	Distribuição étnica referida.....	52
Figura 11.	Profissões realizadas no período dos 10 aos 20 anos (Grupo DNM/ELA).....	53
Figura 12.	Profissões realizadas no período dos 10 aos 20 anos (Grupo Controle).....	54
Figura 13.	Profissões realizadas no período dos 21 aos 30 anos (Grupo DNM/ELA).....	55
Figura 14.	Profissões realizadas no período dos 21 aos 30 anos (Grupo GC).....	56

Figura 15.	Profissões realizadas no período dos últimos 2 anos APS (Grupo DNM/ELA).....	57
Figura 16.	Profissões realizadas no período dos últimos 12 meses (Grupo DNM/ELA).....	58
Figura 17.	Profissões realizadas no período dos últimos 12 meses (Grupo GC).....	59
Figura 18.	Distribuição da mediana dos escores da atividade física habitual (AFH), atividade física ocupacional (AFO), exercício físico no lazer (EFL) e atividade no lazer e locomoção (ALL) ao longo da vida por período.....	68
Figura 19.	Distribuição da mediana dos escores da AFH dos grupos, por período.....	69
Figura 20.	Distribuição da média dos escores da AFO ao longo da vida, por período.....	71
Figura 21.	Distribuição da média dos escores do EFL ao longo da vida, por período.....	72
Figura 22.	Distribuição da média da ALL ao longo da vida, por período.....	73
Figura 23.	Escore da atividade física habitual categorizado por período.....	75
Figura 24.	Escore da AFH categorizado dos grupos, por período.....	76

## Lista de Tabelas

Tabela 1.	Principais personalidades do esporte e militares com diagnóstico de ELA.....	21
Tabela 2.	Vantagens e limitações da avaliação do gasto energético.....	30
Tabela 3.	Classificação quanto ao nível de intensidade de exercício físico citados pelos pacientes.....	40
Tabela 4.	Classificação quanto ao nível de intensidade ocupacional citadas pelos pacientes.....	41
Tabela 5.	Classificação das correlações de acordo com o coeficiente de correlação (r).....	47
Tabela 6.	Características sociodemográficas dos participantes da pesquisa.....	51
Tabela 7.	Distribuição dos grupos pelo sexo.....	60
Tabela 8.	Distribuição dos pacientes quanto ao diagnóstico.....	60
Tabela 9.	Média, mínimo e máximo da idade nos eventos entre os grupos.....	61
Tabela 10.	Média do intervalo, em meses, das relações entre os eventos por grupo.....	61
Tabela 11.	Porcentagem das principais profissões (ocupações) realizadas pelos grupos por período.....	62
Tabela 12.	Valores médios e desvios-padrão das características antropométricas dos grupos envolvidos no estudo.....	63
Tabela 13.	Distribuição por grupo, segundo classificação do IMC.....	63
Tabela 14.	Classificação dos grupos envolvidos no estudo, mediante ao membro dominante.....	64
Tabela 15.	Local (região) dos primeiros sintomas relatados pelos pacientes com DNM/ELA.....	64
Tabela 16.	Local (região) dos primeiros sintomas relatados pelos pacientes por grupo.....	65
Tabela 17.	Características quanto a profissão (ocupação), por período, entre os grupos.....	66

Tabela 18.	Mediana e quartis dos escores da AFH e seus domínios da casuística geral, DNM/ELA.....	68
Tabela 19.	Comparação da atividade física habitual (AFH) entre os grupos, por período.....	69
Tabela 20.	Comparação da atividade física ocupacional (AFO) entre os grupos, por período.....	70
Tabela 21.	Comparação do exercício físico no lazer (EFL) entre os grupos, por período.....	71
Tabela 22.	Comparação da atividade física no lazer e locomoção (ALL) entre os grupos, por período.....	72
Tabela 23.	Escore da atividade física habitual categorizado da casuística geral, por período.....	74
Tabela 24.	Escore da AFH categorizado entre os grupos estudados, por período.....	76
Tabela 25.	Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo da amostragem geral.....	78
Tabela 26.	Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo do grupo ELA.....	78
Tabela 27.	Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo do grupo PBP.....	79
Tabela 28.	Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo do grupo FAMILIAR.....	80
Tabela 29.	Análise de consistência interna dos escores do QAFHB (Coeficiente Alpha de Cronbach).....	81
Tabela 30.	Caracterização dos eventos marcantes pela data de início, expressa em meses.....	82
Tabela 31.	Correlações de Spearman entre os eventos marcantes e variáveis do estudo.....	83

## Lista de Abreviaturas

12M	Últimos 12 Meses
2APS	Últimos 2 Anos Antes do Primeiro Sintoma
ADM	Água Duplamente Marcada
AFH	Atividade Física Habitual
AFO	Atividade Física Ocupacional
ALL	Atividade Física de Lazer e Locomoção
AMP	Atrofia Muscular Primária
ApoE	Apolipoproteína E
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BMAA	Beta-Metil-Amino-L-Alanina
CAG	Citosina, Adenina, Guanina
CI	Calorimetria Indireta
CK	Creatinoquinase
CNTF	Fator Neurotrófico Ciliar
DA	Doença de Alzheimer
DN	Doenças Neuromusculares
DNM	Doença do Neurônio Motor
EFL	Exercícios Físicos no Lazer
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ELP	Esclerose Lateral Primária
ENMG	Eletroneuromiografia
EMG	Eletromiografia
EPM	Escola Paulista de Medicina
ETC	Encefalopatia Traumática Crônica
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblasto
GC	Grupo Controle
GE	Gasto Energético
GEB	Gasto Energético Basal
GER	Gasto Energético de Repouso
GET	Gasto Energético Total
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IMC	Índice de Massa Corporal
MAPKS	Mitogen Activated Protein Kinase
MET	Equivalente Metabólico
MI	Membro Inferior
MID	Membro Inferior Direito
MIE	Membro Inferior Esquerdo
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores

MS	Membro Superior
MSD	Membro Superior Direito
MSE	Membro Superior Esquerdo
NIOSH	Instituto Nacional de Saúde e Segurança Ocupacional
NFL	National Football League
NMDA	N-Metil D-Aspartato
NMI	Neurônio Motor Inferior
NMS	Neurônio Motor Superior
NF	Neurofilamento
NT-3	Neurotrofina-3
NT- 4/5	Neurotrofina-4 e 5
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBP	Paralisia Bulbar Progressiva
QAFHB	Questionário de Atividade Física Habitual de Baecke
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido-Dismutase
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
VO2	Consumo de Oxigênio
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar o perfil histórico das atividades físicas habituais nos indivíduos com Doença Neurônio Motor / Esclerose Lateral Amiotrófica (DNM/ELA) e comparar com os indivíduos saudáveis. **Métodos:** Foram selecionados 202 indivíduos, sendo destes 71 com diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), 18 com Paralisia Bulbar Progressiva (PBP) e 8 com ELA Familiar (FAMILIAR), dos restantes 105 eram compostos por indivíduos saudáveis, formando o grupo controle. Os pacientes passaram por avaliação médica, fisioterapêutica e todos os participantes responderam ao questionário de atividade física habitual de Baecke, referente aos períodos dos 10 aos 20 anos, 21 aos 30 anos, dos últimos 12 meses; e relacionado à DNM/ELA dos últimos dois anos antes do primeiro sintoma. **Resultados:** Ao comparar os escores do questionário foi verificado que os pacientes com DNM/ELA, independente do tipo de evolução da doença, realizaram mais atividade física habitual (AFH) dos 10 aos 20 anos, especialmente a atividade física ocupacional (AFO), e AFO dos 21 aos 30 anos em comparação ao grupo controle. A AFO mais fortemente relacionada com o desenvolvimento da enfermidade foi o de Lavrador (30% dos pacientes), não importando o subtipo classificatório, no período dos 10 aos 20 anos de idade. Detecção mais precoce dos sintomas iniciais esteve mais relacionada com AFH mais intensa, entre 21 e 30 anos, nos pacientes com ELA Familiar, e AFO mais intensa nos dois últimos anos antes do aparecimento dos sintomas. Maior atividade física no lazer e locomoção (ALL), no período dos 10 aos 20 anos, especialmente homens, esteve relacionada com necessidade de utilização de cadeira de rodas mais tardiamente. A AFH mais intensa nos últimos 12 meses relacionou-se com necessidade mais precoce de uso de cadeira de rodas e de instalação de ventilação mecânica não invasiva e gastrostomia endoscópica percutânea. **Conclusões:** O histórico das atividades físicas habituais mais intensas nos pacientes com DNM / ELA, principalmente a AFO, apresenta uma relação direta com o desenvolvimento da enfermidade, com antecipação de necessidade de cuidados especiais.

## ABSTRACT

**Objective:** To identify the historical profile of habitual physical activity in people with Motor Neurone Disease / Amyotrophic Lateral Sclerosis (MND/ALS) and compared to healthy subjects. **Methods:** 202 subjects were selected, these 71 diagnosed with ALS, 18 with Paralysis Progressive Bulbar (PBP) and 8 with Family ELA (FAMILY), of the remaining 105 consisted of healthy individuals as a control group. The patients underwent medical evaluation, physiotherapy and all participants responded to the questionnaire on habitual physical activity Baecke, for periods from 10 to 20 years, 21 to 30 years, the last 12 months; and related will MND/ALS the last two years before the first symptom. **Results:** When comparing the scores of the questionnaire was shown that patients with MND/ALS, regardless of the type of disease evolution, performed more habitual physical activity (HPA) from 10 to 20 years, especially the occupational physical activity (OPA), and OPA from 21 to 30 years compared with the control group. The OPA more strongly related with the development of the disease was the Farmer (30% of patients), regardless of subtype classification, in the period from 10 to 20 years old. Earlier detection of initial symptoms was more related to HPA more intense, between 21 and 30 years, in patients with Family ALS, and OPA more intense in the last two years before the appearance of symptoms. Greater physical activity in leisure and locomotion (LLA) in the period from 10 to 20 years, especially men, was related to the need to use a wheelchair later. The HPA most intense the last 12 months was related to an earlier need to use wheelchair and installation of noninvasive mechanical ventilation and percutaneous endoscopic gastrostomy. **Conclusions:** The history of habitual physical activity most intense in patients with MND/ALS, especially OPA, has a direct bearing on the development of the disease, in anticipation of need for special care.

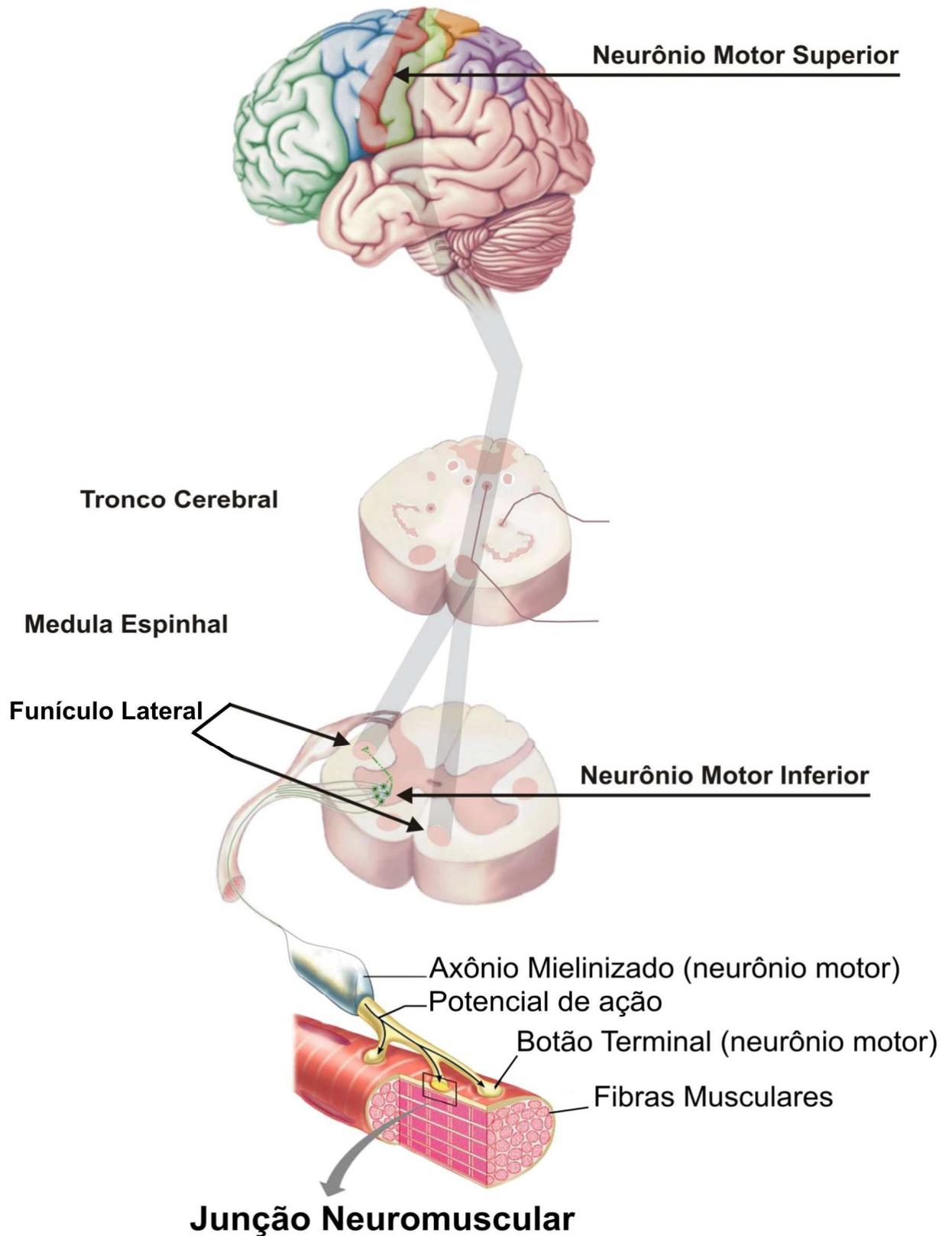
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Doenças Neuromusculares

As doenças neuromusculares (DN) representam um grande grupo de afecções que comprometem a unidade motora, ou seja, o corpo celular do neurônio inferior, o seu prolongamento, a junção neuromuscular ou o tecido muscular esquelético (Dubovitz, 1995).

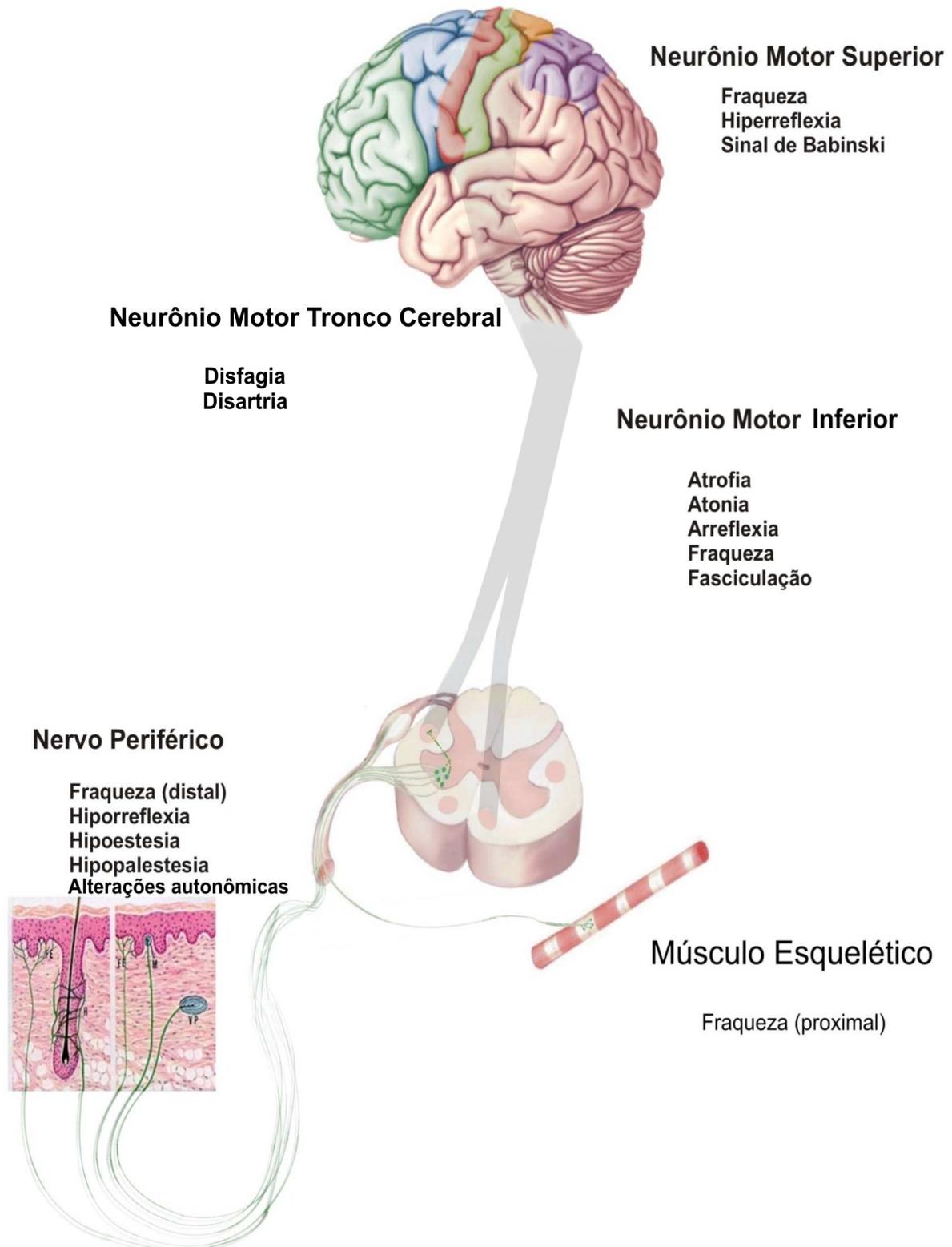
Para a classificação e diagnóstico das inúmeras doenças neuromusculares é útil seguir a rota anatômica do neurônio motor (Figura 1), possibilitando, assim, a identificação e o diagnóstico das principais doenças específicas em cada sítio topográfico primário, passo fundamental para adequada orientação terapêutica. Para a realização do diagnóstico, é fundamental a história detalhada do comprometimento neurológico, de dados familiares e epidemiológicos, além de exame físico adequado (Oliveira et al., 2007).

O comprometimento do neurônio motor superior (NMS) caracteriza-se por alteração motora contralateral ao sítio de lesão, acompanhado de sinais piramidais de liberação, incluindo-se sinal de Babinski. No caso de comprometimento do corpo celular do neurônio motor inferior (NMI) verifica-se atrofia, atonia, arreflexia, fraqueza muscular e fasciculação. O envolvimento do nervo periférico é caracterizado pela presença de alteração motora (paresia distal) e/ou sensitiva (superficial – diminuição da sensibilidade tátil, dolorosa e térmica; profunda – diminuição da sensibilidade vibratória). Quando isto acontece, os reflexos frequentemente estão diminuídos ou abolidos. O acometimento da junção neuromuscular manifesta-se com fadiga e com flutuação da fraqueza, que, em geral, pioram durante o decorrer do dia (Oliveira et al., 2007).



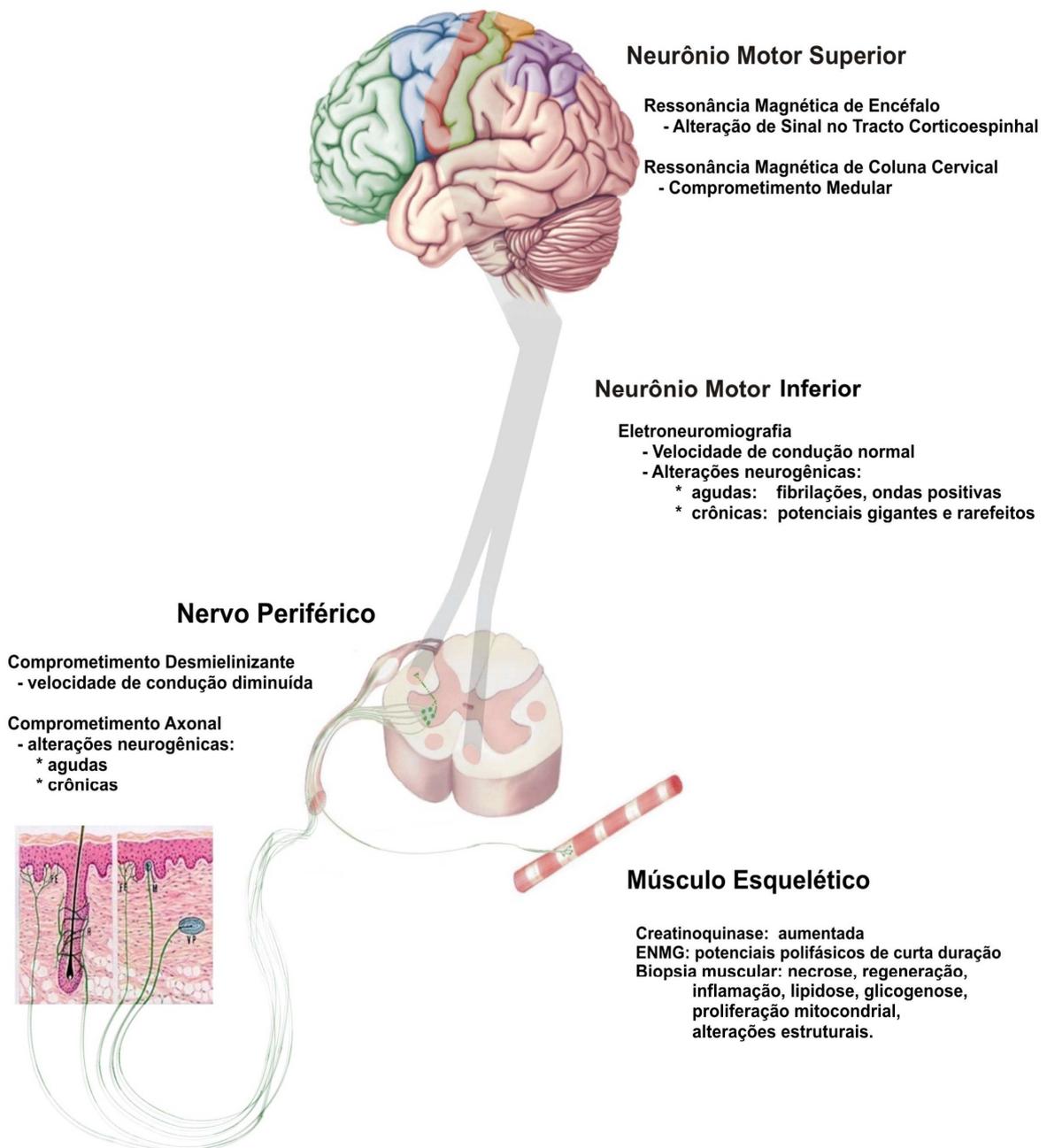
Fonte: Oliveira et al. (2007), modificado por Roberto Dias B. Pereira.  
Figura 1 - Esquema ilustrativo da via motora.

As doenças musculares apresentam-se, na maioria das vezes, com fraqueza muscular de predomínio proximal e alteração no padrão da marcha (Figura 2).



Fonte: Oliveira et al. (2007), modificado por Roberto Dias B. Pereira.  
Figura 2 – Características clínicas de acordo com os sítios de lesão.

Os principais exames laboratoriais úteis para o diagnóstico topográfico ou até etiológico para as DN são a dosagem sérica da enzima creatinoquinase (CK), a eletroneuromiografia (ENMG) e a biópsia muscular com estudo histoquímico e imunohistoquímico. A biópsia de nervo é reservada para situações especiais, mais para confirmação do diagnóstico do que propriamente para investigação etiológica. A Figura 3 ilustra os principais exames de acordo com o sítio topográfico (Oliveira et al., 2007).



Fonte: Oliveira et al. (2007), modificado por Roberto Dias B. Pereira.  
 Figura 3 - Exames subsidiários e principais achados de acordo com os sítios de lesão.

## **1.2 Neuronopatia Motora**

Neuronopatia motora caracteriza-se pelo envolvimento do corpo celular do neurônio motor inferior (NMI), acompanhado ou não de envolvimento do neurônio motor superior (NMS). As principais enfermidades são: poliomielite anterior aguda, atrofia muscular espinhal progressiva e a genericamente designada doença do neurônio motor (DNM) (Oliveira et al., 2007).

## **1.3 Doença do Neurônio Motor**

Diferentemente dos outros grupos patológicos, cujo entendimento e fisiopatologia já são bem conhecidos, o grupo denominado Doença do Neurônio Motor (DNM) ainda desafia a ciência e o pesquisador. DNM é um termo genérico frequentemente utilizado para incluir quatro principais síndromes clínicas: atrofia muscular progressiva (AMP), esclerose lateral primária (ELP), paralisia bulbar progressiva (PBP) e esclerose lateral amiotrófica (ELA). A classificação das DNM depende de vários critérios, incluindo síndrome clínica, alterações morfológicas, padrão de herança e achados eletrofisiológicos. O diagnóstico clínico é baseado nos sítios iniciais de comprometimento no sistema nervoso (NMS, neurônio motor no tronco cerebral e NMI). A doença resultante é caracterizada por sinais de degeneração do NMS (espasticidade, hiperreflexia) e/ou do NMI (fraqueza, atrofia e fasciculações) (Oliveira, Pereira, 2011).

### **1.3.1 Atrofia Muscular Progressiva (AMP)**

A AMP, doença pura do NMI e de causa ainda não identificada, é incomum, representando cerca de 5 a 20% dos casos de DNM. O principal diagnóstico diferencial deve ser feito com neuropatia motora pura. Os dois grupos de doenças são de difícil distinção sob critérios puramente clínicos ou eletroneuromiográficos. O diagnóstico de certeza é feito no pós-mortem por meio da demonstração da perda de células do corno anterior da medula (Oliveira, Pereira, 2011).

### **1.3.2 Esclerose Lateral Primária (ELP)**

A ELP é caracterizada por surto insidioso, de evolução lenta e sem sinais e sintomas de envolvimento de qualquer outra parte do sistema nervoso além dos tratos corticobulbar e corticospinal. Não há evidência, pelo menos nas etapas iniciais da doença, de comprometimento clínico ou eletroneuromiográfico do NMI. Clinicamente manifesta-se com tetraparesia espástica, reflexos profundos exaltados, sinal de Babinski bilateral, disartria espástica e labilidade emocional (quadro pseudobulbar) (Oliveira, Pereira, 2011).

### **1.3.3 Paralisia Bulbar Progressiva (PBP)**

A PBP é caracterizada por comprometimento predominante da musculatura de inervação bulbar, com ou sem envolvimento do NMS. Disartria e disfagia são os sintomas predominantes, seguidos de fraqueza, atrofia e fasciculações da língua. Envolvimento moderado da musculatura do pescoço pode ser encontrado, além da presença de sinais de comprometimento do NMS ou labilidade emocional (Oliveira, Pereira, 2011).

### **1.3.4 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)**

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma desordem neurodegenerativa devastadora que resulta na morte seletiva dos neurônios motores do sistema nervoso central. Esta degeneração progressiva dos neurônios motores leva à morte do paciente em média de três a cinco anos após o início da doença (Oliveira, Pereira, 2009).

A ELA, é conhecida nos Estados Unidos como doença de Lou Gehrig, e caracterizada por paralisia progressiva marcada por sinais de comprometimento do NMS (clônus e sinal de Babinski) e do NMI (atrofia, fasciculações). É a forma mais comum de DNM e, costuma ser o termo utilizado indistintamente para as outras formas de DNM. O diagnóstico deve ser suspeitado quando há envolvimento clínico e eletroneuromiográfico do NMI, alterações eletroneuromiográficas do tipo neurogênicas em músculos clinicamente normais, sinais de envolvimento do NMS e

progressão da doença. No quadro clínico, não se enquadram comprometimento sensitivo, autonômico e visual, bem como síndrome de Parkinson. O diagnóstico é apoiado por presença de fasciculação em uma ou mais regiões e velocidade de condução normal e sem bloqueio de condução no eletroneuromiograma (ENMG) (Oliveira, Pereira, 2014).

Em geral, as funções autonômicas permanecem intactas, incluindo função cardíaca, digestão, micção, defecação, manutenção de pressão sanguínea e temperatura. Os sentidos, incluindo-se tato, audição, visão, gustação e olfato, permanecem intactos. A percepção à dor também permanece normal, bem como a função sexual normal. Controle fecal e urinário frequentemente permanecem intactos, mesmo em estados avançados da doença, embora possa ocorrer constipação devido à fraqueza da musculatura da parede abdominal e à imobilidade nos estágios mais tardios da doença. A movimentação ocular extrínseca frequentemente permanece inalterada (Oliveira, Pereira, 2011).

#### **1.3.4.1 Diagnóstico**

Os critérios diagnósticos para DNM/ELA são aqueles estabelecidos pelo El Escorial World Federation of Neurology (Brooks, 1994), apoiados, basicamente, nas seguintes premissas:

- presença de:
  - envolvimento clínico, eletroneuromiográfico ou anatomopatológico do NMI;
  - alterações do tipo neurogênicas no ENMG, em músculos clinicamente normais;
  - sinais de envolvimento do neurônio motor superior;
  - progressão da doença.
- ausência de:
  - comprometimento sensitivo;
  - comprometimento autonômico;
  - comprometimento visual;
  - síndrome de Parkinson;
  - alterações em exames de neuroimagem e de outras doenças que poderiam explicar os achados neurogênicos na ENMG.
- apoiado por:

- fasciculação em uma ou mais regiões;
- ENMG com alterações neurogênicas, velocidade de condução normal e sem bloqueio de condução.

Passos essenciais para a realização do diagnóstico:

1. História e exame físico: certificar-se de que os achados clínicos são indicativos do diagnóstico de DNM/ELA.
2. Exame eletroneuromiográfico: confirmar a presença de comprometimento do NMI em regiões clinicamente comprometidas. Identificar envolvimento de NMI em regiões clinicamente não comprometidas, aparentemente. Excluir outras doenças.
3. Neuroimagem: excluir outras doenças que poderiam mimetizar DNM/ELA.
4. Exames laboratoriais clínicos: excluir outras doenças "ELA-like" (ELA-parecida).

Até o momento, não há um exame que seja um marcador definitivo de ELA. Todavia, vários exames foram apresentados com bom potencial para marcador diagnóstico ou de acompanhamento da doença, permitindo, ainda, distinguir comprometimento predominante do NMS ou do NMI (Oliveira, Pereira, 2011):

- ressonância magnética (RM) com técnica MTC/SET1: útil para a demonstração de envolvimento do trato cortical, especialmente quando os pacientes apresentam comprometimento de NMS;
- RM com espectroscopia: a diminuição da relação NAA / Cr é indicativa de comprometimento do NMS;
- teste eletrofisiológico com contagem de unidades motoras (MUNE – motor unit number estimation): útil para o acompanhamento de pacientes com ELA, com envolvimento do NMI. Esse teste tem sido recomendado para a realização de ensaios clínicos medicamentosos.

Mesmo com o potencial desses exames, um tempo importante é perdido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de ELA. Muitos pacientes são diagnosticados apenas em estágios avançados da doença. Em muitos casos, os médicos se mantêm relutantes em confirmar o diagnóstico de ELA devido à limitação terapêutica. A média entre os primeiros sintomas e o diagnóstico persiste ao redor de 12 meses (Oliveira, Pereira, 2011).

Os critérios diagnósticos desenvolvidos com base no El Escorial/Airlie House, considerando-se ELA possível, provável ou definitiva, são importantes para a realização de ensaios clínicos. Mesmo com esses critérios, o diagnóstico errôneo não é infrequente, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes que recebem diagnósticos inapropriados (Traynor et al., 2000).

Como não existe um teste diagnóstico específico, às vezes é muito difícil distinguir ELA de outras situações clínicas (Oliveira, Pereira, 2011).

