UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARINA CAMPOS ZUARDI

QUANTIFICAÇÃO DA LESÃO
NEURONAL E MIELÍNICA NA
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA
ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

RIBEIRÃO PRETO

2012

MARINA CAMPOS ZUARDI

QUANTIFICAÇÃO DA LESÃO
NEURONAL E MIELÍNICA NA
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA
ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Dissertação para obtenção do título
de mestre Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto Departamento de
Neurociências e Ciências do
Comportamento

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos

Ribeirão Preto

2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Zuardi, Marina Campos.

Quantificação da lesão neuronal e mielínica na Esclerose Lateral Amiotrófica através da ressonância magnética / Marina Campos Zuardi; Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos – Ribeirão Preto, 2012.

117 páginas, 12 ilustrações, 48 tabelas.

Dissertação de mestrado (Programa de Pós-graduação em Medicina – Área de Concentração: Neurologia/ Neurociências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) Esclerose Lateral Amiotrófica; 2) Doença do Neurônio Motor; 3) Técnicas de neuroimagem; 4) Fisioterapia; 5) Capacidade funcional.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marina Campos Zuardi.

Quantificação da lesão neuronal e mielínica na Esclerose Lateral Amiotrófica através da ressonância magnética.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Neurologia/ Neurociências.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente aos meus pais, Antonio Waldo Zuardi e Marcia Campos Zuardi, que sempre me apoiaram e me incentivaram em todas as etapas de minha vida.

Aos meus irmãos, Mauricio Campos Zuardi e Fabricio Campos Zuardi, que desde pequena me “treinaram” para conquistar este mundão.

Ao meu esposo Ivan Cesar Spadoni Júnior pela paciência, compreensão, carinho e convivência diária.

A todos os meus amigos, companheiros de trabalho e familiares que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão de mais este sonho.

Por fim, a todos os meus pacientes e voluntários, sem os quais este trabalho não passaria apenas de um projeto.

Muito obrigada a todos!

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente ao Prof. Antônio Carlos dos Santos, por ter sido receptivo quando o procurei há alguns anos atrás e ter aceitado me orientar tão prontamente. Por ter acreditado na minha capacidade, sempre respeitando o meu ritmo de trabalho sem cobranças, incentivando minhas decisões pessoais, que foram e que são também, importantes para o meu crescimento profissional.

Ao Prof. Wilson Marques Júnior por ter me ensinado questões teóricas sobre a doença estudada mas, acima de qualquer coisa, por ter me ensinado a ser ética e a ter zelo com os pacientes, por mais corrido que possa ser o nosso dia-a-dia. Por ter sempre demonstrado respeito a mim e a fisioterapia, reconhecendo até onde vão os limites de cada profissão.

A todos os profissionais do setor de imagem: balconistas, técnicos de ressonância, auxiliares de enfermagem e processadores, que me ajudaram no decorrer das coletas e na análise dos dados, em especial, a Paula Rejane Bezerra Diniz por ter me ajudado a compreender como é realizado o processamento das imagens, desde sua aquisição até a etapa final das planilhas.

Ao meu pai que me auxiliou na análise estatística e que, estabeleceu uma “pré banca” dentro de casa, me questionando e sugerindo alguns pontos.

A FAPESP e ao projeto CInAPCe que contribuíram para a aquisição do equipamento de ressonância magnética utilizado neste trabalho e ao CNPQ que nos financiou.

Enfim, agradeço a todos os que participaram da elaboração e concretização deste trabalho.

EPÍGRAFE

”O Viajante

Viajante segue e caminha
Pelos atalhos da estrada
Eu também sigo sozinha
Pelas angústias do nada

Entre eu e o viajante
Há uma grande diferença
Enquanto ele segue distante
Eu paro na minha descrença

Estamos tão separados
Com os sinais da saudade
E vamos assim calados
Atrás da felicidade“

Leide Moreira.

Advogada, poetisa e portadora de ELA.

Se comunica através da movimentação dos olhos.

Livro: Poesias para me sentir viva.

RESUMO

Zuardi, MC. **Quantificação da lesão neuronal e mielínica na Esclerose Lateral Amiotrófica através da ressonância magnética.** 2012. 117 págs. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Introdução: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença degenerativa e progressiva que afeta neurônios motores da medula espinhal, tronco cerebral e/ ou córtex motor. Sua manifestação clínica é bastante variada, sua etiologia desconhecida e a progressão, fatal. Não existe ainda um tratamento curativo para a ELA, porém alguns medicamentos e a realização de fisioterapia podem auxiliar, fornecendo ao paciente uma melhor qualidade de vida. **Objetivos:** Testar a hipótese de que técnicas quantitativas de Ressonância Magnética (RM) são eficazes para detectar a lesão neuronal no encéfalo de pacientes com ELA no estágio inicial da doença e, verificar se existe correlação entre a lesão encefálica e a perda funcional do paciente. Dessa forma, pretende-se estabelecer um protocolo capaz de contribuir para o diagnóstico precoce da ELA. **Metodologia:** Quinze pacientes com diagnóstico de ELA definida ou provável (12 homens e três mulheres), com idade entre 37 e 79 anos e seus respectivos controles foram submetidos a um protocolo de avaliação por RM, que incluiu um estudo estrutural volumétrico e quantitativo do dano neuronal e mielínico por razão de sequências ponderadas em T1 e *FLAIR*, da Transferência de Magnetização (MT), Relaxometria, Anisotropia Fracionada (FA) e Difusão (DTI), além da Espectroscopia de prótons. Alguns dos sujeitos foram submetidos também à uma avaliação física de força muscular, de funcionalidade através da *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised* (ALSFRS-R), de qualidade de vida através da *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire* (ALSAQ-40) e de quantificação da fadiga pela *Fatigue Severity Scale* (FSS). Os dados da RM dos dois grupos foram comparados através da análise de variância multi e univariada e submetidos à correção de múltiplas comparações de Bonferroni. Nas variáveis com diferença significativa entre os grupos, foi estudada a validade preditiva da medida, calculando-se a área sob a curva ROC e estabelecidos os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia. Os dados das escalas foram comparados pelo teste de Mann-Whitney e correlacionados entre si e com as estruturas através da correlação de Spearman. **Resultados:** As várias técnicas da RM, com exceção da MT, identificaram pelo menos uma estrutura com diferença significativa entre os dois grupos, totalizando 11 estruturas mais a razão dos metabólitos NAA/Cre. Os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia foram satisfatórios variando entre 0,60 e 1,00 , com destaque para o Volume do Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo que apresentaram valores 1,00 , 0,93 e 0,97 , respectivamente. As escalas ALSFRS-R e ALSAQ-40 apresentaram diferença significativa entre os dois grupos, mas a FSS não apresentou. As escalas apresentaram correlação significativa entre si em quase todos os escores totais e domínios. Já a correlação das escalas com as estruturas foi significativa apenas para o Volume. **Conclusões:** Técnicas como DTI, FA, Relaxometria e Volume se mostraram mais eficazes no diagnóstico precoce de pacientes com ELA do que as outras. A redução de volume de substância cinzenta se correlacionou positivamente com a ALSFRS-R. Por fim, propomos um protocolo para avaliação de pacientes com ELA, que incluía imagem volumétrica de alta resolução para cálculo da Volumetria e DTI.

Palavras Chaves: Esclerose Lateral Amiotrófica; Doença do Neurônio Motor; Técnicas de neuroimagem; Fisioterapia; Capacidade funcional.

ABSTRACT

Zuardi, MC. **Quantification of myelin and neuronal damage in ALS using magnetic resonance imaging**. 2012. 117 pages. Master's thesis. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive and degenerative disease that affects motor neurons in the spinal cord, brain stem and/ or motor cortex. Their clinical presentation is varied, its unknown etiology and fatal progression. There isn't still a curative treatment for ALS, but some medications and physical therapy can help by providing the patient a better quality of life. **Objectives:** To test the hypothesis that quantitative techniques of magnetic resonance imaging (MRI) are effective to detect neuronal damage in the brain of patients with ALS at the initial stage of the disease and see if there is a correlation between brain injury and functional loss of the patient. Thus, we intend to establish a protocol can to contribute to early diagnosis of ALS. **Methods:** Fifteen patients with definite or probable ALS (12 men and three women) aged between 37 and 79 and their respective controls underwent an MRI evaluation protocol, including a volumetric and quantitative structural study of damage neuronal and myelin by reason of T1-weighted sequences and FLAIR , Magnetization Transfer (MT), Relaxometry, Fractional Anisotropy (FA), Diffusion (DTI) and Proton magnetic resonance spectroscopy. Some of the subjects also underwent a physical assessment of muscle strength, functionality by *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised* (ALSFRS-R), quality of life through the *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire* (ALSAQ-40) and quantification of fatigue by *Fatigue Severity Scale* (FSS). The MRI data of the two groups were compared using analysis of variance multivariate and univariate and submitted to correction for multiple comparisons of Bonferroni. In the variables with significant differences between groups, we studied the predictive validity of the measure, by calculating the area under the ROC curve and set the sensitivity, specificity and accuracy. The data of the scales were compared using Mann-Whitney test and correlated with each other and with the structures by Spearman correlation. **Results:** The various MRI techniques, with the exception of MT, identified at least one structure with a significant difference between the two groups, a total of 11 structures over the reason for the metabolites NAA/Cr. The sensitivity, specificity and accuracy were satisfactory ranging from 0.60 to 1.00 , with emphasis on Volume of Gyros Superior Frontal Right and Gyros Superior Frontal Left that averaged 1.00 , 0.93 and 0.97 , respectively. The ALSFRS-R and ALSAQ-40 scales showed significant differences between the two groups, but the FSS did not. The scales were significantly correlated with each other in almost all domains and total scores. The correlation with the structures of the scales was significant only for the Volume. **Conclusions:** Techniques such as DTI, FA, Relaxometry and Volume are more effective in early diagnosis of ALS patients than others. The decrease in gray matter volume was positively correlated with the ALSFRS-R. Finally, we propose a protocol for evaluation patients with ALS, including high-resolution volumetric image to calculate the Volume and DTI.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Motor Neuron Disease, Neuroimaging Techniques, Physical Therapy, Functional Capacity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Trajeto do Trato Córtico Espinal Lateral.....	Pág. 19
Figura 2. <i>Print screen</i> do posicionamento do <i>voxel</i> da Espectroscopia	Pág. 39
Figura 3. <i>Print screen</i> do <i>Label</i> ICBM DTI 18.....	Pág. 41
Figura 4. Exame de Espectroscopia: picos dos metabólitos	Pág. 43
Figura 5. Difusibilidade Média: gráfico da curva ROC	Pág. 55
Figura 6. Difusibilidade Axial: gráfico da curva ROC	Pág. 59
Figura 7. Difusibilidade Radial: gráficos da curva ROC	Pág. 63
Figura 8. FA: gráficos da curva ROC	Pág. 67
Figura 9. Relaxometria: gráfico da curva ROC	Pág. 72
Figura 10. Espessura Cortical: gráfico da curva ROC	Pág. 75
Figura 11. Volume: gráfico da curva ROC	Pág. 79
Figura 12. Espectroscopia: gráfico da curva ROC	Pág. 83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com ELA	Pág. 45
Tabela 2. Dados demográficos dos grupos ELA e controle	Pág.47
Tabela 3. Dados clínicos dos pacientes com ELA obtidos por avaliação médica dos prontuários.....	Pág. 47
Tabela 4. Anamnese dos pacientes com ELA.....	Pág. 48
Tabela 5. Grau de força muscular dos pacientes com ELA	Pág. 50
Tabela 6. Comparação entre a análise de variância multivariada e univariada das diferentes técnicas de RM entre os grupos ELA e controle.....	Pág. 52
Tabela 7. Difusibilidade Média: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 54
Tabela 8. Difusibilidade Média: área sob a curva ROC	Pág. 55
Tabela 9. Difusibilidade Média – Perna Posterior da Cápsula Interna Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 56
Tabela 10. Difusibilidade Axial: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 57
Tabela 11. Difusibilidade Axial: área sob a curva ROC.....	Pág. 58
Tabela 12. Difusibilidade Axial – Coroa Radiada Superior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 60
Tabela 13. Difusibilidade Axial – Coroa Radiada Posterior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 60
Tabela 14. Difusibilidade Axial – Perna Posterior da Cápsula Interna Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 61
Tabela 15. Difusibilidade Axial – Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 61
Tabela 16. Difusibilidade Radial: comparação entre os grupos ELA e controle.....	Pág. 62
Tabela 17. Difusibilidade Radial: área sob a curva ROC	Pág. 63
Tabela 18. Difusibilidade Radial – Coroa Radiada Posterior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 64
Tabela 19. Difusibilidade Radial – Coroa Radiada Posterior Esquerda: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 64
Tabela 20. Difusibilidade Radial – Pedúnculo Cerebral Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 65

Tabela 21. FA: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 66
Tabela 22. FA: área sob a curva ROC	Pág. 67
Tabela 23. FA – Coroa Radiada Posterior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 68
Tabela 24. FA – Coroa Radiada Posterior Esquerda: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 68
Tabela 25. FA – Pedúnculo Cerebral Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 69
Tabela 26. FA – Trato Córtico Espinal Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 69
Tabela 27. MT: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 70
Tabela 28. Relaxometria: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 71
Tabela 29. Relaxometria: área sob a curva ROC	Pág. 72
Tabela 30. Relaxometria – Perna Posterior da Cápsula Interna Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 73
Tabela 31. Espessura Cortical: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 74
Tabela 32. Espessura Cortical: área sob a curva ROC	Pág. 75
Tabela 33. Espessura Cortical – Giro Pré Central Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 76
Tabela 34. Espessura Cortical – Giro Pré Central Esquerdo: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 76
Tabela 35. Volume: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 78
Tabela 36. Volume: área sob a curva ROC	Pág. 79
Tabela 37. Volume – Giro Pré Central Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 80
Tabela 38. Volume – Giro Superior Frontal Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 80
Tabela 39. Volume – Giro Superior Frontal Esquerdo: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.....	Pág. 81
Tabela 40. Espectroscopia: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 82
Tabela 41. Espectroscopia: área sob a curva ROC	Pág. 83