Apesar do grande esforço da comunidade médica para categorizar e definir melhor essa moléstia, a ELA afeta cada indivíduo de forma diferente. Progride mais rapidamente em alguns pacientes que em outros; alguns apresentam comprometimento generalizado, enquanto outros apresentam envolvimento mais localizado, vindo a falecer antes de desenvolverem todos os sinais e sintomas da doença (Oliveira, Pereira, 2011).

A média de sobrevivência após o início dos sintomas é de 3 a 5 anos. Na PBP, a sobrevivência é menor, variando de 6 meses a 3 anos. Há, por outro lado, pessoas que vivem mais do que 10 anos com a doença. Destaca-se a longevidade de Stephen Hawking, que a despeito de um prognóstico reservado dado em 1964, quando tinha 21 anos de idade, continua vivo e produtivo, mesmo com todas as limitações causadas pela doença (Oliveira, Pereira, 2014).

Alguns fatores conhecidos são associados a maior sobrevida como início dos sintomas nos membros, idade mais jovem, melhor função motora, melhor capacidade respiratória, peso corporal estável e maior intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (Gordon et al., 2012).

### 1.3.4.2 Epidemiologia

Embora a ELA seja considerada uma doença de incidência rara, afetando cerca de 2 a 3 casos para cada 100.000 pessoas/ano, a enfermidade apresenta um grande impacto pessoal e socioeconômico (Logroscino et al., 2010; Marin et al., 2009; Ragonese et al., 2009; Ragonese et al., 2004; Sorenson et al., 2002)

A ELA sempre foi conhecida como uma doença “rara”, entretanto, mundialmente chama a atenção pelo número crescente de novos casos, mesmo isolados. Sendo assim, estima-se que a incidência mundial esteja em um crescente como um todo (Pereira, 2006).

Num estudo epidemiológico de revisão sistemática (Chió et al., 2013) verificou-se que a incidência de ELA para a região da Europa pode variar entre 0,5 a 3,6/100.000 pessoas, avaliando 37 estudos em diferentes países, resultando numa média de 2,08/100.000, correspondendo a um estimado número de 15.355 casos. Para a América no Norte, que inclui Estados Unidos e Canadá, apresentou incidência de 1,7 e 1,8/100.000 em dois estudos nos EUA e 2,2/100.000 no Canadá, média de 1,9/100.000 pessoas. Nos países da Ásia e do Pacífico, seis estudos em 5 países, mostraram incidência entre 0,3 a 3,3/100.000, média de 1,4/100.000 pessoas. Na América do Sul apresentou estudo de incidência no Uruguai, com 1,4/100.000 pessoas.

No Brasil, um estudo realizado em âmbito nacional observou que, as características epidemiológicas da doença são semelhantes àquelas descritas em estudos internacionais (Dietrich-Neto et al., 2000). Em estudos nacionais foram observadas taxas de mortalidade de 0,9/100.000 no Rio de Janeiro e entre 0,44 e 0,76/100.000 em São Paulo, abaixo das taxas encontradas em estudos conduzidos em outros países (Matos et al., 2011).

Uma pequena região do Pacífico Ocidental, na Ilha de Guam, a maior das Ilhas Marianas, onde a população dos Chamorros tem prevalência 50 a 100 vezes maior em comparação ao restante mundo (Kurland, Mulder, 1954).

Aparentemente, a frequência tem aumentado uniformemente e não parece relacionar-se com a maior habilidade dos médicos para reconhecerem a doença (Oliveira, Pereira, 2014).

Sob uma forma geral, em estudos com ELA, verifica-se que o sexo masculino é mais comprometido que o feminino na proporção de 2:1 (Blasco et al., 2012), sendo a etnia branca mais afetada que a negra (Armon et al., 1991).

A média de idade do início dos primeiros sintomas está entre a quinta e sexta década de vida. Duas pesquisas nacionais apontaram 52 anos (Dietrich-Neto et al., 2000) e 54 anos (Werneck et al., 2007), sendo estas menor no Brasil do que na América do Norte acima de 65 anos, e na Europa de 59 a 65 anos (Costa et al., 2000; Palermo, 2009).

A sobrevivência, em média, dos pacientes é de 3 a 5 anos, quando há o envolvimento bulbar, a expectativa de vida diminui (de 6 meses a 3 anos) (Voltarelli, 2004).

Contudo, há pacientes que convivem com a doença por mais de 10 anos, um exemplo é o cientista físico Stephen Hawking, que foi diagnosticado aos 21 anos de idade e ainda hoje permanece vivo e consegue trabalhar, apesar das limitações físicas da doença.

#### **1.3.4.3 Diagnóstico diferencial**

Há um número de condições neurológicas que, algumas vezes, podem mimetizar a apresentação clínica da ELA e que devem ser reconhecidas por meio de exame e investigação clínica apropriados. Entre os principais diagnósticos diferenciais, destaca-se a neuropatia motora pura com autoanticorpos (anticorpos antigangliosídeos), que assume uma grande importância por poder apresentar resposta clínica favorável após a administração de imunossupressor (ciclofosfamida) ou imunoglobulina hiperimune por via endovenosa (Oliveira, Pereira, 2011).

#### **1.3.4.4 Etiologia**

A causa para a ELA não é totalmente esclarecida. Os trabalhos epidemiológicos e os experimentos com modelos animais, sobretudo, têm permitido concluir que a doença está relacionada à presença de algum fator genético e que sua expressão clínica estaria relacionada à exposição desse indivíduo, geneticamente marcado, a algum fator (ou fatores) que funcionaria como "gatilho" para o desencadeamento do processo de degeneração do motoneurônio. Dentre os

"gatilhos", destacam-se processo inflamatório, exposição a agentes tóxicos (endógenos - do próprio indivíduo; ou exógenos - produtos do meio ambiente) e atividade física (Oliveira, Pereira, 2014).

Entre as etiologias sugeridas, a principal é a excitotoxicidade pelo neurotransmissor glutamato. Mas também há evidências sugerindo participação da morte celular programada (apoptose), do acúmulo de neurofilamentos, da deficiência de fatores neurotróficos, de alterações da imunidade, de traumas físicos, de infecções virais persistentes (Poliovírus, Enterovírus, Retrovírus murino), do processo de envelhecimento com deficiência relativa de vitamina E, e até mesmo de fatores ambientais químicos (como contato com inseticidas na lavoura) e físicos (radiações resultantes de explosões nucleares) (Silva, 2006).

Após a descoberta da íntima relação entre o processo de morte neuronal e ação do glutamato (processo de excitotoxicidade), especulou-se que os Chamorros na Ilha de Guam poderiam estar expostos a algum agente neurotóxico, (Garruto et al., 1980) o que foi confirmado em pesquisas mais recentes (Bradley e Mash, 2009).

Eles têm o hábito de ingerir um morcego típico da região, com face semelhante a uma raposa (*flying fox*), o qual, por sua vez, se alimenta das sementes de árvores cicadáceas (semelhantes a palmeiras). Nessas sementes, encontram-se, em simbiose, cianobactérias produtoras de beta-metil-amino-L-alanina (BMAA), um potente aminoácido excitotóxico. Assim, ao se alimentarem do morcego, os Chamorros ingerem grandes quantidades de BMAA (Oliveira, Pereira, 2014).

#### **1.3.4.5 ELA esporádica**

A forma esporádica é a forma mais comum dessa doença, contabilizando cerca de 90% de todos os casos (Oliveira, Pereira, 2014).

São desconhecidas as causas para a ELA. Conclusivamente, nenhum fator isolado está fortemente associado à ELA. Quando extrapolado para o geral dos pacientes com a doença, a proporção de casos que poderiam ser atribuídos a qualquer um destes fatores é muito pequeno. Há indícios de que, na verdade, não seja uma doença, mas uma síndrome decorrente de uma variedade de diversos insultos no sistema nervoso central (SNC), levando a uma idêntica ou quase idêntica via final patogênica comum, onde uma lesão inicial desencadeia cascatas de eventos autossustentáveis capazes de levar à morte seletiva de populações

neurônios suscetíveis. A disseminação e a amplificação da lesão inicial ocorrem quando a morte de um motoneurônio libera grandes quantidades de óxido nítrico (NO), radicais livres, glutamato, cálcio e metais livres, lesivos às células vizinhas. A seletividade da lesão, exclusiva do neurônio motor na ELA/DNM, é explicada pelas características singulares dessa célula, como o grande tamanho do pericário, a riqueza em dendritos e axônios, a grande extensão dos axônios, a importância do citoesqueleto, a presença de receptores que permitem a entrada seletiva de cálcio, a presença de receptores para androgênios, a expressão intracelular de colina acetiltransferase, a baixa concentração de proteínas tamponadoras de cálcio e a baixa afinidade dos receptores para os fatores de crescimento neuronal (Oliveira, Pereira, 2011).

#### **1.3.4.6 ELA familiar**

Cerca de 5 a 10% de todos os casos de ELA pertencem a este tipo (Mandrioli et al., 2003).

Apesar de assemelhar-se à ELA esporádica, essa forma tem causa genética. A média da idade de início é 10 a 15 anos mais precoce que para a ELA esporádica, podendo, ainda, ter um início juvenil ou em adulto jovem (Guégan, Przedborski, 2003).

Até o momento 25 genes foram descritas como sendo responsáveis pelo aparecimento da ELA familiar, todavia, citaremos apenas as doze bem mais descritas (Marangi, Traynor, 2015):

- ELA1 (cromossomo 21q, gene SOD1);
- ELA2 (cromossomo 2q, gene ALS2);
- ELA3 (cromossomo 18q, gene ?);
- ELA4 (cromossomo 9q, gene SETX);
- ELA5 (cromossomo 15q, gene ?);
- ELA6 (cromossomo 16q, gene FUS/TLS);
- ELA7 (cromossomo 20p, gene ?);
- ELA8 (cromossomo 20q, gene VAPB);
- ELA9 (cromossomo 14q, gene ANG);
- ELA10 (cromossomo 1p, gene TARDBP);
- ELA11 (cromossomo 6q, gene FIG4);
- ELA12 (cromossomo 10p, gene OPTN);

Muitas hipóteses atualmente aceitas para explicar a fisiopatogenia da ELA foram propostas a partir de estudos com animais expressando diferentes mutações da SOD1. Elas incluem: dano oxidativo, acúmulo de agregados celulares, disfunção mitocondrial, falhas no transporte axonal, deficiência de fatores tróficos, inflamação, efeitos da astróglia e excitotoxicidade promovida por glutamato (Bruijn et al., 2004; Bento-Abreu et al., 2010).

Aproximadamente 20% dos pacientes com a forma adulta da ELA familiar sofrem de uma mutação no gene da enzima de cobre/zinco superóxido-desmutase (SOD1), no cromossomo 21. Acredita-se que a diminuição da atividade da SOD leva ao acúmulo do íon superóxido, formando radicais livres. O acúmulo de radicais livres é altamente lesivo para a célula, pois provoca peroxidação das membranas e modificação de proteínas, culminando com a morte do neurônio motor (Marangi, Traynor, 2015).

Já foram catalogadas mais de 100 mutações na SOD1, praticamente todas herdadas de uma forma de herança autossômica dominante (Pasinelli, Bowman 2006).

Destaca-se também a ELA Tipo 8, mapeada em 20q13 e identificada inicialmente em sete famílias brasileiras com ascendência portuguesa, que apresentavam três formas clínicas distintas: uma forma típica de ELA, uma forma atípica de ELA com progressão lenta e uma forma tardia de Atrofia Muscular Progressiva (AMP). Todas elas são causadas pela mesma mutação no gene VAPB, que leva à troca de uma Prolina por uma Serina na posição 56 (P56S) da proteína de mesmo nome (Nishimura et al., 2004).

As famílias brasileiras apresentam um haplótipo comum em torno do VAPB, sugerindo um ancestral comum (efeito fundador). Este é calculado em torno de 500 anos atrás, concomitante com a colonização portuguesa em nosso país. Até o momento, foram encontradas 14 famílias apresentando ELA8, com mais de 100 pacientes confirmados, após avaliação genética. Contudo, essa mutação não está mais restrita ao Brasil e aos pacientes Luso-descendentes. A mesma mutação no gene VAPB foi encontrada na Alemanha e Nipo-descendentes (Mitne-Neto, 2011).

### 1.3.4.7 Tratamento

Atualmente, não há cura para a ELA. Os mais variados tratamentos já foram tentados, incluindo-se antioxidantes, bloqueadores do canal de cálcio, agentes antivirais, inibidores da excitotoxicidade, plasmaférese e imunossupressores, mas não houve mudança significativa na história natural da doença (Gordon, 2013).

A média de sobrevivência após o início dos sintomas é de 3 a 5 anos. Na forma com envolvimento bulbar (PBP), a sobrevivência é menor, variando de 6 meses a 3 anos. Há, por outro lado, pessoas que vivem mais de 10 anos com a doença. Os ensaios clínicos têm sido centrados nos tratamentos que possam ter um impacto positivo na evolução da enfermidade, aumentando a expectativa de vida e o retardo da evolução da doença. Considerando-se as diferentes facetas envolvidas na etiopatogênese da ELA, muitas drogas têm sido testadas, em diferentes fases de experimentos, como riluzole, memantina e tamoxifeno (Rooney et al., 2015).

O riluzol, droga inibidora da excitotoxicidade induzida pelo glutamato, utilizado na dosagem de 50 mg a cada 12 horas, prolongando a vida de 3 a 6 meses, continua sendo a única droga registrada que tem comprovação de certa eficácia no tratamento da ELA (Miller et al., 2003).

Quase 150 anos após Charcot ter descrito a ELA, o pilar de manejo dessa doença evoluiu ao longo dos anos. Foram feitos progressos no sentido de desenvolver equipes multidisciplinares no cuidado do paciente, garantindo melhor qualidade de vida e ajudando-o a se manter autônomo pelo maior tempo possível. O tratamento dos pacientes com ELA de forma sintomática como câibras, espasticidade, disfagia, salivação excessiva e persistente, laringoespasma, dor, dificuldades de comunicação, labilidade emocional, constipação, depressão, insônia, ansiedade e fadiga é feito com a ajuda de fisioterapeutas, fonoaudiólogos, apoio de psicólogos, nutricionistas e também pelo uso de medicamentos. Em estágios mais avançados da doença, quando a ingestão oral de alimentos fica muito dificultada, deve-se considerar a necessidade de gastrostomia. A ventilação não-invasiva passa a ser indicada quando o paciente tem sintomas de dispneia, hipoventilação noturna crônica, como fadiga durante o dia e transtorno de sono. O suporte respiratório também pode ser invasivo, via traqueostomia (Mitchell, Borasio, 2007; Mitsumoto, Rabkin, 2007; Miller et al., 2009).

O tratamento multidisciplinar, desde o início, a partir do diagnóstico, é fundamental para aquele que tem DNM. Orientações de fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, psicologia, enfermagem e assistência social possibilitam uma melhor qualidade de vida e aumento de sobrevida. A introdução precoce da assistência ventilatória não invasiva, assistência manual ou mecânica à tosse (Cough Assist®), gastrostomia endoscópica percutânea e, eventualmente, traqueostomia são procedimentos que devem ser discutidos com o paciente (Oliveira, Pereira, 2014).

#### 1.3.4.8 Fatores de Risco - Teorias Atualmente em Estudo

**Genética:** além da mutação do gene SOD1, há estudos tentando identificar outros genes candidatos contribuintes para a ELA, como, por exemplo, o gene da Apolipoproteína E (ApoE) (Shaw, Valentine, 2007).

**Excitotoxicidade:** anomalia no metabolismo da atividade dos receptores de aminoácidos excitatórios, com presença tanto de fatores citotóxicos endógenos quanto exógenos. O glutamato é um aminoácido simples e age como o principal neurotransmissor excitatório no Sistema Nervoso Central. Ele desempenha um papel importante na transmissão rápida (resposta rápida ao estímulo) para a cognição, memória, movimento e sensação. O glutamato é mais comumente encontrado no cérebro. A sua função excitatória, quando em excesso, causa despolarização da célula nervosa e ativação de enzimas digestivas, com subsequente edema da célula e, no final, morte desta. O excesso de glutamato leva também à ativação de enzimas conhecidas como quinases ativadoras da mitogênese (MAPKS – Mitogen Activated Protein Kinase), que provocam a fosforilação dos neurofilamentos do motoneurônio. Estes neurofilamentos fosforilados tendem a ser transportados mais lentamente e, assim, eles ficam acumulados no motoneurônio e contribuem para a sua degeneração. A excitotoxicidade é considerada um importante mecanismo na causa da ELA, hipotetizando-se um defeito na recaptação do glutamato pela célula da glia ou pelo aumento da liberação nos terminais nervosos. Sob tais condições, a transmissão excitatória aumentada teria uma relação importante nos neurônios pós-sinápticos, levando a um comprometimento irreversível (Schubert, Piasecki, 2001).

**Fatores Tróficos:** fatores neurotróficos, conhecidos como neurotrofinas, têm um papel importante no desenvolvimento e sobrevivência dos neurônios. A finalidade dos ensaios clínicos é de tentar potencializar o crescimento e a sobrevivência dos neurônios motores. NGF (fator de crescimento nervoso), o mais conhecido dos fatores neurotróficos, é uma molécula protéica específica que é sintetizada predominantemente em tecidos inervados por neurônios simpáticos e sensitivos. Liberado pelo órgão-alvo, NGF é assimilado dentro de neurônios específicos por receptores próprios e é transportado retrogradamente no axônio para exercer seus efeitos fisiológicos e bioquímicos específicos ao nível do núcleo. A família das neurotrofinas também inclui o fator neurotrófico ciliar (CNTF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3), e NT- 4/5, e que têm uma distribuição em várias regiões cerebrais em diferentes etapas do desenvolvimento celular. Entre outros fatores neurotróficos descritos incluem-se o fator de crescimento de fibroblasto (FGF), o fator de crescimento como insulina (IGF-1) e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Postula-se que estes fatores sejam protetores celulares e que também restaurem as funções neuronais, in vivo e in vitro, contra as diversas lesões químicas ou mecânicas. A deficiência de fatores tróficos transportados por fluxo axoplasmático anterógrado ou retrógrado teria uma implicação direta como causa de ELA. Ainda, defeitos no transporte axonal, função neuronal essencial, poderiam causar alterações na densidade de elementos do citoesqueleto axonal, tais como neurofilamento (NF). Acúmulo de NF causa inchaço axonal e depleção de NF leva a atrofia axonal. Inchaço axonal proximal que contém NF é uma característica da ELA (Mitsumoto, 1994; Julien, 1995; Duberley, 1997).

**Biologia Celular:** A identificação recente de uma mutação do gene receptor androgênico na Doença de Kennedy ou neuronopatia bulboespinal ligada ao cromossomo X (Xq 11-12), uma rara forma de degeneração progressiva do NMI, também associada com sinais clínicos de insensibilidade androgênica, aumenta a possibilidade da função androgênica ser comprometida em outras doenças do NMI, incluindo ELA. A mutação na Doença de Kennedy consiste de aumento do tamanho da repetição polimórfica da sequência CAG (Citosina, Adenina, Guanina) no primeiro exon do gene receptor androgênico (Xq) codificando para um trato poliglutamínico. Entretanto, na ELA nenhuma diferença tem sido detectada na sequência CAG.

Receptores androgênicos têm sido demonstrados nos neurônios motores espinhais e nos nervos cranianos. Sugere-se que a ELA possa ser uma doença na qual os receptores androgênicos nos neurônios motores são perdidos ou não funcionantes, justificando-se a maior frequência de ELA nos homens, a idade de aparecimento clínico e o não comprometimento dos neurônios dos nervos cranianos III, IV e VI que, coincidentemente, não têm receptores androgênicos (Spada, 1991; Garofalo, 1993).

**Stress Oxidativo:** há indícios de que o motoneurônio apresenta uma diminuição de capacidade de defesa contra o stress oxidativo. Neurônios de pessoas idosas parecem ter um maior influxo de cálcio através dos canais de cálcio. É possível que o influxo de cálcio induzido pela ativação de receptor não NMDA (N-metil D-Aspartato) poderia aumentar com a idade, um fator que pode aumentar a lesão gradual de neurônios vulneráveis. Há sugestões de uma possível conexão entre SOD e cálcio em casos esporádicos de ELA. Esses poderiam ser causados por anticorpos que reagem com canais de cálcio ou pelo acúmulo de radicais livres, aumentando anormalmente a concentração de íon cálcio nas células nervosas, levando-as à morte (Cluskey, 1997).

**Lesão Mitocondrial:** a lesão mitocondrial parece ser muito importante no processo que leva à destruição do motoneurônio, tanto nas formas familiares de ELA ligadas à mutação da SOD como nas formas esporádicas com excesso de glutamato. A mitocôndria pode ser lesada de várias formas, entre elas o acúmulo de cálcio intracelular (que leva à abertura de poros na membrana mitocondrial e perda da enzima citocromo-c-oxidase) e de radicais livres. A lesão da mitocôndria contribui mais ainda para ativação de mediadores gênicos da morte celular programada (apoptose) (Wong, 1995; Higgins, 2003).

**Meio Ambiente:** até o momento, todos os trabalhos de campo epidemiológico têm fracassado no intuito de identificar um fator causal relevante. Somente na Ilha de Guam é que foi identificada uma relação direta de pacientes com ELA e um fator exógeno, ou seja, uma palmeira do grupo cicad (*Cycas sp*) (sagu palm – a folha de

palmeira de sagu) que é utilizada como fonte de alimento (preparo de farinha) ou para abrasão na pele. As sementes de cicadácea contêm um composto conhecido como BMAA (beta-metil-amino-L-alanina), que tem atuação no receptor NMDA, podendo atuar como um aminoácido excitatório. Portanto, grandes quantidades de BMAA podem produzir excitotoxicidade, talvez por atuação semelhante ao glutamato (Bradley, Mash, 2009).

**Infecções Viróticas:** procura de um agente viral causador direto da degeneração celular. Sugere-se que a ELA pode ser consequência tardia de uma infecção subclínica de poliovírus (poliomielite). A hipótese tem sua origem nas similaridades neuropatológicas das duas doenças em que a mesma população de células nervosas é afetada, mas, até o momento, não há comprovação de detecção de partículas virais tipo poliomielite em pacientes com ELA (Okumura, 1995).

**Autoimunidade:** em recentes anos, estudos imunológicos envolvendo ELA tem levado muitos autores a postular em uma causa auto-imune para esta enfermidade. Há demonstração de infiltração da medula espinhal por macrófagos e linfócitos, além de indícios de ativação da microglia e aumento da expressão de antígenos de histocompatibilidade em indivíduos com DNM/ELA. Vários auto-anticorpos são encontrados na ELA, dirigidos contra canal de cálcio, neurofilamentos, antígenos neuronais, glicolipídeos, gangliosídeos, antígenos vasculares e proteínas musculares fetais. Alguns destes anticorpos são citotóxicos para motoneurônios in vitro, porém não se sabe se a alteração imune na ELA é um fator causal, um fator de propagação ou um fato resultante da morte dos motoneurônios (Pallotta, 2012).

**Trauma e Atividade Física:** Acredita-se que trauma físico, tanto mecânico, elétrico ou cirúrgico, seja o fator de risco maior e mais consistente. Ele pode explicar a predileção pelo sexo masculino. Por muitos anos, pacientes com doença neurodegenerativa do sistema motor têm recebido conselho de seus médicos para a diminuição de atividade física devido ao risco de acelerarem o processo de morte celular. Entretanto, uma revisão crítica da literatura não demonstra um consenso na relação entre atividade física e progressão mais rápida da doença.

Por este tópico ser o principal foco desta pesquisa, será melhor discutido separadamente.

#### **1.4 Atividade Física e a ELA**

Esta linha de pesquisa sobre o histórico da atividade física nos pacientes com ELA, baseia-se em algumas pesquisas específicas e históricas.

Historicamente, o Dr. Charcot (considerado o pai da neurologia) descreveu os primeiros casos de ELA, no período de 1865 e 1869, em parceria com Dr. Joffroy. Em suas observações já relacionava esta associação: o primeiro paciente apresentado era um palhaço acrobático (Goetz, 2000).

Na década de 1940, nos EUA, o famoso jogador de beisebol Lou Gehrig veio a falecer com ELA e não sem razão neste país ELA recebe o nome deste grande esportista (Cleveland, Rothstein, 2001).

Na década de 1960, três jogadores profissionais de futebol americano da National Football League (NFL) do San Francisco 49ers, Califórnia, EUA, desenvolveram ELA e creditou-se ao inseticida usado nos campos de futebol a causa desta associação, mas especulava-se uma possível relação entre ELA e Atividade Física. Dr. Adriano Chiò, 2005 no XV Simpósio de ELA/DNM, apresentou um importante estudo sugerindo uma relação estreita entre atividade física intensa e ELA. Em 2000, na Itália, o Dr. Raffaele Guariniello, promotor de justiça, começou a se preocupar com a utilização frequente de drogas nos esportes competitivos e com os seus possíveis malefícios. Em uma análise preliminar, verificou-se uma frequência aumentada de doenças, destacando-se ELA, Aids e doenças cardiovasculares nestes esportistas quando comparados com outras populações (Beghi et al., 2010).

Outros trabalhos sobre esforço físico chamam a atenção, tanto no esporte como em treinamento intensos, são eles: ex-participantes da maratona na Irlanda; ex-combatentes americanos da Primeira Guerra do Golfo Pérsico (1990-1991) (Pereira, 2006).

Lou Gehrig é apenas um dos vários atletas profissionais que morreram por causa desta doença neurodegenerativa fatal progressiva. Outras personalidades famosas, que também possuem um histórico esportivo, militar ou de estresse físico estão citados na Tabela 1.

Tabela 1: Principais personalidades do esporte e militares com diagnóstico de ELA.

<b>NOME</b>	<b>DATA NASCIMENTO / MORTE</b>	<b>ATIVIDADE</b>
<b>Lou Gehrig</b>	Jun 19, 1903 – Jun 2, 1941	Atleta Profissional (Beisebol)
<b>Jim "Catfish" Hunter</b>	Abr 8, 1946 – Set 9, 1999	Atleta Profissional (Beisebol)
<b>David Niven</b>	Mar 1, 1910 – Jun 29, 1983	Ator e Militar
<b>Dieter Dengler</b>	Mai 22, 1938 – Fev 7, 2001	Marinheiro EUA (Militar)
<b>Ezzard Charles</b>	Jul 7, 1921 – Mai 28, 1975	Atleta Profissional (Boxe)
<b>Bruce Edwards</b>	Nov 16, 1954 – Abr 8, 2004	Carregador de tacos do jogador Tom Watson (Golfe)
<b>Jeff Julian</b>	Jul 29, 1961 – Jul 16, 2004	Atleta Profissional (Golfe)
<b>George Yardley</b>	Nov 3, 1928 – Ago 12, 2004	Atleta Profissional (Basquetebol)
<b>Joost van der Westhuizen</b>	Fev 20, 1971 –	Atleta Profissional (Rugby)
<b>Wally Hilgenberg</b>	Set 19, 1942 – Set 23, 2008	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>Pete Duranko</b>	Dez 15, 1943 – Jul 8, 2011	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>Charlie Wedemeyer</b>	Fev 19, 1946 – Jun 3, 2010	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>Eric Scoggins</b>	Jan 23, 1959 – Jan 9, 2009	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>Steve Smith</b>	Ago 30, 1964 –	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>Kevin Turner</b>	Jun 12, 1969 –	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>O.J. Brigance</b>	Set 29, 1969 –	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>Steve Gleason</b>	Mar 19, 1977 –	Atleta Profissional (Futebol Americano)
<b>Don Revie</b>	Jun 10, 1927 – Mai 26, 1989	Atleta Profissional (Futebol Internacional)
<b>Stefano Borgonovo</b>	Mar 17, 1964 – Jun 27, 2013	Atleta Profissional (Futebol Internacional)
<b>Patrick Grange</b>	1983 – 2012	Atleta Profissional (Futebol Internacional)
<b>Krzysztof Nowak</b>	Set 27, 1975 –	Atleta Profissional (Futebol Internacional) "Atuou no futebol brasileiro"
<b>Washington César Santos</b>	Jan 3, 1960 – Mai 25, 2014	Atleta Profissional (Futebol Brasileiro)
<b>Mousinho Mosse</b>	1964 –	Atleta Profissional (Futebol Brasileiro)
<b>Mailson Souza Duarte</b>	Jun 18, 1968 –	Atleta Profissional (Futebol Brasileiro)
<b>Dionísio dos Santos Lima</b>	1974 –	Atleta Profissional (Futebol Brasileiro)
<b>Marco "Manga" dos Santos</b>	1986 – 2014	Atleta Profissional (Polo Aquático)

Fonte: <http://www.alsbeaware.com/p/famous-people.html>  
<http://pt.wikipedia.org>  
<http://www.google.com.br>

Dentre os principais trabalhos científicos que abordam a relação da atividade física ELA, destacam-se:

#### **1.4.1 ELA e Futebol**

Em estudo retrospectivo feito por Chiò et al.(2005), todos os jogadores de futebol da liga italiana (profissional e júnior) foram estudados, com intuito de verificar se realmente havia aumento da incidência de ELA nestes esportistas. Como fonte de pesquisa foram usados os arquivos da *Compania Paniny* (álbum de figurinha dos jogadores), os arquivos dos jogadores profissionais da liga italiana de futebol, os certificados de óbito e as informações obtidas de noticiário da imprensa. Assim, verificou-se que entre os anos de 1970 a 2001 foram inscritos 7325 atletas como jogadores de futebol. Destes, 1041 não foram analisados, pois não eram atletas italianos. ELA, diagnosticada através de critérios de El Escorial, esteve relacionada em 18 atletas, quinze nascidos na Itália e três nascidos em outros países, um número muito superior que aquele esperado. Outra característica importante era a idade: quatro atletas começaram a apresentar seus sintomas em idade inferior (média de 43,4 anos) quando comparada a de outros núcleos populacionais com ELA na Itália (média de 57 anos). O jogador mais afetado era aquele que tinha uma posição no time de meio-campista. Com estes dados, mostrou-se uma relação nítida entre atividade física intensa e desenvolvimento de ELA. Especulou-se como fator desencadeador traumas repetitivos na cabeça ao cabecear bolas inúmeras vezes. Entretanto, considerando-se que meio-campista cabeceia menos bolas que atacantes e zagueiros, um outro fator deve ser relacionado. Talvez a doença esteja associada com a atividade do correr. Estes atletas têm uma exigência aeróbica intensa, com muitos quilômetros por partida, desenvolvendo microtraumas musculares, com liberação de substâncias potencialmente tóxicas que captadas pelo botão terminal do nervo periférico poderão por transporte retrógrado chegar ao corpo celular do neurônio motor, desencadeando uma cascata de processo degenerativo e morte do neurônio motor.

### 1.4.2 ELA e Futebol Americano

Em 1994, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças e o Instituto Nacional de Saúde e Segurança Ocupacional (NIOSH) realizou um estudo de mortalidade entre os jogadores de futebol americano pela National Football League (NFL). Um resultado notável desta pesquisa foi o aumento do número de casos de mortes de origem "neurológica", quatro casos de ELA.

Outro estudo adicional sobre distúrbios neurológicos com importantes jogadores da NFL aposentados, com sequelas neurológicas persistentes e não resolvidas, por ligeiras lesões cerebrais traumáticas e recorrentes (Lehman et al., 2012).

Desde então, alguns estudos têm levantado preocupações sobre os efeitos destas contusões recorrentes a longo prazo na saúde dos jogadores.

Pesquisas com base em dados de autópsia identificaram traumatismos encefálicos crônicos como uma condição neurodegenerativa patologicamente distinta, afetando uma ampla gama de indivíduos, inclusive jogadores de futebol americano, que sofreram múltiplas concussões. Traumatismos encefálicos crônicos resultam num progressivo declínio da funcionalidade neuronal ocorrida em anos ou décadas, após uma exposição a concussões repetitivas, e clinicamente apresentada como disfunção neurológica progressiva que afeta o estado mental, equilíbrio e movimento (McKee et al., 2010).

Uma pesquisa realizada por Lehman et al.(2012), demonstrou um aumento do risco de morte por ELA e Doença de Alzheimer (DA) entre jogadores aposentados da National Football League (NFL), especialmente entre os jogadores em posições de velocidade. Foi analisada uma coorte de 3.439 jogadores da NFL, com pelo menos cinco temporadas jogado nos anos de 1959 a 1988. Enquanto os jogadores da NFL, em média, vivem mais do que a média dos homens americanos, a nova pesquisa descobriu que o risco geral de morte associada as doenças neurodegenerativas foi três vezes maior entre o grupo de estudo do que a população geral dos EUA. Foram identificados 334 casos de óbitos na pesquisa, por certidão de óbito. Embora a mortalidade global desta coorte fosse significativamente menor do que o esperado, a mortalidade neurodegenerativa foi três vezes maior do que a da população geral dos EUA; e para duas subcategorias neurodegenerativas, DA (7 casos) e ELA (7 casos), foi quatro vezes maior. Além da comparação global do

estudo com a população em geral dos EUA, o estudo também comparou a morte de jogadores associadas a perturbações neurodegenerativas com base nas posições em campo no jogo. Mais mortes neurodegenerativas foram observadas entre os jogadores em posições de "velocidade" (quarterback, running back, halfback, fullback, wide receiver, tight end, defensive back, safety, e linebacker), em comparação com os jogadores em posições "sem-velocidade" (todos de linha ofensiva e defensiva). Estes resultados são consistentes com outros estudos que sugerem um risco aumentado de doença neurodegenerativa entre jogadores de futebol americano. Estudos adicionais para quantificar os efeitos cumulativos de lesões cerebrais, em particular os efeitos relativos de lesões em nível de concussão, será de particular importância na compreensão dos mecanismos subjacentes da doença não só no futebol americano, mas outros esportes onde as lesões na cabeça são comuns, tais como futebol (soccer), boxe, hóquei e corridas de cavalos. Neste trabalho apenas discutiu a hipótese causal de lesões cerebrais traumáticas recorrentes ou concussões, enquanto outros fatores etiológicos possíveis não foram mencionados (ou seja, atividade física intensa, uso de drogas, exposição a neurotoxinas etc).

### **1.4.3 Encefalopatia Traumática Crônica (ETC)**

Ex-jogadores de futebol americano estão sendo diagnosticados com Encefalopatia Traumática Crônica (ETC). Um diagnóstico definitivo até agora só pode ser feito post-mortem. No entanto, um número crescente de ex-jogadores está relatando sintomas de ETC. De acordo com um estudo publicado no *Jornal de Neuropatologia e Neurologia Experimental*, indica-se que atletas como Lou Gehrig, soldados, ex-jogadores de futebol, futebol americano e lutadores com diagnóstico de ELA poderiam ter desenvolvido Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) (Omalu et al., 2005).

Médicos do Veterans Affairs Medical Center, em Bedford, MS e Boston University School of Medicine vêm estudando os jogadores de futebol americano falecidos para investigar repetidas concussões na cabeça. Alguns atletas que foram diagnosticados com ELA tiveram traumatismo cerebral (McKee et al., 2010).

Dr. Robert Stern, co-diretor do Boston University - Centro de Estudos de Encefalopatia Traumática, discute os dois diagnósticos: as pessoas estão sendo

diagnosticadas clinicamente enquanto eles estão vivos como tendo ELA, quando na verdade eles têm uma doença do neurônio motor diferente da clássica. Ele sustenta que ETC é uma doença progressiva e degenerativa do cérebro encontrada em atletas (e outros) com uma história de abalos repetitivos. Em pesquisas sobre pugilistas na década de 1920 e em jogadores profissionais aposentados de futebol americano e lutadores (MMA) com história de trauma na cabeça, ETC tem sido confirmado. Este trauma provoca degeneração progressiva do tecido cerebral e de acúmulo de proteína de forma anormal. Sintomas ligados a mudanças no cérebro podem começar meses ou anos após ao trauma inicial, como perda de memória, confusão, dificuldade de raciocínio, paranóia, problemas de controle de impulso, agressividade, depressão e, eventualmente, demência progressiva são as manifestações mais usuais (Riley et al., 2015).

Investigação em curso sobre os efeitos degenerativos do ETC e ELA estão em andamento. Pesquisadores estão buscando maneiras de diagnosticar ambas as doenças e para diferenciá-las. Trauma cerebral crônica parece causar degeneração dos neurônios motores que promove os sintomas semelhantes aos da ELA (Hart et al., 2013).

#### **1.4.4 ELA e Maratona**

A maratona representa um dos esportes mais intensos de treinamento físico aeróbico mais comumente praticados, por atletas não profissionais, na sociedade de hoje.

Na tentativa de conhecer esta população, foi iniciada uma pesquisa com ex-maratonistas, por Cronin et al.(2006), que participaram da Maratona da Cidade de Dublin, na Irlanda. Em 1980, haviam 1.420 participantes desta maratona, e com aumento progressivo nos anos seguintes (8.700 em 2000). Os autores procuraram determinar se a incidência de ELA era maior entre os indivíduos irlandeses que completaram a Maratona da Cidade de Dublin. Os nomes e a nacionalidade irlandesa dos indivíduos que completaram a maratona nos anos de 1980 a 2002, foram identificados a partir de publicações de listagens públicas disponibilizadas. Estes nomes foram cruzados com os nomes de indivíduos com diagnóstico de ELA nos registros de ELA na Irlanda. Este registro consta com uma apuração de casos com diagnóstico de ELA na República da Irlanda, desde 1995. Dos 59.604

indivíduos completaram a maratona, foram excluídos 14.443 não irlandeses. Esta pesquisa representa o primeiro estudo de ELA num grande grupo de indivíduos praticantes de exercícios vigorosos, de forma não profissional, com 676 casos de ELA registrados na Irlanda, neste período, mas até o momento ainda não há uma publicação definitiva e nem preliminar dos dados obtidos nesta pesquisa.

#### **1.4.5 ELA e Combatentes da 1ª Guerra do Golfo**

Horner et al.(2003), procuraram determinar se os veteranos da Guerra do Golfo têm uma elevada taxa de ELA. O desenho do estudo foi de uma apuração epidemiológica de âmbito nacional para verificar todas as ocorrências de ELA num período de 10 anos, desde agosto de 1990 entre o serviço ativo militar e mobilizados da reserva, incluindo a Guarda Nacional, que serviu durante a Guerra do Golfo (agosto de 1990 até julho de 1991). O diagnóstico de ELA foi confirmado por revisão de prontuários. Havia 2.482.333 indivíduos que estavam em serviço ativo ou na reserva durante a Guerra do Golfo, dos quais 696.118 foram enviados para a região do Golfo. Inicialmente, 516 casos eram potencialmente elegíveis de ELA. Destes, 107 casos tiveram diagnóstico confirmado de ELA, numa ocorrência global de 0,43 por 100,000 pessoas por ano (num período de 10 anos, iniciado em 1990). Um risco significativamente elevado de ELA ocorreu entre todo o pessoal destacado na ativa militar, na força aérea e no exército (combatentes). Elevado, mas não significativo, observou-se riscos para a guarda nacional e da reserva, corpo de fuzileiros navais e na marinha. Foi concluído que os militares que foram destacados para a região do Golfo, durante o período da Guerra do Golfo, apresentaram um risco maior de desenvolverem ELA pós-guerra.

#### **1.4.6 ELA e Exercício Físico**

Estudos epidemiológicos baseados na prática pregressa de atividade física em trabalhadores braçais e atletas que apresentaram ELA, levantam a hipótese do exercício não ser uma boa estratégia para esses pacientes e supõem ainda uma relação direta de tais atividades com desencadeamento do processo patológico (Strickland et al., 1996; Scarmeas et al., 2002; Beghi et al. 2010).

Um destes estudos investigou a exposição ao exercício físico e ao trauma em pacientes com ELA em comparação com a população geral. Usaram um banco de registros populacional de ELA da Itália, Reino Unido e da Irlanda, de pacientes com ELA recém-diagnosticados como definitivo, provável ou possível, envolvidos num estudo de caso-controle, pareados em sexo e idade para cada paciente. Modalidade, intensidade e duração da atividade física e história de trauma foram avaliadas. Estudaram 61 pacientes e 112 controles. Quarenta e um por cento dos casos e 17,0% dos controles ( $p = 0,001$ ) tiveram ocupação como operário; 13,1% versus 3,6% relataram atividade física extenuante no trabalho ( $p = 0,05$ ). Comparados com os controles, os pacientes com ELA tiveram uma exposição maior ao trabalho (10,7 versus 7,3 anos,  $p = 0,02$ ) e de exercício físico relacionados ao esporte (9,6 versus 5,2 anos,  $p = 0,005$ ). Os eventos traumáticos foram semelhantes. Ocupação de operário (OR 4,27, IC 95% 1,68-10,88) e duração do exercício físico relacionados ao esporte (OR 1,03, IC 95% 1,00-1,05) foram variáveis independentes na análise multivariada. Concluiu-se que a ELA está associada ao exercício físico, mas não com eventos traumáticos (Beghi et al., 2010).

Em contrapartida, outros estudos não associam a prática pregressa da atividade física com o aparecimento da ELA nos seus estudos (Longstreth et al., 1998; Veldink et al., 2005; Pupillo et al., 2014).

Um estudo mais recente realizado por Pupillo et al. (2014), 652 pacientes com ELA numa base de registro populacional europeu (França, Irlanda, Itália, Reino Unido, Sérvia) e foram completados com 1.166 pessoas como grupo controle (pareados por idade, sexo e residência). Após a entrevista direta, foram coletados dados de ocupação (profissão) e história de atividades esportivas de lazer, atividade física e lesões acidentais. Atividade física global esteve associada a chances reduzidas de desenvolver ELA, assim como a atividade física relacionada ao trabalho e esportes organizados. Concluíram que a atividade física não é um fator de risco para ELA e pode, eventualmente, ser protetor contra a doença.

Cascon et al. (2010), revisaram na literatura vigente o assunto sobre a prática de exercícios físicos em indivíduos com ELA. Os estudos mostraram a existência de uma dicotomia em relação ao exercício físico na ELA. Ele considera, no entanto, que os estudos contrários à prática do exercício, além de não serem atuais, também não apresentam dados experimentais satisfatórios para uma plena conclusão, sobretudo quando relacionam exercícios de força, onde não se encontrou estudos suficientes,

para que a dúvida em relação ao custo-benefício da utilização da atividade física permaneça. A maioria dos estudos publicados é favorável à prática do exercício de fortalecimento em pacientes com ELA. Concluiu-se com esta pesquisa que a prática de exercícios embora não aumente a expectativa de vida dos pacientes até o momento, mas pode influenciar positivamente na qualidade de vida e no desempenho funcional desses indivíduos.

#### **1.4.7 ELA e Estilo de Vida**

O histórico ocupacional (profissional) dos pacientes com ELA tem sido foco de estudo devido a fatores que podem ajudar a entender melhor o desenvolvimento da ELA, como ao esforço físico durante o trabalho, exposição a substância tóxica específica, radiação ou outro fator de exposição exógena (Bharucha et al., 1983).

Associação entre atividade ocupacional e a ELA já foi tema para alguns estudos, mas apresentaram limitações metodológicas. Muitas vezes, foram utilizados dados de registros, conclusões tiradas com base em pequeno número de indivíduos expostos, ou as análises não foram ajustados quanto ao nível educacional (anos de estudos), que é um indicador de status socioeconômico e um representante de fatores de confusão para exposições ambientais. Além disso, apenas um grupo ajustado a fumantes, sendo único fator de risco exógeno que tem sido consistentemente associado a ELA esporádica nos recentes estudos com base populacional (Park et al., 2005).

Um estudo realizado por Sutedja et. al. (2007), investigaram a associação entre o tabagismo, anos de estudos, atividade ocupacional e a ocorrência da ELA. Avaliaram um total de 364 pacientes com ELA e 392 controles que responderam a um questionário sobre hábitos (tabagismo), nível educacional e história de atividade ocupacional. As variáveis deste estudo (Ocupação, Educação e Tabagismo) foram identificadas como fatores de risco para a ELA, mas apenas o tabagismo apareceu como sendo um fator associado independente. Os indivíduos com um baixo nível de educação e mulheres que trabalhavam com artesanato e afins mostraram um aumento no risco de desenvolver ELA.

Um estudo mais recente e com uma amostragem maior indicou que fumantes apresentam maior risco de ELA, bem como um mau prognóstico, e para aqueles que

consumiam álcool esteve associado com um risco reduzido de ELA. Em discussão com os autores, os seguintes pontos foram observados (De Jong, 2012):

- Fumar pode aumentar o risco de desenvolvimento de ELA através de uma variedade de mecanismos, incluindo a inflamação, o stress oxidativo, e neurotoxicidade causada pelos metais pesados e outros produtos químicos do fumo do cigarro.
- O álcool pode possuir propriedades neuroprotetoras, mas os investigadores não têm nenhuma explicação real a respeito do porquê o álcool parece ser protetor contra a ELA.

Esta discussão referente ao álcool tem início após a publicação do estudo realizado por Esposito et al. (2000), que indicou o vinho tinto liofilizado associado com a sobrevivência prolongada em modelos animais de ELA, e outro estudo realizado por Amodio et al. (2006), indica que o vinho tinto evita a apoptose neuronal em modelo animal (ratos). Outros estudos com esta ênfase serão realizados na tentativa de esclarecer melhor esta discussão.

## **1.5 Avaliação da Atividade Física**

Existe um crescente interesse dos pesquisadores da saúde, principalmente nos estudos epidemiológicos, em buscar métodos eficazes para medir a atividade física e sua interação com a aptidão física e a qualidade de vida, seja nas atividades de lazer ou no trabalho. Várias são as técnicas de qualificação da atividade física habitual que, através da mensuração do gasto energético, tentam prever a intensidade da atividade realizada, relacionando-a com a saúde do indivíduo (Amorim, Gomes, 2003).

As técnicas para uma avaliação laboratorial mais objetiva do gasto energético são: calorimetria direta, calorimetria indireta, métodos biomecânicos e métodos de análise da energia consumida nos alimentos. Dentre as técnicas de campo, destaca-se a água duplamente marcada. As demais técnicas de campo utilizadas são: o auto-relato (questionários e método diário), estimativa do gasto energético através das respostas fisiológicas na atividade (temperatura corporal, pressão sanguínea, ventilação pulmonar, eletromiografia, frequência cardíaca e etc), observação de

comportamento e análise do tempo de movimento (métodos de observação simples e complexa), sensores de movimento (pedômetro, acelerômetro portáteis etc). (Amorim , Gomes, 2003)

Volp et al. (2011), resume as vantagens e limitações dos principais métodos para avaliação do gasto energético (Tabela 2).

Tabela 2: Vantagens e limitações da avaliação do gasto energético.

MÉTODO	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
<b><i>Calorimetria direta</i></b>	Altamente sofisticado, considerado um padrão-ouro para a medição do total do gasto de energia, permite ao indivíduo algum grau de atividade.	Método de alta complexidade, alto custo e exige o confinamento do indivíduo, durante 24 horas ou mais.
<b><i>Calorimetria indireta</i></b>	Considerado padrão-ouro para medir a GER e GEB. É um método não invasivo, razoavelmente preciso e tem uma elevada reprodutibilidade. Além disso, permite quantificar e identificar substratos energéticos oxidativos. Permite medições à curto prazo do GE.	Alto custo, relativamente complexo. Requer pessoal treinado para o seu uso correto.
<b><i>Calorimetria circulatória indireta</i></b>	Método prático e simples. Ele pode ser usado com cautela quando não há outra maneira de avaliar o GE em paciente crítico que já tenha um cateter de termodiluição inserido	É invasivo. A utilização do cateter pode contribuir para complicações metabólicas. Baseia-se em medições instantâneas. Não é equivalente a CI porque subestima a GER.
<b><i>Água duplamente marcada</i></b>	Método padrão-ouro com precisão de 97-99% comparado com a CI. Mede com precisão o GET e é um método seguro.	É caro e exige equipamentos sofisticados, bem como pessoal treinado. Não oferece a informação de energia expedita na atividade física nem dá as informações sobre a oxidação de substratos.

<b>Análise de impedância bioelétrica</b>	É um método barato e não invasivo. Ele estima rapidamente o GER com base na estimativa de compartimentos do corpo, incluindo a distribuição de fluido corporal, considerando espaços intra e extracelulares.	Diversos fatores podem influenciar os resultados, tais como estado de hidratação do indivíduo, estado prandial / jejum, exercícios, uso de diuréticos, período menstrual, idade, etnia, constituição corporal ou condição de saúde e nutritivo.
<b>Sensor de calor e movimento</b>	Dispositivo de fácil utilização e prático que estima o GE.	Estudos indicam que o dispositivo necessita de ajustes, especialmente as equações para indivíduos obesos.
<b>Registro de atividades físicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixo custo, estima o GE de um registro extremamente detalhado de toda as atividades físicas realizadas diariamente.</li> <li>• Grande variedade de tipos de atividades listadas. A lista é atualizada com frequência, que permite a inclusão ou a correção de atividades típicas de regiões ou países específicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A comparação dos resultados entre os diferentes estudos é limitada devido a vários códigos existentes para atividades.</li> <li>• O GE estimado não leva em conta as diferenças inter-individuais que podem afetar o custo energético de um movimento.</li> </ul>
<b>Questionários dietéticos</b>	Método simples e acessível. Ele pode ser viável se usado corretamente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indivíduo pode não relatar sua ingestão de alimentos, o que reduzirá a precisão.</li> <li>• É válido somente para indivíduos com peso estável, portanto, em um equilíbrio de balanço energético.</li> <li>• Viés pode ocorrer devido a interferências do entrevistador, bem como viés inerente ao método escolhido.</li> </ul>
<b>Equações de predição</b>	Método simples, rápido e acessível. Pode ser viável, se usado corretamente.	Ele pode superestimar ou subestimar GET e GEB de indivíduos da mesma população.

Nota: GE: gasto energético; GEB: gasto energético basal; GER: gasto energético de repouso; GET: gasto energético total; CI: calorimetria indireta;

A estimativa do gasto energético das atividades físicas, bem como da atividade física habitual, de maneira precisa, por meio do aprimoramento e validação das técnicas de medida, é de grande importância. Qualquer medida de intervenção, que possa interferir positivamente na saúde através de mudanças de hábitos, deve ser baseada em pressupostos científicos, tanto no que diz respeito à análise dos resultados, como na adesão aos programas de atividades físicas, implementando a busca do desenvolvimento e manutenção da saúde e da segurança dos indivíduos, seja nos trabalhos caseiros, na indústria ou no lazer (NIH, 2003).

Diferentes métodos são usados para a avaliação subjetiva das atividades físicas habituais, sendo a maioria questionários de estudos epidemiológicos (Paffenbarger et al., 1993).

A avaliação da atividade física por questionários é um método que é influenciado principalmente pela capacidade de recordação das pessoas (Montoye, Taylor, 1984).

## **1.6 Avaliação da Atividade Física Habitual**

Para a avaliação da atividade física habitual, pode-se utilizar o questionário proposto por Baecke et al. (1982), o qual foi traduzido para o português e adaptado pelos pesquisadores brasileiros (Florindo, Latorre, 2003).

O questionário de Baecke foi primeiramente utilizado e validado em população de país de primeiro mundo (EUA). Apesar do Brasil ser considerado um país ainda em desenvolvimento, a validação do questionário de Baecke em indivíduos brasileiros mostrou ser de fácil aplicabilidade para população de homens adultos e idosos (Florindo, Latorre, 2003).

Este é considerado como o melhor meio para se avaliar a atividade física habitual devido ao baixo custo financeiro, pela facilidade, por poder atingir grandes populações (Laporte et al., 1985; Washburn, Montoye, 1986; Voorrips et al., 1991; Paffenbarger et al., 1993; Nahas, 1996) e por ser a única forma de se avaliar as **atividades físicas do passado**.

## 1.7 Avaliação da Atividade Física Habitual via Internet

A internet tem expandido com tamanha força e velocidade que já nos anos noventa era considerada a mídia mais promissora desde a implantação da televisão (Morán, 1997). O Brasil possuía em 2008 cerca de 28,5 milhões de pessoas com acesso à Internet a partir de suas residências e que navegam cerca de 29 horas por mês, se considerarmos os indivíduos que acessam a internet através do seu trabalho, esse número aumenta para 36,8 milhões de pessoas e as horas de acesso saltam para 45 horas por mês (CETIC.BR, 2008).

Segundo a NIC (Núcleo de Informação e Coordenação do Ponto BR), em 2010, 32% dos domicílios brasileiros já possuíam computadores, contra 25% em 2008. As conexões de banda larga estavam presentes em cerca de 24% dos lares, contra os 18% registrados em 2009. Se considerados apenas os centros urbanos, as participações de computadores e internet nos lares brasileiros subiram para 36% e 27%, respectivamente.

No processo de pesquisa, a internet também tem sido vista como um novo fenômeno, pois dinamiza todo o processo de coleta através da diminuição de distâncias, uma vez que o pesquisador não necessita mais do deslocamento constante até o pesquisado. Além disso, a diminuição nos custos tanto por parte das instituições, quanto dos pesquisadores é muito menor, isso principalmente se levarmos em consideração a impressão de formulários, os valores para deslocamento e gastos com combustível. O tempo destinado a aplicação da pesquisa também será muito menor, no que se refere a preenchimento de formulários e transcrição de dados para programas específicos de análise (Freitas et al, 2004).

Alguns pesquisadores como Ainsworth et al. (1994), sugeriram a existência de mais de 50 técnicas diferentes para estimar o nível de atividade física de uma população, sendo que os questionários têm grande destaque, em relação à sua eficácia e efetividade.

Como a avaliação através de questionários demanda, em geral, grande tempo e menores custos, o estudo realizado por Checa (2010), teve como objetivo a validação de um questionário reconhecido internacionalmente para sua aplicação via internet. Para o desenvolvimento do estudo, a amostra foi constituída por 29 sujeitos na faixa etária entre 20 e 50 anos, o método escolhido foi aplicação de teste e

---

reteste do questionário de Atividade Física Habitual de Baecke com intervalo de sete dias. A validade foi analisada mediante comparações das aplicações dos questionários T1 (aplicação tradicional) e T2 (aplicação via e-mail) e calculado valores da correlação de Pearson e do teste t de Student através do software SSPS versão 13.0 para Windows. O questionário online foi desenvolvido e enviado por e-mail através da ferramenta do Google Docs.

O valor encontrado na correlação do escore total do instrumento foi de 0,94, para o escore das atividades físicas ocupacionais e de 0,95. Para o escore dos exercícios físicos de lazer foi de 0,90 e para o escore das atividades físicas de lazer e locomoção foi de 0,93. Os resultados apresentaram evidências e consistência para uma correlação positiva entre as duas formas de aplicação do instrumento, validando assim o questionário Baecke para sua aplicação via internet (Checa, 2010).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral:**

Identificar o perfil histórico das atividades físicas habituais nos indivíduos com Doença Neurônio Motor (DNM) / Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

### **2.2 Específicos:**

Avaliar distintamente de acordo com a forma clínica inicial:

- 1) Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA);
- 2) Paralisia Bulbar Progressiva (PBP);
- 3) Esclerose Lateral Amiotrófica Familiar (FAMILIAR).

Avaliar o histórico das atividades físicas habituais em diferentes etapas progressivas da vida dos pacientes, por meio do questionário de Baecke, correlacionando os escores intra e intergrupo, nos seguintes períodos: dos 10 anos a 20 anos de idade, 21 aos 30 anos, nos últimos 2 anos antes do surgimento do primeiro sintoma e referente aos últimos 12 meses, e comparar com indivíduos saudáveis.

## 3 CASUÍSTICA E MÉTODO

### 3.1 Indivíduos

No início da pesquisa, foram contatados, de forma presencial, 136 pacientes que passavam em consultas regulares e matriculados no Ambulatório de Doenças do Neurônio Motor / Esclerose Lateral Amiotrófica (DNM/ELA) situado no Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), que tem uma atenção de avaliação e orientação interdisciplinar. Os pacientes são orientados a fazerem avaliações, sob forma rotineira, com consultas periódicas, pelo menos a cada três meses.

Foram analisados os dados informados pelos pacientes, e checados no prontuário médico que constam no arquivo do setor, visando identificar os casos que preenchem critérios diagnóstico de DNM / ELA definida ou provável pelos critérios de El Escorial, pela Federação Mundial de Neurologia de 1994 (Brooks, 1994) e, revisados em 1998 (WFN El Escorial, 1998).

A ELA é definida pela evidência clínica, eletrofisiológica ou neuropatológica de degeneração de neurônios motores inferiores, associada à evidência clínica de degeneração de neurônios motores superiores e a uma evolução progressiva dos sinais ou sintomas em uma região ou para outras regiões do corpo.

O diagnóstico clínico de ELA, sem confirmação patológica, pode ser categorizado em diferentes graus de certeza, dependendo da presença de sinais de disfunção dos neurônios motores superiores e inferiores na mesma região anatômica: tronco cerebral (neurônios motores bulbares), medula cervical, torácica e lombossacra (neurônios motores do corno anterior). Os termos “clínicamente definitiva” e “clínicamente provável” descrevem os níveis de certeza, baseando-se somente em critérios clínicos (WFN El Escorial, 1998).

- ELA clinicamente definitiva: evidência de sinais de disfunção dos neurônios motores superiores e inferiores em 3 regiões;
- ELA clinicamente provável: evidência clínica de disfunção de neurônios inferiores e de neurônios motores superiores em pelo menos 2 regiões.

### 3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

#### Critérios de Inclusão

- Diagnóstico definido ou provável de acordo com os critérios de El Escorial.
- Investigação clínica e laboratorial completa (anamnese, exame físico, testes neurológicos, história clínica, exames de sangue e imagem, ENMG, dentre outros), de acordo com protocolo de investigação do ambulatório de DNM/ELA da UNIFESP/EPM;
- Aceitar a participação no estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

#### Critérios de Exclusão

- Pacientes que não possuíam cognição plena e/ou comunicação prejudicada para o devido preenchimento do questionário, cognição esta, identificada e avaliada pelo corpo clínico do setor neuromuscular da UNIFESP;
- Pacientes que não possuíam computador ou condições de preencherem o questionário via internet, de forma virtual.

#### Grupo Controle

- Homens e mulheres com idade entre 40 e 60 anos que consideravam-se saudáveis, ou seja, não possuíam história de diagnóstico de doença e algum comprometimento da função motora ao longo da vida. Foram recrutados por convite pessoal (cartão com site impresso) (Anexo 1), e por divulgação eletrônica (email e redes sociais) a participarem do preenchimento online do questionário disponibilizado no seguinte endereço eletrônico: <http://betofisio.xpg.uol.com.br>. Ao acessarem o site, os participantes encontraram explicações sobre a pesquisa, e antes do preenchimento do questionário deveriam assinalar "aceito" após lerem o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.3 Método

Foi utilizado nesta pesquisa o método transversal. A coleta dos dados do questionário sobre o histórico da atividade física habitual foi de forma retrospectiva, para as seguintes épocas:

- 1 – dos 10 aos 20 anos de idade;
- 2 – dos 21 aos 30 anos de idade;
- 3 – últimos 2 anos Antes do Primeiro Sintoma (2APS);
- 4 – últimos 12 meses (12M).

Os participantes do grupo controle (GC) preencheram os itens 1, 2 e 4.

Todos os pacientes foram abordados de forma presencial e convidados a participar desta pesquisa. Parte dos pacientes responderam de forma presencial (entrevista), e outra parte responderam de forma virtual (internet). Todos foram informados e aceitaram participar dessa pesquisa, confirmando positivamente a sua participação assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

Este trabalho foi analisado e aprovado pelo Ministério da Saúde - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/Hospital São Paulo – CAAE: 02356312.6.0000.5505, número do parecer: 60725, pelo sistema Plataforma Brasil, e atendeu as recomendações conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 3).

Na avaliação geral foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, etnia, peso, altura, IMC, Questionário da Atividade Física Habitual de Baecke (Anexo 4) tanto para os pacientes como para os indivíduos do grupo controle (GC), e especificamente para os pacientes o histórico clínico da ELA.

#### 3.3.1 Questionário Virtual

Utilizou-se o recurso de criação de questionários virtuais disponibilizado pelo Adobe FormsCentral ([www.acrobat.com/formscentral/pt\\_BR/home.html](http://www.acrobat.com/formscentral/pt_BR/home.html)), hoje não mais ativo, e na fase da avaliação do grupo controle (GC) foi utilizado o questionário

pelo serviço do Google Docs. Após a criação foi disponibilizado um endereço eletrônico para que os pacientes preenchessem o questionário (<https://adobeformscentral.com/?f=2i16EQ4mD3ExZvr5Etr5Xg>) (Anexo 5), e o serviço do Google Docs disponibilizou para os indivíduos do GC preencherem o questionário por outro site (<http://goo.gl/forms/aXifnNQ1gm>) (Anexo 6).

Para facilitar o acesso deste site, foi criado um outro site (<http://betofisio.xpg.uol.com.br>). Os pacientes e os indivíduos foram orientados que deveriam acessar este último site, onde possui as orientações e o link para o preenchimento do questionário.

Os pacientes assinaram duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma via ficou com o participante, e a outra ficou em nosso banco de dados no Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da UNIFESP. No final do TCLE possui um campo com a informação do site que deveriam acessar para o preenchimento do questionário.

Os indivíduos que participaram do grupo controle assinalaram de forma positiva em aceitar em participar voluntariamente da pesquisa antes do preenchimento do questionário.

### **3.3.2 Avaliação da Atividade Física Habitual**

Foi utilizado o questionário de Atividade Física Habitual (AFH) de Baecke, para avaliar, retrospectivamente, a história da atividade física dos pacientes.

O questionário de Baecke abrange três tipos de atividades físicas caracterizados por atividades físicas ocupacionais (questões 1 a 8), exercícios físicos e atividades físicas no lazer (questões 9 a 12) e atividades físicas de lazer e locomoção (questões 13 a 16), as quais compõem a avaliação da atividade física habitual (Anexo 4).

Para classificação da atividade física habitual, utilizou-se a fórmula proposta por Baecke et al. (1982), resultando em 12 escores finais dos respectivos períodos avaliados (aplicados da seguinte forma: de 10 a 20 anos, de 21 a 30 anos, dos últimos dois anos antes do primeiro sintoma e dos últimos 12 meses).

Para a classificação do perfil do gasto energético das atividades físicas ocupacionais e das modalidades de exercícios físicos que não constavam na padronização de Baecke et al. (1982), utilizou-se como referência o estudo de

Ainsworth et al. (2000) e o estudo de McArdle et al. (1992). O primeiro estudo versou sobre o compêndio de classificação de gasto energético de atividades físicas humanas, e o segundo propõe níveis de classificações do gasto energético de atividades físicas humanas, baseadas no múltiplo da taxa metabólica em repouso (*mets*). O equivalente metabólico (MET) equivale à energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso, representado na literatura pelo consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) de aproximadamente 3,5 ml/kg/min. Quando se exprime o gasto de energia em METs, representa-se o número de vezes pelo qual o metabolismo de repouso foi multiplicado durante uma atividade.

Por exemplo, pedalar a quatro METs implica em gasto calórico quatro vezes maior que o que vigora em repouso. O American College of Sport Medicine sugere que a unidade MET seja utilizada como método para indicar e comparar a intensidade absoluta e gasto energético de diferentes atividades físicas. Nesse contexto, o conceito de MET é aplicado nas orientações gerais à população em relação ao gasto energético das atividades, portanto o MET é uma medida de intensidade de esforço (Pollock et al., 1998; Ainsworth et.al., 1993).

As respectivas classificações das modalidades de exercícios físicos e das atividades físicas ocupacionais, tendo como base o MET, estão especificadas nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Classificação quanto ao nível de intensidade de exercício físico citados pelos pacientes.