Tabela 42. Espectroscopia – NAA/ Cre: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA	Pág. 84
Tabela 43. Parâmetros de Validade Preditiva das técnicas de RM e estruturas com diferença significativa entre os grupos ELA e controle	Pág. 85
Tabela 44. <i>Scores</i> das Escalas: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 86
Tabela 45. Itens da escala ALSFRS-R: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 87
Tabela 46. Itens da escala FSS: comparação entre os grupos ELA e controle	Pág. 88
Tabela 47. Coeficientes de correlação entre a escala ALSFRS-R, domínios da ALSAQ-40 e a escala FSS	Pág. 89
Tabela 48. Coeficientes de correlação entre as estruturas com diferença significativa entre os dois grupos e as escalas ALSFRS-R, domínios da ALSAQ-40 e FSS – Volume	Pág.91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADC: *Apparent Diffusion Coefficient*
- ADM: Amplitude de Movimento
- ALSAQ-40: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*
- ALSFRS: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*
- ALSFRS-R: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*
- AMP: Atrofia Muscular Progressiva
- AVDs: Atividades de Vida Diária
- CInAPCe: Cooperação Interinstitucional de Apoio à Pesquisa sobre o Cérebro
- Cho: Colina
- CNPQ: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- Cre: Creatina
- DICOM: *Digital Imaging and Communications in Medicine*
- DNM: Doenças do Neurônio Motor
- DTI: Imagem por Tensor de Difusão, em inglês *Diffusion Tensor Image*
- ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica
- ELP: Esclerose Lateral Primária
- ENMG: Eletroneuromiografia
- FA: Anisotropia Fracionada, em inglês *Fractional Anisotropy*
- FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- FMRP: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- FSS: *Fatigue Severity Scale*
- HAS: Hipertensão Arterial Sistólica
- HC-RP: Hospital da Clínicas de Ribeirão Preto
- H-MRS: Espectroscopia de Prótons de Hidrogênio, em inglês *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*
- IC: Intervalo de Confiança
- ICBM: Consórcio Internacional de Mapeamento Cerebral
- MIF: Medida de Independência Funcional
- MINC: *Medical Image Net CDF*
- MMII: Membros Inferiores
- MMSS: Membros Superiores
- MT: Transferência de Magnetização, em inglês *Magnetization Transfer*

- NAA: N-Acetil Aspartato
- NMI: Neurônio Motor Inferior
- NMS: Neurônio Motor Superior
- PBP: Paralisia Bulbar Progressiva
- RM: Ressonância Magnética
- ROI: Região de Interesse, em inglês *Region of Interest*
- ROC: *Receiver Operating Characteristics*
- SF-36: *36- Item Short-Form Health Survey*
- SNA: Sistema Nervoso Autônomo
- SOD1: Superóxido-Desmutase
- SPGR: *Spoiled Gradient Recalled*
- SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
- TE: Tempo entre o pulso de 90° e o sinal *Echo*
- TI: Tempo de Inversão
- TR: Tempo de Repetição entre pulsos iguais (de 90°-90° ou de 180°-180°)
- T1: Tempo de Relaxação Longitudinal
- T2: Tempo de Relaxação Transversal
- USP: Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	Pág. 17
1.1 Doenças do neurônio motor	Pág. 18
1.2 Descrição do Trato Córdico Espinal.....	Pág. 18
1.3 Tipos de DNM	Pág. 19
1.4 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).....	Pág. 20
1.4.1 Etiologia.....	Pág. 20
1.4.2 Dados epidemiológicos.....	Pág. 21
1.4.3 Diagnóstico clínico	Pág. 22
1.4.4 Tipos de ELA.....	Pág. 22
1.4.5 Estágios da doença.....	Pág. 23
1.4.6 Tratamento	Pág. 23
1.4.7 Importância da fisioterapia	Pág. 24
1.5 Exames neurofisiológicos e de neuroimagem	Pág. 25
1.5.1 Estudos de RM em pacientes com ELA	Pág. 26
1.6 Escalas e métodos de avaliação em pacientes com ELA.....	Pág. 27
1.7 Justificativa do trabalho	Pág. 28
2. OBJETIVOS	Pág. 29
2.1 Objetivo principal	Pág. 30
2.2 Objetivos secundários	Pág. 30
3. METODOLOGIA	Pág. 31
3.1 Tipo de estudo.....	Pág. 32
3.2 Local do estudo	Pág. 32
3.3 Comitê de Ética.....	Pág. 32
3.4 Estudo piloto	Pág. 33
3.5 Encaminhamento e seleção dos pacientes	Pág. 33
3.6 Grupo ELA	Pág. 34
3.7 Critérios de inclusão do grupo ELA	Pág. 34
3.8 Critérios de exclusão do grupo ELA	Pág. 34
3.9 Grupo controle	Pág. 35
3.10 Avaliação funcional.....	Pág. 35
3.11 Entrevista e escalas de avaliação	Pág. 36

3.12 Protocolo da RM	Pág. 37
3.13 Pré-processamento da substância branca	Pág. 40
3.14 Processamento da substância branca	Pág. 40
3.15 Espectroscopia	Pág. 42
3.16 Processamento da substância cinzenta.....	Pág. 43
3.17 Análise dos dados	Pág. 44
4. RESULTADOS	Pág. 45
4.1 Caracterização da amostra	Pág. 46
4.2 Dados da RM	Pág. 51
4.3 Dados das escalas	Pág. 86
5. DISCUSSÃO	Pág. 92
6. CONCLUSÃO	Pág. 99
- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 101
- ANEXOS	Pág. 107

1. INTRODUÇÃO |

1.1 Doenças do Neurônio Motor

Doenças do neurônio motor (DNM) são um grupo de doenças que se caracterizam por degeneração e perda progressiva de neurônios motores da medula espinhal, tronco cerebral e/ou córtex motor (ROWLAND, 1982). Sua manifestação clínica pode ser bastante diversificada, com diferentes sinais e sintomas, decorrente das várias possíveis combinações dos locais da degeneração (ROWLAND, 1982).

Se a degeneração predominante for de neurônios motores superiores (NMS), ou seja, neurônios que se iniciam no córtex motor e terminam em algum nível medular, a manifestação clínica terá paresia espástica, hipertonia, liberação de reflexos profundos e clônus (OLIVEIRA, PEREIRA, 2009 -a).

Se a degeneração predominante for de neurônios motores inferiores (NMI), ou seja, neurônios que se iniciam na medula espinhal e terminam nas junções neuromusculares, prevalecerá a paresia flácida, hipotonia, atrofia muscular, fraqueza e fasciculações (WICKLUND, 2005; OLIVEIRA, PEREIRA, 2009 -a). Caso a degeneração envolva ambos os grupos de neurônios, sem predomínio, a sintomatologia será uma combinação das duas síndromes.

1.2 Descrição do Trato Córtico Espinal

O Trato Córtico Espinal é uma das grandes vias eferentes do corpo humano. Seu trajeto começa no córtex motor, a maioria das fibras se originam na área 4 de Brodmann (área motora primária), mas fibras da área 6 de Brodmann também possuem papel importante neste trato (área pré-motora) (Figura1) (KANDEL, SCHWARTZ, JESSELL, 2003).

As fibras seguem pela Coroa Radiada, Perna Posterior da Cápsula Interna, base do Pedúnculo Cerebral, base da Ponte e Pirâmide Bulbar. Ao nível da decussação das Pirâmides, parte das fibras continuam ventralmente, constituindo o Trato Córtico Espinal Anterior, parte das fibras cruzam para o lado contralateral do corpo, descem pelo Funículo Lateral da Medula Espinal e constituem o Trato Córtico Espinal Lateral (MACHADO, 1993).

Figura 1. Em vermelho mostra-se todo o trajeto do trato Córdico Espinal Lateral, desde sua origem nas áreas 4 e 6 de Brodmann, passando por tronco cerebral e medula espinhal, até atingir a junção neuromuscular de um determinado grupo muscular alvo (LUNDY-EKMAN, 2004).

1.3 Tipos de DNM

Dentre o grupo das DNM podemos citar a Paralisia Bulbar Progressiva (PBP); Atrofia Muscular Progressiva (AMP), Esclerose Lateral Primária (ELP) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

A PBP é uma doença que acomete predominantemente os músculos com inervação bulbar, ou seja, músculos da face, boca, garganta e língua (BUENO *et al*, 2011); a AMP é uma doença que acomete exclusivamente NMI (WICKLUND, 2005); a ELP é uma doença que acomete exclusivamente NMS (WICKLUND, 2005); a ELA envolve comprometimento de NMS e NMI, podendo afetar também as áreas de inervação bulbar (OLIVEIRA, PEREIRA, 2009 -a).

1.4 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

Esclerose é um termo que significa endurecimento e cicatrização. Esclerose Lateral se refere ao endurecimento do Funículo Lateral da Medula Espinhal como consequência da morte de NMS. Amiotrófica se refere à fraqueza muscular causada pela morte de NMI (QUADROS *et al*, www.abrela.org.br).

ELA ou doença de *Lou Gehrig* como também é conhecida, por causa de um famoso jogador de beisebol que faleceu em 1941 com a doença (BRUIJN, MILLER, CLEVELAND, 2004), é a mais comum das DNM que afetam indivíduos na fase adulta (LARRODÉ-PELLICER *et al* 2007).

Sua evolução é progressiva e fatal, com sobrevida média dos pacientes entre dois e três anos. Quanto mais avançada for a idade do paciente quando aparecerem os primeiros sintomas da doença, pior será o seu prognóstico. O mesmo será verdade se houver a presença clínica de sinais bulbares no momento do diagnóstico e se, no decorrer da doença, o paciente apresentar um acometimento de NMI mais extenso do que o NMS (LARRODÉ-PELLICER *et al* 2007).

Funções autonômicas (cardíaca, manutenção da pressão arterial e da temperatura), esfinterianas, a cognição (inteligência, juízo e memória), os cinco sentidos (tato, audição, visão, olfato e gustação) e a sensibilidade geralmente estão preservadas nestes pacientes (OLIVEIRA, PEREIRA, 2009 -a).

A ELA pode ser classificada de acordo com o seu aparecimento (BROOKS, 1994). A classificação mais comum é a ELA esporádica, que se apresenta de maneira isolada no paciente, sem ter relação nenhuma com outras doenças. Outra classificação também bastante conhecida é a ELA familiar (responsável por cerca de 5-10% dos casos), que se manifesta com herança genética (BRUIJN, MILLER, CLEVELAND, 2004).

1.4.1 Etiologia

A causa da maioria dos casos de ELA ainda não são conhecidos e sugere-se que múltiplos fatores estejam envolvidos neste mecanismo de lesão.

Entre os fatores genéticos, a mutação do gene Superóxido-Dismutase-1 (SOD1) no cromossomo 21 é responsável por cerca de 20% dos casos de ELA familiar, acreditando-se

que provocaria a lesão neuronal por liberação de radicais livres, por agregação anormal de proteínas ou pelo aumento da suscetibilidade da célula e a excitotoxicidade (BRUIJN, MILLER, CLEVELAND, 2004).

Existem mais de 100 mutações do gene SOD1, sendo a mais comum delas a substituição da Valina pela Alanina na posição 4 (ORSINI *et al*, 2011).

Uma hipótese bastante aceita para o desencadeamento da ELA é um defeito da recaptação na fenda sináptica, ou da liberação do Glutamato, principal neurotransmissor excitatório. O aumento da concentração do Glutamato no plasma e no líquido leva à morte celular dos neurônios por excitotoxicidade (LASIENE, YAMANAKA 2011).

Fatores neurotróficos são produzidos em órgãos alvos e transportados pelos axônios dos neurônios de forma retrógrada até atingir seus corpos celulares. Acredita-se que estes fatores restaurem os neurônios de lesões químicas ou mecânicas. Alterações nesses fatores neurotróficos ou no seu transporte também pode levar à morte celular (QUADROS *et al*, www.abrela.org.br).

Infecções prolongadas com enterovírus também podem ser um precursor da ELA esporádica. O formato de sua cápsula e os receptores de superfície se assemelham ao vírus da Poliomielite, o que garante o tropismo para neurônios motores (ORSINI *et al*, 2011).

Com o avançar da idade, o neurônio motor apresenta uma redução da sua capacidade de defesa contra o *stress* oxidativo, parece ocorrer um influxo maior de cálcio dentro das células, o que aumentaria a lesão de neurônios vulneráveis (OLIVEIRA *et al*, 2009 -b).

A atividade física muito intensa também pode desencadear a doença. Acredita-se que possa ter um descontrole entre a formação e a retirada de radicais livres, levando ao *stress* oxidativo e, conseqüentemente, uma superestimulação dos neurônios motores (ORSINI *et al*, 2011).

1.4.2 Dados epidemiológicos

Dados brasileiros mostram uma incidência anual da ELA entre 0,3 a 0,5 casos novos em cada 100.000 habitantes, com relativo aumento a cada década de vida, dados estes, menores do que os descritos na Europa e nos Estados Unidos (DIETRICH-NETO *et al*, 2000).

A doença afeta mais o sexo masculino do que o feminino em uma proporção de 2:1, acomete mais indivíduos da raça branca do que de outras raças e seu início é por volta dos 60 anos de idade. Apenas cerca de 4 a 6% dos casos são em pessoas com menos de 40 anos (MILLUL *et al*, 2005).

1.4.3 Diagnóstico clínico

A ELA é uma doença de difícil diagnóstico clínico, o qual é feito através da combinação de uma anamnese completa, que inclui informações sobre o início e a história da doença; exame físico e neurológico detalhados do paciente, para tentar detectar quais as regiões afetadas pela degeneração neuronal; exames neurofisiológicos que confirmem lesão de NMI e que excluam outras doenças; e exames de neuroimagem que excluam outras DNM (BROOKS, 1994).

1.4.4 Tipos de ELA

A “*Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis*” classifica a ELA em quatro tipos, de acordo com a localização dos sinais e sintomas da doença (BROOKS, 1994). São eles:

- Definida: presença de sinais de degeneração de NMS e NMI concomitantemente em três regiões espinais (cervical, torácica e lombo-sacral), ou em região bulbar e pelo menos mais duas regiões espinais.
- Provável: presença de degeneração de NMS e NMI em pelo menos duas regiões diferentes ou concomitantes. Quando forem diferentes, alguns sinais de NMS podem ser mais rostrais que os NMI.
- Possível: quando os sinais de degeneração de NMS e NMI estiverem em apenas uma região; quando apenas os sinais de NMS estiverem presentes em duas ou mais regiões; ou quando sinais de NMI são mais rostrais que os de NMS.
- Suspeita: quando existem apenas sinais de degeneração de NMI em duas ou mais regiões.

1.4.5 Estágios da doença

A progressão natural da doença acontece em seis estágios distintos (SINAKI, MULDER, 1978). São eles:

- Estágio I: o paciente apresenta discreta perda de força em grupos musculares específicos, que pode se manifestar apenas como uma limitação na performance ou resistência a algumas atividades. O paciente não apresenta restrições de mobilidade e é independente em suas atividades de vida diária (AVDs).
- Estágio II: o paciente apresenta fraqueza moderada em alguns músculos intrínsecos, que podem, por exemplo, causar pé caído em um ou em ambos os membros inferiores ou atrapalhar as atividades motoras mais finas das mãos.
- Estágio III: a fraqueza se torna mais evidente em certos grupos musculares, o paciente pode não ser capaz de se levantar sozinho de uma cadeira e pode exibir moderadas limitações da função motora.
- Estágio IV: os membros inferiores estão bastante acometidos, com fraqueza severa e médio acometimento de membros superiores. O paciente faz uso de cadeira de rodas e pode ter ainda certo grau de habilidade nas funções diárias.
- Estágio V: é caracterizada por uma progressiva fraqueza e deterioração da mobilidade e resistência do paciente. Quando no leito, este pode não ser capaz de mudar o decúbito sozinho, quando fora dele, faz uso de cadeira de rodas e apresenta fraqueza de moderada a severa em membros superiores, torna-se cada vez menos independente nas AVDs.
- Estágio VI: o paciente está acamado no leito, necessita de máxima assistência nas AVDs e de suporte respiratório.