Modalidades de Exercícios Físicos	Níveis de Intensidade		
	Baixo	Moderado	Vigoroso
Aeróbica		X	
Alongamento	X		
Atletismo		X	
Baralho	X		
Basquete			X
Bicicleta / Ciclismo		X	
Boxe			X
Caminhada		X	
Capoeira			X
Corrida			X
Dança		X	
Educação Física	X		
Esteira		X	
Fisioterapia		X	
Futebol			X
Ginástica		X	

Handebol		X	
Hidroginástica		X	
Hidroterapia	X		
Hipismo	X		
Musculação			X
Natação		X	
Pesca	X		
Pilates		X	
Pular Corda		X	
Salto em Distância			X
Taekwondo			X
Voleibol		X	
Yoga	X		

Nota: classificação de acordo com compêndio de atividades físicas de Ainsworth e col. (1993) e McArdle e col. (1992).

Tabela 4: Classificação quanto ao nível de intensidade ocupacional citadas pelos pacientes.

<b>PROFISSÃO (OCUPAÇÃO)</b>			
<b>LEVE</b>	Manutenção	L	Operador de Produção M
	Mercado Financeiro	L	Operário M
	Administrador	L	Modelo M
	Advogado	L	Motorista M
	Afastado do Trabalho	L	Policial Militar M
	Agente de Serviços Escolares	L	Professor M
	Ajudante de Transporte Escolar	L	Professor Particular M
	Aposentado	L	Recepcionista M
	Arquiteto	L	Secretária M
	Atividade Burocrática	L	Segurança M
	Ator	L	Supervisor Geral M
	Auditor Fiscal da Receita Federal	L	Tecelã L
	Auxiliar Administrativo	L	Técnico L
	Auxiliar de Escritório	L	Técnico de Manutenção L
Auxiliar Médico	L	Técnico em Farmácia L	
Balconista	L	Tintureiro L	
Bancário	L	Trabalho Manual L	
Cabeleireira	L	Tricoteira L	
Caminhoneiro	L	Vendedor L	
Caseiro (chácara)	L		
		<b>MODERADO</b>	
Chefe de Manutenção	L	Ajudante Geral M	
Comerciante	L	Antenista M	
Confecção de Bijuteria	L	Carpinteiro M	
Copeira	L	Cozinheira M	
Costureira	L	Eletricista M	
Cuidadora	L	Empregada Doméstica M	
Desenhista	L	Feirante M	
Digitador	L	Garçonete M	
Empresário	L	Lavador de Carros M	
			<b>VIGOROSO</b>
			Lavrador V
			Pecuarista V
			Pedreiro V

Escrevente	L Limpeza Hospitalar	M
Estudante	L Marceneiro	M
Gestora Administrativa	L Mecânico	M
Gráfico	L Metalúrgico	M
Guarda Municipal	L Office Boy	M
Manicure	L Operador de Máquinas	M

Nota: classificação de acordo com compêndio de atividades físicas de Ainsworth e col. (1993) e McArdle e col. (1992).

### Atividades Físicas Ocupacionais (AFO)

As questões aplicadas com os respectivos valores, assim como a fórmula para o cálculo final dos escores são especificadas na Figura 4.

Figura 4. Especificação dos cálculos dos valores das questões de atividades físicas ocupacionais ao longo da vida e da fórmula para o cálculo dos escores.

**ÍNDICE DE POSSÍVEIS RESPOSTAS DAS PESSOAS:**

Nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/sempre  
**(1/ 2/ 3/ 4/ 5/)**      Escore obtido de acordo com a resposta

Muito freqüentemente/freqüentemente/algumas vezes/raramente/nunca  
**(5/ 4/ 3/ 2/ 1)**      Escore obtido de acordo com a resposta

**ATIVIDADES FÍSICAS OCUPACIONAIS:**

1.Tipo de ocupação: **(1/3/5)** (*definição de acordo com gasto energético especificado na Classificação em Mets de acordo com AINSWORTH e col. (1993) e col. (1992)*)

2.Sentar no trabalho: **(1/2/3/4/5)**

3.Ficar em pé no trabalho: **(1/2/3/4/5)**

4.Andar no trabalho: **(1/2/3/4/5)**

5.Carregar carga pesada no trabalho: **(1/2/3/4/5)**

6.Se sentir cansado após o trabalho: **(5/4/3/2/1)**

7.Suar durante o trabalho: **(5/4/3/2/1)**

8.Comparar fisicamente o trabalho com pessoas da mesma idade:  
**(5/4/3/2/1)**  
**(muito pesado/mais pesado/tão pesado quanto/mais leve/muito leve)**

Escore de AFO = 
$$\frac{vq1 (6 - vq2) vq3 + vq4 + vq5 + vq6 + vq7 + vq8}{8}$$

✓ **Fórmula para cálculo dos escores de atividades físicas ocupacionais (vq=valor da questão):**

Legenda: AFO: Atividades Físicas Ocupacionais; vq: Valor da questão.

## Exercícios Físicos no Lazer (EFL)

As questões aplicadas com os respectivos valores, assim como a fórmula para o cálculo final dos escores são especificadas na Figura 5.

Figura 5. Especificação dos cálculos dos valores das questões de exercícios físicos e atividades físicas de lazer ao longo da vida e da fórmula para o cálculo dos escores.

<p><b><u>ÍNDICE DE POSSÍVEIS RESPOSTAS DAS PESSOAS:</u></b></p> <p>→ Nunca/raramente/algumas vezes/freqüentemente/sempre (1/ 2/ 3/ 4/ 5/)      Escore obtido de acordo com a resposta</p> <p>→ Muito freqüentemente/freqüentemente/algumas vezes/raramente/nunca (5/ 4/ 3/ 2/ 1)      Escore obtido de acordo com a resposta</p> <p><b><u>EXERCÍCIOS FÍSICOS E ATIVIDADES FÍSICAS DE LAZER:</u></b></p> <p>9.Primeira questão referente aos exercícios físicos/esportes regulares (dividida em 6 partes):</p> <p>✓ Tipo: <b>(1/3/5)</b> (definição de acordo com gasto energético especificado na Classificação em Mets de acordo com AINSWORTH e col. (1993) e McARDLE e col. (1992)</p> <p>✓ Horas por semana: <b>(&lt;1/1-2/2-3/3-4/&gt;4)</b></p> <p>✓ Meses por ano: <b>(&lt;1/1-3/4-6/7-9/&gt;9)</b></p> <p>Se pratica uma segunda modalidade:</p> <p>✓ Tipo:<b>(1/3/5)</b> (definição de acordo com gasto energético especificado na Classificação em Mets de acordo com AINSWORTH e col. (1993) e McARDLE e col. (1992)</p> <p>✓ Horas por Semana: <b>(&lt;1/1-2/2-3/3-4/&gt;4)</b></p> <p>✓ Meses por ano: <b>(&lt;1/1-3/4-6/7-9 /&gt;9)</b></p> <p>10.Comparação das atividades de lazer com pessoas da mesma idade:<b>(1/2/3/4/5)</b></p> <p><b>(muito maior/maior/ a mesma/ menor/ muito menor)</b></p> <p>11.Suar nas horas de lazer: <b>(1/2/3/4/5)</b></p> <p>12.Praticar exercícios físicos/esportes (não regulares) nas horas de lazer:<b>(1/2/3/4/5)</b></p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Para o cálculo da questão vq9:**

Intensidade (tipo de exercício)=0,76 ou 1,26 ou 1,76 (determinado pela resposta da escala **(1/3/5)** proposta de acordo com o gasto energético da modalidade)

Tempo (horas por semana)=0,5 ou 1,5 ou 2,5 ou 3,5 ou 4,5 (determinado pela resposta da escala **(<1/1-2/2-3/3-4/>4)** proposta de acordo com as horas semanais de prática)

Proporção (meses por ano)=0.04 ou 0.17 ou 0.42 ou 0.67 ou 0.92 (determinado pela resposta da escala **(<1/1-3/4-6/7-9/>9)** proposta de acordo com os meses por ano de prática)

**Os valores devem ser multiplicados e somados:**

[Modalidade 1=(Intensidade\*Tempo\*Proporção)+Modalidade 2=(Intensidade\*Tempo\*Proporção)]

**Após o resultado deste cálculo, para o valor final da questão 9:**

[0 (sem exercício físico)=1/ entre 0,01 até <4=2/ entre 4 até <8=3/ entre 8 até <12=4/≥12,00=5]

**Valor final de vq9= (1/2/3/4/5)**

✓Fórmula para o cálculo dos escores de exercícios físicos e atividades físicas de lazer (vq=valor da questão):

$$\text{Escore de EFL} = \frac{vq9 + vq10 + vq11 + vq12}{4}$$

Legenda: EFL: Exercícios Físicos no Lazer; vq: Valor da questão.

**Atividades Físicas de Lazer e Locomoção (ALL)**

As questões aplicadas com os respectivos valores, assim como a fórmula para o cálculo final dos escores são especificadas na Figura 6.

Figura 6. Especificação dos cálculos dos valores obtidos nas respostas das questões de atividades físicas de locomoção ao longo da vida e da fórmula para o cálculo dos escores.

**ÍNDICE DE POSSÍVEIS RESPOSTAS DAS PESSOAS:**

Nunca/→raramente/algumas vezes/freqüentemente/sempre  
 (1/ 2/ 3/ 4/ 5/)  
 →  
 muito freqüentemente/ freqüentemente/algumas vezes/raramente/nunca  
 (5/ 4/ 3/ 2/ 1)      Escore obtido de acordo com a resposta

**ATIVIDADES FÍSICAS DE LOCOMOÇÃO:**

13.Ver televisão nas horas de lazer: (1/2/3/4/5)  
 14.Andar a pé nas horas de lazer: (1/2/3/4/5)  
 15.Andar de bicicleta nas horas de lazer: (1/2/3/4/5)  
 16.Duração total em minutos de andar a pé ou de bicicleta por dia indo e voltando do trabalho, ou escola ou compras: (1/2/3/4/5)  
 (<5/5-15/16-30/31-45/>45)

✓ Fórmula para o cálculo do escore de atividades físicas de locomoção (vq=valor da questão):

$$\text{Escore de ALL} = \frac{[(6 - vq13) + vq14 + vq15 + vq16]}{4}$$

Legenda: ALL: Atividade Física no Lazer e Locomoção; vq: Valor da questão.

### **Atividades Físicas Habitual (AFH) - ESCORE TOTAL**

O somatório dos escores citados anteriormente, resultam num escore total denominado Atividade Física Habitual (AFH). O cálculo para obter a AFH está representado abaixo:

$$\text{AFH} = \text{AFO} + \text{EFL} + \text{ALL}$$

### **Esquema resumido do método para as avaliações dos questionários.**

Os pacientes com diagnóstico de DNM/ELA (ELA, PBP e FAMILIAR) foram avaliados com o questionário de Baecke, referente a quatro períodos distintos de atividades físicas habituais (AFH):

- 10 aos 20 anos;
- 21 aos 30 anos;
- Últimos dois anos Antes do Primeiro Sintoma (2APS);
- Últimos 12 Meses (12M).

A classificação do IMC foi segundo os pontos de corte recomendados pela Organização Mundial da Saúde - OMS (WHO, 1995):

- 1) IMC menor que 18,5 (Baixo peso)
- 2) IMC maior ou igual a 18,5 e menor que 25 (Adequado/ Eutrófico)
- 3) IMC maior ou igual a 25 e menor que 30 (Sobrepeso)
- 4) IMC maior ou igual a 30 (Obesidade)

A classificação da Etnia foi segundo a consideração do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2009, que indica cinco categorias para as pessoas optarem pela “cor ou raça”: branca, negra, amarela (compreendendo-se nesta categoria a pessoa que se declarou de origem japonesa, chinesa, coreana etc.), parda (incluindo-se nesta categoria a pessoa que se declarou mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça), ou indígena (considerando-se nesta categoria a pessoa que se declarou indígena ou índia).

### 3.4 Análise de Dados

Para as análises, foi utilizado os seguintes programas estatísticos: Epi Info versão 3.2 (criação dos mapas, que ilustram a distribuição dos pacientes por território); pacote estatístico SPSS 11.0 e GraphPad Prism versão 5.03, ambos para o sistema Windows. Os testes estatísticos utilizados foram:

- Teste de Kolmogorov-Smirnov: variáveis contínuas foram testadas para determinar a distribuição normal (paramétrico ou não paramétrico);
- Considerado o valor de 0,05 para a possibilidade de ocorrer erro alfa ( $p$ );
- Teste do Qui-Quadrado de Pearson (paramétrico), método utilizado para comparar proporções, na identificação de possíveis divergências entre as frequências observadas e as esperadas para um certo evento;

- Teste de Mann-Whitney (2 categorias) e Kruskal-Wallis (>2 categorias) para amostras independentes e não paramétricas;
- Teste de ANOVA (>2 categorias) para amostras independentes e paramétrica, com pós-teste de Dunn ou Bonferroni;
- Teste de Friedman (>2 categorias) para amostras dependentes e não paramétrica, com comparações múltiplas de Dunn;
- Teste de correlação de Spearman (não paramétrico), descreve a relação entre duas variáveis;
- Teste de correlação de Kendall (não paramétrico), descreve a relação entre duas variáveis, específico quando a variável for categórica;
- Valorização do coeficiente de correlação (r), foi empregado a classificação (McGraw, 1992), e aceito as correlações igual ou acima de 0,4, conforme a Tabela 5.
- Teste de Coeficiente Alpha de Cronbach, analisa a consistência interna dos escores do questionário da atividade física habitual de Baecke. Este índice capta a homogeneidade das perguntas (questões) que visam medir um mesmo constructo. (Luiz et al., 2003) Foi considerado a variância atribuível aos sujeitos e a variância atribuível à interação entre sujeitos e itens, sendo esta estimativa afetada pelo número de itens, às intercorrelações entre os itens e às dimensionalidades do instrumento (Cortina, 1993). Bland e Altman (1997) recomendam, para a comparação de grupos, valores de alfa de 0,7 a 0,8 como sendo satisfatórios.

Tabela 5: Classificação das correlações de acordo com o coeficiente de correlação (r).

<b>Coeficiente de correlação ( r )</b>	<b>Classificação</b>
0,0 - 0,1	Muito baixa
0,1 - 0,3	Baixa
0,3 - 0,5	Moderada
0,5 - 0,7	Alta
0,7 - 0,9	Muito alta
0,9 - 1,0	Quase perfeita

## 4 RESULTADOS

No período de janeiro de 2013 a abril de 2014, 136 pacientes que passaram em acompanhamento médico e multidisciplinar pelo ambulatório de Doenças do Neurônio Motor / Esclerose Lateral Amiotrófica do Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com diagnóstico confirmado de ELA, foram convidados a participar desta pesquisa e todos aceitaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2). Primeiramente foram recrutados 42 pacientes, sendo coletadas as informações de forma presencial e por meio de entrevista a aplicação do questionário de Baecke. Num segundo momento, 94 pacientes aceitaram em responder a investigação de forma virtual, por meio de um questionário online pela internet. Destes, 37 não responderam o questionário online, e dois foram excluídos por falta de informações, resultando em 55 pacientes aqueles que responderam de forma virtual. Ao todo, foram selecionados para esta pesquisa 97 pacientes. Numa segunda fase, que compreendeu o período de novembro de 2014 a agosto de 2015, foi estruturado o grupo controle (GC), com a participação total de 114 indivíduos, destes foram excluídos sete por estarem fora da faixa de idade estipulada (40 a 60 anos), um por falta de dados e outro por apresentar doença limitante, resultando em 105 indivíduos saudáveis que responderam o questionário online, totalizando 202 participantes (Figura 7).

Quanto ao local de nascimento dos pacientes, 95/97 (97,9%) são brasileiros distribuídos em 14 estados e 3/97 estrangeiros, sendo dois portugueses e um argentino (Figura 8). Dos brasileiros destaca-se o estado de São Paulo como o estado de nascimento, 40/94 (42,5%) pacientes. Outros dois estados também se destacam, o estado de Minas Gerais com 15/94 (15,9%) pacientes, e Bahia com 10/94 (10,6%) pacientes. A Figura 9 ilustra a distribuição da procedência dos pacientes, 85/97 (87,6%) residiam no estado de São Paulo, em 28 municípios. Destes 44/85 (51,7%) residiam na cidade de São Paulo.

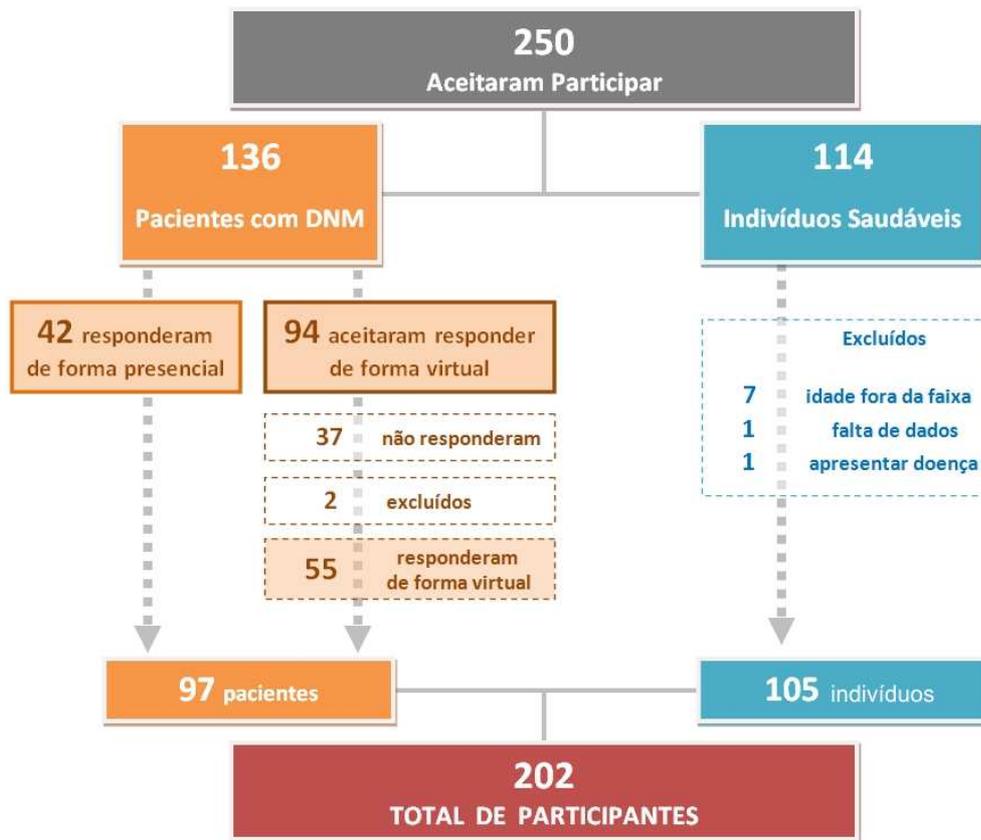


Figura 7: Representação esquemática da seleção dos participantes incluídos na pesquisa.

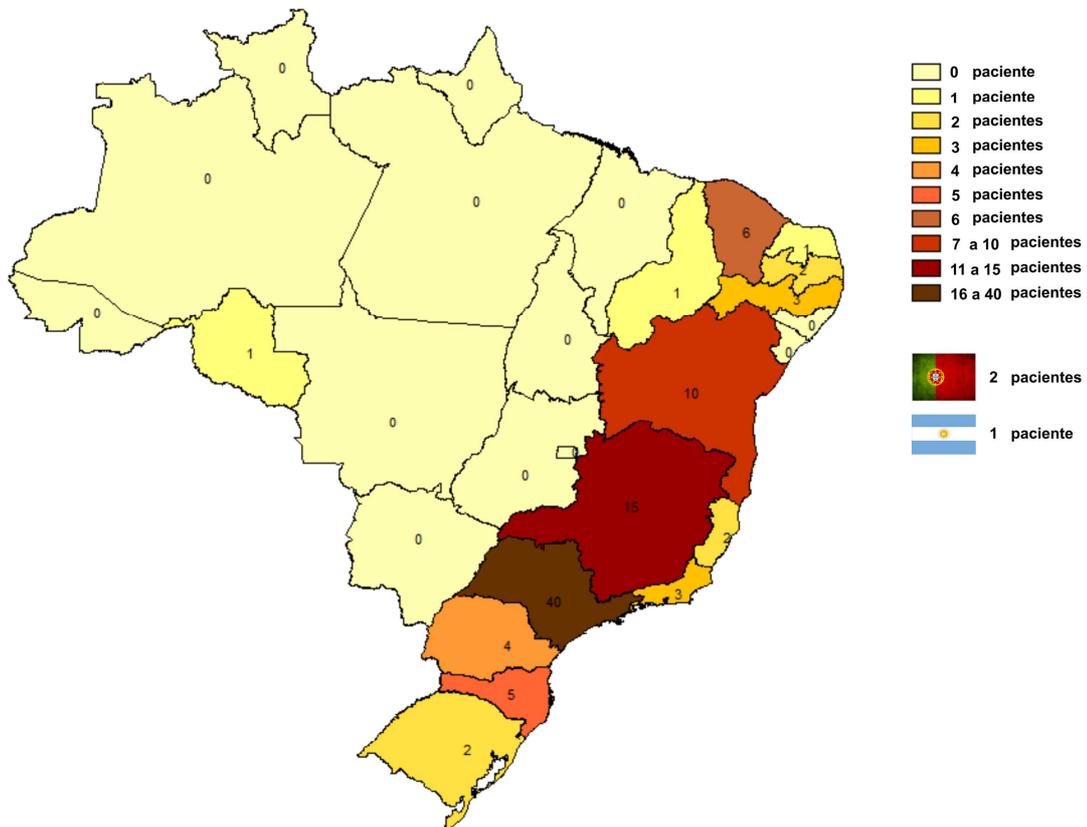


Figura 8: Local de nascimento da amostragem dos pacientes com DNM/ELA no Brasil. Ambulatório do setor de doenças neuromusculares da UNIFESP/EPM, 2013 a 2014.

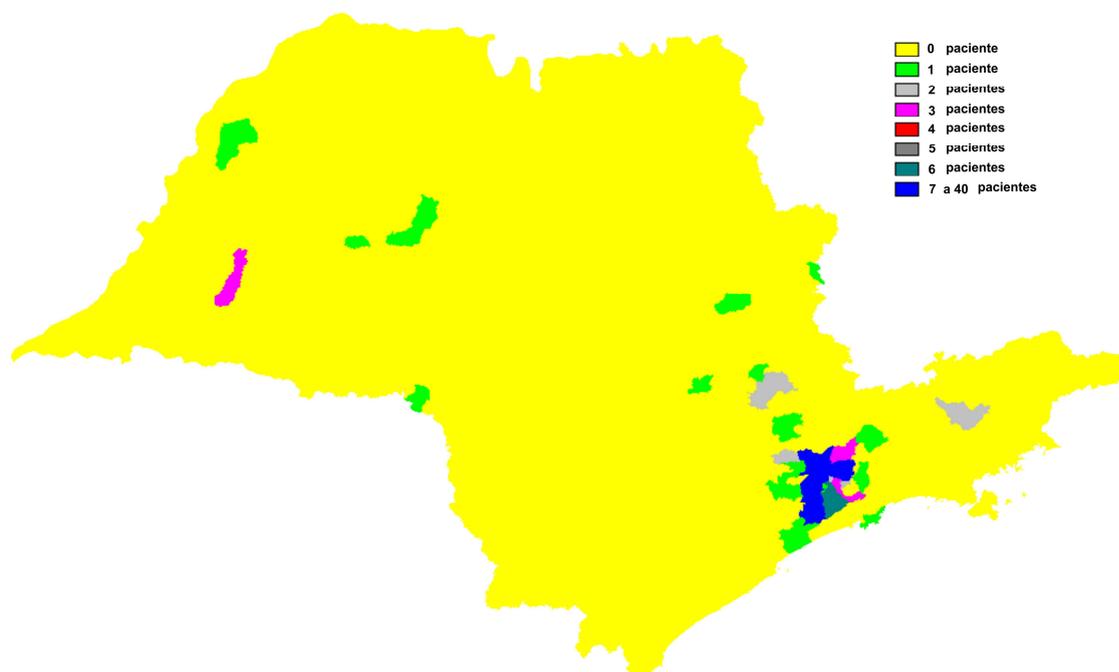


Figura 9: Local de residência atual dos casos de DNM/ELA no Estado de São Paulo. Ambulatório do setor de doenças neuromusculares da UNIFESP/EPM, 2013 a 2014.

#### 4.1 Principais Aspectos Sociodemográficos

Do total de 202 participantes, 110/202 (54,4%) eram do sexo masculino, não apresentando diferença significativa ( $p > 0,05$ ) dos diferentes sexos entre os participantes. De forma geral, a etnia branca apresentou maior frequência com 173/202 (85,6%) dos casos, dado melhor detalhado no próximo tópico. Os pacientes (DNM/ELA) apresentam maior idade em comparação ao grupo controle (GC) pela distribuição por faixa etária, demonstrando diferença significativa ( $p < 0,001$ ). A média da idade dos pacientes foi de 56,4 anos (variando de 28 a 78 anos), enquanto que no GC a média foi de 50,1 anos (variando de 40 a 60 anos). A escolaridade (contagem em Anos de Estudos) é baixa no grupo DNM/ELA apresentando 49,5% dos pacientes com até oito anos de estudo, em contraste ao GC que apresenta 75,3% dos indivíduos com mais de 17 anos de estudo, demonstrando ser uma população com mais instrução, dado com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Analisando quanto ao período das atividades ocupacionais (profissionais) exercido pelos pacientes, observa-se que no período dos 10 aos 20 anos de idade ( $p < 0,001$ ), 27/97 (28,6%) desenvolviam atividade profissional classificada como sendo vigorosa. No período dos 21 aos 30 anos não apresentou diferenças significativas entre DNM/ELA e o GC ( $p > 0,05$ ). No período dos últimos 12 meses ( $p = 0,005$ ), observa-se que indivíduos saudáveis realizam, com mais frequência, atividades ocupacionais de classificação moderada, em relação aos pacientes com DNM/ELA (Tabela 6).

Tabela 6: Características sociodemográficas dos participantes da pesquisa.

CARACTERÍSTICAS	DNM/ELA (N=97)		Grupo Controle (N=105)		Total (N=202)		Valor de <i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>							
Masculino	55	56,7	55	52,4	110	54,6	> 0,05
Feminino	42	43,3	50	47,6	92	45,4	
<b>Etnia</b>							
Branca	79	81,4	94	89,5	173	85,7	
Parda	10	10,3	10	9,6	20	9,9	(a) * < 0,04
Negra	8	8,3	1	0,9	9	4,4	
<b>Faixa etária (anos)</b>							
28 a 45	12	12,4	27	25,7	39	19,3	
46 a 56	39	40,2	58	55,2	97	48,1	(b) * < 0,001
57 a 78	46	47,4	20	19,1	66	32,6	
<b>Escolaridade (anos de estudo formal)</b>							
0 a 8	48	49,5	3	2,8	51	25,2	
9 a 12	27	27,8	12	11,4	39	19,3	(c) * < 0,001
13 a 16	20	20,6	11	10,5	31	15,4	
17 e mais	2	2,1	79	75,3	81	40,1	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (10 aos 20 anos)</b>							
Leve	38	39,2	83	79,1	121	59,9	
Moderado	32	32,9	21	20,0	53	26,2	(d) * < 0,001
Vigoroso	27	27,8	1	0,9	28	13,8	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (21 aos 30 anos)</b>							
Leve	47	48,4	62	59,1	109	53,9	
Moderado	44	45,4	36	34,3	80	39,7	> 0,05
Vigoroso	6	6,2	7	6,6	13	6,4	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (últimos 2 anos APS)</b>							
Leve	58	59,8	-	-	-	-	
Moderado	32	32,9	-	-	-	-	
Vigoroso	7	7,2	-	-	-	-	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (últimos 12 meses)</b>							
Leve	84	86,6	73	69,6	157	77,8	
Moderado	12	12,4	29	27,6	41	20,3	(e) * 0,005
Vigoroso	1	1,0	3	2,8	4	1,9	

Teste do Qui-Quadrado de Pearson. \* = *p* significativa. APS = antes do primeiro sintoma

(a) Branca vs Negra; (b) 57 a 78 vs 28 a 45/46 a 56; (c) 0 a 8 vs 9 a 12/13 a 16/17 e mais; (c) 9 a 12 vs 17 e mais; (c) 13 a 16 vs 17 e mais; (d) Leve vs Moderado/Vigoroso; (d) Moderado vs Vigoroso; (e) Leve vs Moderado.

## Etnia

A declaração dos pacientes quanto a etnia referida, 79/97 (81,4%) declararam-se como brancos e, 10/97 (10,3%) como sendo pardos e, 8/97 (8,3%) como negros. O grupo controle apresentou distribuição semelhante apresentando, 94/105 (89,5%) declaram ser brancos e, 10/105 (9,6%) como sendo pardos e, 1/105 (0,9%) como negro, não apresentando diferença significativa entre as etnias ( $p < 0,195$ ; Teste de Qui-Quadrado de Pearson) (Figura 10).

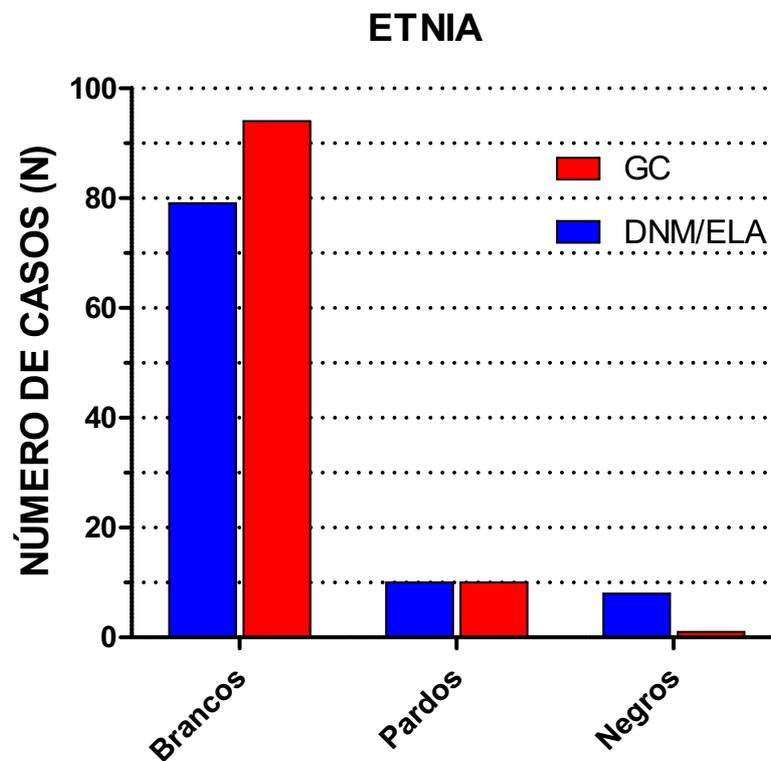


Figura 10: Distribuição étnica referida.

## 4.2 Profissões (Ocupações) Exercidas ao Longo da Vida

O figura 11 ilustra a distribuição das profissões exercidas pelos pacientes no período dos 10 aos 20 anos de idade por sexo, sendo a profissão mais exercida o de Lavrador com 27/97 (27,8%) dos casos, exercida por ambos os sexos.

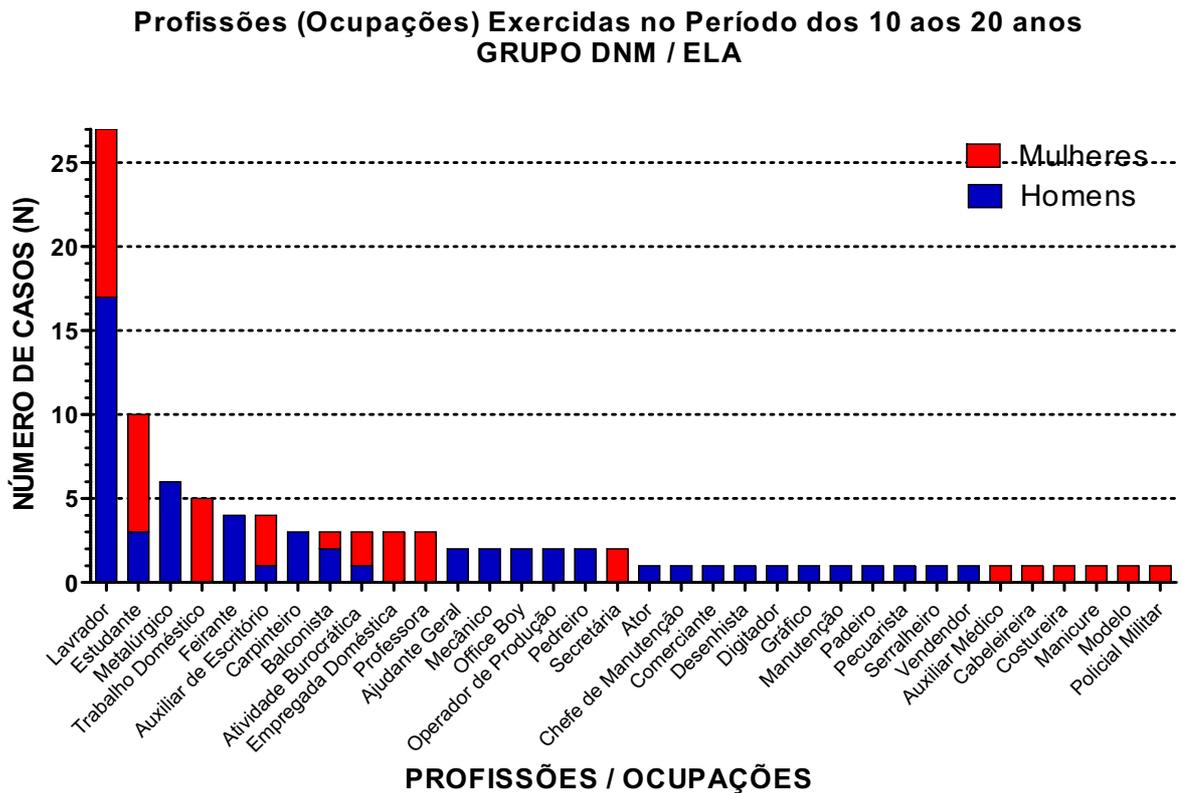


Figura 11: Profissões exercidas no período dos 10 aos 20 anos (Grupo DNM/ELA).

Em comparação para o mesmo período dos 10 aos 20 anos os indivíduos do GC exerceram a atividade de Estudante com maior frequência tendo 25/105 (23,8%) dos casos, seguido por Auxiliar de Escritório 11/105 (10,5%) e Bancário 7/105 (6,6%) (Figura 12).

### Profissões (Ocupações) Exercidas no Período dos 10 aos 20 anos GRUPO CONTROLE

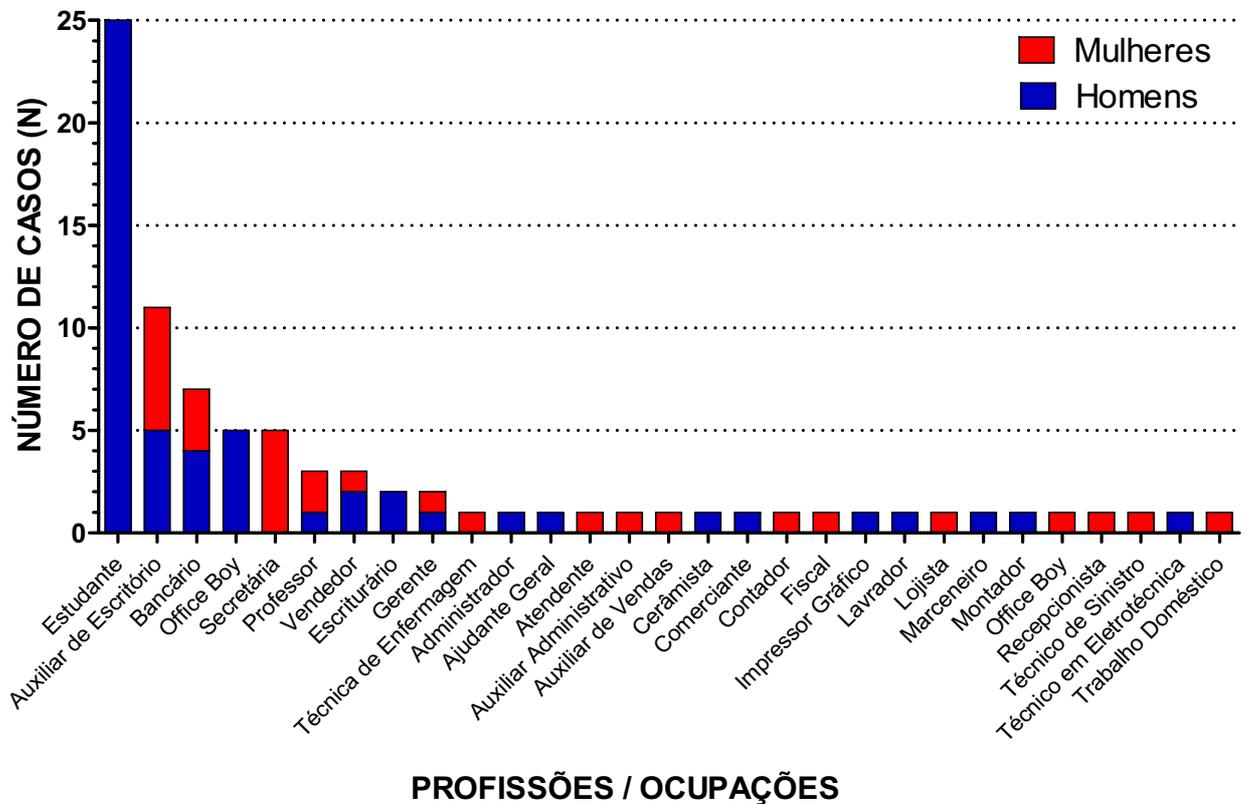


Figura 12: Profissões exercidas no período dos 10 aos 20 anos (Grupo Controle).

No período dos 21 aos 30 anos de idade a principal profissão exercida pelos pacientes foi do Trabalho Doméstico com 9/97 (9,2%) dos casos exercidos pelas mulheres, seguido por Administrador, Empregada Doméstica, Pedreiro e Professor representando 5/97 (5,1%) dos casos para cada uma das profissões (Figura 13).



Em comparação para o mesmo período dos 21 aos 30 anos os indivíduos do GC exerceram a atividade de Professor com maior frequência tendo 10/105 (9,5%) dos casos, seguido por Secretária 7/105 (6,6%) e Bancário 6/105 (5,7%) e Administrador, Médico, Engenheiro, Trabalho Doméstico e Vendedor com 4/105 (3,8%) (Figura 14).

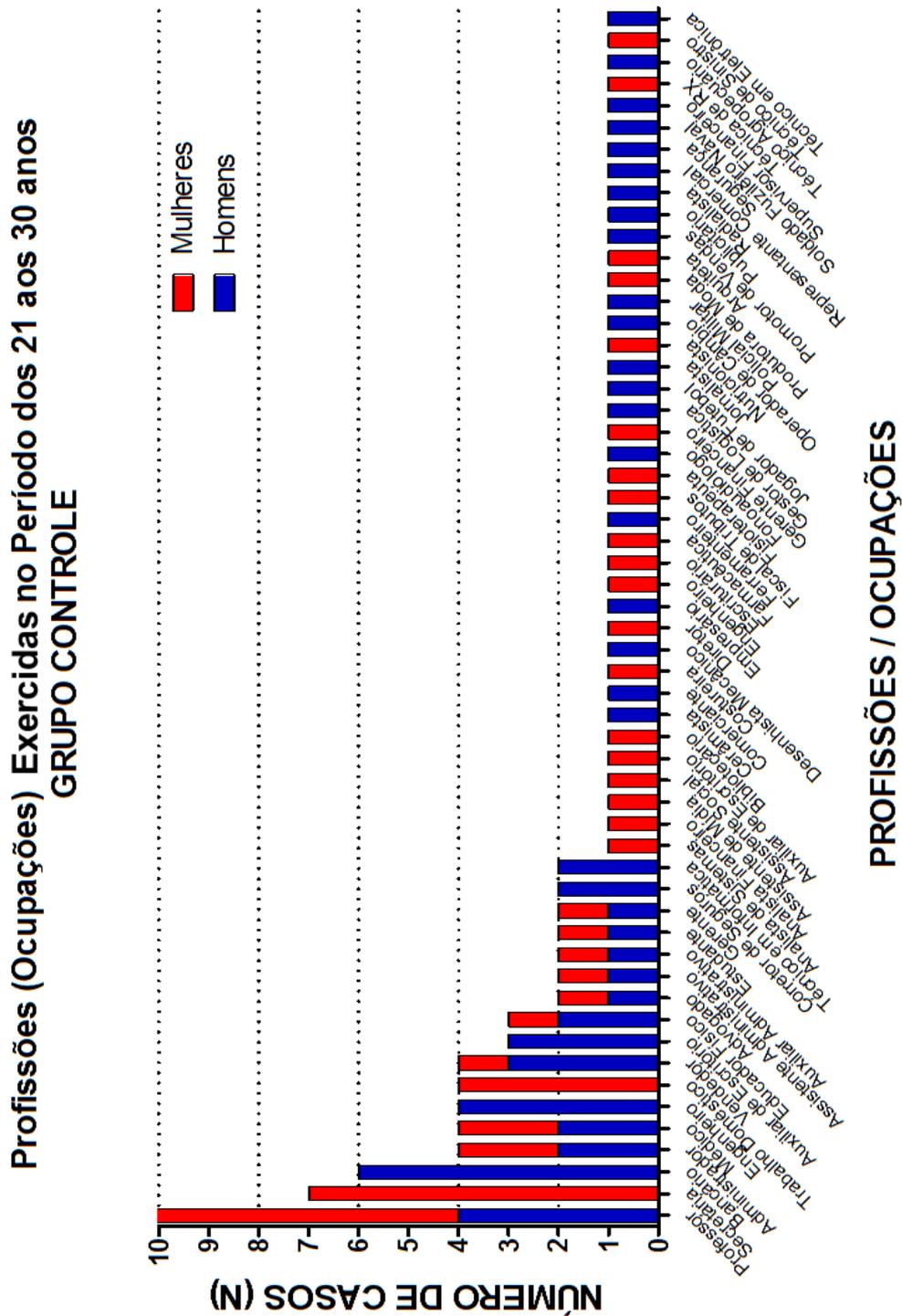


Figura 14: Profissões exercidas no período dos 21 aos 30 anos (Grupo GC).



No período dos últimos 12 meses (12M) a principal ocupação exercida pelos pacientes foi a Aposentadoria com 67/97 (69,1%) dos casos (Figura 16).

**Profissões (Ocupações) Exercidas no Período dos Últimos 12 meses  
GRUPO DNM / ELA**

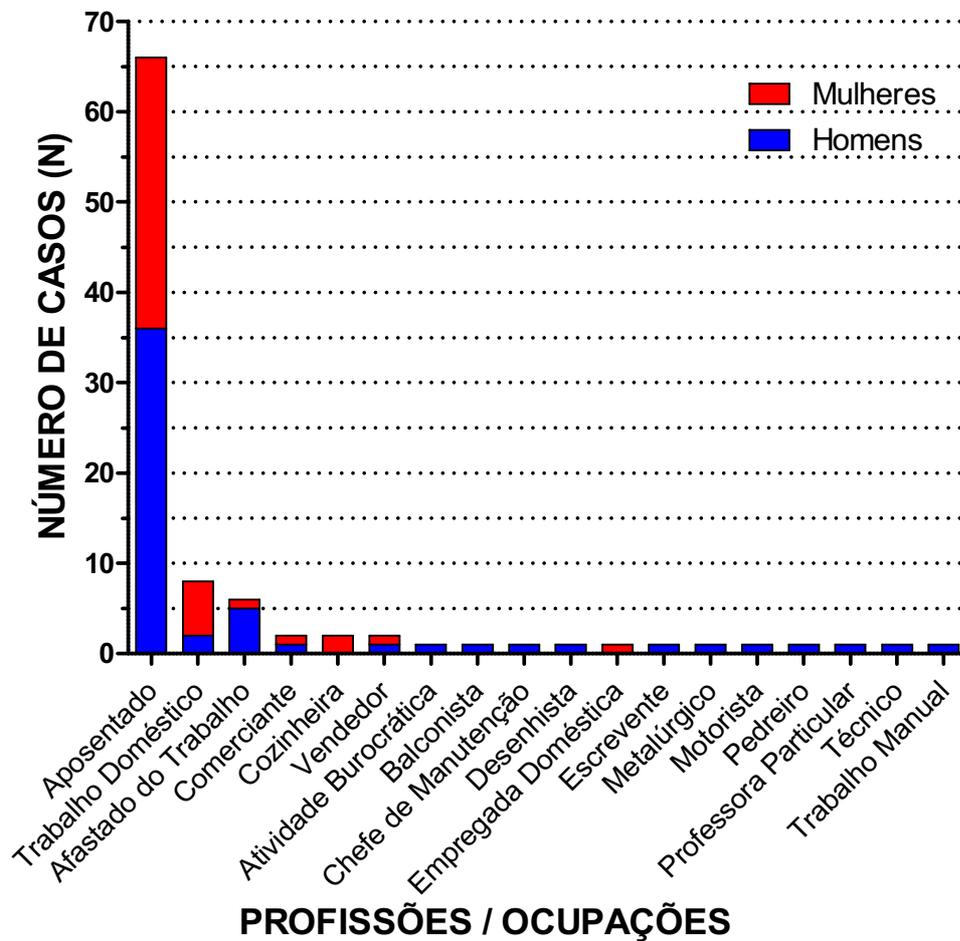


Figura 16: Profissões exercidas no período dos últimos 12 meses (Grupo DNM/ELA).

Em comparação para o mesmo período dos últimos 12 meses, os indivíduos do GC exerceram a atividade de Professor com maior frequência tendo 9/105 (8,6%) dos casos, seguido por Aposentado 6/105 (5,7%), Gerente 5/105 (4,7%) e Administrador, Médico, Engenheiro, Técnico e Trabalho Doméstico com 4/105 (3,8%) (Figura 17).



### 4.3 Comparação Entre Grupos

Da amostragem geral dos pacientes (97 casos) foram classificados mediante ao diagnóstico, resultando nos seguintes grupos: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) com 71 pacientes (73,2%), Paralisia Bulbar Progressiva (PBP) com 18 pacientes (18,5%) e Familiar com 8 pacientes (8,3%).

Quanto a distribuição por sexo (Tabela 7), o grupo ELA apresentou 56,3% de homens, o grupo PBP mostrou igualdade na distribuição e o grupo FAMILIAR apresentando maior frequência do sexo masculino ( $p=0,49$ ).

Tabela 7: Distribuição dos grupos pelo sexo.

GRUPO	MASCULINO		FEMININO		TOTAL		Valor $p$
	(n = 55)		(n = 42)		(n = 97)		
	N	%	N	%	N	%	
ELA	40	56,3	31	43,7	71	73,2	
PBP	9	50,0	9	50,0	18	18,5	> 0,05
FAMILIAR	6	75,0	2	25,0	8	8,3	

Teste de Qui-Quadrado de Pearson

Todos os pacientes realizaram o exame de eletromiografia (EMG). Destes 85 casos (88,5%) tiveram diagnóstico confirmado de DNM / ELA, e 11 pacientes (11,4%), em estado de diagnóstico provável (Tabela 8).

Tabela 8: Distribuição dos pacientes quanto ao diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	ELA		PBP		FAMILIAR		TOTAL		Valor $p$
	(N=71)		(N=18)		(N=8)		(N=97)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Confirmado	62	72,1	17	19,8	7	8,1	86	88,6	
Provável	9	81,8	1	9,1	1	9,1	11	11,4	> 0,05

Teste de Qui-Quadrado de Pearson

Os grupos apresentaram médias de idade diferentes quanto a idade do primeiro sintoma, sendo o grupo FAMILIAR aquele que apresentou menor média com 46 anos de idade, grupo ELA com 50,8 anos e grupo PBP com 57,1 anos, com diferença significativa ( $p = 0,030$ ). As idades na primeira avaliação, primeira

eletromiografia (EMG) e diagnóstico entre os grupos se comportaram de forma semelhante, sendo o grupo PBP com idade maior, seguido por ELA e FAMILIAR. Na idade atual o grupo PBP apresentou 59,6 anos, enquanto ELA e FAMILIAR com 55 anos de média, mostrando que o grupo PBP apresenta os pacientes mais velhos (Tabela 9).

Tabela 9: Média, mínimo e máximo da idade nos eventos entre os grupos.

EVENTO	ELA (N=71)		PBP (N=18)		FAMILIAR (N=8)		TOTAL (N=97)		VALOR <i>p</i>
	Média	Min-Máx	Média	Min-Máx	Média	Min-Máx	Média	Min-Máx	
1º Sintoma	50,8	11-75	57,1	39-64	46,0	36-66	<b>51,3</b>	<b>11-75</b>	<b>* 0,030</b>
1ª Av. Neuro	52,6	13-76	58,1	40-67	49,7	39-74	<b>53,4</b>	<b>13-76</b>	<b>0,076</b>
1ª EMG	52,5	12-76	58,2	40-66	50,1	39-68	<b>53,6</b>	<b>12-76</b>	<b>0,073</b>
Diagnóstico	52,8	22-76	58,3	40-66	51,4	40-68	<b>54,1</b>	<b>22-76</b>	<b>0,121</b>
Idade Atual	55,7	28-76	59,6	45-70	55,2	43-78	<b>56,8</b>	<b>28-78</b>	<b>0,315</b>

Grupo ELA apresenta 3 pacientes com idade atual inferior a 30 anos. 1ª Av. Neuro = primeira avaliação no Ambulatório de DNM/ELA - UNIFESP; 1ª EMG = primeira avaliação de eletromiografia; Teste de ANOVA. (Análise de Variância para medidas não repetidas) com pós-teste de Dunn \* PBP x FAMILIAR.

A diferença do tempo (em meses) entre os eventos está demonstrada na tabela 10. O grupo FAMILIAR foi o que apresentou maior tempo em realizar a primeira EMG, a primeira avaliação e, conseqüentemente, o diagnóstico, desde o primeiro sintoma, em relação aos outros grupos, apresentando diferença significativa.

Tabela 10: Média do intervalo, em meses, das relações entre os eventos por grupo.

RELAÇÕES DOS EVENTOS	ELA (N=71)	PBP (N=18)	FAMILIAR (N=8)	Valor <i>p</i>
1º Sintoma / 1º EMG	21 meses	13 meses	50 meses	* 0,015
1º Sintoma / 1ª Av. Neuro	21 meses	14 meses	46 meses	* 0,022
1º Sintoma / Diagnóstico	24 meses	15 meses	65 meses	* 0,002

1ª Av. Neuro = Primeira avaliação no Ambulatório Neuromuscular DNM/ELA - UNIFESP  
Teste de ANOVA. (Análise de Variância para medidas não repetidas) com pós-teste de Bonferroni \* ELA e PBP vs FAMILIAR.

### 4.3.1 Profissões ou Ocupações Realizadas

As principais profissões (ocupações) realizadas pelos grupos ELA, PBP e FAMILIAR por período, foram destacadas na tabela 11.

A profissão de Lavrador (termo representativo para atividades rurais) foi a que apresentou maior frequência nos grupos no período dos 10 aos 20 anos de idade. No período dos 21 aos 30 anos a profissão com maior frequência no grupo ELA foi o Trabalho Doméstico (9,8%), PBP a profissão de Empregada Doméstica (16,6%) e grupo FAMILIAR atividade de Pedreiro (25,0%). A ocupação de Aposentado foi o que apresentou a maior frequência entre os grupos nos períodos dos últimos 2 anos Antes do Primeiro Sintoma (2APS) e nos últimos 12 meses.

Tabela 11: Porcentagem das principais profissões (ocupações) realizadas pelos grupos por período.

PERÍODO	ELA (N=71)		PBP (N=18)		FAMILIAR (N=8)	
	Profissão/Ocupação	%	Profissão/Ocupação	%	Profissão/Ocupação	%
10 aos 20 anos	Lavrador	22,5	Lavrador	33,3	Lavrador	25,0
	Estudante	9,8	Estudante	16,6	Pedreiro	12,5
	Metalúrgico	7,1	Metalúrgico	11,1	Carpinteiro	12,5
	Trabalho Doméstico	7,1	Serralheiro	5,5	Operador de Produção	12,5
21 aos 30 anos	Trabalho Doméstico	9,8	Empregada Doméstica	16,6	Pedreiro	25,0
	Administrador	7,1	Trabalho Doméstico	11,1	Operador de Máquinas	12,5
	Ajudante Geral	7,1	Serralheiro	11,1	Operador de Produção	12,5
Últimos 2 APS	Aposentado	9,8	Aposentado	22,2	Aposentado	25,0
	Comerciante	9,8	Trabalho Doméstico	16,6	Operador de Máquinas	25,0
	Motorista	8,5	Metalúrgico	11,1	Pedreiro	12,5
	Trabalho Doméstico	8,5	Office Boy	5,5	Empregada Doméstica	12,5
Últimos 12 meses	Aposentado	77,5	Aposentado	61,1	Aposentado	62,5
	Trabalho Doméstico	8,5	Cozinheira	11,1	Balconista	12,5
	Vendedor	2,8	Trabalho Doméstico	11,1	Pedreiro	12,5

### 4.3.2 Características Antropométricas

As medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis antropométricas, por grupo avaliado, estão apresentadas na tabela 12. Os valores absolutos encontrados demonstraram diferenças significativas ao comparar o grupo ELA em relação ao GC, para as três variáveis (estatura, peso e IMC).

Tabela 12: Valores médios e desvios-padrão das características antropométricas dos grupos envolvidos no estudo.

CARACTERÍSTICA	ELA (N=71)	PBP (N=18)	FAMILIAR (N=8)	GC (N=105)	Valor <i>p</i>
Estatura (cm)	1,65 ± 0,09	1,65 ± 0,09	1,71 ± 0,07	1,68 ± 0,09	* 0,021
Peso Corporal (Kg)	66,0 ± 14,0	65,5 ± 11,0	68,8 ± 14,4	70,7 ± 14,4	* 0,003
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24,1 ± 3,68	24,1 ± 4,39	23,3 ± 4,05	25,6 ± 3,66	* 0,023

Teste de ANOVA (Análise de Variância para medidas não repetidas) com pós-teste de comparação de Bonferroni; \* Grupo ELA vs GC.

A comparação mediante a distribuição da classificação do IMC, não apresentou diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos (Tabela 13).

Tabela 13: Distribuição por grupo, segundo classificação do IMC.

IMC	ELA (N=71)		PBP (N=18)		FAMILIAR (N=8)		GC (N=105)		Valor de <i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Baixo Peso	4	66,6	1	16,7	0	0	1	16,7	> 0,05
Adequado/Eutrófico	37	37,0	9	9,0	4	4,0	50	50,0	
Sobrepeso	27	35,1	6	7,8	4	5,2	40	51,9	
Obesidade	3	15,8	2	10,5	0	0	14	73,7	

Teste de Qui-Quadrado de Pearson

### 4.3.3 Membro Dominante

Não houve diferença significativa ao comparar os grupos de acordo com o membro dominante referido pelo paciente. A tabela 14 classifica os grupos envolvidos de acordo com a dominância do membro de cada paciente.

Tabela 14: Classificação dos grupos envolvidos no estudo, mediante ao membro dominante.

<b>MEMBRO DOMINANTE</b>	<b>ELA (N=71)</b>	<b>PBP (N=18)</b>	<b>FAMILIAR (N=8)</b>	<b>GC (N=105)</b>	<b>Valor p</b>
Direito	62 (34,3%)	16 (8,8%)	8 (4,4%)	95 (52,5%)	> 0,05
Esquerdo	9 (42,8%)	2 (9,5%)	0 (0%)	10 (47,7%)	

Teste de Qui-Quadrado de Pearson

#### 4.3.4 Primeiro Sintoma

Ao citar qual o primeiro sintoma e sua respectiva região, quatro pacientes do grupo ELA citaram mais de um sintoma ou região. Quanto a região que ocorreu o primeiro sintoma, podemos identificar que 44,1% dos casos, apresentaram início nos membros superiores, 34,3% relataram início nos membros inferiores, 17,6% tiveram início na região bulbar e 3,9% na região da coluna (tronco) (Tabela 15).

Tabela 15: Região dos primeiros sintomas relatados pelos pacientes com DNM/ELA.

<b>PRIMEIRO SINTOMA</b>	<b>REGIÃO</b>								<b>TOTAL</b>	
	<b>MMSS</b>		<b>MMII</b>		<b>BULBAR</b>		<b>COLUNA</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
Atrofia Muscular	1	50	1	50	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>1,8</b>
Cãibra	5	71,5	2	28,5	0	0	0	0	<b>7</b>	<b>6,9</b>
Disartria	0	0	0	0	16	100	0	0	<b>16</b>	<b>15,8</b>
Disfagia	0	0	0	0	2	100	0	0	<b>2</b>	<b>1,9</b>
Dor	3	60	0	0	0	0	2	40	<b>5</b>	<b>4,9</b>
Dormência/Formigamento	4	80	1	20	0	0	0	0	<b>5</b>	<b>4,9</b>
Fasciculação	4	100	0	0	0	0	0	0	<b>4</b>	<b>3,9</b>
Fraqueza	28	45,9	31	50,8	0	0	2	3,3	<b>61</b>	<b>59,9</b>
<b>FRAQUEZA</b>										
Fraqueza	28	66,6	13	30,9	0	0	1	2,5	<b>42</b>	<b>68,8</b>
Dificuldade para andar	0	0	10	90,9	0	0	1	9,1	<b>11</b>	<b>18,1</b>
Quedas	0	0	8	100	0	0	0	0	<b>8</b>	<b>13,1</b>

Um (1) paciente do grupo FAMILIAR, não computado, apresentou sintoma (fraqueza) generalizada. Houve relatos de mais de uma região (ex.: Fraqueza em membro superior + membro inferior). MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores

O grupo ELA apresentou 72,7% dos casos com fraqueza muscular como primeiro sintoma. Para o grupo PBP 88,8% dos casos tiveram como primeiro sintoma disartria e, 11,2% disfagia. O grupo FAMILIAR teve 71,4% dos casos com fraqueza e, 14,3% com cãibra e outros 14,3% dor (Tabela 16).

Tabela 16: Distribuição dos primeiros sintomas relatados pelos pacientes por grupo.

PRIMEIRO SINTOMA	GRUPOS							
	ELA		PBP		FAMILIAR		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atrofia Muscular	2	100	0	0	0	0	2	1,8
Cãibra	6	85,7	0	0	1	14,3	7	6,9
Disartria	0	0	16	100	0	0	16	15,8
Disfagia	0	0	2	100	0	0	2	1,9
Dor	4	80	0	0	1	20	5	4,9
Dormência/Formigamento	5	100	0	0	0	0	5	4,9
Fasciculação	4	100	0	0	0	0	4	3,9
Fraqueza	56	91,8	0	0	5	8,2	61	59,9
<b>FRAQUEZA</b>								
Fraqueza	39	92,8	0	0	3	7,2	42	68,8
Dificuldade para andar	10	90,9	0	0	1	9,1	11	18,1
Quedas	7	87,5	0	0	1	12,5	8	13,1

Um (1) paciente do grupo FAMILIAR, não computado, apresentou sintoma generalizado. Houve relatos de mais de uma região (ex.: Fraqueza em membro superior + membro inferior).

#### 4.3.5 Aspecto Ocupacional (Profissional)

No período dos 10 aos 20 anos ocorreu diferença significativa, indicando que o grupo GC realizou mais atividade profissional do tipo Leve que o grupo ELA ( $p = 0,001$ ) e o grupo ELA realizando mais atividade Vigorosa que o grupo GC ( $p = 0,001$ ). No período dos 21 aos 30 anos e nos últimos 2 anos antes do primeiro sintoma (2APS) não foi encontrado nenhuma diferença significativa entre os grupos. No período dos últimos 12 meses foi encontrado diferença significativa indicando que o grupo PBP realizou mais atividade Moderado em relação ao grupo ELA ( $p = 0,026$ ) e o grupo ELA realizando menos atividades Leve e Moderado em relação ao grupo GC ( $p = 0,019$ ) (Tabela 17).

Tabela 17: Sobrecarga funcional ocupacional nos diferentes períodos da vida.

CLASSIFICAÇÃO PROFISSÃO OCUPAÇÃO	ELA		PBP		FAMILIAR		GC		Valor <i>p</i>
	(N=71)		(N=18)		(N=8)		(N=105)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (10 aos 20 anos)</b>									
Leve	29	40,8	9	50,0	0	0	83	79,1	
Moderado	24	33,8	3	16,7	5	62,5	21	20,0	(a) * 0,001
Vigoroso	18	25,4	6	33,3	3	37,5	1	0,9	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (21 aos 30 anos)</b>									
Leve	39	54,9	7	38,8	2	25,0	62	59,1	
Moderado	29	40,9	10	55,6	4	50,0	36	34,3	> 0,05
Vigoroso	3	4,2	1	5,6	2	25,0	7	6,6	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (últimos 2 anos Antes do Primeiro Sintoma - APS)</b>									
Leve	47	66,2	9	50,0	3	37,5	-	-	
Moderado	20	28,2	8	44,4	3	37,5	-	-	> 0,05
Vigoroso	4	5,6	1	5,6	2	25,0	-	-	
<b>Tipo de trabalho ou ocupação (últimos 12 meses)</b>									
Leve	65	91,5	13	72,2	6	75,0	73	69,5	(b) * 0,026
Moderado	6	8,5	5	27,8	1	12,5	29	27,7	(c) * 0,019
Vigoroso	0	0	0	0	1	12,5	3	2,8	

Teste de Qui-Quadrado de Pearson. \* *p* significativa.

(a) ELA vs GC entre Leve/Moderado e Moderado/Vigoroso

(b) ELA vs PBP entre Leve/Moderado

(c) ELA vs GC entre Leve/Moderado

#### 4.3.6 Histórico da Atividade Física Habitual

A tabela 18 descreve as médias do escore de atividade física habitual, tratando a variável de forma contínua, e comparando entre os escores totais de cada faceta (**Atividade Física Habitual = AFH, que é o escore total do questionário;** Atividade Física Ocupacional = AFO; Exercício Físico no Lazer = EFL; Atividade física no Lazer e Locomoção = ALL) e entre os períodos avaliados, contendo duas análises estatísticas, **(a)** Teste de Friedman com o método de comparações múltiplas (Dunn) e **(b) Teste de Mann-Whitney (para amostras independentes)** :

- Escore total da AFH: **(a)** apresentou diferenças significantes em todos os testes realizados para todos os outros períodos, com exceção entre os períodos 21 aos 30 anos e os Últimos 2APS, mostrando que no período dos 10 aos 20 anos há uma elevada atividade física habitual em comparação aos períodos mais recentes. O

GC apresentou menor AFH dos últimos 12 meses em relação aos 10 aos 20 anos, com diferença significativa. **(b) Grupo DNM/ELA apresentou maior AFH em relação ao GC, no período dos 10 aos 20 anos, e ocorreu o inverso no período dos últimos 12 meses.**

- Escore AFO: **(a)** os períodos dos 10 aos 20 anos, 21 aos 30 anos e Últimos 2APS apresentaram diferenças significantes em comparação aos Últimos 12 meses, apresentando menor atividade física ocupacional nos Últimos 12 meses. O GC apresentou maior AFO dos 21 aos 30 anos em relação aos 10 aos 20 anos, com diferença significativa. **(b) Grupo DNM/ELA apresentou maior AFO em relação ao GC, no período dos 10 aos 20 e dos 21 aos 30 anos, e ocorreu o inverso no período dos últimos 12 meses.**

- Escore EFL: **(a)** houve uma diferença entre os exercícios físicos no lazer realizados nos períodos dos 10 aos 20 e o período dos Últimos 2APS. Os períodos dos 10 aos 20 anos, 21 aos 30 anos e Últimos 2APS apresentaram diferenças significantes em comparação aos Últimos 12 meses, com menor prática nos exercícios no lazer nos Últimos 12 meses. O GC apresentou menor EFL dos 21 aos 30 anos em relação aos 10 aos 20 anos, com diferença significativa. **(b) Grupo DNM/ELA apresentou menor EFL em relação ao GC, no período dos últimos 12 meses.**

- Escore total da ALL: **(a)** apresentou diferenças significantes em todos os testes realizados para todos os outros períodos, com exceção entre os períodos 10 aos 20 anos e dos 21 aos 30 anos, mostrando que no período dos 10 aos 20 anos há uma elevada atividade física no lazer e locomoção em comparação aos períodos mais recentes. O GC apresentou menor ALL dos 21 aos 30 anos e dos últimos 12 meses em relação aos 10 aos 20 anos, com diferença significativa. **(b) Grupo DNM/ELA apresentou menor ALL em relação ao GC, no período dos últimos 12 meses.**

Tabela 18: Mediana e quartis dos escores da AFH e seus domínios da casuística geral, DNM/ELA.