Em todas as etapas pode existir comprometimento da musculatura de tronco e da musculatura respiratória, que pioram de acordo com a evolução da doença (SINAKI, MULDER, 1978).

1.4.6 Tratamento

Apesar de ainda não existir um tratamento definitivo para a ELA os pacientes podem se beneficiar de alguns medicamentos que são utilizados na tentativa de prolongar sua

sobrevida; técnicas como a ventilação não invasiva e a gastrostomia, capazes de alterar a progressão da doença; a atuação da fisioterapia para tentar manter a independência funcional e melhorar sua qualidade de vida, bem como a de uma equipe multiprofissional.

Um exemplo de medicação bastante utilizada é o Riluzol que é um inibidor da liberação de Glutamato (BENSIMON, LACOMBLEZ, MEININGER, 1994). Sua eficácia é maior nas fases iniciais da doença, prolongando a vida do paciente em 3 meses ou mais (ROTTA, 2009). Porém, como todo medicamento, apresenta efeitos colaterais, tais como: náuseas e vômitos, dores de cabeça e abdominais, tontura, taquicardia, sonolência e alterações de sensibilidade perioral.

Recentemente inibidores de Miostatina, que é um fator de crescimento, tem sido testada em ratos portadores de ELA e tem demonstrado aumento da massa e força muscular nas fases iniciais da doença, inclusive no diafragma. Esses dados são promissores e sugerem que esta terapia possa ter importante papel na qualidade de vida de pacientes com ELA (HOLZBAUR *et al*, 2006).

1.4.7 Importância da fisioterapia

O paciente com ELA pode se beneficiar de uma otimização de sua função muscular residual através da intervenção fisioterapêutica direcionada para melhorar sua capacidade. Para isto, o entendimento da fisiopatologia, dos diferentes estágios da doença e quais as características de cada etapa pode ajudar o fisioterapeuta a traçar melhor os seus objetivos e as suas condutas terapêuticas.

É importante lembrar que o terapeuta deve prevenir o desuso, porém evitar lesões decorrentes do uso excessivo, tais como sinais de fadiga, e evitar condições que as desencadeiem.

Sinaki e Mulder (1978) recomendam exercícios de resistência, para os músculos não afetados, com pesos leves ou moderados; e exercícios aeróbicos em níveis submáximos nos estágios iniciais da doença (estágios I e II).

Outros autores confirmaram a indicação de Sinaki e Mulder (1978) de que exercícios de resistência, em fases iniciais da doença podem ser benéficos aos pacientes. Eles sugerem que os exercícios devam ser realizados de modo a ter cargas inferiores a máxima suportável pelo paciente e que, a cada série de exercícios, a porcentagem de carga seja gradativamente

menor. Eles apresentam em seus resultados uma melhora da função motora e da qualidade de vida de seus pacientes em relação ao grupo controle (DAL BELLO-HASS *et al*, 2007).

Nos estágios intermediários da ELA (III e IV), um dos objetivos é manter a independência funcional do paciente, adaptando órteses e realizando exercícios que mantenham a amplitude de movimento (ADM) das articulações (SINAKI, MULDER, 1978).

Em estudo que envolveu pacientes portadores de ELA em fases moderadas da doença, os autores concluíram que exercícios de resistência são capazes de reduzir a espasticidade e de desacelerar a perda de função (DRORY *et al*, 2001).

Já nos estágios terminais da doença (V e VI), a principal preocupação do terapeuta deve ser manter a qualidade de vida do paciente, realizando mobilização passiva, termoterapia, massagem e eletroestimulação, com o intuito de reduzir as dores do paciente; e realizar manobras cardiorrespiratórias para otimizar a sua função respiratória (SINAKI, MULDER, 1978).

1.5 Exames neurofisiológicos e de neuroimagem

O método neurofisiológico tradicionalmente utilizado para o diagnóstico do envolvimento do NMI é a eletroneuromiografia (ENMG). A ENMG convencional avalia a velocidade de condução de nervos motores e demonstra sinais de desnervação e fasciculação (MARQUES Jr, 2009).

A adição de técnicas especiais na ENMG como a Estimulação Magnética Transcraniana pode revelar disfunções de NMS clinicamente ainda não detectáveis, permitindo assim, estimar o número de unidades motoras comprometidas (POUGET, 2006).

A Ressonância Magnética (RM) é um método de neuroimagem capaz de identificar sinais de degeneração do NMS, podem ser utilizadas técnicas estruturais e quantitativas não volumétricas. Por um bom tempo, técnicas estruturais mostraram alterações volumétricas do encéfalo apenas em fases adiantadas da degeneração neuronal, porém com o advento de métodos morfométricos de volume pequenas perdas foram relatadas em giros e no Trato Córtico Espinal.

Para aumentar ainda mais a sensibilidade da RM em fases iniciais da degeneração neuronal, técnicas quantitativas não volumétricas são utilizadas, incluindo a Imagem de Tensor de Difusão (DTI), a Transferência de Magnetização (MT), a Relaxometria ou tempo de relaxação T2 e a Espectroscopia de prótons.

A DTI mede a integridade estrutural das fibras nervosas pela perda da limitação que estas determinam no movimento molecular da água, conhecido como anisotropia (GRAHAM *et al*, 2004; SACH *et al*, 2004).

A integridade do trato ou dos neurônios motores também pode ser medido pela redução na taxa de MT entre macromoléculas (lipídios e membrana celular) desestruturadas e moléculas de água livre adjacentes (TANABE *et al*, 1998).

O prolongamento do tempo de relaxação T2 pode ser decorrente da perda de mielina e de neurônios motores, com consequente aumento focal de água relativa ao tecido normal (HOFMANN *et al*, 1998).

A Espectroscopia de prótons frequentemente utilizada é a de hidrogênio (H-MRS), que mede a função neuronal pela quantificação de um metabólito presente predominantemente no axônio e corpo do neurônio, o N-Acetil-Aspartato (NAA). Sua redução ocorre com a degeneração ou disfunção metabólica neuronal (BOWEN, BRADLEY, 2001). Infelizmente a técnica é muito sensível a condições que afetem a homogeneidade do campo magnético, o que restringe sua aplicação ao encéfalo, tornando extremamente difícil a sua utilização na medula espinal (BOWEN, BRADLEY, 2001).

1.5.1 Estudos de RM em pacientes com ELA

Na literatura, encontramos diversos trabalhos que associam exames de RM e pacientes com ELA para avaliação de danos neuronais, tanto de substância branca como de substância cinzenta, para as diferentes técnicas: DTI (BASHAT, ARTZI, TARRASCH *et al*, 2011; METWALLI, BENATAR, NAIR *et al*, 2010; DOUAUD, FILIPPINI, KNIGHT *et al*, 2011; KARLSBORG, ROSENBAUM, WIEGELL *et al* 2004; THIVARD, PRADAT, LEHE'RICY *et al* 2007; GARCIA, SILVA, CARRETE Jr *et al* 2007), MT (COSOTTINI, PESARESI, PIAZZA *et al* 2001), Relaxometria (AGOSTA, CHIO, COSOTTINI *et al* 2010), Espessura Cortical (VERSTRAETE, VELDINK, HENDRIKSE *et al* 2011), Volume (THIVARD, PRADAT, LEHE'RICY *et al* 2007; MEZZAPESA, CECCARELLI, DICUONZO *et al* 2007; WANG, MELHEM, POPTANI *et al* 2006) e Espectroscopia de prótons (HAN, MA 2010; SIVÁK, BITTSANSKY, KURCA *et al* 2010).

De uma maneira geral, todos os trabalhos citados mostraram que a RM foi capaz de identificar lesões em diversas regiões encefálicas, principalmente as pertencentes ao Trato

Córtico Espinal. Deve-se atentar, porém, que estas modalidades de estudo são altamente dependentes de particularidades de aquisição da imagem (equipamento, sequências, tempo de estudo) e de pós-processamento (*software*, plataforma, organograma de processamento), sendo fundamental que os protocolos sejam validados em condições locais.

Apesar do grande número de trabalhos encontrados na literatura sobre o tema, não encontramos estudos realizados com pacientes que tivessem apenas a suspeita de ELA, posteriormente confirmada, o que impede avaliar a capacidade da RM em detectar a existência de lesões precoces. A ELA é uma doença de difícil diagnóstico, portanto, do início dos sintomas até a sua confirmação pode transcorrer muito tempo e, consequentemente, o paciente não estar mais em fases iniciais da doença.

1.6 Escalas e métodos de avaliação em pacientes com ELA

Muitas escalas e métodos de avaliação tem sido propostos para acompanhar a evolução da doença em pacientes com ELA, a grande dificuldade é o profissional conseguir escolher um único instrumento capaz de abordar, com objetividade, o déficit neurológico e o nível de independência funcional do paciente (ORSINI *et al*, 2008).

A escolha de cada instrumento é dependente dos objetivos clínicos e das terapias utilizadas. Os instrumentos precisam ser apropriados para o que se pretende medir, ser confiáveis e reproduzíveis, e sensíveis às mudanças do paciente (ORSINI *et al*, 2008).

Entre algumas medidas não específicas para a ELA podemos citar: a Medida de Independência Funcional (MIF) (KEITH, 1987) e o Índice de Barthel (MAHONEY, BARTHEL, 1965) que avaliam a funcionalidade do paciente; a escala de Borg (BORG, 1990) que avalia a função respiratória; o Teste Muscular Manual (*Medical Research Council*, 1943) que avalia o grau de força muscular; e a *Fatigue Severity Scale* (MILLER *et al*, 1999) que avalia a fadiga.

Entre algumas das medidas específicas para a ELA podemos citar: a *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* (ALSFRS) (STAMBLER, 1996) e a escala de Appel (APPEL, STEWART, SMITH, 1987) que avaliam tanto a funcionalidade quanto a função respiratória; a escala de Norris (NORRIS Jr, SACHAIS, CAREY, 1979) que avalia déficits e incapacidades; e a *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire* (ALSAQ-40) (*Isis Innovation Limited*, 2000) que avalia a qualidade de vida.

1.7 Justificativa do estudo

A evolução da ELA pode ser retardada e a qualidade de vida dos pacientes melhorada se algumas intervenções terapêuticas forem feitas precocemente. Logo, quanto mais cedo for feito o diagnóstico clínico, melhor será a sua evolução (VERSTRAETE *et al*, 2011).

Técnicas de RM, estruturais e quantitativas, podem fornecer indícios de lesão neuronal e mielínica. Se esses indícios puderem ser detectados no início da ELA, contribuiriam para um diagnóstico precoce da doença e, consequentemente, um período maior de tratamento para o paciente. Assim, é importante estabelecer quais as técnicas de RM são mais eficazes e sensíveis para contribuir com este diagnóstico.

Em adição, estudos mais relevantes envolvendo o seguimento evolutivo com correlação clínico-fisiológica para o entendimento da fisiopatologia da instalação e progressão da doença, incluindo o envolvimento de outros sistemas que não o motor, exigem esta primeira etapa de estudo como linha de base e padronização da avaliação dos pacientes.

2. OBJETIVOS |

2.1 Objetivo principal

Testar a hipótese de que técnicas quantitativas de RM são eficazes para detectar a lesão axonal e de corpo celular de neurônios motores no encéfalo de pacientes com ELA no estágio inicial da doença.

2.2 Objetivos secundários

Verificar se existe correlação entre a lesão encefálica do paciente, quantificada pelos exames de RM e sua perda funcional, medida através de escalas clínicas.

Estabelecer um protocolo de rotina para pacientes com suspeita de ELA, no setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagens do Hospital das Clínicas e Ribeirão Preto (HC-RP), que contribua para o diagnóstico precoce da doença.

3. METODOLOGIA |

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, do tipo corte-transversal (seccional).

3.2 Local do estudo

O trabalho foi realizado no setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagens do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HC-RP), da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) do Campus da Universidade de São Paulo (USP).

3.3 Comitê de Ética

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética do HC-RP com o título: “Influência do predomínio do comprometimento de neurônios motores, superiores ou inferiores, na resposta à fisioterapia e na qualidade de vida de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica”. Recebeu o número de processo 6222/ 2009 e foi aprovado pelo referido Comitê de Ética.

No decorrer do estudo, foram necessárias algumas alterações, tais como: mudança do título; adequação dos objetivos; ampliação do tipo de paciente selecionado (ELA definida e ELA provável); retirada da intervenção terapêutica, com consequente alteração no nível do projeto (de terapêutico para diagnóstico); adequação do termo de consentimento lido e esclarecido. (Anexo A)

Todas estas modificações, acima citadas, foram explicadas e justificadas ao Comitê de Ética do HC-RP. A nova versão do projeto foi aprovada dentro do mesmo número de processo.

3.4 Estudo piloto

Foi realizado um estudo piloto, envolvendo 4 pacientes com diagnóstico clínico de ELA, para estabelecer se o protocolo de avaliação da RM e a aplicação das escalas eram os mais adequados.

O protocolo da RM envolveu sequências ponderadas em T1 e FLAIR, MT, Relaxometria, FA, DTI além da Espectroscopia de prótons. As escalas aplicadas foram: ALSFRS; 36- *Item Short-Form Health Survey* (SF-36); e a FSS.

Para obtermos dados mais específicos e compatíveis com os da literatura, optamos por modificar a extração dos dados da espectroscopia, de *multi-voxels* para *single-voxel* e, assim, melhorar a resolução da espectro e diminuir o sinal-ruído (BOWEN, BRADLEY, 2001) (UNRATH, LUDOLPH, KASSUBEK, 2007); utilizar a forma revisada da escala de função *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised* (ALSFRS-R) (OHASHI *et al*, 2001); e substituir a escala de qualidade de vida SF-36 pela ALSAQ-40, também de qualidade de vida, porém específica para a doença, adaptada e validada para o Brasil (PAVAN *et al*, 2007 e 2010).

3.5 Encaminhamento e seleção dos pacientes

Os pacientes com suspeita de DNM foram encaminhados para o presente estudo do Ambulatório de Neurologia do HC-RP, pelos médicos residentes e contratados, bem como da Clínica Civil do HC-RP. Trinta e um pacientes realizaram os exames de RM, tanto de medula e cauda equina quanto de encéfalo, alguns foram também submetidos a uma avaliação funcional no mesmo dia do exame de RM.

O diagnóstico clínico destes pacientes foi, posteriormente, confirmado ou não como ELA pelo Prof. Dr. Wilson Marques Júnior (professor associado do departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP-USP) adotando os critérios da “*Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis*” (BROOKS, 1994), através de dados coletados nos prontuários dos pacientes.

3.6 Grupo ELA

Dos 31 sujeitos que foram avaliados com suspeita de DNM, três não tinham DNM; três ainda não haviam concluído o diagnóstico clínico; nove tinham o diagnóstico de DNM porém não de ELA; um tinha ELA, mas foi excluído do trabalho por estar em fase mais adiantada da doença (*score* menor do que 30 pontos na ALSFRS-R); e 15 apresentavam diagnóstico clínico de ELA definida ou provável em estágios iniciais da doença.

Participaram do estudo 15 pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica dos tipos definida ou provável; de ambos os sexos; alfabetizados; que preencheram todos os critérios de inclusão e que não possuíam nenhum dos critérios de exclusão, descritos abaixo; que estavam em acompanhamento médico pelo Ambulatório de Neurologia do HC-RP ou pela Clínica Civil do HC-RP; e que assinaram o termo de consentimento lido e esclarecido.

3.7 Critérios de inclusão do grupo ELA

- Possuir laudo de ENMG com sinais de desnervação de NMI;
- Possuir diagnóstico clínico confirmado de ELA definida ou provável;
- Estar nos estágios I e II da doença;
- Não apresentar distúrbio respiratório que necessite de suporte ventilatório, mesmo que não invasivo ou de uso intermitente;
- Apresentar pontuação igual ou superior a 30 no *score* total da ALSFRS-R.

3.8 Critérios de exclusão do grupo ELA

- Possuir laudo de RM da medula e/ ou cauda equina compatível com compressão;
- Ter história prévia de outras doenças neurológicas;
- Possuir pinos metálicos, *stents* ou marcapasso.

3.9 Grupo controle

Participaram do estudo 15 voluntários saudáveis pareados com os pacientes em relação ao sexo e idade. Foram considerados saudáveis indivíduos sem história prévia de qualquer tipo de doença neurológica central e/ ou lesão de nervos periféricos. Pessoas com doenças metabólicas como hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes não foram excluídas do estudo visto que alguns dos pacientes também as apresentavam.

Os controles foram submetidos ao mesmo protocolo de RM encefálico que os pacientes, porém não realizaram o protocolo de rotina para a coluna total (medula espinhal e cauda equina), pois não tinham nenhuma suspeita de compressão medular.

Para não atrapalhar a aquisição das imagens, nem oferecer algum risco ou desconforto aos controles, pessoas com claustrofobia, pinos metálicos, *stents* ou marcapasso não foram enquadrados no grupo controle.

3.10 Avaliação funcional

A avaliação funcional foi realizada por uma fisioterapeuta (autora dessa dissertação), na sala de pesquisa do setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-RP, em 25 sujeitos da pesquisa (10 pacientes e 15 controles). Tal avaliação constituiu de uma breve anamnese e quantificados: o grau de força muscular; a funcionalidade do paciente; a qualidade de vida; e a presença de fadiga.

Em cinco pacientes, por motivos diversos, a avaliação funcional não pôde ser realizada no mesmo dia que o exame de imagem e nestes, a anamnese e a quantificação da funcionalidade do paciente foram obtidas através de uma entrevista por telefone apenas para garantir os critérios de inclusão do trabalho. Com o mesmo objetivo, o grau de força muscular (contido em uma ficha padronizada do hospital) e os dados sobre as condições respiratórias destes pacientes foram obtidos através de pesquisa no prontuário médico.

3.11 Entrevista e escalas de avaliação

Na anamnese foram feitas 8 perguntas: Qual foi o primeiro sintoma?; Há quanto tempo apareceram os sintomas?; Os médicos concluíram algum diagnóstico?; Faz uso de medicações?; Fuma ou bebe?; Realiza atividade física?; Faz fisioterapia?; Apresenta outros problemas de saúde?.

O grau de força muscular foi mensurado de 0 a 5 através do Teste Muscular Manual (*Medical Research Council*, 1943). Consideramos grau 0 quando o paciente não apresenta nenhum tipo de contração em determinado músculo; grau 1 quando o paciente esboça a contração, mas não é capaz de realizar o movimento solicitado; grau 2 quando o paciente realiza o movimento, não em toda a sua ADM ou, em toda sua ADM mas sem a ação da gravidade; grau 3 quando o paciente consegue realizar o movimento em toda sua ADM contra a ação da gravidade; grau 4 quando realiza o movimento em parte de sua ADM contra uma resistência manual oferecida pela terapeuta; grau 5 quando realiza o movimento em toda sua ADM contra resistência manual. Este teste é considerado aceitável para estudos clínicos envolvendo pacientes com ELA (BROOK, 1994).

A funcionalidade do paciente foi avaliada através da ALSFRS-R, uma escala específica para pacientes com ELA. Esta escala possui 12 domínios: Fala; Salivação; Ato de engolir; Caligrafia; Cortar alimentos e manipular utensílios; Ato de vestir e higiene; Mudança de decúbito e ajuste do lençol; Caminhar; Subir e descer escadas; Dispneia; Ortopnéia; Insuficiência respiratória. Todos os domínios são pontuados de 0 a 4, sendo 0 total dependência para aquela atividade e 4 total independência. O *score* total é a somatória de todos os domínios (OHASHI *et al*, 2001). (Anexo B)

A qualidade de vida foi analisada através da escala ALSAQ-40, também específica para pacientes com ELA, traduzida para o português e validada para nossa cultura (PAVAN *et al*, 2007 e 2010). Esta escala possui 40 itens divididos em 5 domínios: Mobilidade física; Atividades de vida diária e independência; Comer e beber; Comunicação; Reações emocionais. A pontuação de cada item varia de 0 a 100 de acordo com a frequência em que ocorre com o paciente (Nunca 0-19; Raro 20-39; Às vezes 40-59; Frequente 60-79; Sempre 80-100). O *score* de cada domínio é calculado por uma regra de 3 simples, onde a somatória dos pontos do paciente naquele domínio (Soma-paciente) é multiplicada por 100, dividido pela somatória total possível daquele domínio (Soma-total). (Anexo C)

$$\text{Score do domínio} = \frac{(\text{Soma-paciente}) \times 100}{(\text{Soma-total})}$$

A fadiga foi quantificada pela FSS, que é uma escala não validada para pacientes com ELA, porém validada para pacientes com Esclerose Múltipla (MILLER *et al*, 1999). Esta escala apresenta nove perguntas pontuadas de 1 a 7, sendo 1 menor grau de severidade de fadiga e 7 maior grau possível. Seu *score* total é a somatória dos pontos de cada pergunta. (anexo D).

3.12 Protocolo da RM

Todos os pacientes com suspeita de DNM realizaram dois exames de RM: um de toda a Medula Espinhal e Cauda Equina, com o protocolo de rotina do setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-RP, para descartar compressões medulares; e outro de encéfalo.

Os exames de Medula Espinhal e Cauda Equina foram realizados em aparelho de 1,5 Tesla, *Philips Achieva Nova Dual*, os exames de encéfalo foram realizados em um equipamento de RM supercondutor de 3 Tesla, *Philips Achieva X-series*. O protocolo de RM para o encéfalo incluiu:

Sequência ponderada no tempo da relaxação longitudinal (T1), *Spoiled Gradient Recalled* (SPGR), volumétrica *echo* 3D de alta resolução; tempo de repetição entre pulsos iguais (TR) de 7.3 ms; tempo entre o pulso de 90° e o sinal de *Echo* (TE) de 3.4 ms; no plano sagital, com 1 mm de espessura de corte, resultando num *voxel* isotrópico de 1 mm³ cobrindo todo o encéfalo. Esta sequência foi usada para comparações volumétricas e para o estudo da integridade estrutural do encéfalo, excluindo outras lesões.

- Sequência ponderada no tempo da relaxação transversal (T2), *multi-echo*; TR = 3000 ms; 5 tempos de *echos* TE (20, 40, 60, 80 e 100 ms); no plano axial, com 3 mm de espessura, cobrindo todo o encéfalo. Esta sequência foi utilizada para avaliação estrutural e cálculo da Relaxometria.
- Sequência ponderada na densidade de prótons, gradiente *echo* 3D; TR = 7.3 ms; TE = 3.6 ms; no plano axial, com 3 mm de espessura; sem e com pulso de MT. Esta sequência foi utilizada para avaliação da integridade macromolecular do tecido, através do cálculo do mapa de MT (índice de destrutividade da mielina e membranas celulares).

- Sequência ponderada na difusão, de alta resolução; realizada em 32 direções, com cortes de 2 mm de espessura. Esta sequência foi usada para a extração do mapa de *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) e FA.
- Sequência *FLAIR* volumétrica; TR = 8 seg; TE = 380 ms e tempo de inversão (TI) de 2,4 s; no plano sagital, com 1 mm de espessura, resultando num *voxel* isotrópico de 1 mm³ cobrindo todo o encéfalo. Esta sequência permite a reconstrução de alta resolução em qualquer plano. Foi usada também, para comparações volumétricas e para o estudo da integridade estrutural do encéfalo.
- Espectroscopia de prótons (H-MRS), *single voxel*; TR = 2000 ms; TE = 280 ms; *voxel* de 36 mm³; região de interesse (ROI) posicionado no plano coronal, sobre o córtex motor e a projeção do Trato Córtico Espinal. Esta sequência foi utilizada para quantificar a Colina (Cho), Creatina (Cre) e NAA (figuras 2).

Após a aquisição das imagens, estas foram enviadas para o servidor de pesquisa disponível no Centro de Imagens do HC-RP, onde foram arquivadas. As imagens foram avaliadas por dois radiologistas diferentes, experientes com os métodos, de maneira independente e com confrontação posterior para emissão do laudo radiológico. Foram também, processadas pela equipe de informática biomédica do Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-RP para a aquisição dos dados quantitativos.

Figura 2. Print screen do posicionamento do voxel da espectroscopia. Vemos na coluna da esquerda o exame de um dos controles e na coluna da direita o exame de um dos pacientes. (a) e (b) mostram o plano sagital; (c) e (d) mostram o plano frontal; (e) e (f) mostram o plano axial.

3.13 Pré-processamento da substância branca

As imagens geradas durante o exame de ressonância são armazenadas no formato de arquivo DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Para que os programas de processamento possam trabalhar com estas imagens, é necessário que haja a conversão do formato DICOM para o formato MINC (*Medical Image Net CDF*).

Após esta conversão, as imagens ponderadas em T1 foram classificadas pelo programa *Classify* (incluso no pacote *minctools*). Este programa separa a substância branca da substância cinzenta e do líquido e dá origem a mapas binários que representam cada um dos tecidos (COCOSCO, ZIJDENBOS, EVANS, 2003).

As outras imagens, ponderadas na difusão, em T2 e na densidade de prótons foram utilizadas para a construção dos mapas de Difusibilidade Média, Difusibilidade Axial, Difusibilidade Radial, FA, Relaxometria e MT, respectivamente. Para isso, foram usados programas desenvolvidos internamente. (DINIZ, 2011).

3.14 Processamento da substância branca

Para a análise da substância branca foi utilizado o *label* ICBM DTI-81 (figura 3), que é baseado em mapas probabilísticos de tensor de difusão obtidos a partir de 81 indivíduos normais, adquiridos em uma iniciativa do Consórcio Internacional de Mapeamento Cerebral (ICBM) (http://www.loni.ucla.edu/Atlases/Atlas_Methods.jsp?atlas_id=15). Nesse atlas são identificadas as seguintes estruturas de substância branca: Trato Córtico Espinhal, Lemnisco Medial, Pedúnculo Cerebelar Superior, Médio e Inferior, Coroa Radiada, Perna Anterior e Posterior da Cápsula Interna, Parte Retro Lenticular da Cápsula Interna, Pedúnculo Cerebral, Fascículo Longitudinal Superior, Medial e Inferior, Fascículo Frontal Occipital Superior e Inferior, Fascículo Uncinado, Sagital Stratum, Cápsula Externa, Cíngulo, Fórnix, Strial terminalis, Comissura Anterior, Corpo Caloso e Tapetum.

Figura 3. Print screen do Label ICBM DTI 18. (a) mostra o plano sagital; (b) mostra o plano frontal; (c) mostra o plano axial. Cada cor representa uma porção específica de uma região anatômica, cores diferentes são utilizadas para o hemisfério direito e o esquerdo.

Para segmentarmos automaticamente as ROI para cada um dos pacientes e controles do presente estudo, realizamos a transformação das imagens ponderadas em T1 do espaço nativo (próprio de cada paciente) para o espaço ICBM 152, que é o espaço padrão do *label* escolhido. Desse processo resulta uma matriz de transformação. Esta matriz foi invertida e aplicada sobre o *label* trazendo, desta forma, o *label* para o espaço nativo de cada paciente.

Após sobreposto o *label*, para garantir que estávamos analisando apenas a substância branca, este foi multiplicado por uma máscara de substância branca, na qual áreas de

substância cinzenta e de líquido que estivessem contaminando as ROI são multiplicadas por zero e, assim, excluídas da análise.

O *label* corrigido pela máscara de substância branca foi, então, alinhado com cada um dos diferentes mapas gerados (Difusibilidade Média, Difusibilidade Axial, Difusibilidade Radial, FA, Relaxometria e MT).

A partir do resultado desse alinhamento, foi realizada a extração dos valores numéricos referentes a média de intensidade do sinal em cada ROI. Posteriormente, foram selecionadas 12 estruturas do *label* (apenas as que fazem parte da área motora) e realizadas as análises estatísticas. São estas regiões: Coroa Radiada Anterior Direita e Esquerda; Coroa Radiada Superior Direita e Esquerda; Coroa Radiada Posterior Direita e Esquerda; Perna Posterior da Cápsula Interna Direita e Esquerda; Pedúnculo Cerebral Direito e Esquerdo; Trato Córtico Espinal Direito e Esquerdo.

Durante esse processo foi realizada a checagem manual da qualidade de todos os alinhamentos, tendo sido realizados os ajustes necessários e reproprocessamento nos casos de falha.

3.15 Espectroscopia

As concentrações metabólicas de NAA, Cre e Cho foram medidas a 2,0 ppm, 3,0 ppm e 3,2 ppm, respectivamente. Os dados de Espectroscopia foram processados automaticamente através do *software LC Model*. Este *software* executa a correção de fase (ordem 0 e ordem 1), um ajuste da linha de base e uma correção das correntes induzidas usando o espectro sem saturação do pico da água como referência. A concentração absoluta foi estimada pelo *software* a partir da integral sob o pico da água no espectro adquirido sem saturação. Os Metabólitos foram avaliados como razão de Cr [NAA / Cre, Cho / Cre] e em unidades absolutas.

Figura 4. Exame de espectroscopia mostrando os picos dos metabólitos do encéfalo, entre eles a Cho, a Cre e o NAA.