Escore AFH (Domínios)	PERÍODOS	Grupo DNM/ELA (97)			Grupo GC (105)			Teste Mann-Whitney
		Mediana DNM/ELA	25%- 75%	Teste ( TF )	Mediana DNM/ELA	25%- 75%	Teste ( TF )	
Escore AFH	10 aos 20 anos	9,50	8,00-11,25		8,88	8,00-9,63		0,003
Escore AFH	21 aos 30 anos	8,63	7,25-10,25	a	8,38	7,50-9,06		0,113
Escore AFH	Últimos 2APS	8,50	7,13-9,75	a	-	-		
Escore AFH	Últimos 12 meses	6,13	5,00-7,00	a,b,c	8,25	7,44-9,06	a	< 0,001
Escore AFO	10 aos 20 anos	3,25	2,75-3,75		2,50	2,13-3,25		< 0,001
Escore AFO	21 aos 30 anos	3,25	2,38-3,63		2,63	2,38-3,13	a	< 0,001
Escore AFO	Últimos 2APS	3,13	2,75-3,72		-	-		
Escore AFO	Últimos 12 meses	2,25	2,00-2,63	a,b,c	2,63	2,38-2,88		0,002
Escore EFL	10 aos 20 anos	3,25	2,25-3,75		3,00	2,50-3,25		0,186
Escore EFL	21 aos 30 anos	2,50	2,00-3,75		2,75	2,00-3,25	a	0,514
Escore EFL	Últimos 2APS	2,50	2,00-3,25	a	-	-		
Escore EFL	Últimos 12 meses	1,75	1,50-2,25	a,b,c	2,50	2,00-3,12		< 0,001
Escore ALL	10 aos 20 anos	3,25	2,75-3,75		3,25	3,00-3,75		0,298
Escore ALL	21 aos 30 anos	2,75	2,50-3,50		3,00	2,75-3,25	a	0,372
Escore ALL	Últimos 2APS	2,75	2,00-3,00	a,b	-	-		
Escore ALL	Últimos 12 meses	1,75	1,25-2,25	a,b,c	3,00	2,50-3,25	a	< 0,001

Teste de Friedman ( TF ) com comparações múltiplas de Dunn, entre:

- (a)  $p < 0,05$  vs 10 aos 20 anos;
- (b)  $p < 0,05$  vs 21 aos 30 anos;
- (c)  $p < 0,05$  vs Últimos 2APS.

A figura 18 ilustra a progressão dos escores da atividade física habitual (AFH), atividade física ocupacional (AFO), exercício físico no lazer (EFL) e atividade no lazer e locomoção (ALL) ao longo da vida, por período.

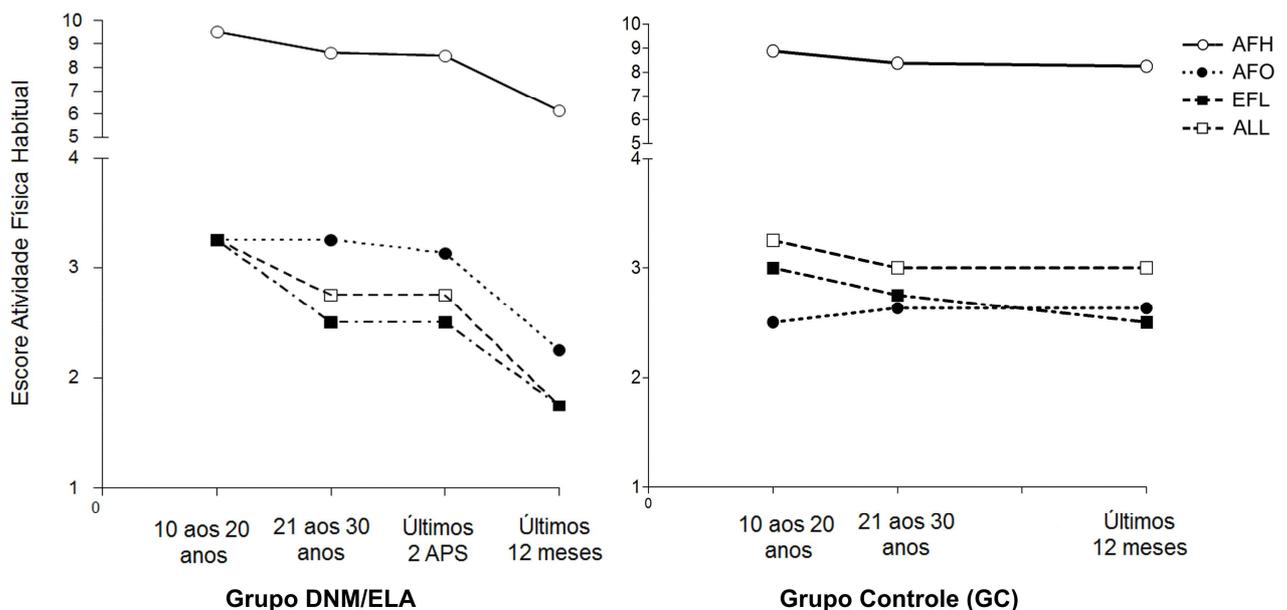


Figura 18 - Distribuição da mediana dos escores da atividade física habitual (AFH), atividade física ocupacional (AFO), exercício físico no lazer (EFL) e atividade no lazer e locomoção (ALL) ao longo da vida por período.

Utilizando o escore total da atividade física habitual (AFH), tratando a variável de forma contínua, a comparação entre os grupos estudados demonstrou que o grupo DNM/ELA apresenta maior AFH dos 10 aos 20 anos em relação ao grupo GC, apresentando diferença significativa ( $p=0,03$ ). Outro dado significativo ( $p < 0,001$ ) foi encontrado, indicando que o GC realiza mais AFH nos últimos 12 meses do que em relação aos grupos ELA e PBP (Tabela 19).

Tabela 19: Comparação da atividade física habitual (AFH) entre os grupos, por período.

VARIÁVEIS	ELA (71)			PBP (18)			FAMILIAR (8)			GC (105)			Valor $p$
	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	
AFH 10-20	9,5	8,0	11,2	9,6	8,0	11,8	9,6	8,6	10,6	(a)8,8	8,0	9,6	* 0,03
AFH 21-30	8,6	7,2	10,2	8,8	7,5	10,4	9,2	8,0	10,9	8,3	7,5	9,0	0,34
AFH 2 APS	8,5	7,1	9,7	8,2	7,2	10,0	8,3	7,1	10,3	-	-	-	0,98
AFH 12 M	6,1	5,0	7,0	6,7	6,3	7,3	7,2	5,8	8,3	(b)8,2	7,4	9,0	*<0,001

Teste de Kruskal-Wallis; Med.: Mediana

\*  $p$  significante, com comparações múltiplas de Dunn, entre: (a) vs DNM/ELA; (b) vs ELA e PBP.

A Figura 19 mostra a distribuição da média dos escores da AFH ao longo da vida, por período. Verifica-se que as médias dos escores comportaram-se de forma similar no grupo DNM/ELA, mas podemos ver as diferenças significativas em relação ao GC nos períodos 10 aos 20 anos e nos últimos 12 meses.

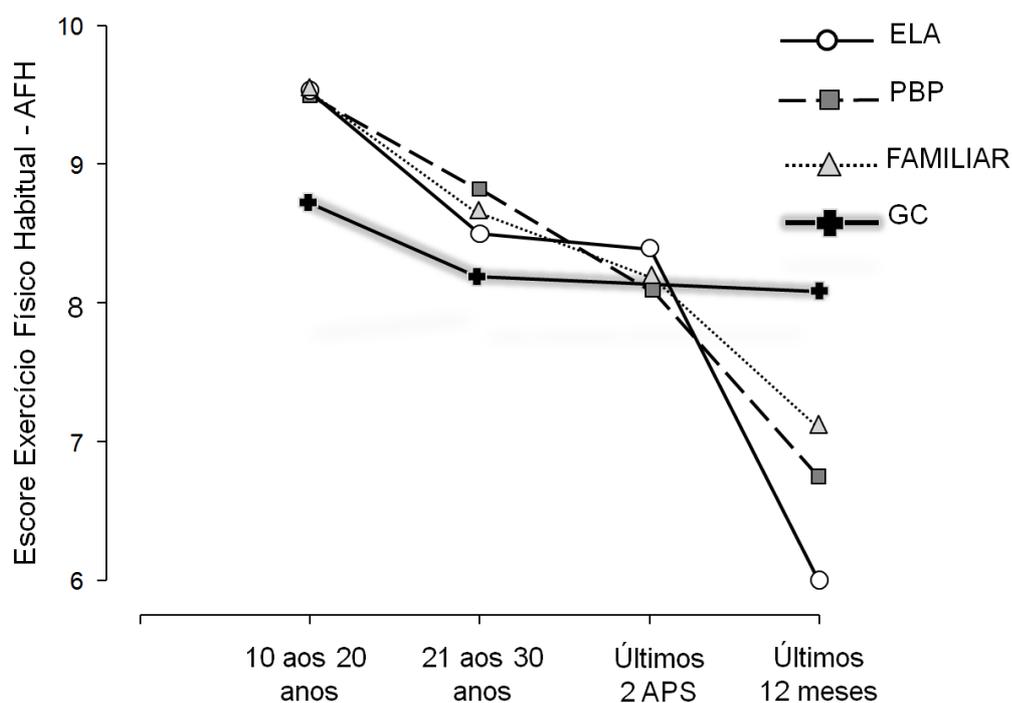


Figura 19 - Distribuição da mediana dos escores da AFH dos grupos, por período.

### 4.3.7 Atividade Física Ocupacional (AFO)

A análise dos escores da atividade física ocupacional (AFO) entre os grupos e os períodos avaliados, tratado de forma contínua, mostrou diferença com significância estatística ( $p < 0,001$ ) ao analisar os seguintes períodos: no AFO 10-20 anos o CG obteve menor atividade física profissional em relação a todos os pacientes do grupo DNM/ELA; no AFO dos 21 aos 30 anos o GC obteve menor atividade física profissional em relação ao grupo ELA; no AFO dos últimos 12 meses os pacientes do grupo PBP obteve maior atividade física profissional em relação ao grupo ELA (Tabela 20).

Tabela 20: Comparação da atividade física ocupacional (AFO) entre os grupos, por período.

VARIÁVEIS	ELA (71)			PBP (18)			FAMILIAR (8)			GC (105)			Valor <i>p</i>
	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	
AFO 10-20	3,3	2,8	3,8	3,0	2,4	4,5	3,5	3,4	3,6	(a)2,5	2,1	2,8	* <0,001
AFO 21-30	3,3	2,4	3,6	3,1	2,6	4,1	3,5	3,0	3,8	(a)2,6	2,4	3,1	* <0,001
AFO 2 APS	3,1	2,8	3,8	3,1	2,7	3,5	3,2	2,9	3,6	-	-	-	0,691
AFO 12 M	2,3	2,0	2,6	(c)2,8	2,4	2,9	2,6	2,1	2,7	(b)2,6	2,4	2,9	* <0,001

Teste de Kruskal-Wallis; Med.: Mediana

\* *p* significativa, com comparações múltiplas de Dunn, entre: (a) vs ELA, PBP e FAMILIAR; (b) vs ELA; (c) vs ELA.

O GC diferencia-se dos pacientes DNM/ELA nitidamente nos períodos dos 10 aos 20 anos e dos 21 aos 30 anos, sendo ilustrado no Figura 20. No período dos últimos 2APS há igualdade no grupo DNM/ELA. E nos últimos 12 meses o grupo ELA apresentando menor AFO que PBP e GC.

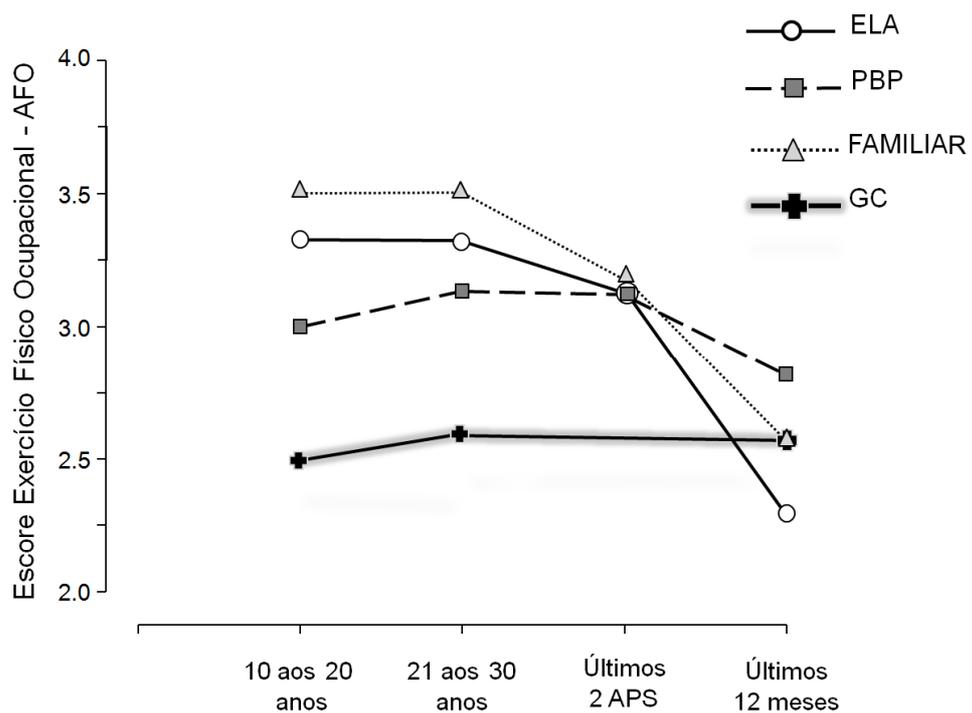


Figura 20 - Distribuição da média dos escores da AFO ao longo da vida, por período.

#### 4.3.8 Exercício Físico no Lazer (EFL)

A análise dos escores do exercício físico no lazer (EFL) entre os grupos e os períodos avaliados, tratado de forma contínua (Tabela 21), mostrou diferença com significância estatística ( $p < 0,001$ ) no período dos últimos 12 meses para o GC, com maior prática nos EFL em relação aos grupos ELA e PBP.

Tabela 21: Comparação do exercício físico no lazer (EFL) entre os grupos, por período.

VARIÁVEIS	ELA (71)			PBP (18)			FAMILIAR (8)			GC (105)			Valor $p$
	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	
EFL 10-20	3,3	2,3	3,8	3,2	1,9	4,3	2,9	2,8	4,1	2,5	2,1	2,8	0,505
EFL 21-30	2,5	2,0	3,8	2,8	2,3	3,3	2,9	1,8	3,9	2,7	2,0	3,2	0,891
EFL 2 APS	2,5	2,0	3,3	2,5	2,0	3,3	2,5	1,8	3,5	-	-	-	0,890
EFL 12 M	1,8	1,5	2,3	1,8	1,7	2,5	2,1	1,8	2,9	(a)2,5	2,0	3,1	* <0,001

Teste de Kruskal-Wallis; Med.: Mediana

\*  $p$  significativa, com comparações múltiplas de Dunn, entre: (a) vs ELA e PBP.

A Figura 21 mostra a distribuição da média dos escores do EFL dos grupos por período. Verifica-se que os pacientes com ELA e PBP obtiveram as medianas dos escores inferiores em relação aos grupos GC, no período dos últimos 12 meses.

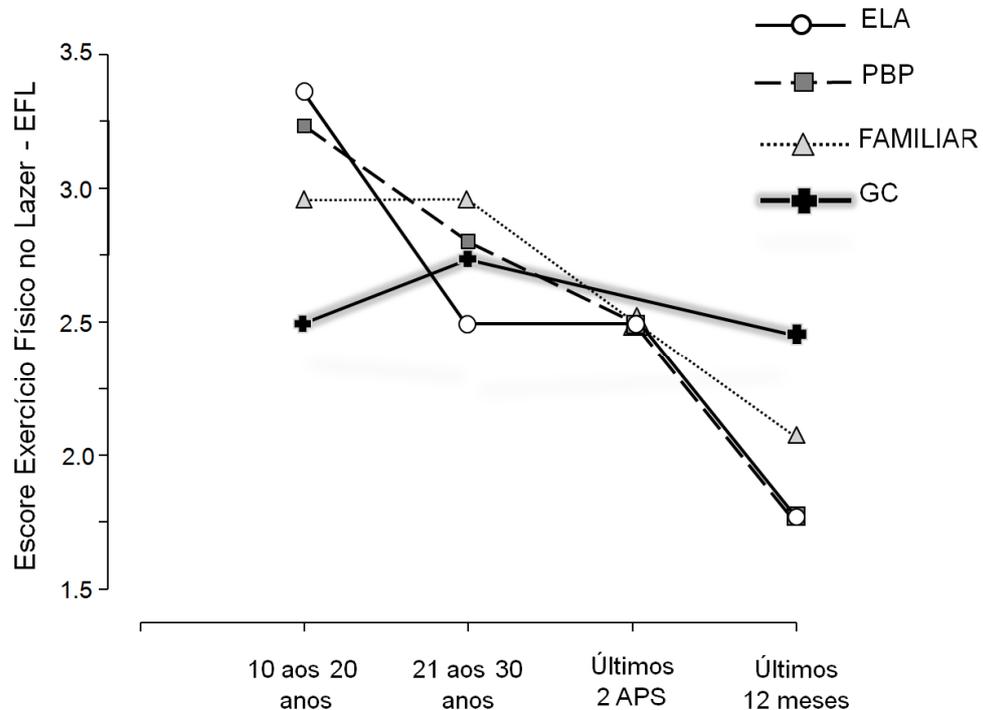


Figura 21 - Distribuição da média dos escores do EFL ao longo da vida, por período.

#### 4.3.9 Atividade Física no Lazer e Locomoção (ALL)

A análise dos escores da atividade física no lazer e locomoção (ALL) entre os grupos e os períodos avaliados, tratado de forma contínua (Tabela 22), mostrou diferença com significância estatística ( $p < 0,001$ ) no período dos últimos 12 meses para o GC, com maior prática nas ALL em relação aos grupos ELA, PBP e FAMILIAR.

Tabela 22: Comparação da atividade física no lazer e locomoção (ALL) entre os grupos, por período.

VARIÁVEIS	ELA (71)			PBP (18)			FAMILIAR (8)			GC (105)			Valor $p$
	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	Med.	25%	75%	
ALL 10-20	3,3	2,8	3,8	3,6	2,9	4,0	3,1	2,8	3,6	3,3	3,0	3,8	0,404
ALL 21-30	2,8	2,5	3,5	3,0	2,4	3,4	3,0	2,6	3,9	3,0	2,8	3,3	0,788
ALL 2 APS	2,8	2,0	3,0	2,8	2,3	3,1	2,6	2,3	3,3	-	-	-	0,863
ALL 12 M	1,8	1,3	2,3	2,0	1,8	2,3	2,0	1,5	2,7	3,0	2,5	3,3	* <0,001

Teste de Kruskal-Wallis; Med.: Mediana

\*  $p$  significativa, com comparações múltiplas de Dunn, entre: (a) vs ELA, PBP e FAMILIAR.

A Figura 22 ilustra a distribuição da média dos escores da ALL dos grupos por período. Verifica-se que os pacientes com DNM/ELA obtiveram as medianas dos escores inferiores em relação aos grupos GC, no período dos últimos 12 meses.

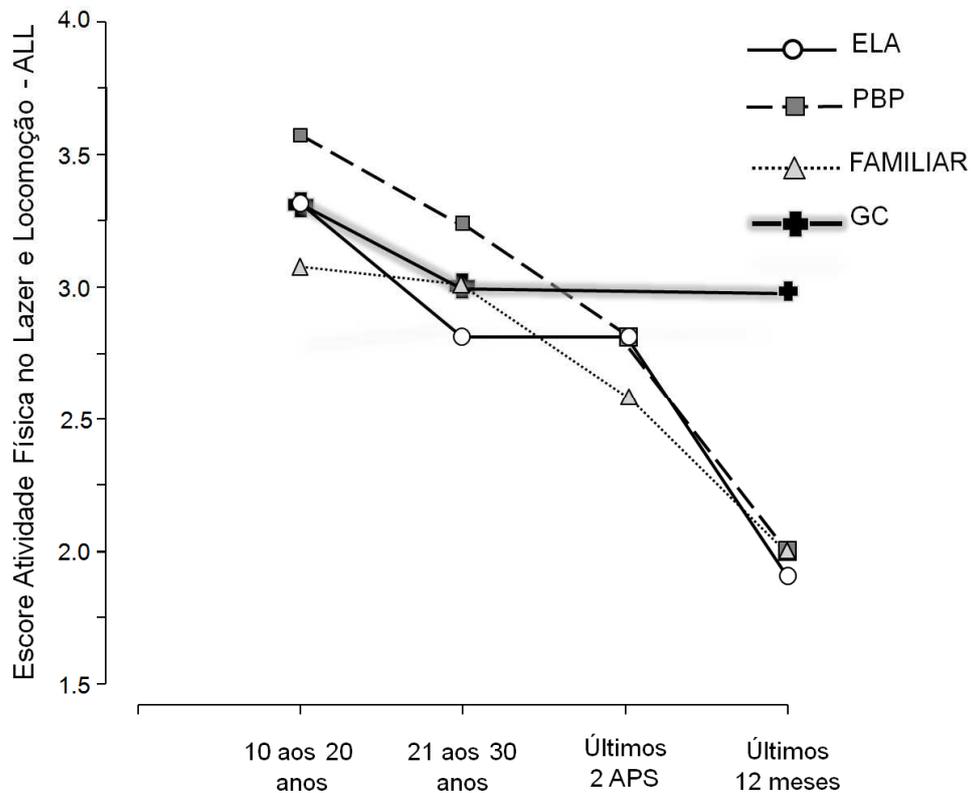


Figura 22 - Distribuição da média da ALL ao longo da vida, por período.

#### 4.4 Atividade Física Habitual - categorizado

O escore de atividade física habitual de Baecke foi categorizado em tercís, onde os valores 4,63 a 7,9 foram considerados como baixo, de 8,0 a 10,9 como mediano e de 11,0 a 14,25 como alto.

Na avaliação entre o escore da atividade física habitual (AFH) categorizado e a casuística geral DNM/ELA, foram encontrados dados com significância estatística, indicando que este escore difere entre os períodos analisados. A categoria “Baixo” aumentou, em frequência, ao longo do tempo. Quanto a categoria “Mediano” permaneceu semelhante até a queda nos Últimos 12 meses. A categoria “alto” apresentou no período dos 10 aos 20 anos a maior atividade física habitual entre os períodos e, diminuiu progressivamente ao longo do tempo até os Últimos 12 meses. O Grupo GC comportou-se de forma semelhante quanto ao que se refere a progressão ao longo do tempo. Na comparação entre os grupos, por período,

verifica-se que dos 10 aos 20 anos o grupo DNM/ELA realizou maior atividade de categoria "Alto" em relação ao GC. No período dos 21 aos 30 anos indica que o grupo DNM/ELA ainda permaneceu realizando maior atividade de categoria "Alto" em relação ao GC, e maior frequência de atividade "Mediano" para GC. Nos últimos 12 meses o grupo GC realiza mais atividade "Moderado" do que em relação com o grupo DNM/ELA, que realiza mais "Baixo" (Tabela 23).

Tabela 23: Escore da atividade física habitual categorizado da casuística geral, por período.

DNM / ELA									
AFH Categorizado	10 aos 20 anos (a)		21 aos 30 anos (b)		Últimos 2 APS (c)		Últimos 12 meses (d)		Valor <i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	Baixo	21	21,6	34	35,1	37	38,2	87	
Mediano	50	51,5	48	49,5	50	51,5	10	10,3	
Alto	26	26,9	15	15,4	10	10,3	0	0	
Total	97	100	97	100	97	100	97	100	
GRUPO CONTROLE (GC)									
	(f)		(g)				(h)		
Baixo	25	23,8	39	37,1	-	-	44	41,9	(γ) * 0,03
Mediano	77	73,3	62	59,1	-	-	60	57,1	
Alto	3	2,9	4	3,8	-	-	1	1,0	
Total	105	100	105	100	-	-	105	100	
Valor <i>p</i>	(η) * < 0,001		(λ) * < 0,01				(μ) * < 0,001		

Teste de Qui-Quadrado de Pearson. \* *p* significativa. (α) Baixo/Mediano (**d** vs **a,b,c**), Baixo/Alto (**a** vs **b,c,d**; **d** vs **b, c**); (β) Mediano/Alto (**a** vs **c, d**); (γ) Baixo/Mediano (**a** vs **b, d**); (η) Alto/Baixo e Mediano (**a** vs **f**); (λ) Alto/ Baixo e Mediano (**b** vs **g**); (μ) Baixo/Mediano (**d** vs **h**).

A Figura 23 ilustra a diminuição gradativa da frequência das atividades mais vigorosas ao longo do tempo pelo grupo DNM/ELA, e uma migração para as atividades leves. Já o grupo GC mantendo as atividades moderadas com maior frequência em todas os períodos.

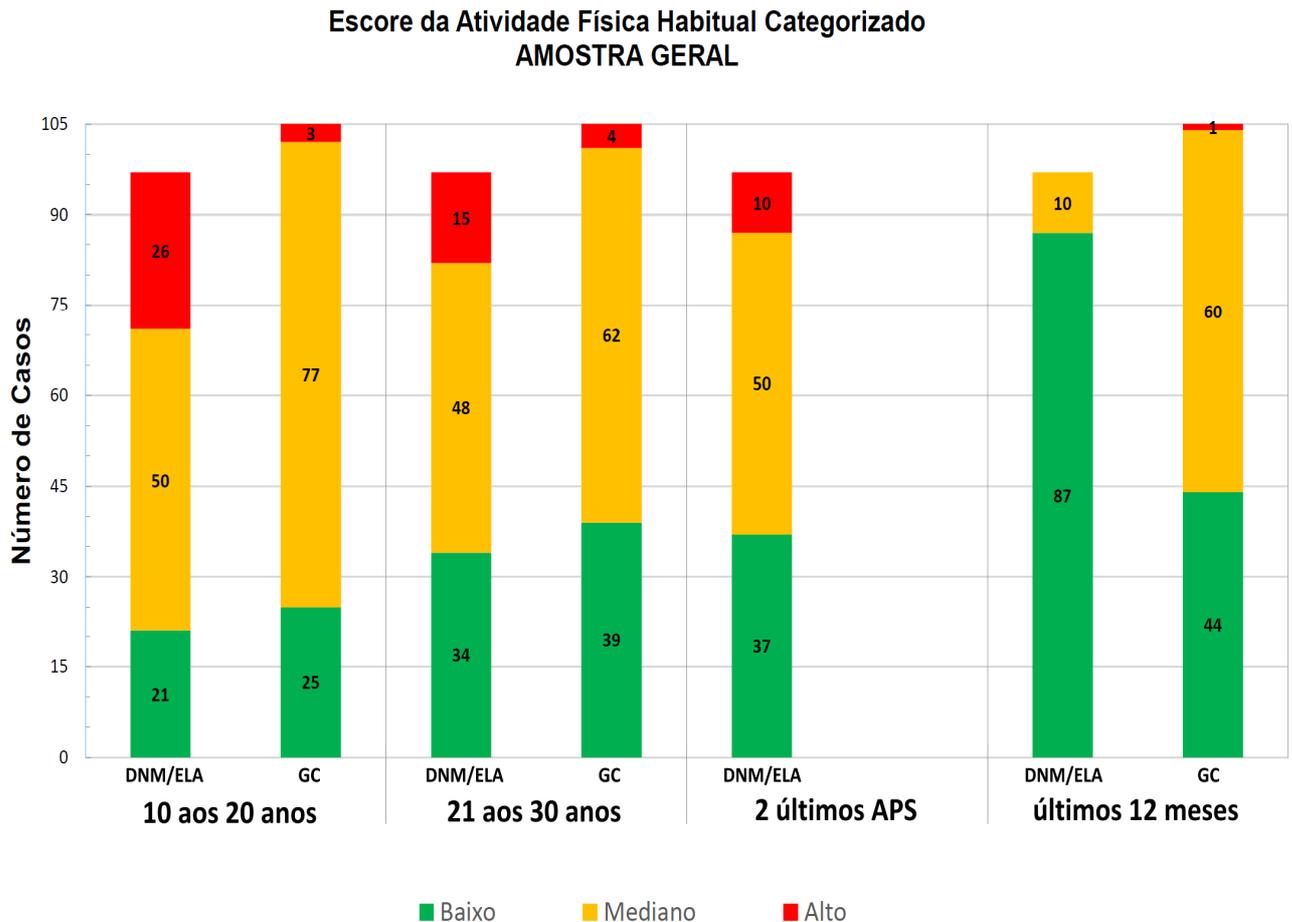


Figura 23 - Escore da atividade física habitual categorizado por período.

Na avaliação do escore da atividade física habitual (AFH) categorizado, entre os grupos ELA, PBP, FAMILIAR e GC, foram encontradas as seguintes diferenças significativas: no período dos 10 aos 20 anos os grupos ELA e PBP apresentaram maior AFH de categoria "Alto" em relação ao grupo GC; para o período dos 21 aos 30 anos o grupo ELA permaneceu realizando maior AFH de categoria "Alto" em comparação ao grupo GC; e nos últimos 12 meses o GC realizou mais AFH de categoria "Mediano" em comparação aos grupos ELA, PBP e FAMILIAR (Tabela 24). A Figura 24 ilustra a distribuição das diferenças encontradas.

Tabela 24: Escore da AFH categorizado entre os grupos estudados, por período.

AFH Categorizado	ELA (N=71)		PBP (N=18)		FAMILIAR (N=8)		GC (N=105)		Valor <i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>AFH (10 aos 20 anos)</b>									
Baixo	17	23,9	4	22,2	0	0	25	23,8	
Mediano	35	49,3	8	44,4	7	87,5	77	73,3	(a) * <0,001
Alto	19	26,8	6	33,4	1	12,5	3	2,9	
<b>AFH (21 aos 30 anos)</b>									
Baixo	28	39,4	5	27,8	1	12,5	39	37,1	
Mediano	32	45,1	12	66,6	5	62,5	62	59,1	(b) * <0,003
Alto	11	15,5	1	5,6	2	25,0	4	3,8	
<b>AFH (Últimos 2 anos antes do primeiro sintoma)</b>									
Baixo	27	38,1	6	33,4	3	37,5	-	-	
Mediano	36	50,7	11	61,0	5	62,5	-	-	0,769
Alto	8	11,2	1	5,6	0	0	-	-	
<b>AFH (Últimos 12 meses)</b>									
Baixo	65	91,5	15	83,4	7	87,5	44	41,9	
Mediano	6	8,5	3	16,6	1	12,5	60	57,1	
Alto	0	0	0	0	0	0	1	1,0	(c) * <0,01

Teste de Qui-Quadrado de Pearson. \* *p* significativa. (a) Alto/Baixo e Mediano (GC vs ELA e PBP); (b) Baixo/Mediano (GC vs ELA,PBP e FAMILIAR).