3.16 Processamento da substância cinzenta

A avaliação da integridade da substância cinzenta foi processada automaticamente utilizando-se o programa *FreeSurfer* versão 4.5, para segmentação e cálculo de Volume e Espessura Cortical. Este programa estuda a anatomia cortical e sub-cortical, além de possuir ferramentas para definição das fronteiras entre substância branca, cinzenta e superfície pial (NICKSCHMANSKY, 2009). As imagens passaram por quatro etapas:

- Primeira: correção de movimento, normalização, alinhamento com o atlas *Talairach* (atlas baseado na anatomia *posmortem* de uma mulher francesa de 60 anos) e extração da caixa craniana;
- Segunda: normalização, correções topológicas e segmentação das estruturas de substância cinzenta e sub-corticais;

- Terceira: co-registro esférico (processo que “infla” as imagens para facilitar as comparações entre as imagens do paciente e do atlas), segmentação do córtex na esfera, medição da Espessura Cortical, medição da área e cálculo do Volume;
- Quarta: criação de planilhas numéricas.

Para a análise dos dados de Volume e Espessura Cortical foram selecionadas 4 estruturas: Giro Pré Central Direito e Esquerdo e Giro Superior Frontal Direito e Esquerdo.

3.17 Análise dos dados

Utilizamos para a análise estatística do nosso trabalho o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0.

A comparação dos dados da RM do grupo ELA (todos os 15 pacientes) e do grupo controle foi realizada através da análise de variância multi e univariada, adotando-se um nível de significância de $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%. Os dados foram submetidos a correção de múltiplas comparações de Bonferroni.

A avaliação da validade preditiva foi realizada para as medidas que apresentaram diferença significativa entre os dois grupos. Foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*), calculadas as áreas sob a curva e estabelecidos os valores de corte, sensibilidade e especificidade. Para os valores de corte definidos foram calculadas as acurácias das medidas em prever o diagnóstico positivo de ELA.

Os dados das escalas foram comparados entre os dois grupos pelo teste de Mann-Whitney e correlacionados entre si e com as estruturas através da correlação de Spearman. Para estas análises, foram utilizados apenas os dados dos 10 pacientes que tiveram a avaliação funcional presencial, bem como a de seus respectivos controles.

4. RESULTADOS |

4.1 Caracterização da amostra

Fizeram parte do estudo 15 pacientes com diagnóstico clínico de ELA definida ou provável sendo 12 do sexo masculino e três do sexo feminino, com idade variando entre 37 e 79 anos, todos com *score* maior ou igual a 30 pontos na ALSFRS-R (Tabela 1). Os voluntários do grupo controle foram selecionados de modo a parear aos dados demográficos dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com ELA.

Pacientes	Sexo	Idade	Início dos Sintomas (relato dos pacientes)	Classificação da El Escorial	Escore da ALSFRS-R
1	M	56	± 5 anos	Definida	40
2	M	54	± 2 anos	Provável	33
3*	M	68	± 1 ano	Provável	36
4	M	68	± 5 anos	Definida	43
5	M	47	± 8 anos	Provável	45
6*	M	44	± 1 ano	Definida	31
7	F	42	± 4 anos	Definida	31
8	M	56	± 6 meses	Provável	45
9	F	79	± 8 anos	Definida	40
10	M	37	± 2 anos	Definida	37
11	M	70	± 1 ano	Definida	42
12*	F	40	± 2 anos	Definida	48
13*	M	68	± 1 ano	Provável	30
14*	M	55	± 1 ano	Definida	38
15	M	52	± 1 ano	Provável	43

* Pacientes entrevistados por telefone para adquirir os dados de função da ALSFRS-R.

Tabela 2. Dados demográficos dos grupos ELA e controle.

Grupo	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Média de Idade	Desvio Padrão
ELA	12	3	55,73	12,58
Controle	12	3	55,53	10,90

Os dados clínicos utilizados para definir o diagnóstico dos pacientes, tais como: sinais de lesão de NMS; sinais e sintomas de lesão de NMI; alteração da velocidade de condução avaliado através da ENMG; alteração de sensibilidade e do sistema nervoso autônomo (SNA) estão demonstrados de acordo com o número de pacientes que apresentaram a alteração (Tabela 3).

Tabela 3. Dados clínicos dos pacientes com ELA obtidos por avaliação médica dos prontuários.

Sinais e Sintomas	Número de Pacientes
Lesão de NMS	
Babinski	10
Hoffman	9
Reflexo aumentado em tendão de Bíceps	9
Reflexo aumentado em tendão de Tríceps	8
Reflexo aumentado em tendão Estilo-Radial	9
Reflexo aumentado em tendão Patelar	9
Reflexo aumentado em tendão de Aquiles	9
Lesão de NMI (atrofia muscular, fraqueza, câimbras e fasciculações)	
Nervos Cranianos	11
Membros Superiores (MMSS)	13
Tórax	8
Membros Inferiores (MMII)	13
Fasciculação	12
Câimbras	12
ENMG (redução da velocidade de condução do impulso nervoso)	
Nervos Cranianos	12
MMSS	14
Tórax	13
MMII	15
Sensibilidade	3
SNA	0

As oito perguntas feitas na anamnese estão apresentadas de acordo com as respostas fornecidas pelos pacientes (Tabela 4).

Tabela 4. Anamnese dos pacientes com ELA.

Perguntas	Respostas	Número de Pacientes
1 – Qual o primeiro sintoma?		
	Dificuldade para falar.	1
	Fasciculações em MMSS.	2
	Cãimbras em MMSS.	1
	Fraqueza em MMSS.	2
	Alteração de sensibilidade em MMSS.	1
	Fraqueza em MMII.	8
2- Há quanto tempo apareceram os sintomas?		
	+ou- 6 meses.	1
	+ou- 1 ano.	6
	+ou- 2 anos.	3
	+ou- 4 anos.	1
	+ou- 5 anos.	2
	+ou- 8 anos.	2
3- Os médicos concluíram algum diagnóstico?		
	Sem diagnóstico fechado.	8
	DNM.	4
	ELA.	3
4- Faz uso de medicações?		
	Riluzol.	7
	Para hipertensão arterial sistólica (HAS).	3
	Co-enzima Q-10; proteínas e vitaminas; para diabetes e problemas respiratórios.	2 para cada um dos itens.
	Anti-coagulante; anti-depressivo; reposição hormonal; para refluxo, hepatite e colesterol.	1 para cada um dos itens.

Continuação da Tabela 4.

5- Fuma ou bebe?

Bebe todos os dias.	3
Parou de beber depois da doença.	3
Parou de fumar depois da doença.	5
Nega fumo e bebida.	8

6- Faz atividade física?

Não realiza nenhuma atividade.	11
Realiza 3x por semana.	4

7- Faz fisioterapia?

Nunca fez.	3
Já fez e parou.	6
Faz 2x por semana.	3
Faz 3x por semana.	3

8- Apresenta outros problemas de saúde?

Nega qualquer outro problema.	6
Diabetes; problemas respiratórios; HAS; problemas digestivos.	2 para cada um dos itens.
Trombose venosa profunda; hepatite; colesterol; insuficiência de um dos rins; problema de coluna.	1 para cada um dos itens.

Quanto ao grau de força muscular, foram achadas as medianas de cada paciente com ELA de modo a agrupar: musculatura de pescoço; musculatura proximal, medial e distal de MMSS; musculatura proximal, medial e distal de MMII. Após isso, foi novamente selecionada a mediana dos diversos grupos, porém envolvendo os dados de todos os 15 pacientes (Tabela 5).

Tabela 5. Grau de força muscular dos pacientes com ELA.

Agrupamento	Músculos Testados	Mediana dos Pacientes
Musculatura de Pescoço.		
	Flexores e extensores de pescoço.	4
Musculatura Proximal de MMSS.		
	Flexores, extensores, abdutores, adutores, rotadores internos e rotadores externos de ombro.	3
Musculatura Medial de MMSS.		
	Pronadores, supinadores, flexores e extensores de cotovelo.	3
Musculatura Distal de MMSS.		
	Flexores e extensores de punho, músculos da preensão e da oponência.	3
Musculatura Proximal de MMII.		
	Flexores, extensores, abdutores e adutores de quadril.	4
Musculatura Medial de MMII.		
	Flexores e extensores de joelho.	3
Musculatura Distal de MMII.		
	Dorsiflexores e plantiflexores.	3

A mediana para os controles, em todos os grupos musculares foi igual a 5.

4.2 Dados da RM

A análise de variância multivariada (que explora os dados das técnicas de RM como um todo) e a análise de variância univariada (que explora os dados de cada estrutura individualmente) são apresentadas na Tabela 6. Podemos observar que a Perna Posterior da Cápsula Interna Direita e Coroa Radiada Posterior Direita se mostraram relevantes em três das técnicas utilizadas; a Coroa Radiada Posterior Esquerda, Pedúnculo Cerebral Direito e Giro Pré Central Direito se mostraram relevantes em duas das técnicas utilizadas; a Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda, Coroa Radiada Superior Esquerda, Trato Córtico Espinal Direito, Giro Pré Central Esquerdo, Giro Superior Frontal Direito, Giro Superior Frontal Esquerdo e a razão NAA/Cre se mostraram relevantes em apenas uma das técnicas.

Tabela 6. Comparação entre a análise de variância multivariada e univariada das diferentes técnicas de RM entre os grupos ELA e controle.

Técnicas de RM	Análise de Variância Multivariada		Análise de Variância Univariada		
	Valor de <i>f</i>	Valor de <i>p</i>	Área com diferença significativa entre os dois grupos	Valor de <i>f</i>	Valor de <i>p</i>
Difusibilidade Média	0,81	0,63	Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	6,24	0,02
Difusibilidade Axial	1,41	0,25	Coroa Radiada Superior Esquerda	4,38	0,05
			Coroa Radiada Posterior Direita	5,81	0,02
			Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	12,93	0,001
			Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	5,40	0,03
Difusibilidade Radial	1,45	0,23	Coroa Radiada Posterior Direita	8,06	0,01
			Coroa Radiada Posterior Esquerda	7,68	0,01
			Pedúnculo Cerebral Direito	5,85	0,02
FA	2,94	0,02	Coroa Radiada Posterior Direita	14,59	0,001
			Coroa Radiada Posterior Esquerda	9,80	0,004
			Pedúnculo Cerebral Direito	6,25	0,02
			Trato Córtico Espinal Direito	6,33	0,02
MT	0,09	0,56	-----	-	-
Relaxometria	2,46	0,04	Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	5,40	0,03
Espessura cortical	2,57	0,06	Giro Pré Central Direito	6,10	0,02
			Giro Pré Central Esquerdo	6,85	0,01
Volume	38,55	<0,001	Giro Pré Central Direito	5,06	0,03
			Giro Superior Frontal Direito	158,17	<0.001
			Giro Superior Frontal Esquerdo	155,92	<0.001
Espectroscopia	1,84	0,14	NAA/Cre	6,84	0,01

Para os dados de Difusibilidade Média, das 12 estruturas analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos apenas na Perna Posterior da Cápsula Interna Direita, com valor de $p = 0,02$, conforme demonstra a Tabela 7.

Tabela 7. Difusibilidade Média: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Coroa Radiada Anterior Direita	ELA	0,83	0,11	- 0,04	0,08	0,43
	Controle	0,81	0,04			
Coroa Radiada Anterior Esquerda	ELA	0,90	0,15	- 0,03	0,13	0,25
	Controle	0,85	0,04			
Coroa Radiada Superior Direita	ELA	0,73	0,04	- 0,01	0,04	0,20
	Controle	0,71	0,03			
Coroa Radiada Superior Esquerda	ELA	0,75	0,03	- 0,01	0,03	0,35
	Controle	0,74	0,02			
Coroa Radiada Posterior Direita	ELA	0,80	0,03	- 0,02	0,03	0,91
	Controle	0,79	0,04			
Coroa Radiada Posterior Esquerda	ELA	0,81	0,04	- 0,03	0,03	0,93
	Controle	0,82	0,03			
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	ELA	0,70	0,03	0,00	0,04	0,02
	Controle	0,68	0,02			
Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	ELA	0,70	0,03	- 0,01	0,02	0,54
	Controle	0,70	0,01			
Pedúnculo Cerebral Direito	ELA	0,77	0,06	- 0,00	0,07	0,08
	Controle	0,74	0,03			
Pedúnculo Cerebral Esquerdo	ELA	0,74	0,06	- 0,03	0,04	0,73
	Controle	0,73	0,03			
Trato Córtico Espinal Direito	ELA	0,97	0,29	- 0,53	0,30	0,16
	Controle	0,85	0,17			
Trato Córtico Espinal Esquerdo	ELA	0,92	0,30	- 0,91	0,25	0,35
	Controle	0,84	0,12			

A área sobre a curva ROC dos dados da Difusibilidade Média da estrutura que apresentou diferença significativa entre os grupos (valor = 0,73) é representada na Tabela 8 e na Figura 5.

Tabela 8. Difusibilidade Média: área sob a curva ROC.

Estrutura	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	0,73	0,09	0,55	0,92

Figura 5. Difusibilidade Média: gráfico da curva ROC.

Para diferentes valores de Difusibilidade Média da Perna Posterior da Cápsula Interna Direita o valor de corte que maximiza os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA é $\geq 0,6910$, conforme mostra a Tabela 9.

Tabela 9. Difusibilidade Média – Perna Posterior da Cápsula Interna Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,6849	0,67	0,47
0,6865	0,67	0,40
0,6881	0,67	0,33
0,6889	0,67	0,27
0,6897	0,67	0,20
0,6910	0,67	0,13
0,6920	0,60	0,13
0,6933	0,53	0,13
0,6952	0,47	0,13
0,6961	0,47	0,07
0,7044	0,40	0,07

Para os dados de Difusibilidade Axial, das 12 estruturas analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos na Coroa Radiada Superior Direita ($p = 0,05$), Coroa Radiada Posterior Direita ($p = 0,02$), Perna Posterior da Cápsula Interna Direita ($p = 0,001$) e Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda ($p = 0,03$), conforme demonstra a Tabela 10.

Tabela 10. Difusibilidade Axial: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Coroa Radiada Anterior Direita	ELA	1,22	0,11	- 0,03	0,10	0,29
	Controle	1,18	0,05			
Coroa Radiada Anterior Esquerda	ELA	1,29	0,15	- 0,02	0,15	0,15
	Controle	1,23	0,05			
Coroa Radiada Superior Direita	ELA	1,17	0,08	0,00	0,10	0,05
	Controle	1,12	0,04			
Coroa Radiada Superior Esquerda	ELA	1,18	0,09	- 0,01	0,10	0,09
	Controle	1,13	0,04			
Coroa Radiada Posterior Direita	ELA	1,28	0,09	0,01	0,13	0,02
	Controle	1,21	0,06			
Coroa Radiada Posterior Esquerda	ELA	1,34	0,12	- 0,01	0,12	0,09
	Controle	1,28	0,03			
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	ELA	1,29	0,04	0,02	0,08	0,001
	Controle	1,24	0,04			
Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	ELA	1,20	0,06	0,01	0,09	0,03
	Controle	1,15	0,05			
Pedúnculo Cerebral Direito	ELA	1,41	0,08	- 0,05	0,06	0,76
	Controle	1,40	0,06			
Pedúnculo Cerebral Esquerdo	ELA	1,30	0,10	- 0,05	0,08	0,72
	Controle	1,29	0,07			
Trato Córtico Espinal Direito	ELA	1,42	0,30	- 0,08	0,29	0,27
	Controle	1,32	0,18			
Trato Córtico Espinal Esquerdo	ELA	1,36	0,31	- 0,12	0,25	0,47
	Controle	1,30	0,14			

A área sobre a curva ROC dos dados da Difusibilidade Axial das estruturas que apresentaram diferença significativa entre os grupos são de 0,71; 0,73; 0,83 e 0,75 respectivamente, representadas na Tabela 11 e na Figura 6.

Tabela 11. Difusibilidade Axial: área sob a curva ROC.

Estrutura	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Coroa Radiada Superior Direita	0,71	0,10	0,52	0,90
Coroa Radiada Posterior Direita	0,73	0,09	0,55	0,91
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	0,83	0,07	0,68	0,97
Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	0,75	0,09	0,57	0,92

Figura 6. Difusibilidade Axial: gráfico da curva ROC.

Para diferentes valores de Difusibilidade Axial da Coroa Radiada Superior Direita, Coroa Radiada Posterior Direita, Perna Posterior da Cápsula Interna Direita e Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda os valores de corte que maximizam os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA são $\geq 1,1399$; $\geq 1,2325$; $\geq 1,2613$ e $\geq 1,1664$ respectivamente, conforme mostram as Tabelas 12, 13, 14 e 15.

Tabela 12. Difusibilidade Axial – Coroa Radiada Superior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
1,1173	0,80	0,40
1,1204	0,73	0,40
1,1224	0,67	0,40
1,1252	0,67	0,33
1,1313	0,60	0,33
1,1399	0,60	0,27
1,1483	0,53	0,27
1,1549	0,47	0,27
1,1591	0,40	0,27
1,1644	0,40	0,20
1,1699	0,33	0,20

Tabela 13. Difusibilidade Axial – Coroa Radiada Posterior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
1,2102	0,87	0,53
1,2175	0,87	0,47
1,2231	0,80	0,47
1,2260	0,73	0,47
1,2292	0,73	0,40
1,2325	0,73	0,33
1,2341	0,67	0,33
1,2343	0,60	0,33
1,2389	0,53	0,33
1,2454	0,53	0,27
1,2508	0,47	0,27

Tabela 14. Difusibilidade Axial – Perna Posterior da Cápsula Interna Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
1,2492	0,87	0,53
1,2522	0,87	0,47
1,2561	0,87	0,40
1,2595	0,80	0,40
1,2609	0,80	0,33
1,2613	0,80	0,27
1,2671	0,73	0,27
1,2736	0,73	0,20
1,2760	0,67	0,20
1,2802	0,60	0,20
1,2855	0,53	0,20

Tabela 15. Difusibilidade Axial – Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
1,1387	0,87	0,60
1,1419	0,80	0,60
1,1467	0,80	0,53
1,1549	0,80	0,47
1,1619	0,80	0,40
1,1664	0,80	0,33
1,1699	0,73	0,33
1,1719	0,73	0,27
1,1742	0,67	0,27
1,1760	0,60	0,27
1,1771	0,53	0,27

Para os dados de Difusibilidade Radial, das 12 estruturas analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos na Coroa Radiada Posterior Direita ($p = 0,01$), Coroa Radiada Posterior Esquerda ($p = 0,01$) e Pedúnculo Cerebral Direito ($p = 0,02$), conforme demonstra a Tabela 16.

Tabela 16. Difusibilidade Radial: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Coroa Radiada Anterior Direita	ELA	0,64	0,10	- 0,04	0,08	0,55
	Controle	0,62	0,04			
Coroa Radiada Anterior Esquerda	ELA	0,70	0,15	- 0,04	0,12	0,33
	Controle	0,66	0,05			
Coroa Radiada Superior Direita	ELA	0,51	0,04	- 0,03	0,03	0,91
	Controle	0,51	0,03			
Coroa Radiada Superior Esquerda	ELA	0,53	0,03	- 0,03	0,01	0,38
	Controle	0,54	0,02			
Coroa Radiada Posterior Direita	ELA	0,55	0,03	- 0,05	- 0,01	0,01
	Controle	0,58	0,04			
Coroa Radiada Posterior Esquerda	ELA	0,55	0,02	- 0,05	- 0,01	0,01
	Controle	0,58	0,04			
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	ELA	0,41	0,04	- 0,02	0,03	0,48
	Controle	0,40	0,03			
Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	ELA	0,45	0,04	- 0,04	0,01	0,21
	Controle	0,47	0,03			
Pedúnculo Cerebral Direito	ELA	0,45	0,06	0,01	0,08	0,02
	Controle	0,40	0,04			
Pedúnculo Cerebral Esquerdo	ELA	0,46	0,05	- 0,03	0,03	0,81
	Controle	0,45	0,02			
Trato Córtico Espinal Direito	ELA	0,75	0,29	- 0,04	0,31	0,12
	Controle	0,61	0,17			
Trato Córtico Espinal Esquerdo	ELA	0,70	0,29	- 0,08	0,25	0,29
	Controle	0,61	0,12			

A área sobre a curva ROC dos dados da Difusibilidade Radial das estruturas que apresentaram diferença significativa entre os grupos são de 0,76; 0,76 e 0,70 respectivamente, representadas na Tabela 17 e na Figura 7.

Tabela 17. Difusibilidade Radial: área sob a curva ROC.

Estrutura	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Coroa Radiada Posterior Direita	0,76	0,09	0,59	0,93
Coroa Radiada Posterior Esquerda	0,76	0,09	0,59	0,94
Pedúnculo Cerebral Direito	0,70	0,10	0,51	0,90

Figura 7. Difusibilidade Radial: gráficos da curva ROC.

Para diferentes valores de Difusibilidade Radial da Coroa Radiada Posterior Direita, Coroa Radiada Posterior Esquerda e Pedúnculo Cerebral Direito os valores de corte que maximizam os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA são $\leq 0,5570$; $\leq 0,5691$ e $\geq 0,4294$ respectivamente, conforme mostram as Tabelas 18, 19 e 20.

Tabela 18. Difusibilidade Radial – Coroa Radiada Posterior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,5506	0,53	0,20
0,5524	0,60	0,20
0,5538	0,60	0,27
0,5544	0,67	0,27
0,5558	0,67	0,33
0,5570	0,73	0,33
0,5573	0,73	0,40
0,5576	0,80	0,40
0,5620	0,80	0,47
0,5686	0,80	0,53
0,5710	0,87	0,53

Tabela 19. Difusibilidade Radial – Coroa Radiada Posterior Esquerda: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,5623	0,67	0,20
0,5627	0,67	0,27
0,5637	0,67	0,33
0,5645	0,67	0,40
0,5646	0,73	0,40
0,5691	0,80	0,40
0,5757	0,80	0,47
0,5804	0,87	0,47
0,5830	0,93	0,47
0,5846	1,00	0,47
0,5901	1,00	0,53

Tabela 20. Difusibilidade Radial – Pedúnculo Cerebral Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,4144	0,73	0,40
0,4202	0,67	0,40
0,4265	0,60	0,40
0,4275	0,60	0,33
0,4283	0,60	0,27
0,4294	0,60	0,20
0,4308	0,53	0,20
0,4387	0,53	0,13
0,4535	0,47	0,13
0,4677	0,47	0,07
0,4742	0,47	0,00

Para os dados de FA, das 12 estruturas analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos na Coroa Radiada Posterior Direita ($p = 0,001$), Coroa Radiada Posterior Esquerda ($p = 0,004$), Pedúnculo Cerebral Direito ($p = 0,02$) e Trato Córtico Espinal Direito ($p = 0,02$), conforme demonstra a Tabela 21.

Tabela 21. FA: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Coroa Radiada Anterior Direita	ELA	0,39	0,03	- 0,01	0,03	0,49
	Controle	0,39	0,03			
Coroa Radiada Anterior Esquerda	ELA	0,38	0,03	- 0,02	0,03	0,69
	Controle	0,38	0,02			
Coroa Radiada Superior Direita	ELA	0,48	0,05	- 0,01	0,05	0,16
	Controle	0,45	0,03			
Coroa Radiada Superior Esquerda	ELA	0,46	0,05	- 0,00	0,06	0,07
	Controle	0,43	0,02			
Coroa Radiada Posterior Direita	ELA	0,48	0,05	0,02	0,08	0,001
	Controle	0,43	0,03			
Coroa Radiada Posterior Esquerda	ELA	0,50	0,05	0,02	0,08	0,004
	Controle	0,45	0,03			
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	ELA	0,62	0,03	- 0,02	0,03	0,46
	Controle	0,61	0,03			
Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	ELA	0,54	0,05	- 0,00	0,07	0,06
	Controle	0,50	0,05			
Pedúnculo Cerebral Direito	ELA	0,61	0,04	- 0,06	- 0,01	0,02
	Controle	0,64	0,03			
Pedúnculo Cerebral Esquerdo	ELA	0,56	0,04	- 0,03	0,03	0,94
	Controle	0,56	0,04			
Trato Córtico Espinal Direito	ELA	0,43	0,07	- 0,10	- 0,01	0,02
	Controle	0,48	0,04			
Trato Córtico Espinal Esquerdo	ELA	0,43	0,07	- 0,08	0,00	0,09
	Controle	0,47	0,03			

A área sobre a curva ROC dos dados da FA das estruturas que apresentaram diferença significativa entre os grupos são de 0,85; 0,81; 0,70 e 0,76 respectivamente, representadas na Tabela 22 e na Figura 8.

Tabela 22. FA: área sob a curva ROC.

Estrutura	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Coroa Radiada Posterior Direita	0,85	0,07	0,70	0,99
Coroa Radiada Posterior Esquerda	0,81	0,08	0,66	0,96
Pedúnculo Cerebral Direito	0,70	0,10	0,51	0,89
Trato Córtico Espinal Direito	0,76	0,09	0,59	0,94

Figura 8. FA: gráficos da curva ROC.

Para diferentes valores de FA da Coroa Radiada Posterior Direita, Coroa Radiada Posterior Esquerda, Pedúnculo Cerebral Direito e Trato Córtico Espinal os valores de corte que maximizam os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA são $\geq 0,4455$; $\geq 0,4562$; $\leq 0,6373$ e $\leq 0,4702$ respectivamente, conforme mostram as Tabelas 23, 24, 25 e 26.

Tabela 23. FA – Coroa Radiada Posterior Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,4257	0,93	0,53
0,4309	0,93	0,47
0,4363	0,93	0,40
0,4396	0,93	0,33
0,4421	0,87	0,33
0,4455	0,87	0,27
0,4506	0,80	0,27
0,4563	0,80	0,20
0,4589	0,80	0,13
0,4603	0,73	0,13
0,4622	0,67	0,13

Tabela 24. FA – Coroa Radiada Posterior Esquerda: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\geq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,4430	0,93	0,60
0,4441	0,93	0,53
0,4466	0,93	0,47
0,4508	0,87	0,47
0,4533	0,87	0,40
0,4562	0,87	0,33
0,4595	0,80	0,33
0,4632	0,73	0,33
0,4717	0,67	0,33
0,4777	0,60	0,33
0,4430	0,60	0,27

Tabela 25. FA – Pedúnculo Cerebral Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,6111	0,47	0,20
0,6228	0,53	0,20
0,6318	0,53	0,27
0,6360	0,53	0,33
0,6372	0,53	0,40
0,6373	0,60	0,40
0,6388	0,60	0,47
0,6404	0,67	0,47
0,6413	0,73	0,47
0,6431	0,80	0,47
0,6442	0,80	0,53

Tabela 26. FA – Trato Córtico Espinal Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,4383	0,47	0,13
0,4418	0,53	0,13
0,4468	0,60	0,13
0,4539	0,60	0,20
0,4631	0,60	0,27
0,4702	0,67	0,27
0,4716	0,67	0,33
0,4753	0,67	0,40
0,4798	0,73	0,40
0,4855	0,73	0,47
0,4921	0,80	0,47

A técnica de MT não apresentou diferença estatística em nenhuma das estruturas analisadas, conforme demonstra a Tabela 27.

Para os dados de Relaxometria, das 12 estruturas analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos apenas na Perna Posterior da Cápsula Interna Direita ($p = 0,03$), conforme demonstra a Tabela 28.

Tabela 27. MT: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Coroa Radiada Anterior Direita	ELA	58,56	1,77	- 0,95	1,03	0,93
	Controle	58,52	0,61			
Coroa Radiada Anterior Esquerda	ELA	57,12	2,32	- 1,81	1,00	0,56
	Controle	57,52	1,32			
Coroa Radiada Superior Direita	ELA	57,82	1,64	- 1,47	0,38	0,24
	Controle	58,36	0,63			
Coroa Radiada Superior Esquerda	ELA	57,05	1,71	- 1,74	0,35	0,19
	Controle	57,74	1,00			
Coroa Radiada Posterior Direita	ELA	58,16	1,21	- 0,82	0,68	0,85
	Controle	58,23	0,74			
Coroa Radiada Posterior Esquerda	ELA	57,51	1,38	- 1,13	0,53	0,47
	Controle	57,80	0,76			
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	ELA	58,43	1,36	- 1,50	0,03	0,06
	Controle	59,16	0,50			
Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	ELA	57,84	1,27	- 1,13	0,36	0,30
	Controle	58,23	0,61			
Pedúnculo Cerebral Direito	ELA	57,52	1,74	- 1,90	0,13	0,08
	Controle	58,41	0,80			
Pedúnculo Cerebral Esquerdo	ELA	56,92	1,50	- 1,62	0,21	0,13
	Controle	57,63	0,88			
Trato Córtico Espinal Direito	ELA	60,18	0,94	- 0,85	0,44	0,51
	Controle	60,39	0,78			
Trato Córtico Espinal Esquerdo	ELA	60,25	1,15	- 0,69	0,63	0,92
	Controle	60,28	0,50			

Tabela 28. Relaxometria: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Coroa Radiada Anterior Direita	ELA	78,68	13,40			
	Controle	77,71	3,07	- 6,30	8,23	0,79
Coroa Radiada Anterior Esquerda	ELA	81,01	12,76			
	Controle	76,85	2,59	- 2,73	11,04	0,23
Coroa Radiada Superior Direita	ELA	86,23	7,93			
	Controle	86,62	3,17	- 4,90	4,13	0,86
Coroa Radiada Superior Esquerda	ELA	84,61	4,49			
	Controle	85,95	3,65	- 4,40	1,72	0,38
Coroa Radiada Posterior Direita	ELA	85,63	4,74			
	Controle	86,02	2,97	- 3,35	2,57	0,79
Coroa Radiada Posterior Esquerda	ELA	90,05	7,19			
	Controle	87,34	3,37	- 1,48	6,92	0,20
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	ELA	81,40	3,62			
	Controle	84,16	2,83	- 5,19	- 0,33	0,03
Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	ELA	81,23	3,13			
	Controle	80,70	3,36	- 1,89	2,97	0,65
Pedúnculo Cerebral Direito	ELA	79,64	4,11			
	Controle	79,63	5,79	- 3,74	3,77	0,99
Pedúnculo Cerebral Esquerdo	ELA	72,62	3,47			
	Controle	74,09	3,17	- 3,96	1,01	0,23
Trato Córtico Espinal Direito	ELA	84,07	2,49			
	Controle	84,26	3,12	- 2,30	1,92	0,86
Trato Córtico Espinal Esquerdo	ELA	82,71	3,01			
	Controle	83,92	4,10	- 3,90	1,48	0,36

A área sobre a curva ROC dos dados de Relaxometria da estrutura que apresentou diferença significativa entre os grupos (valor = 0,74) é representada na Tabela 29 e na Figura 9.