### Escore da Atividade Física Habitual Categorizado por Grupo

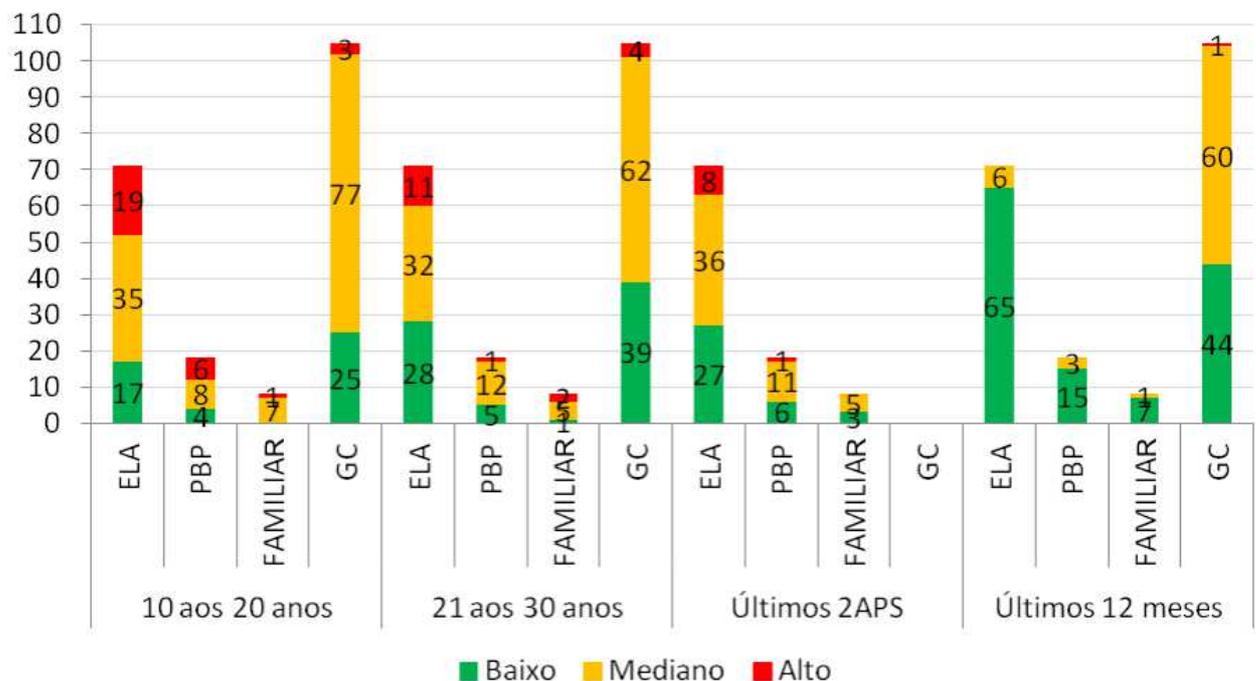


Figura 24: Escore da AFH categorizado dos grupos, por período.

#### 4.5 Histórico da Atividade Física Habitual x Primeiro Sintoma

Nesta pesquisa os pacientes foram categorizados segundo a região acometida quando surgiu o primeiro sintoma, resultando em grupos denominados como:

- Grupo MMSS: pacientes que referiram como primeiro sintoma a região dos membros superiores;
- Grupo MMII: pacientes que referiram como primeiro sintoma a região dos membros inferiores;
- Grupo Bulbar: pacientes que referiram como primeiro sintoma a região bulbar;
- Grupo Coluna: pacientes que referiram como primeiro sintoma a região da coluna;

Os resultados obtidos na comparação entre os grupos foram realizados pelo Teste de Kruskal-Wallis, com comparações múltiplas de Dunn, expresso em mediana e percentil 25 e 75.

O Grupo MMII apresentou diferença significativa ( $p = 0,0011$ ) entre o escore AFO (12M) com mediana de 2,250 (1,815 - 2,500) e o Grupo Bulbar com o escore AFO (12M) com mediana de 2,750 (2,438 - 2,910), indicando que os pacientes Bulbares possuem melhores condições físicas de realizar suas atividades ocupacionais nos últimos 12 meses do que os pacientes que iniciaram os sintomas nos membros inferiores.

O Grupo MMII apresentou diferença significativa ( $p = 0,045$ ) entre o escore AFH (12M) com mediana de 5,750 (4,565 - 6,875) e o Grupo Coluna com o escore AFH (12M) com mediana de 6,690 (6,250 - 8,068), indicando que os pacientes que iniciaram seus sintomas na Coluna possuem melhores condições físicas de realizar suas atividades físicas habituais nos últimos 12 meses do que os pacientes que iniciaram os sintomas nos membros inferiores.

#### 4.6 Correlações

Analisando a amostragem geral, foi encontrada associação “moderada” entre as variáveis AFO (10-20), AFH (10-20) e AFO (21-30) de forma negativa com a variável Anos de Estudo, indicando que aqueles que realizaram mais atividades físicas habituais e, especificamente, as atividades físicas ocupacionais no período dos 10 aos 20 anos, foram aqueles que apresentaram menos anos de estudo ao longo da vida. A variável AFO (21 aos 30) também apresentou esta correlação, corroborando com este achado (Tabela 25).

Tabela 25: Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo da amostragem geral.

CORRELAÇÃO AMOSTRA GERAL (DNM/ELA)		
ESCORES	Anos de Estudo	
	r	Valor de p
AFO (10-20)	-0,429	< 0,001
AFH (10-20)	-0,427	0,001
AFO (21-30)	-0,414	< 0,001

Quando analisada a amostragem por grupos, também foi encontrada associação “moderada” entre a variável Anos de Estudo e as variáveis AFO (10-20) e AFO (21-30) de forma negativa no grupo ELA, indicando que uma alta atividade física profissional na 2ª e 3ª década de vida dos pacientes com ELA reflete em menos anos de estudos ao longo da vida. Realizando o teste de Kendall, específico para variável categórica, encontramos associação “moderada” entre a variável sexo e as variáveis EFL e ALL (21-30) de forma positiva, indicando que o sexo masculino realizou mais atividades físicas no lazer e na locomoção no período dos 21 aos 30 anos, em relação as mulheres (Tabela 26).

Tabela 26: Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo do grupo ELA.

CORRELAÇÃO GRUPO ELA (n=71)				
ESCORES	Sexo		Anos de Estudo	
	r	Valor de p	r	Valor de p
AFO (10-20)			-0,476	<0,001
AFO (21-30)			-0,481	<0,001
EFL (21-30)	0,414	<0,001		
ALL (21-30)	0,421	<0,001		

Para o grupo PBP foi encontrado associação “moderada” entre a variável AFO (2APS) e a variável Idade do Primeiro Sintoma de forma negativa, indicando que aqueles pacientes com Paralisia Bulbar Progressiva que realizaram mais atividade física ocupacional (profissional), no período dos últimos 2 anos antes do primeiro sintoma, foram aqueles que apresentaram mais cedo o primeiro sintoma (Tabela 27).

Tabela 27: Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo do grupo PBP.

CORRELAÇÃO GRUPO PBP (n=18)		
ESCORES	Idade 1º Sintoma	
	r	Valor de p
AFO (2APS)	-0,497	<b>0,035</b>

2APS = últimos 2 anos Antes do Primeiro Sintoma

Para o grupo FAMILIAR foi encontrada associação “muito alta” entre a variável EFL (21-30) e a idade na primeira avaliação de forma negativa, indicando que aqueles que realizaram mais atividade física no lazer no período dos 21 aos 30 anos, foram aqueles que realizaram mais cedo a primeira avaliação no setor neuromuscular da UNIFESP. A variável AFH (21-30) encontrou associação “muito alta” com o início do primeiro sintoma indicando que, aqueles pacientes com diagnóstico de ELA com origem genética (grupo FAMILIAR), que apresentaram mais atividade física habitual (somatória de todos os escores deste período, AFO + EFL + ALL) no período dos 21 aos 30 anos tiveram o primeiro sintoma mais cedo. As variáveis EFL, ALL, AFH (2APS) e ALL (12M) apresentaram associação positiva “muito alta” (AFO e EFL) e “quase perfeita” (ALL) com a variável etnia, indicando que exercícios físicos realizados no período dos últimos dois anos antes do primeiro sintoma foram praticados, principalmente pelos pacientes que se intitularam como sendo “pardos” e “negros”, do que aqueles que intitularam sendo como “brancos”. A variável AFH (12M) apresentou associação “muito alta” com a variável sexo de forma negativa, indicando que o sexo masculino realizou menos atividade física habitual nos últimos 12 meses, em comparação ao sexo feminino (Tabela 28).

Tabela 28: Correlações de Spearman entre os escores do questionário AFH de Baecke e variáveis do estudo do grupo FAMILIAR.

CORRELAÇÃO GRUPO FAMILIAR (n=8)									
ESCORES	Idade 1º Sintoma		Idade 1ª Avaliação		Sexo		Etnia		
	r	Valor de p	r	Valor de p	r	Valor de p	r	Valor de p	
EFL (21-30)			-0,829	<b>0,021</b>					
AFH (21-30)	-0,764	<b>0,045</b>							
EFL (2APS)							0,864	<b>0,012</b>	
ALL (2APS)							0,943	<b>0,001</b>	
AFH (2APS)							0,849	<b>0,015</b>	
ALL (12M)							0,856	<b>0,013</b>	
AFH (12M)					-0,798	<b>0,031</b>			

#### 4.7 Confiabilidade da Consistência Interna do Questionário

Na análise de consistência interna dos escores do questionário da atividade física habitual de Baecke, foi utilizado o Coeficiente Alpha de Cronbach e descrita na Tabela 29. Nesta nova análise, considerando a consistência interna do questionário, seguindo a remoção de respostas, observamos as seguintes correlações (Teste de Spearman):

- Grupo PBP variável Anos de Estudo apresentou associação “moderada” de forma negativa com a variável Primeiro Sintoma ( $r = - 0,472$ ;  $p < 0,05$ ), indicando que os pacientes do grupo Bulbar que obtiveram mais Anos de Estudo são aqueles que apresentaram mais cedo os primeiros sintomas; e apresentando também associação “moderada” de forma negativa com a variável Idade Atual ( $r = - 0,527$ ;  $p < 0,05$ ), indicando que os pacientes do grupo Bulbar que obtiveram mais Anos de Estudo são os pacientes com menor idade atual.

- Grupo FAMILIAR variável Anos de Estudo apresentou associação “muito alta” de forma negativa com a variável Idade Atual ( $r = - 0,858$ ;  $p < 0,05$ ), indicando que os pacientes do grupo FAMILIAR que obtiveram mais Anos de Estudo são os pacientes com menor idade atual;

- Grupo FAMILIAR variável Primeiro Sintoma apresentou associação “muito alta” de forma negativa com a variável AFO (21-30) ( $r = - 0,782$ ;  $p < 0,05$ ), indicando que os pacientes do grupo FAMILIAR que realizaram mais atividade física ocupacional (profissional) no período dos 21 aos 30 anos foram aqueles que apresentaram mais cedo os primeiros sintomas.

Tabela 29: Análise de consistência interna dos escores do QAFHB (Coeficiente Alpha de Cronbach).

	$\alpha$ -Cronbach *				$\alpha$ -Cronbach **			
	10-20 anos	21-30 anos	Últimos 2APS	Últimos 12M	10-20 anos	21-30 anos	Últimos 2APS	Últimos 12M
<b>QUESTIONÁRIO DA ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DE BAECKE (QAFHB)</b>								
<b>Atividade Física Ocupacional (AFO)</b>								
Q.1 – Tipo de ocupação	0,43	0,35	0,37	0,12	0,65	0,72	0,70	0,58
Q.2 – Sentar no trabalho	0,46	0,48	0,35	0,17	0,74	0,79	0,79	0,64
Q.3 – Ficar em pé no trabalho	0,34	0,40	0,44	0,46	0,67	0,72	0,70	0,53
Q.4 – Andar no trabalho	0,36	0,42	0,41	0,38	0,66	0,72	0,70	0,54
Q.5 – Carregar carga pesada no trabalho	0,53	0,39	0,54	0,29	0,63	0,72	0,68	0,55
Q.6 – Sentir-se cansado após o trabalho	0,09	0,16	0,29	0,14	0,70	0,74	0,71	0,58
Q.7 – Suar no trabalho	0,51	0,62	0,59	0,31	0,65	0,69	0,68	0,55
Q.8 – Comparar fisicamente o trabalho com outras pessoas	0,28	0,37	0,31	0,28	0,67	0,72	0,71	0,52
<b>Exercício Físico no Lazer (EFL)</b>								
Q. 9 – Tipo de exercício físico	0,51	0,53	0,29	0,19	0,69	0,74	0,71	0,57
Q.10 – Comparar atividade física de lazer com outras pessoas	0,27	0,46	0,27	0,20	0,72	0,78	0,71	0,57
Q.11 – Suar nas horas de lazer	0,44	0,63	0,56	0,33	0,75	0,78	0,68	0,54
Q.12 – Praticar exercícios físicos nas horas de lazer	0,53	0,52	0,36	0,23	0,63	0,71	0,71	0,56
<b>Atividade física no Lazer e Locomoção (ALL)</b>								
Q.13 – Assistir televisão nas horas de lazer	0,32	0,02	0,03	0,02	0,74	0,75	0,74	0,60
Q.14 – Andar durante as horas de lazer	0,43	0,37	0,39	0,28	0,65	0,72	0,70	0,55
Q.15 – Andar de bicicleta durante as horas de lazer	0,27	0,43	0,38	0,12	0,67	0,71	0,71	0,58
Q.16 – Minutos por dia de atividades de locomoção	0,38	0,32	0,28	0,36	0,67	0,73	0,71	0,53
<b>SCORE TOTAL AFH <math>\alpha</math>-Cronbach</b>								
					<b>0,70</b>	<b>0,74</b>	<b>0,72</b>	<b>0,58</b>

\*  $\alpha$  obtido com a inclusão do item\*\*  $\alpha$  obtido com a exclusão do item

#### 4.8 Eventos Marcantes

Algumas variáveis foram avaliadas de forma independente, como os chamados "eventos marcantes", que são dados obtidos na avaliação onde a família identificava possíveis datas para eventos importantes como início de uso de Riluzol, início do uso de cadeira de rodas, uso de Ventilação Não Invasiva (VNI), realização de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP), início do estado acamado, utilização do serviço de UTI e submissão à traqueostomia. Foi calculada a diferença entre a data do início dos sintomas e a data do evento marcante, indicando um período de agravamento da doença (Tabela 30).

Foram selecionadas apenas respostas obtidas com datas informadas em prontuário médico, anotações feitas na ficha de evolução clínica (médica) do Setor Neuromuscular da UNIFESP.

Tabela 30: Caracterização dos eventos marcantes pela data de início, expressa em meses.

EVENTOS MARCANTES	GRUPOS ISOLADOS						
	N	ELA	PBP	FAMILIAR	Mediana	25%	75%
Riluzol	46	34	8	4	<b>16</b>	9	26
Cadeira de Rodas	29	25	1	3	<b>30</b>	17	68
VNI	27	21	3	3	<b>26</b>	17	54
GEP	9	6	2	1	<b>37</b>	16	62
Acamado	6	3	2	1	<b>36</b>	17	75
UTI	6	4	0	2	<b>36</b>	16	107
Traqueostomia	4	3	0	1	<b>16</b>	26	37

As correlações encontradas referentes aos eventos marcantes (Tabela 31), indicam que aqueles que realizaram mais ALL (10 aos 20) ( $r = 0,414$ ;  $p=0,025$ ) (correlação "moderada"), principalmente homens ( $r = 0,535$ ;  $p=0,002$ ) (correlação "alta"), utilizaram mais tardiamente a cadeira de rodas. Os pacientes que realizaram mais AFH(12m) ( $r = 0,484$ ;  $p=0,007$ ), especialmente AFO (12m) ( $r = 0,458$ ;  $p=0,012$ ), utilizaram mais precocemente a cadeira de rodas, correlação "moderada".

Os pacientes que realizaram mais AFH (12m) ( $r = - 0,610$ ;  $p=0,007$ ) utilizaram ventilação não invasiva mais precocemente, correlação "alta".

Os pacientes que realizaram mais AFH (12m) ( $r = - 0,697$ ;  $p=0,043$ ) submeteram a GEP mais precocemente, correlação "alta".

Tabela 31: Correlações de Spearman entre os eventos marcantes e variáveis do estudo.

CORRELAÇÃO EVENTOS MARCANTES								
EVENTO	Sexo		ALL(10-20)		AFO(12m)		AFH(12m)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Cadeira de Rodas	0,535	<b>0,002</b>	0,414	<b>0,025</b>	-0,458	<b>0,012</b>	-0,484	<b>0,007</b>
VNI							-0,610	<b>0,007</b>
GEP							-0,697	<b>0,043</b>

## 5 DISCUSSÃO

Por este trabalho ter sido realizado num centro especializado de acompanhamento e avaliação médico e multidisciplinar pelo ambulatório de Doenças do Neurônio Motor / Esclerose Lateral Amiotrófica do Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), a amostragem apresentou pacientes que nasceram em 14 estados brasileiros e três estrangeiros, procedentes em sua maioria no estado de São Paulo, facilitando a busca de tratamento em nosso setor, localizado na cidade de São Paulo.

A mediana da idade dos pacientes encontrada foi de 56 anos, sendo as mulheres com maior idade do que os homens (60,5 e 54 anos, respectivamente). Outros trabalhos nacionais apontam mediana de idade 52 anos (Dietrich-Neto et al, 2000), e outro com média de idade de 54 anos (Werneck et al, 2007). A distribuição etária encontrada mostrou maior frequência entre as idades dos 46 aos 60 anos (48,4%) dos casos e, 38,2% dos casos acima dos 60 anos. Este achado teve similaridade com Costa et al. (2000), onde 50% dos casos de ELA estavam na faixa etária dos 40 aos 69 anos. Já em estudos internacionais a distribuição etária teve distribuição semelhante entre as idades dos 50-59 anos (26% dos pacientes) e 60-69 anos (27% dos pacientes) (Dengler, 1999).

Foi verificado que em nossa amostragem o sexo masculino apresentou maior prevalência, com 56,7% dos casos (1,4 homens : 1 mulher). Em comparação a outros trabalhos epidemiológicos brasileiros este dado também foi encontrado, 65,4% (1,8:1) de casos (Costa et al., 2000) e, 58,5% (1,4:1) de casos (Dietrich-Neto et al., 2000). Em relação aos países europeus a prevalência foi de 61% (1,6:1) de casos do sexo masculino (Dengler, 1999) e, na América do Norte a prevalência também é maior em homens com 59,2% (1,4:1) (Mehta, 2014).

Quanto a escolaridade dos pacientes, considerando anos de estudos, em relação ao grupo controle, foi encontrado diferença entre os grupos, de forma que o GC apresentou maior nível educacional. O que explicaria esta diferença seria o fato do GC ter respondido de forma virtual, e sendo estes, em maioria profissionais de saúde, cientistas e participantes convidados diretamente pelas redes sociais da internet, podendo provocar esta distorção da amostra. De forma geral, o grupo DNM/ELA apresentou mais de 9 anos de estudo, representando 50,5% da amostra, indicando que os pacientes possuíam um bom nível de ensino, estando acima da

população brasileira. No último Censo de 2010, os brasileiros informaram que possuíam ensino médio completo e superior incompleto (24,56%) e ensino superior completo (11,3%), totalizando 35,8% (IBGE, 2010).

Pela amostragem geral, a distribuição étnica mostrou-se semelhante a outros estudos, indicando que a cor “branca” possui maior frequência, neste estudo com 81,4% e, em comparação a pesquisa realizada com pacientes a América do Norte encontrado uma proporção maior de “brancos” (2:1) em relação aos considerados “negros” (Mehta et al., 2014).

De acordo com a classificação diagnóstica 88,6% dos casos com diagnóstico Confirmado (Definida), e 11,4% como Provável. Em comparação com outro estudo brasileiro, 85,8% dos casos apresentaram diagnóstico Definido e, 14,2% como Provável, indicando que nossa amostragem se comportou de forma semelhante (Dietrich-Neto et al., 2000).

A média de idade dos pacientes quando se iniciaram os primeiros sintomas foi de 51,3 anos, sendo o grupo FAMILIAR com menor média (46 anos), ELA com 50,8 anos, e PBP com maior média (57,1 anos). A média de acometimento inicial está em torno de 52 anos no Brasil, em discrepância em países da Europa que se situa entre 59 à 65 anos, assim como na América do norte acima de 65 anos (Dietrich-Neto et al., 2000; Werneck et al., 2007; Palermo et al., 2009).

O intervalo de tempo entre a idade dos pacientes no início dos primeiros sintomas até o diagnóstico foi de 19 meses (média entre ELA e PBP). Este dado apresentou similaridade com outros estudos, no Brasil com 18 meses (Dietrich-Neto et al., 2000), na América do Sul mostrou que 16,6 meses (Dubrovsky, Sica, 1999), já na Europa com 17,8 meses (Dengler, 1999) e, em nossa pesquisa foi diferenciado por grupos, sendo o grupo PBP o que possui a média de intervalo menor com 14 meses, e o grupo FAMILIAR com maior média de intervalo com 65 meses, possivelmente pelo tempo de investigação diagnóstica e acesso ao teste genético de identificação da falha gênica.

A média do tempo que se levou, desde o primeiro sintoma, até o primeiro exame de EMG, primeira avaliação com neurologista e ao diagnóstico definitivo, variou entre os grupos estudados, mas de forma geral, o grupo PBP apresentou menor tempo neste processo em comparação ao grupo ELA e ao grupo FAMILIAR, este último com maior tempo de investigação.

A classificação por grupo revelou que 73,2% como ELA (início apendicular), 18,5% como PBP (início bulbar) e 8,3% como FAMILIAR (fator genético), esta amostragem comportou-se muito semelhante ao comparar nosso achado com outras pesquisas. No Brasil 69,1% com início apendicular e 18,5% dos casos com início bulbar (Dietrich-Neto et al., 2000). Os estudos com amostragem europeia mostraram que cerca de 82% dos pacientes tiveram início apendicular e 18% restantes com início bulbar (Dengler, 1999) e, de uma forma geral no mundo, uma frequência de 8 a 10% de pacientes com fator de risco genético (Oliveira, Pereira, 2009).

A região em que o primeiro sintoma ocorreu mostrou-se ser mais frequente nos membros superiores com 44,1% dos casos, os membros inferiores com 34,3%, início na região bulbar com 17,6% e na região da coluna (tronco) com 3,9%. O grupo ELA apresentou 72,7% dos casos com fraqueza muscular como primeiro sintoma. Para o grupo PBP 88,8% dos casos tiveram como primeiro sintoma disartria e, 11,2% disfagia. O grupo FAMILIAR teve 71,4% dos casos com fraqueza e, 14,3% com câibra e outros 14,3% dor (Dado Pessoal).

Foi observado que o grupo DNM/ELA apresentou maior atividade física ocupacional "moderada e vigorosa" durante os 10 aos 20 anos de idade em comparação aos indivíduos considerados saudáveis, grupo GC. A atividade considerada "vigorosa" chama a atenção por apresentar 27,8%, média aproximada, do número dos casos neste período, não importando o tipo de ELA, ou seja, percentagem encontrada semelhante em todos os grupos (ELA, PBP e FAMILIAR). Destes 92,5% realizaram, especificamente, a atividade profissional de Lavrador. O fator "esforço físico" deve ser levado em consideração, mas entendemos que outras variáveis, devido a exposição de trabalho em ambiente rural, como a exposição a agentes tóxicos (agrotóxicos), há necessidade de uma avaliação mais específica para saber se existe uma relação com fatores ambientais, dado este indicado por outras pesquisas (Das K et al., 2012), como sendo um potencial fator de risco para o desenvolvimento da doença. Com o passar dos anos, notou-se que há um declínio progressivo de todas as atividades habituais, até o período dos últimos 12 meses, sendo que os pacientes do grupo ELA, não apresentaram condições físicas para realizar atividade "moderado", em relação aos grupos PBP e GC. Este mesmo declínio também foi encontrado em outra pesquisa realizada com pacientes com Síndrome Pós-Poliomielite, Sequela de Pólio e Grupo Controle, avaliando o perfil do

gasto energético utilizando o questionário de Atividade Física Habitual de Baecke, nos períodos dos 21 aos 30 anos e os últimos 12 meses (Pereira, 2009).

As características antropométricas (estatura, peso corporal e IMC) não mostraram diferenças entre os grupos dos pacientes (ELA, PBP e FAMILIAR), indicando que independente da forma de desenvolvimento da doença, as características corporais são semelhantes entre os pacientes. Entretanto, o grupo ELA apresentou estatura, peso corporal e IMC menor em relação ao GC.

Não houve diferenças entre os grupos quanto ao membro dominante e as outras variáveis do estudo. Independentemente, se o paciente for destro ou canhoto, o surgimento do primeiro sintoma não se mostrou estar associado com o membro dominante.

Ao analisar o histórico da Atividade Física Habitual (AFH – Escore Total) da amostra geral (intragrupo), foi observado que há uma diminuição gradativa ao longo da vida, tanto dos pacientes como dos indivíduos saudáveis. Este comportamento dos dados também foi semelhante, quando analisados sob a forma “categórica”. Já a análise intergrupo, foi verificado que o grupo DNM/ELA realizou mais AFH dos 10 aos 20 anos, especialmente a AFO, em comparação ao GC. Este dado também ocorreu ao comparar isoladamente cada grupo em relação ao GC. Isso, deve-se ao fato dos pacientes apresentarem alta frequência, principalmente de trabalho rural, neste período. O grupo DNM/ELA também realizou mais AFO dos 21 aos 30 anos em comparação ao GC, sendo que os pacientes realizaram, com maior frequência neste período, atividades de característica "vigorosa" como trabalho doméstico, empregada doméstica e pedreiro, em contraste com o GC que realizavam, com maior frequência, atividades intelectuais (professor, secretária, bancário, administrador...). ***Apesar de entendermos a real importância da variável "ambiente rural" e sua interferência no organismo humano, podemos afirmar que o componente "esforço físico" está presente nestes pacientes, pois há comportamentos diferentes ao longo da vida no que se refere as AFH, sobretudo ocupacionais, em diferentes profissões e períodos, em relação a população saudável.*** No período dos últimos 12 meses, o grupo GC apresentou maior valor em todos os escores (AFO, EFL, ALL e AFH), em comparação ao grupo DNM/ELA, justificando o real déficit físico adquirido em função da enfermidade acometida.

Ao comparar os grupos, verificamos que o grupo PBP possui melhores condições físicas de realizar atividade profissional nos últimos 12 meses em relação ao grupo ELA. Corroborando com este dado, foi encontrada diferença entre o grupo com início dos membros inferiores e o grupo com início bulbar, quanto ao escore AFO no período dos últimos 12 meses, indicando que os pacientes com PBP possuem melhores condições físicas de realizar suas atividades ocupacionais, nos últimos 12 meses, do que os pacientes que iniciaram os sintomas nos membros inferiores. A PBP é uma entidade nosológica diferenciada, por afetar em seus primeiros sintomas regiões nervosas referentes a fala e a deglutição, surgindo posteriormente sintomas nos membros superiores e inferiores, limitando suas atividades físicas mais tardiamente em contradição ao grupo ELA. Partindo deste mesmo princípio, verificamos que os pacientes que iniciaram os sintomas na coluna realizaram mais AFH nos últimos 12 meses do que aqueles com início nos membros inferiores (Grupo MMII).

As correlações relacionadas ao nível educacional (expressa em Anos de Estudos) mostraram associações “moderadas” entre as variáveis AFO (10-20), AFH (10-20) e AFO (21-30) de forma negativa na amostragem geral, indicando que aqueles que realizaram mais atividades físicas habituais e, especificamente, as atividades físicas ocupacionais no período dos 10 aos 20 anos, foram aqueles que apresentaram menos anos de estudo ao longo da vida. A variável AFO (21 aos 30) também apresentou esta correlação “moderada”, corroborando com este achado. Analisando a amostragem por grupos, também foi encontrada associação “moderada” entre a variável Anos de Estudo e as variáveis AFO (10-20) e AFO (21-30) de forma negativa no grupo ELA, indicando que uma alta atividade física profissional na 2ª e 3ª década de vida dos pacientes com ELA reflete em menos anos de estudos ao longo da vida. Numa avaliação específica, após mudança de consistência interna do questionário, indicou que os pacientes dos grupos PBP e FAMILIAR mais velhos foram os que menos estudaram (associação “moderada” e “muito alta”), respectivamente.

Ao analisar a etnia, no grupo FAMILIAR, as variáveis EFL, ALL, AFH (2APS) e ALL (12M) apresentaram associação positiva “muito alta” (AFO e EFL) e “quase perfeita” (ALL), indicando que exercícios físicos realizados no período dos últimos dois anos antes do primeiro sintoma (2APS) foram praticados, principalmente pelos pacientes que se intitularam como sendo “pardos” e “negros”, do que aqueles que

intitularam sendo como “brancos”, tanto em homens como em mulheres de forma semelhante.

As correlações encontradas que envolveram a variável sexo mostraram associação “moderada” entre as variáveis EFL e ALL (21-30) de forma positiva para o grupo ELA, indicando que os homens praticaram mais atividades físicas no lazer e na locomoção no período dos 21 aos 30 anos, em relação as mulheres, mostrando maior interesse em praticar exercícios físicos e atividade esportiva em relação as mulheres. O grupo FAMILIAR apresentou associação “muito alta” com a variável sexo de forma negativa com a variável AFH (12M), indicando que os homens praticaram menos atividade física habitual nos últimos 12 meses, em comparação ao sexo feminino. Na pesquisa de Pupillo et al. (2014), uma correlação inversa (negativa) entre ELA e exercício físico foi encontrada nas mulheres, mas não nos homens. Segundo os autores, um possível efeito neuroprotetor dos hormônios sexuais femininos não pode ser excluído.

Para o grupo FAMILIAR foi encontrada associação “muito alta” entre a variável EFL (21-30) e a idade na primeira avaliação de forma negativa, indicando que aqueles que realizaram mais atividade física no lazer no período dos 21 aos 30 anos, foram aqueles que buscaram mais cedo a primeira avaliação no setor neuromuscular da UNIFESP.