Tabela 29. Relaxometria: área sob a curva ROC.

Estrutura	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	0,74	0,10	0,55	0,93

Figura 9. Relaxometria: gráfico da curva ROC.

Para diferentes valores de Relaxometria da Perna Posterior da Cápsula Interna Direita o valor de corte que maximiza os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA é $\leq 81,5838$, conforme mostra a Tabela 30.

Tabela 30. Relaxometria – Perna Posterior da Cápsula Interna Direita: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
80,0024	0,47	0,00
80,5087	0,47	0,07
80,8456	0,53	0,07
81,1431	0,53	0,13
81,4196	0,60	0,13
81,5838	0,67	0,13
81,5934	0,67	0,20
81,6469	0,67	0,27
82,3760	0,67	0,33
83,4062	0,67	0,40
83,7975	0,67	0,47

Para os dados de Espessura Cortical, das quatro estruturas analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos no Giro Pré Central Direito ($p = 0,02$) e no Giro Pré Central Esquerdo ($p = 0,01$), conforme demonstra a Tabela 31.

Tabela 31. Espessura Cortical: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Giro Pré Central Direito	ELA	2,33	0,21	- 0,28	- 0,03	0,02
	Controle	2,48	0,12			
Giro Pré Central Esquerdo	ELA	2,37	0,13	- 0,19	- 0,02	0,01
	Controle	2,47	0,09			
Giro Superior Frontal Direito	ELA	2,58	0,19	- 0,16	0,078	0,47
	Controle	2,62	0,13			
Giro Superior Frontal Esquerdo	ELA	2,57	0,17	- 0,19	0,04	0,17
	Controle	2,65	0,14			

A área sobre a curva ROC dos dados de Espessura Cortical das estruturas que apresentaram diferença significativa entre os grupos são 0,73 e 0,75 respectivamente, representadas na Tabela 32 e na Figura 10.

Tabela 32. Espessura Cortical: área sob a curva ROC.

Estrutura	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Giro Pré Central Direito	0,73	0,09	0,54	0,91
Giro Pré Central Esquerdo	0,75	0,09	0,57	0,93

Figura 10. Espessura Cortical: gráfico da curva ROC.

Para diferentes valores de Espessura Cortical do Giro Pré Central Direito e do Giro Pré Central Esquerdo os valores de corte que maximizam os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA são $\leq 2,4240$ e $\leq 2,4400$ respectivamente, conforme mostram as Tabelas 33 e 34.

Tabela 33. Espessura Cortical – Giro Pré Central Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
2,3505	0,53	0,13
2,3720	0,53	0,20
2,3935	0,60	0,20
2,3960	0,60	0,27
2,4090	0,60	0,33
2,4240	0,67	0,33
2,4315	0,67	0,40
2,4380	0,67	0,47
2,4455	0,73	0,47
2,4705	0,80	0,53
2,5030	0,80	0,60

Tabela 34. Espessura Cortical – Giro Pré Central Esquerdo: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
2,4015	0,60	0,13
2,4075	0,60	0,20
2,4205	0,60	0,27
2,4295	0,60	0,33
2,4330	0,67	0,33
2,4400	0,73	0,33
2,4505	0,73	0,40
2,4585	0,73	0,53
2,4670	0,73	0,60
2,4800	0,80	0,60
2,4995	0,80	0,67

Para os dados de Volume, das quatro estruturas analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos no Giro Pré Central Direito ($p = 0,03$), Giro Superior Frontal Direito ($p < 0,001$) e Giro Superior Frontal Esquerdo ($p < 0,001$), conforme demonstra a Tabela 35.

Tabela 35. Volume: comparação entre os grupos ELA e controle.

Estrutura	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Giro Pré Central Direito	ELA	0,71	0,23	- 0,28	- 0,01	0,03
	Controle	0,86	0,10			
Giro Pré Central Esquerdo	ELA	0,72	0,24	- 0,27	0,01	0,07
	Controle	0,85	0,11			
Giro Superior Frontal Direito	ELA	0,13	0,03	0,09	- 1,32	< 0,001
	Controle	1,27	0,35			
Giro Superior Frontal Esquerdo	ELA	0,14	0,04	0,09	- 1,43	< 0,001
	Controle	1,37	0,37			

A área sobre a curva ROC dos dados de Volume das estruturas que apresentaram diferença significativa entre os grupos são 0,76; 0,98 e 0,99 respectivamente, representadas na Tabela 36 e na Figura 11.

Tabela 36. Volume: área sob a curva ROC.

Estrutura	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Giro Pré Central Direito	0,76	0,09	0,58	0,94
Giro Superior Frontal Direito	0,98	0,02	0,00	1,00
Giro Superior Frontal Esquerdo	0,99	0,02	0,00	1,00

Figura 11. Volume: gráfico da curva ROC.

Para diferentes valores de Volume do Giro Pré Central Direito, Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo os valores de corte que maximizam os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA são $\leq 0,8000$; $\leq 0,6800$ e $\leq 0,7350$ respectivamente, conforme mostram as Tabelas 37, 38 e 39.

Tabela 37. Volume – Giro Pré Central Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,7434	0,47	0,07
0,7504	0,47	0,13
0,7604	0,53	0,13
0,7750	0,60	0,20
0,7850	0,67	0,27
0,8000	0,73	0,27
0,8200	0,73	0,47
0,8350	0,80	0,47
0,8450	0,87	0,47
0,8550	0,87	0,60
0,8700	0,87	0,67

Tabela 38. Volume – Giro Superior Frontal Direito: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,1350	0,60	0,00
0,1405	0,67	0,00
0,1455	0,67	0,07
0,1650	0,87	0,07
0,1900	0,93	0,07
0,6800	1,00	0,07
1,1800	1,00	0,13
1,2050	1,00	0,20
1,2150	1,00	0,27
1,2300	1,00	0,33
1,2600	1,00	0,40

Tabela 39. Volume – Giro Superior Frontal Esquerdo: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
0,1550	0,60	0,00
0,1613	0,80	0,00
0,1663	0,80	0,07
0,1750	0,87	0,07
0,1900	0,93	0,07
0,7350	1,00	0,07
1,2950	1,00	0,20
1,3250	1,00	0,27
1,3600	1,00	0,33
1,4000	1,00	0,40
1,4450	1,00	0,53

Para os dados de Espectroscopia, dos três metabólitos e das duas razões analisadas, encontramos diferença significativa entre os dois grupos apenas na razão NAA/Cre ($p < 0,01$), conforme demonstra a Tabela 40.

Tabela 40. Espectroscopia: comparação entre os grupos ELA e controle.

Metabólito	Grupo	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Valor de <i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
N- Acetil Aspartato (NAA)	ELA	27,63	10,35	- 14,25	1,69	0,01
	Controle	33,91	10,95			
Creatina (Cre)	ELA	9,20	3,50	- 3,59	1,55	0,68
	Controle	10,22	3,37			
Colina (Cho)	ELA	3,57	1,47	- 1,55	0,63	0,39
	Controle	4,03	1,44			
Razão entre NAA/ Cre	ELA	3,02	0,35	- 0,58	- 0,07	0,01
	Controle	3,34	0,33			
Razão entre Cho/ Cre	ELA	1,16	0,15	- 0,12	0,08	0,42
	Controle	1,18	0,13			

A área sobre a curva ROC dos dados de Espectroscopia da razão que apresentou diferença significativa entre os grupos (valor = 0,74) é representada na Tabela 41 e na Figura 12.

Tabela 41. Espectroscopia: área sob a curva ROC.

Metabólito	Área sobre a Curva	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
NAA/ Cre	0,74	0,09	0,56	0,92

Figura 12. Espectroscopia: gráfico da curva ROC.

Para diferentes valores de Espectroscopia da razão NAA/Cre o valor de corte que maximiza os valores de sensibilidade e especificidade da técnica em identificar pacientes com ELA é $\leq 3,1800$, conforme mostra a Tabela 42.

Tabela 42. Espectroscopia – NAA/ Cre: pontos de corte e desempenho na identificação de pacientes com ELA.

Positivo se o Valor for $\leq a$	Sensibilidade	1- Especificidade
3,0650	0,53	0,20
3,1000	0,53	0,27
3,1150	0,53	0,33
3,1400	0,53	0,40
3,1650	0,60	0,40
3,1800	0,67	0,40
3,2150	0,73	0,47
3,2600	0,80	0,47
3,3250	0,87	0,47
3,3850	0,87	0,60
3,4150	0,87	0,67

Para os dados da Espectroscopia, foram feitas também a correlação de Pearson do NAA/Cre em relação a idade. Nenhum dos grupos apresentaram correlação:

- Grupo ELA: índice de correlação = - 0,48; valor de $p = 0,07$.
- Grupo controle: índice de correlação = - 0,41; valor de $p = 0,13$.

Uma comparação entre os parâmetros de validade preditiva para as técnicas de RM, nas estruturas que apresentaram diferenças significantes entre os grupos é mostrada na tabela 43.

Tabela 43. Parâmetros de Validade Preditiva das técnicas de RM e estruturas com diferença significativa entre os grupos ELA e controle.

Técnica de RM		Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Estrutura/ Metabólito				
Difusibilidade Média				
	Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	0,67	0,87	0,77
Difusibilidade Axial				
	Coroa Radiada Superior Direita	0,60	0,73	0,67
	Coroa Radiada Posterior Direita	0,73	0,67	0,70
	Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	0,80	0,73	0,77
	Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda	0,80	0,67	0,73
Difusibilidade Radial				
	Coroa Radiada Posterior Direita	0,73	0,67	0,70
	Coroa Radiada Posterior Esquerda	0,80	0,60	0,70
	Pedúnculo Cerebral Direito	0,60	0,80	0,70
FA	Coroa Radiada Posterior Direita	0,87	0,73	0,80
	Coroa Radiada Posterior Esquerda	0,87	0,67	0,77
	Pedúnculo Cerebral Direito	0,60	0,60	0,60
	Trato Cortico Espinal Direito	0,67	0,67	0,67
	Relaxometria			
	Perna Posterior da Cápsula Interna Direita	0,67	0,87	0,77
Espessura Cortical				
	Giro Pré Central Direito	0,67	0,67	0,67
	Giro Pré Central Esquerdo	0,73	0,67	0,70
Volume				
	Giro Pré Central Direito	0,73	0,67	0,70
	Giro Superior Frontal Direito	1,00	0,93	0,97
	Giro Superior Frontal Esquerdo	1,00	0,93	0,97
Espectroscopia				
	NAA/ Cre	0,67	0,60	0,63

Observa-se que o Volume do Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo apresentam os melhores valores de validade preditiva.

4.3 Dados das Escalas

A comparação do *score* total da escala ALSFRS-R, dos domínios da escala ALSAQ-40 e do *score* total da FSS entre os dois grupos (considerando apenas os 10 pacientes que tiveram sua avaliação funcional presencial e os seus controles) estão apresentados na Tabela 44. Podemos observar que apenas a escala FSS não teve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 44. Scores das Escalas: comparação entre os grupos ELA e controle.

Escala	Grupo	Posição Média	Soma das Posições	Valor de <i>p</i>	Mediana
ALSFRS-R	ELA	5,50	55,00	< 0,001	41,00
	Controle	15,50	155,00		48,00
Mobilidade	ELA	15,30	153,00	< 0,001	41,00
	Controle	5,70	57,00		0,50
AVDs	ELA	14,70	147,00	0,001	34,00
	Controle	6,30	63,00		1,10
Alimentação	ELA	13,00	130,00	0,01	3,33
	Controle	8,00	80,00		0,00
Comunicação	ELA	13,00	130,00	0,03	3,55
	Controle	8,00	80,00		0,00
Emoções	ELA	13,70	137,00	0,02	39,50
	Controle	7,30	73,00		15,50
FSS	ELA	11,80	118,00	0,32	34,50
	Controle	9,20	92,00		26,00

A comparação dos itens individuais da escala ALSFRS-R entre os dois grupos (também considerando apenas 10 pacientes e 10 controles) está apresentada na Tabela 45. Podemos observar que houve diferença significativa na Função 1 ($p = 0,03$); Função 4 ($p = 0,005$); Função 6 ($p < 0,001$); Função 7 ($p = 0,03$); Função 8 ($p < 0,001$); Função 9 ($p < 0,001$) e Função 10 ($p = 0,01$).

Tabela 45. Itens da escala ALSFRS-R: comparação entre os grupos ELA e controle.

	Grupo	Posição Média	Soma das Posições	Valor de p	Mediana
Função 1	ELA	8,50	85,00	0,03	4,00
	Controle	12,50	125,00		4,00
Função 2	ELA	9,90	99,00	0,55	4,00
	Controle	11,10	111,00		4,00
Função 3	ELA	10,00	100,00	0,32	4,00
	Controle	11,00	110,00		4,00
Função 4	ELA	7,50	75,00	0,005	3,00
	Controle	13,50	135,00		4,00
Função 5	ELA	9,00	90,00	0,07	4,00
	Controle	12,00	120,00		4,00
Função 6	ELA	6,00	60,00	< 0,001	3,00
	Controle	15,00	150,00		4,00
Função 7	ELA	8,50	85,00	0,03	4,00
	Controle	12,50	125,00		4,00
Função 8	ELA	6,50	65,00	< 0,001	3,00
	Controle	14,50	145,00		4,00
Função 9	ELA	6,00	60,00	< 0,001	2,00
	Controle	15,00	150,00		4,00
Função 10	ELA	8,00	80,00	0,01	3,50
	Controle	13,00	130,00		4,00
Função 11	ELA	11,00	110,00	0,54	4,00
	Controle	10,00	100,00		4,00
Função 12	ELA	11,00	110,00	0,32	4,00
	Controle	10,00	100,00		4,00

A comparação dos itens individuais da escala FSS entre os dois grupos (10 pacientes e 10 controles) está apresentada na Tabela 46. Podemos observar que houve diferença significativa apenas para o item Fadiga 3 ($p = 0,04$).