Foi encontrada, para a variável Idade do Primeiro Sintoma, no grupo PBP associação “moderada” entre a variável AFO (2APS) de forma negativa, indicando que aqueles pacientes com PBP que realizaram mais atividade física ocupacional (profissional), no período dos últimos 2 anos antes do primeiro sintoma, foram aqueles que apresentaram mais cedo o primeiro sintoma, ou seja, a doença iniciou-se mais precocemente. Numa avaliação específica de consistência interna do questionário, indicou que os pacientes com PBP com menor escolaridade iniciaram mais precocemente a doença. O baixo nível educacional também foi relatado por Stutedja et al.(2007), como sendo um risco aumentado de desenvolver ELA. A variável AFH (21-30) mostrou associação “muito alta” de forma negativa com a idade no primeiro sintoma, indicando que aqueles pacientes com diagnóstico de ELA Familiar, que apresentaram mais atividade física habitual (somatória de todos os escores deste período, AFO + EFL + ALL), no período dos 21 aos 30 anos, tiveram o primeiro sintoma mais cedo. Numa avaliação específica de consistência interna do questionário, confirmou, de forma mais específica, que os pacientes do grupo

FAMILIAR que realizaram mais atividade física ocupacional (profissional) no período dos 21 aos 30 anos, iniciaram precocemente a doença. Embora o trabalho de Pupillo et al. (2014), não tenha demonstrado diferença significativa suficiente para afirmar que o histórico da atividade física não aumenta o risco de desenvolver ELA, foi encontrada uma correlação significativa entre a atividade física (geral, lazer e ocupacional) e a idade de início da doença. Os autores concluíram que a atividade física por si só não aumenta o risco de desenvolver a ELA, mas um perfil genético ou estilo de vida que promove a aptidão física, aumenta a susceptibilidade de desenvolver ELA. A conclusão de Pupillo e colaboradores veio ao encontro com os nossos achados, mas com um dado adicional de período, pois observamos envolvimento do grupo ELA Familiar que realizou alta Atividade Física Habitual no período dos 21 aos 30 anos, e o grupo PBP, com alta Atividade Física Ocupacional (profissional) no período dos últimos dois anos antes do primeiro sintoma, resultando num início precoce do primeiro sintoma, diferentemente do grupo ELA, em que não observamos correlação.

Na tentativa de buscarmos marcadores de agravamento da doença, avaliamos os chamados "eventos marcantes", que apontaram um fator protetor para os pacientes que realizaram mais ALL dos 10 aos 20 anos, principalmente sexo masculino, levando a postergar a utilização de cadeira de rodas. Entretanto, em nossos achados, verificamos que a realização de maior AFH, nos últimos 12 meses, utilizaram a cadeira de rodas, uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) e submeteram-se a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) mais precocemente. Este último dado nos leva a acreditar que a prática das atividades físicas habituais, quando já instalada a doença, pode acelerar o agravamento da desnervação motora, relacionada com "overuse" ou por estresse oxidativo, com perda mais rápida da reserva motora funcional.

## 6 CONCLUSÕES

A análise do perfil histórico das atividades físicas nos indivíduos com DNM/ELA permitiu concluir:

- Há uma associação direta entre a atividade física e o desenvolvimento da enfermidade, quando comparados pacientes versus controles, especialmente a AFH dos 10 aos 20 anos (principalmente AFO) e a AFO dos 21 aos 30 anos;

- Este comportamento esteve presente tanto nos pacientes sob uma forma geral, quanto nos subtipos: ELA, PBP e FAMILIAR;

- Detecção mais precoce dos sintomas iniciais estiveram mais relacionados com AFH mais intensa, entre 21 e 30 anos, nos pacientes com ELA Familiar, e AFO, mais intensa, nos dois últimos anos antes do aparecimento dos sintomas no grupo PBP.

- A AFO mais fortemente relacionada com o desenvolvimento da enfermidade, não importando o subtipo, foi o de Lavrador, no período dos 10 aos 20 anos de idade;

- A maior predominância de ALL dos 10 aos 20 anos, especialmente no sexo masculino, esteve relacionada com necessidade de utilização de cadeira de rodas mais tardiamente.

- A AFH mais intensa nos últimos 12 meses relacionou-se com necessidade mais precoce de uso de cadeira de rodas e de instalação de ventilação mecânica não invasiva e gastrostomia endoscópica percutânea.

## 7 REFERÊNCIAS

Ainsworth BE, Montoye HJ, Leon AS. Methods of assessing physical activity during leisure and work. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1994:146–59.

Ainsworth BE, Haskell KL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(1):71-80.

Ainsworth BE, Haskell KL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:S498-516.

Amodio R, Esposito E, De Ruvo C. Red wine extract prevents neuronal apoptosis in vitro and reduces mortality of transgenic mice. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:88-97.

Amorim PR, Gomes TNP. Gasto Energético na Atividade Física: pressupostos, técnicas de medida e aplicabilidade. Rio de Janeiro: Shape; 2003. 35-37 p.

Armon C, Kurland LT, Daube JR, et al. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 1991;41:1077–84.

Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:936-42.

Beghi E, Logroscino G, Chió A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11:289–292.

Bento-Abreu AP, Van-Damme L, Van-Den B, et al. The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2010;31(12): 2247-65.

Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, et al. Geographical distribution of motor neuron disease and correlation with possible aetiological factors. *Neurology.* 1983;33:911-5.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(307):10.

Blasco H, Guennoc AM, Veyrat-Durebex C, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a hormonal condition? *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(6):585-8.

Bradley WG, Mash DC. Beyond Guam: the cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(2):7-20.

Brooks BR. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease – El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Sci.* 1994;124:96-107.

Bruijn LI, Miller TM, Cleveland DW. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27: 723-749.

Cascon R, Orsini M, Leite MA, et al. Exercícios de Força na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): Atualização. *Rev Neurocienc.* 2010;18(1):116-121.

Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). National Football League players mortality study. Cincinnati, OH: NIOSH; 1994. Health Hazard Evaluation 88-085.

CETIC.BR (Centro de Estudos sobre as Tecnologias da Informação e da Comunicação). Disponível em [www.cetic.br/tic/2008/index.htm](http://www.cetic.br/tic/2008/index.htm) Acessado em 29/04/2010.

Checa, FM. Validação de um questionário de atividade física para aplicação via Internet. *Integração: Ano XVI.* 2010;62:35.

Chiò A, Benzi G, Dossena M, et al. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain.* 2005;128(3):472–476.

Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* 2013;41(2):118-30.

Cleveland DW, Rothstein JD. From charcot to lou gehrig: deciphering selective motor neuron death in als. *Nature Reviews Neuroscience.* 2001;2:806-819.

Cluskey S, Ramsden DB. Mechanisms of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 2001; 54:386-392.

Cortina JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol.* 1993;78(1):98-104.

Costa CMC, Oria RB, Otoni CV, et al. Motor neuron diseases in the university hospital of Fortaleza north as tern Brasil. *Arq. Neuropsiquiatria.* 2000;58(A):986-989.

Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Motor neuron disease: Risk of ALS in Irish marathon runners. In 16th Meeting of the European Neurological Society, Lausanne, Switzerland, 2006 – Abstract book. Lausanne: Seção de pôster apresentado em: Sixteenth Meeting of the European Neurological Society 27–31 May 2006, Lausanne, Switzerland, *J Neurol.* 2006;253(2): II/98.

Das K, Ghosh M, Nag C. Familial, environmental, and occupational risk factors in development of amyotrophic lateral sclerosis. *N Am J Med Sci.* 2012;4(8):350-355.

- De Jong SW, Huisman MHB, Sutedja NA, et al. Smoking, Alcohol Consumption, and the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-based Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(3):233–239.
- Dengler R. Current treatment pathways in ALS, a European perspective. *Neurology* 1999;53(8 Suppl 5):S4-10.
- Dietrich-Neto F, Callegaro D, Tosta ED, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis in Brazil: 1998 National Survey. *Arq Neuro-psiquiatr.* 2000;58:607-615.
- Duberley RM, Johnson IP, Anand P, et al. Immunocytochemical studies of neurotrophins in cerebral motor cortex in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Brain Res.* 1997;763(2):259-63.
- Dubovitz V. *Muscle disorders.* 2ed. London: Saunders Company; 1995. 540p.
- Dubrovsky AL, Sica RE. Current treatment pathways in ALS: a South American perspective. *Neurology.* 1999;53(8 Suppl 5):S11-6.
- Esposito E, Rossi C, Amodio R, et al. Lyophilized red wine administration prolongs survival in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology.* 2000;48(4):686-687.
- Florindo AA, Latorre MRDO. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. *Rev Bras Med Esporte.* 2003; 9(3):129-135.
- Freitas H, Janissek R, Moscarola J. Dinâmica do processo de coleta e análise de dados via web. In CIBRAPEQ Congresso Internacional de Pesquisa Qualitativa. 2004; Vol. 24.
- Garofalo O, Figlewicz DA, Leigh PN, et al. Androgen receptor gene polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord.* 1993;3(3):195-9.
- Garruto RM, Gajdusek C, Chen KM. Amyotrophic lateral sclerosis among Chamorro migrants from Guam. *Ann Neurol.* 1980;8(6):612-9.
- Gavett BE, Cantu RC, Shenton M, et al. Clinical appraisal of chronic traumatic encephalopathy: current perspectives and future directions. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:525–531.
- Gavett BE, Stern RA, Cantu RC, et al. Mild traumatic brain injury: a risk factor for neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther.* 2010;2:18.
- Goetz CG. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Early Contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve.* 2000;23:336–343.
- Gordon PH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis.* 2013;4(5):295–310.

- Gordon PH, Salachas F, Lacomblez L, et al. Predicting Survival of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis at Presentation: A 15-Year Experience. *Neurodegener Dis.* 2012;12(2):81-90.
- Guégan C, Przedborski S. Programmed cell death in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Invest.* 2003;111(2):153–161.
- Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand.* 1991;83:394–398.
- Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, et al. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery.* 2005;57(4):719-726.
- Hart JJ, Kraut MA, Womack KB, et al. Neuroimaging of Cognitive Dysfunction and Depression in Aging Retired National Football League Players: A Cross-sectional Study. *JAMA Neurol.* 2013; 70(3):326-335.
- Higgins CMJ, Cheolwha J, Zuoshang X. ALS-associated mutant SOD1G93A causes mitochondrial vacuolation by expansion of the intermembrane space and by involvement of SOD1 aggregation and peroxisomes. *BMC Neuroscience.* 2003, 4(1):16.
- Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, et. al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology.* 2003;61(6):742-749.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Síntese dos Indicadores de 2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [acesso em 24 ago 2014]. Disponível em: [http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/545/cd\\_2010\\_educacao\\_e\\_deslocamento.pdf](http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/545/cd_2010_educacao_e_deslocamento.pdf)
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Síntese dos Indicadores de 2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [acesso em 6 ago 2014]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2009/sintese\\_notas\\_tecnicas.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2009/sintese_notas_tecnicas.pdf)
- Julien JP. A role for neurofilaments in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Cell Biol.* 1995;73(9-10):593-7.
- Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations. *Neurology.* 1954;4(5):355–78.
- Laporte RE, Montoye HJ, Caspersen CJ. Assessment of physical activity in epidemiologic research: problems and prospects. *Public Health Reports.* 1985;100(2): 131-146.
- Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology.* 2012;79(19):1970-4.

- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(4):385-390.
- Longstreth WT, McGuire V, Koespel TD, et al. Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis and History of Physical Activity. *Arch Neurol*. 1998;55(2):201-6.
- Luiz RR, Costa AJL, Kale PL, et al. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol* 2003;56(10):963-7.
- Magalhães ML, Zatz M. Aspectos Genéticos da Esclerose Lateral Amiotrófica. *Revista Neurociência*. 2006;4(2):43-47.
- Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, et al. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*. 2003;60(4):683-689.
- Marangi G, Traynor BJ. Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain Res*. 2015;1607:75-93.
- Marin B, Gil J, Preux PM, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(4):216-220.
- Matos SE, Conde MT, Fávero FM, et al. Mortality rates due to amyotrophic lateral sclerosis in São Paulo City from 2002 to 2006. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):861-6.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do exercício, energia, nutrição e desempenho humano*. 3ª edição. Trad. de G Taranto. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1992.
- McGraw KO, Wong SP. A common language effect-size statistic. *Psychological Bulletin*. 1992;111(2):361-365.
- McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68(7):709 –735.
- McKee AC, Gavett BE, Stern RA, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(9):918-29.
- Mehta P, Antao V, Kaye W, et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis — United States, 2010–2011. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63(7):1-14
- Miller RG, Anderson F, Brooks BR, et al. Outcomes research in amyotrophic lateral sclerosis: lessons learned from the amyotrophic lateral sclerosis clinical assessment, research, and education database. *Ann Neurol*. 2009; 65 (S1):S24-28.

Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2003;4(3):191-206.

Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2007; 369(9578): 2031-2041.

Mitne-Neto M. Análise in vitro da esclerose lateral amiotrófica tipo 8 e estudo genético da paraplegia espástica 4. 2011. 102 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, São Paulo, 2011.

Mitsumoto H, Ikeda K, Klinkosz B, et al. Arrest of motor neuron disease in wobbler mice cotreated with CNTF and BDNF. *Science*. 1994;265(5175):1107-10.

Mitsumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: prepare for the worst and hope for the best. *JAMA*. 2007;298(2):207-216.

Montoye HJ, Taylor HL. Measurement of physical activity in population studies: a review. *Hum Biol*. 1984; 56:195-216.

Morán JM. Como utilizar a internet na educação. *Revista Ciência da Informação*. 1997; 26(2):1-8.

Nahas MV. Revisão de métodos para determinação dos níveis de atividade física habitual em diversos grupos populacionais. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*. 1996; 1(4): 27-37.

NIC (Núcleo de Informação e Coordenação do Ponto BR). Disponível em [www.nic.br/imprensa](http://www.nic.br/imprensa) Acessado em 04 de Maio de 2010.

NIH - National Institutes of Health - Consensus Conference. Physical activity and cardiovascular health. In: Amorim PR, Gomes TNP. *Gasto Energético na Atividade Física: pressupostos, técnicas de medida e aplicabilidade*. Rio de Janeiro: Shape; 2003, p.54.

Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HCA, et al. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease variant at 20q13. *J Med Genet*. 2004;41(4):315-320.

Okumura H, Kurland LT, Waring SC. Amyotrophic lateral sclerosis and polio: is there an association? *Ann N Y Acad Sci*. 1995;753:245-56.

Oliveira ASB, Pereira RDB. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): three letters that change the people's life: for ever / Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): três letras que mudam a vida de uma pessoa: para sempre. *Arq Neuropsiquiatria*. 2009;67(3a):750-782.

- Oliveira ASB, Pereira RDB. Doenças neuromusculares. In: Rodrigues, MM e Bertolucci, PHF (Coord.). Neurologia para o clínico-geral. 1ed.Barueri: Manole, 2014, 1ª Ed., 487-547 p.
- Oliveira ASB, Pereira RDB. Neuronopatias Motoras. In: Bertolucci, PHF; Ferraz, HB; Felix, EPV; Pedroso, JL. (Org.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-EPM: Neurologia. 1ed.Barueri: Manole, 2011, v. 1, 663-673 p.
- Oliveira, ASB, Gabbai AA, Pereira, RDB. Doenças Neuromusculares. In: Antônio Carlos Lopes. (Org.). Diagnóstico e Tratamento. 1ed.São Paulo: Manole, 2007, v. 3, 1331-1344 p.
- Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005;57(1):128-34.
- Paffenbarger RS, Blair SN, Lee IM, et al. Measurement of physical activity to assess health effects in free-living populations. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):60-70.
- Palermo S, De Lima JMB, Alvarenga RP. Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica – Europa / América do Norte / América do Sul / Ásia. Discrepâncias e similaridades. Revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Neurol*. 2009;4(2):5-10.
- Pallotta R, Andrade A, Bispo OCM. A Esclerose Lateral Amiotrófica como Doença Autoimune / The Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis as Autoimmune. *Rev Neurocienc*. 2012;20(1):144-152.
- Park RM, Schulte PA, Bowman JD, et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med*. 2005;48(1):63–77.
- Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(9):710-723.
- Pellman EJ. Background on the National Football League's research on concussion in professional football. *Neurosurgery*. 2003;53(4):797–798.
- Pereira RDB. Avaliação do Gasto Energético em Indivíduos com Síndrome Pós-Poliomielite (SPP): Através do Questionário de Atividade Física Habitual de Baecke. Dissertação de mestrado, UNIFESP; p.90; 2009.
- Pereira RDB. Epidemiology ALS in world. Anais do V Simpósio Brasileiro DNMELA. *Revista Neurociência*. 2006;4(2)9-13.
- Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, et al. American College of Sports Medicine. Position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(6):975-91.
- Pupillo E, Messina P, Giussani G, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: A European population-based case-control study. *Ann Neurol*. 2014;75(5):708–716.

- Pupillo E, Messina P, Logroscino G, et al. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study from a population-based registry. *Eur J Neurol Epub.* 2012;19(12):1509-1517.
- Ragonese P, Filippini G, Salemi G, et al. Accuracy of death certificates for amyotrophic lateral sclerosis varies significantly from north to south of Italy: implications for mortality studies. *Neuroepidemiology.* 2004;23(1-2):73-77.
- Riley DO, Robbins CA, Cantu RC, et al. Chronic traumatic encephalopathy: Contributions from the Boston University Centre for the Study of Traumatic Encephalopathy. *Brain Injury.* 2015; 29(2):154-163.
- Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):496-501.
- Scarmeas N, Shih T, Stern Y, et al. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology.* 2002;59(5):773-5.
- Schubert D, Piasecki D. Oxidative glutamate toxicity can be a component of the excitotoxicity cascade. *Journal of Neuroscience.* 2001;21(19):7455–7462.
- Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, et al. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health.* 1996;86(9):1281–1288.
- Shaw BF; Valentine JS. How do ALS-associated mutations in superoxide dismutase 1 promote aggregation of the protein? *Trends Biochem Sci.* 2007;32(2):78-85.
- Silva HCA. Etiopatogenia da ELA: causa única ou várias causas?/ALS etiopathogeny: unique cause or multiple causes? *Revista Neurociência.* 2006;4(2):35-42.
- Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology.* 2002;59(2):280-282.
- Spada ARL, Wilson EM, Lubahn DB, et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991;352(6330):77–79.
- Strickland D, Smith SA, Dolliff G, et al. Physical activity, trauma, and ALS: a case-control study. *Acta Neurol Scand.* 1996;94(1):45-50.
- Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology.* 2007;69(15):1508-14.
- Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol.* 2000;57(8):1171-6.
- Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, et al. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology.* 2005;65(6):972-3.

- Volp ACP, Oliveira FCE, Alves RDM, et al. Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutr Hosp.* 2011;26(3):430-440.
- Voltarelli JC. Perspectivas de terapia celular na esclerose lateral amiotrófica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(3):155-156.
- Voorrips LE, Ravelli ACJ, Dongelmans PCA, et al. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(8):974-979.
- Washburn RA, Montoye HJ. The assessment of physical activity by questionnaire. *Am J Epidemiol.* 1986;123(4):563-576.
- Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, et al. Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol.* 2005;162(12):1146–1152.
- Werneck LC, Bezerra R, Silveira ODN, et al. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2A):189-195.
- WHO - World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995.
- Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron.* 1995;14(6):1105-1116.
- World Federation of Neurology. El Escorial Revisited. Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. [www.wfnals.org/articles.elescorial1998criteria.htm](http://www.wfnals.org/articles.elescorial1998criteria.htm)

**ANEXOS**

**Anexo 1: CARTÃO DE CONVITE PESSOAL**

*Obrigado por participar da pesquisa*

*Acesse o site*

***[betofisio.xpg.uol.com.br](http://betofisio.xpg.uol.com.br)***

Anexo 2:

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
AVALIAÇÃO DE SUA ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DE FORMA  
RETROSPECTIVA**

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por sinais de comprometimento do neurônio motor superior (NMS) e do neurônio motor inferior (NMI). Quando os sintomas iniciam-se pelo NMS, chamamos de início bulbar; e quando se inicia pelo NMI, chamamos de início apendicular.

Este trabalho tem como objetivo identificar o perfil de suas atividades físicas habituais realizadas, no passado e na fase atual nos pacientes com ELA. Para isso será utilizado um questionário específico, criado por Baecke, que mensura suas atividades profissionais, esportivas, lazer e locomoção, sendo coletando os dados referentes aos períodos dos 10 aos 20 anos, 21 aos 30, dos 2 últimos anos antes do primeiro sintoma e referente aos últimos 12 meses (fase atual).

Nesta pesquisa teremos a participação de dois grupos distintos: um grupo formado com pacientes que apresentam a ELA de início bulbar e outro com pacientes com início apendicular.

A qualquer momento você poderá ter acesso aos dados obtidos, e também receber ao final desta pesquisa informações referente ao seu perfil do gasto energético. Não há despesas pessoais para você como participante em qualquer fase do estudo, incluindo as avaliações e consultas. Também não haverá compensações financeiras relacionadas à sua participação.

Acredito ter sido suficiente informado pelo pesquisador Ft. Roberto Dias, pelo Dr Acary Souza Bulle Oliveira e/ou pela equipe do ambulatório de ELA da UNIFESP/EPM.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

A sua participação neste estudo é muito importante, pois irá ajudar a entender e a conhecer melhor a história clínica e evolução da ELA.

Você assinará duas vias, uma via ficará em nosso banco de dados da pesquisa, a outra via ficará em seu poder.

.....  
Nome completo, por extenso do paciente / Assinatura

.....  
Nome completo, por extenso do cuidador / Assinatura

.....  
Assinatura do pesquisador

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Ft. Roberto Dias B. Pereira CREFITO 3/43.135-F**

**Obs: qualquer dúvida entrar em contato com Ft. Roberto Dias (11) 98016-4598 betofisio@gmail.com  
Setor de Doenças Neuromusculares – Rua Estado de Israel, 899 - CEP 04022-002 - São Paulo - SP -  
Brasil**

**betofisio.xpg.uol.com.br**

## Anexo 3: Aprovação do Comitê de Ética

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/ Hospital São Paulo

### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** HISTÓRICO DA ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DOS PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

**Área Temática:**

**Pesquisador:** Roberto Dias Batista Pereira

**Versão:** 2

**Instituição:** Universidade Federal de São Paulo  
(UNIFESP)

**CAAE:** 02356312.6.0000.5505

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 60725

**Data da Relatoria:** 25/07/2012

**Apresentação do Projeto:**

Conforme parecer 26784 emitido em 25 de maio de 2012

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme parecer 26784 emitido em 25 de maio de 2012

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme parecer 26784 emitido em 25 de maio de 2012

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme parecer 26784 emitido em 25 de maio de 2012

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

Conforme parecer 26784 emitido em 25 de maio de 2012

**Recomendações:**

Conforme parecer 26784 emitido em 25 de maio de 2012

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

Pesquisador atendeu todas as recomendações do CEP. Novo TCLE foi apresentado de forma adequada.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

As pendências foram atendidas. O colegiado acatou o parecer do relator. Projeto aprovado.

SAO PAULO, 25 de Julho de 2012

Assinado por:  
José Osmar Medina Pestana

## Anexo 4: QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL DE BAECKE



Unifesp – Universidade Federal de São Paulo – EPM  
SPDM – Hospital São Paulo



### QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL de BAECKE

*Am J Clin Nutr; 36:936-942, 1982 Nov.*

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão, de acordo com suas atividades nos últimos 12 meses:

- 1) Qual tem sido sua principal ocupação? 1      3      5
- 2) No trabalho eu sento:  
*nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre* 5   4   3   2   1
- 3) No trabalho eu fico em pé:  
*nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre* 1   2   3   4   5
- 4) No trabalho eu ando:  
*nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre* 1   2   3   4   5
- 5) No trabalho eu carreguei carga pesada:  
*nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre* 1   2   3   4   5
- 6) Após o trabalho eu estou cansado:  
*muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca* 5   4   3   2   1
- 7) No trabalho eu sudo:  
*muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca* 5   4   3   2   1
- 8) Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho é fisicamente:  
*muito mais pesado/ mais pesado/ tão pesado quanto/ mais leve/ muito mais leve* 5   4   3   2   1
- 9) Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses:  
*Sim*  *Não*
- Qual esporte físico você pratica ou praticou mais freqüentemente?
- 1      3      5
- quantas horas por semana? <1   1-2   2-3   3-4   >4 1   2   3   4   5
- quantos meses por ano? <1   1-3   4-6   7-9   >9 1   2   3   4   5
- Se você faz ou fez um segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?
- 1      3      5

- quantas horas por semana?	<1	1-2	2-3	3-4	>4	1	2	3	4	5
- quantos meses por ano?	<1	1-3	4-6	7-9	>9	1	2	3	4	5
10) Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é: <i>muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor</i>						5	4	3	2	1
11) Durante as horas de lazer eu suo: <i>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente</i>						1	2	3	4	5
12) Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: <i>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente</i>						1	2	3	4	5
13) Durante as horas de lazer eu vejo televisão: <i>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente</i>						1	2	3	4	5
14) Durante as horas de lazer eu ando: <i>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente</i>						1	2	3	4	5
15) Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: <i>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente</i>						1	2	3	4	5
16) Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras? <5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45						1	2	3	4	5

Total em minutos	
------------------	--

## Anexo 5: Questionário Virtual Adobe FormsCentral

## HISTÓRICO DA ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

### ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Obs. todos os campos são obrigatórios\*

**NOME COMPLETO DO PACIENTE\***

**DATA NASCIMENTO\***      **SEXO\***      **MEMBRO DOMINANTE\***

**ETNIA\***      **ALTURA\***      **PESO\***

**NÍVEL DE ESCOLARIDADE\***

**CIDADE/ESTADO DE NASCIMENTO\***

**CIDADE/ESTADO ONDE MORA\***

Próximo
Página 1 de 8

**Realizou Eletroencefalografia (ENMG) ?\***

**Diagnóstico de ELA ?\***

**DATA DO EXAME DE ENMG\***

**DATA DIAGNÓSTICO DE ELA**  
*Considere MÊS e ANO\**

---

**ANTECEDENTE FAMILIAR**  
Caso semelhante na família?\*

**DATA DA PRIMEIRA CONSULTA NA NEUROMUSCULAR UNIFE SP (ABRELA)**  
*Considere MÊS e ANO\**

---

**MÊS e ANO DO PRIMEIRO SINTOMA\***

**QUAL O PRIMEIRO SINTOMA QUE SENTIU?\***

- Dormência / Formigamento
- Dor
- Câibra
- Tremor na carne (Fasciculação)
- Diminuição da força (Fraqueza)
- Atrofia muscular
- Dificuldade para falar
- Dificuldade para andar
- Quedas
- Dificuldade para mastigar / Engolir (Disfagia)
- Dificuldade para respirar (Dispneia)

**CITE A REGIÃO ONDE OCORREU O PRIMEIRO SINTOMA?\***

## EVOLUÇÃO

Cadeira de rodas

Possível DATA

Acamado

Possível DATA

Introdução de Ventilação  
Não Invasiva (BIPAP)

Possível DATA

Sonda naso gástrica

Possível DATA

Gastrostomia  
Endoscópica Percutânea  
(PEG)

Possível DATA

Traqueostomia

Possível DATA

Já esteve em UTI ?

Possível DATA

## TRATAMENTO

RILUZOL

FISIOTERAPIA MOTORA

FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA

FONOAUDIOLOGIA

NUTRIÇÃO

ACUPUNTURA

OUTRO  
Qual?

Data

Neste momento você responderá o questionário sobre o Histórico da Atividade Física Habitual. Será avaliado em 4 momentos.

### PRIMEIRO MOMENTO RESPONDA DOS **10 aos 20 ANOS**

Qual foi a sua principal ocupação (profissão) dos 10 aos 20 anos?

Escreva a atividade, cargo ou função para detalhar\*

ATIVIDADE FÍSICA OCUPACIONAL (PROFISSIONAL) 10 AOS 20\*

	Nunca	Raro	Algumas Vezes	Frequente	Muito Frequente
No trabalho você ficava sentado?	<input type="radio"/>				
No trabalho você ficava em pé?	<input type="radio"/>				
No trabalho você andava?	<input type="radio"/>				
No trabalho você carregava carga pesada?	<input type="radio"/>				
Após o trabalho você ficava cansado?	<input type="radio"/>				
No trabalho você suava (transpirava)?	<input type="radio"/>				

10 AOS 20\*

	Muito mais pesado	Mais pesado	Igual	Leve	Muito mais leve
Em comparação com outros da sua idade (naquela época) você pensa que o seu trabalho era fisicamente?	<input type="radio"/>				

Principal esporte ou exercício físico que praticou dos 10 aos 20 anos?

Sim ou Não / Qual modalidade ou atividade

quantas horas por semana

- < 1 hora  
 1 a 2 hs  
 2 a 3 hs  
 3 a 4 hs  
 > 4 horas

quantos meses por ano

- < 1 mês  
 1 a 3 meses  
 4 a 6 meses  
 7 a 9 meses  
 > 9 meses

Segundo esporte ou exercício físico?

Qual modalidade ou atividade

quantas horas por semana

- < 1 hora  
 1 a 2 hs  
 2 a 3 hs  
 3 a 4 hs  
 > 4 horas

quantos meses por ano

- < 1 mês  
 1 a 3 meses  
 4 a 6 meses  
 7 a 9 meses  
 > 9 meses

10 aos 20\*

	Muito maior	Maior	Igual	Menor	Muito menor
Em comparação com outros da sua idade (naquela época) da sua atividade física durante as horas de lazer era ?	<input type="radio"/>				

	Nunca	Raro	Algumas Vezes	Frequente	Sempre
Durante as horas de lazer você suava (transpirava)?	<input type="radio"/>				
Durante as horas de lazer você praticava esporte ou exercício físico?	<input type="radio"/>				
Durante as horas de lazer você assistia à televisão?	<input type="radio"/>				
Durante as horas de lazer você andava?	<input type="radio"/>				
Durante as horas de lazer você andava de bicicleta?	<input type="radio"/>				

Durante quantos minutos por dia você andava a pé ou de bicicleta, indo e voltando do trabalho, escola... ?  
Somatória de TUDO o que andava num dia\*

< 5 mins  
 6 a 15 mins  
 16 a 30 mins  
 31 a 45 mins  
 > 45 mins

## REPETIÇÃO DAS PERGUNTAS DO QUESTIONÁRIO (próximos períodos)

### RESPONDA REFERENTE DOS **21 aos 30 anos**

Qual foi a sua principal ocupação (profissão) dos 21 aos 30 anos?  
Escreva a atividade, cargo ou função para detalhar\*

Etc...

### ÚLTIMOS 2 ANOS antes de seu DIAGNÓSTICO

Qual foi a sua principal ocupação (profissão)?  
Escreva a atividade, cargo ou função para detalhar\*

ATIVIDADE FÍSICA OCUPACIONAL (PROFISSIONAL) 2 ANOS ANTES DO DIAGNÓSTICO  
*Obs. mesmo que seja aposentado ou em suas atividades na casa\**

Etc...

### Responda referente aos **12 ÚLTIMOS MESES (último ano)**

Qual foi a sua principal ocupação (profissão)?  
Escreva a atividade, cargo ou função para detalhar\*

ATIVIDADE FÍSICA OCUPACIONAL (PROFISSIONAL) 12 ÚLTIMOS MESES  
*Obs. mesmo que seja aposentado ou em suas atividades na casa\**

Etc...

**Caso tenha alguma dúvida ou dificuldade em alguma das respostas, deixe aqui relatado.  
Anote seus dados de contato. Telefone, Email ... que entrarei em contato. GRATO**

**Anexo 6:**

## Histórico Atividade Física Habitual

SOMENTE HOMENS SAUDÁVEIS entre 40 a 60 anos de idade. Obs: indivíduos saudáveis são aqueles que não apresentam NENHUMA DOENÇA diagnóstica que não afete diretamente o desempenho físico ao longo da vida.

\*Obrigatório

**VOCÊ CONFIRMA EM PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE DESTA PESQUISA? \***

- ACEITO
- NÃO ACEITO

**NOME COMPLETO \***

**DATA NASCIMENTO \***

**IDADE \***

**SEXO \***

- MASCULINO
- FEMININO

**MEMBRO DOMINANTE**

- DIREITO
- ESQUERDO

**ETNIA \***

- BRANCA
- NEGRA
- PARDA
- ÍNDIO

**ALTURA \***

**PESO \***

**NÍVEL EDUCACIONAL \***

- Analfabeto
- 5ª a 8ª série
- Ensino Médio / Técnico
- Superior Incompleto
- Superior Completo
- Pós-Graduação

**Cidade Nascimento \***

**Cidade onde Mora \***

Após o preenchimento destes dados, os pacientes responderam as perguntas do questionário, conforme modelo do anexo 5, para os períodos 10 aos 20 anos, 21 aos 30 anos e últimos 12 meses.