Tabela 46. Itens da escala FSS: comparação entre os grupos de pacientes com ELA e controles.

	Grupo	Posição Média	Soma das Posições	Valor de <i>p</i>	Mediana
Fadiga 1	ELA	10,00	100,00	0,70	4,00
	Controle	11,00	110,00		5,50
Fadiga 2	ELA	10,15	101,50	0,78	1,00
	Controle	10,85	108,50		2,00
Fadiga 3	ELA	13,10	131,00	0,04	4,00
	Controle	7,90	79,00		2,00
Fadiga 4	ELA	10,75	107,50	0,85	3,50
	Controle	10,25	102,50		3,00
Fadiga 5	ELA	11,75	117,50	0,32	2,50
	Controle	9,25	92,50		1,50
Fadiga 6	ELA	11,85	118,50	0,29	4,50
	Controle	9,15	91,50		2,50
Fadiga 7	ELA	12,45	124,50	0,12	5,00
	Controle	8,55	85,50		1,50
Fadiga 8	ELA	10,70	107,00	0,86	1,00
	Controle	10,30	103,00		1,00
Fadiga 9	ELA	11,40	114,00	0,45	2,00
	Controle	9,60	96,00		1,00

A correlação de Spearman das tabelas entre si está demonstrada na Tabela 47. Podemos observar que o domínio Mobilidade não teve correlação com o domínio Comunicação e que a escala FSS não se correlacionou com os domínios Mobilidade, Comunicação e Emoções.

Tabela 47. Coeficientes de correlação entre a escala ALSFRS-R, domínios da ALSAQ-40 e a escala FSS.

		ALSFRS-R	Mobilidade	AVDs	Alimentação	Comunicação	Emoções	FSS
ALSFRS-R	Índice de Correlação de Spearman	1,00						
	Valor de <i>p</i>							
Mobilidade	Índice de Correlação de Spearman	- 0,81	1,00					
	Valor de <i>p</i>	< 0,001						
AVDs	Índice de Correlação de Spearman	- 0,91	0,64	1,00				
	Valor de <i>p</i>	< 0,001	0,002					
Alimentação	Índice de Correlação de Spearman	- 0,77	0,53	0,75	1,00			
	Valor de <i>p</i>	< 0,001	0,02	< 0,001				
Comunicação	Índice de Correlação de Spearman	- 0,54	0,33	0,48	0,57	1,00		
	Valor de <i>p</i>	0,01	0,16	0,03	0,01			
Emoções	Índice de Correlação de Spearman	- 0,71	0,66	0,69	0,60	0,44	1,00	
	Valor de <i>p</i>	0,001	0,002	0,001	0,005	0,05		
FSS	Índice de Correlação de Spearman	- 0,50	0,26	0,50	0,54	0,31	0,40	1,00
	Valor de <i>p</i>	0,02	0,27	0,02	0,01	0,18	0,08	

A correlação de Spearman das tabelas com as estruturas que apresentaram diferença significativa entre os grupos foi testada, obtendo correlação apenas em Volume, demonstrada na Tabela 48. Podemos observar que o Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo, estruturas que apresentaram os melhores valores de validade preditiva, foram também os que melhor se correlacionaram com as escalas.

Tabela 48. Coeficientes de correlação entre as estruturas com diferença significativa entre os dois grupos e as escalas ALSFRS-R, domínios da ALSAQ-40 e FSS – Volume.

		ALSFRS-R	Mobilidade	AVDs	Alimentação	Comunicação	Emoções	FSS
Giro Pré Central Direito	Índice de Correlação de Spearman	0,47	- 0,46	- 0,31	- 0,20	- 0,67	- 0,30	- 0,08
	Valor de <i>p</i>	0,03	0,04	0,18	0,40	0,78	0,20	0,73
Giro Superior Frontal Direito	Índice de Correlação de Spearman	0,71	- 0,68	- 0,56	- 0,38	- 0,36	- 0,54	- 0,23
	Valor de <i>p</i>	< 0,001	0,001	0,01	0,09	0,12	0,01	0,34
Giro Superior Frontal Esquerdo	Índice de Correlação de Spearman	0,81	- 0,76	- 0,70	- 0,68	- 0,41	- 0,57	- 0,30
	Valor de <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,001	0,001	0,07	0,01	0,20

5. DISCUSSÃO |

Nossos achados revelam que técnicas como DTI (através dos valores métricos de Difusibilidade Média, Difusibilidade Axial, Difusibilidade Radial e FA), Relaxometria e Volume apresentaram sensibilidade e/ou especificidade superior a 0,80 em pelo menos uma das estruturas avaliadas. Destaque deve ser dado para a volumetria dos Giros Superior Frontal Direito e Esquerdo que apresentaram índices de sensibilidade, especificidade e acurácia muito elevados. Técnicas como a MT, Espessura Cortical e Espectroscopia se mostraram menos eficazes para a nossa amostra: a MT não apresentou diferença significativa em nenhuma estrutura quando comparados os dois grupos; Espessura Cortical e Espectroscopia apresentaram sensibilidade e/ou especificidade inferior a 0,80.

Os 15 pacientes que fizeram parte do presente estudo apresentavam sinais clínicos de lesão de NMS e NMI concomitantemente em duas ou mais regiões, confirmando o diagnóstico de ELA definida ou provável; tivemos mais homens do que mulheres com a doença; todos com *score* menor ou igual a 30 pontos da ALSFRS-R (Tabela 1). Nossos pacientes apresentaram média de 38,8 pontos e mediana de 41 na escala ALSFRS-R, Sivak *et al* (2010) obtiveram média de 40 e mediana de 42 em seu trabalho e consideraram este fato como um indicativo de fase inicial da doença.

Os dados demográficos da nossa amostra foram rigorosamente pareados ao grupo controle em sexo e idade (Tabela 2). Observamos que apenas três pacientes apresentaram alteração de sensibilidade e que nenhum teve alteração do SNA (Tabela 3), concordando com a baixa incidência destes sintomas em pacientes com ELA (OLIVEIRA, PEREIRA, 2009 - a).

Podemos destacar ainda que a ENMG foi capaz de indicar alteração na velocidade de condução antes mesmo da presença clínica dos sintomas de lesão de NMI (Tabela 3). Isso confirma sua indicação e reforça sua utilização como um dos métodos de diagnóstico para ELA.

A maioria dos nossos pacientes iniciou os sintomas com fraqueza de MMII; há aproximadamente um ano; não sabia qual era o diagnóstico clínico; fazia uso do Riluzol; negou fumo e bebida; era sedentário; parou com a fisioterapia; e não apresentava outros problemas de saúde associados (Tabela 4). O grau de força muscular foi de três ou quatro para todos os grupos musculares avaliados (Tabela 5).

A análise de variância multivariada mostrou que as técnicas FA, Relaxometria e Volume detectaram diferença significantes entre os dois grupos no conjunto de áreas estudadas. A análise de variância univariada mostrou que todas as técnicas, com exceção da MT, encontrou diferença entre os dois grupos em pelo menos uma das áreas (Tabela 6). Notamos também que algumas destes estruturas (Perna Posterior da Cápsula Interna Direita,

Coroa Radiada Posterior Direita, Coroa Radiada Posterior Esquerda, Pedúnculo Cerebral Direito e Giro Pré Central) foram diferentes em mais de uma técnica, reforçando que elas realmente são diferentes entre os grupos (Tabela 6).

Para a Difusibilidade Média encontramos valores maiores nos pacientes em relação aos controles na Perna Posterior da Cápsula Interna Direita (Tabela 7), concordando com os achados de Bashat *et al* (2011), Metwalli *et al* (2010) e Karlsborg *et al* (2004), embora este último tenha citado apenas os valores do *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC), a partir do qual são extraídos os valores de difusão. Alguns autores encontraram esta diferença em outras estruturas, sendo observados aumentos significativos na Coroa Radiada Superior Direita (BASHAT, ARTZI, TARRASCH *et al*, 2011), Pedúnculo Cerebral e Coroa Radiada (METWALLI, BENATAR, NAIR *et al*, 2010). Discordando de nossos dados, Douaud *et al* (2011) não encontraram nenhuma diferença significativa para esta técnica.

Para a Difusibilidade Axial encontramos valores maiores no grupo ELA em relação ao grupo controle na Coroa Radiada Superior Direita, Coroa Radiada Posterior Direita, Perna Posterior da Cápsula Interna Direita e Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda (Tabela 10), concordando parcialmente com Metwalli *et al* (2010) e Karlsborg *et al* (2004). Bashat *et al* (2011) e Douaud *et al* (2011) não obtiveram diferenças significativas.

Para a Difusibilidade Radial encontramos valores maiores no grupo ELA em relação ao grupo controle no Pedúnculo Cerebral Direito, concordando com os achados de Metwalli *et al* (2010), e menores na Coroa Radiada Posterior Direita e Coroa Radiada Posterior Esquerda (Tabela 16). Alguns autores observaram aumento do valor da Difusibilidade Radial nos pacientes em outras estruturas: Coroa Radiada Superior e Cápsula Interna Direita (BASHAT, ARTZI, TARRASCH *et al*, 2011), Coroa Radiada e Perna Posterior da Cápsula Interna (METWALLI, BENATAR, NAIR *et al*, 2010) e na porção rostral do Trato Córtico Espinal (DOUAUD, FILIPPINI, KNIGHT *et al*, 2011).

O achado de valores maiores e menores do grupo ELA em relação ao grupo controle, em uma mesma sequência, também aconteceu para a FA onde os valores dos pacientes foram menores no Pedúnculo Cerebral Direito e no Trato Córtico Espinal Direito e maiores na Coroa Radiada Posterior Direita e Coroa Radiada Posterior Esquerda (Tabela 21). A diminuição dos valores no Trato Córtico Espinal Direito concorda com os achados de Douaud *et al* (2011), Karlsborg *et al* (2004) e Thivard *et al* (2007). A diminuição dos valores no Pedúnculo Cerebral Direito concorda com os achados de Garcia *et al* (2007). Bashat *et al* (2011) encontraram ainda diminuição do valor de FA dos pacientes na Coroa Radiada Superior Direita e Esquerda e Metwalli *et al* (2010), na Coroa Radiada sem especificar sua

localização, o que poderia conflitar com a observação do nosso estudo de aumento da FA na Coroa Radiada, embora este achado tenha se restringido a porção Posterior direita e esquerda. Em uma meta análise sobre a avaliação de pacientes com ELA através de DTI, Li *et al* (2011) selecionaram oito estudos com metodologias criteriosas e constataram que, na maioria deles, foi observada redução de FA no Giro do Cíngulo e substância branca do Lobo Frontal (áreas não avaliadas no presente estudo) e na Perna Posterior da Cápsula Interna Direita e Perna Posterior da Cápsula Interna Esquerda.

O aumento da Difusibilidade Média e a redução de FA sugere a perda da integridade e da organização estrutural do tecido (KELLER, AHRENS, MOHAMMADI *et al*, 2011; WANG, MELHEM, POPTANI *et al*, 2011).

A redução e o aumento dos valores de FA foi observado também em 10 pacientes com epilepsia do Lobo Temporal sem causa definida (KELLER, AHRENS, MOHAMMADI *et al*, 2011). Estes autores discutem que o aumento de FA é um dado novo e inesperado, porém sugerem uma correlação negativa deste aumento de FA com o Volume. Em nosso estudo, não realizamos a análise de Volume para a substância branca, o que impede a verificação desta hipótese.

Em conjunto, nossos achados das técnicas de DTI concordam com alguns dados da literatura e, as discordâncias, poderiam ser atribuídas a diferenças metodológicas, tais como: composição da amostra, equipamento utilizado e processamento dos dados.

No presente estudo, a MT foi empregada para análise de substância branca e não apresentou diferença alguma entre os dois grupos (Tabela 27). Cosottini *et al* (2001) utilizaram a MT em análise de substância cinzenta e encontraram uma redução significativa no valor dos pacientes em relação ao dos controles no Giro Pré Central e no Giro Superior Frontal. Esta comparação entre os trabalhos fica comprometida não apenas pela diferença de substâncias avaliadas, mas também, pelo fato do controle de qualidade realizado em nosso equipamento de RM ter demonstrado que o pulso de MT não estava sendo disparado.

Empregamos a Relaxometria também apenas para análise de substância branca, observamos no nosso trabalho diminuição da intensidade de T2 dos pacientes em comparação aos controles na Perna Posterior da Cápsula Interna Direita (Tabela 28). Em um artigo de revisão Agosta *et al* (2010) comentam que valores de baixa intensidade, em sequências ponderadas em T2, foram observados em pacientes com ELA no córtex Pré Central.

Para a Espessura Cortical os valores foram maiores no grupo controle em relação ao grupo ELA no Giro Pré Central Direito e Giro Pré Central Esquerdo (Tabela 31), concordando com os achados de Verstraete *et al* (2011).

Para a análise de Volume utilizamos apenas dados de substância cinzenta e encontramos aumento dos valores no grupo controle em relação ao grupo ELA no Giro Pré Central Direito, Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo (tabela 35), concordando com Thivard *et al* (2007) que encontraram redução do Volume dos pacientes no Giro Pré Central e Mezzapesa *et al* (2007) que encontraram diminuição de Volume dos pacientes no Lobo Frontal. Wang *et al* (2006) mostraram redução do Volume dos pacientes no Trato Córtico Espinal em ambos os hemisférios.

Quanto a Espectroscopia de prótons observamos a redução da razão NAA/Cre nos pacientes em comparação aos controles no nosso ROI, posicionado em cima da área motora primária (Tabela 40), concordando com os achados de Han *et al* (2010) que encontraram esta diminuição tanto no córtex motor quanto na Perna Posterior da Cápsula Interna e Sivak *et al* (2010) que encontraram redução da razão NAA/Cre no Giro Pré Central Esquerdo. A causa desta redução pode ser a perda neuronal, degeneração, edema, infiltração de macrófagos, desmielinização e gliose (HAN, MA, 2010).

Todos os dados da RM que apresentaram diferença significativa entre os grupos ELA e controle foram analisados através da elaboração da curva ROC com o objetivo de verificar o valor preditivo destas medidas no diagnóstico precoce da ELA. Todos eles apresentaram valores de área sobre a curva ROC acima de 0,70 o que é considerado satisfatório (Tabelas 8, 11, 17, 22, 29, 32, 36 e 41) (MARGOTTO, 2010).

Utilizando os pontos de corte extraídos das curvas ROC, obtivemos valores de sensibilidade entre 0,60 e 1,00 e especificidade entre 0,60 e 0,93 (Tabelas 9, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 30, 33, 34, 37, 38, 39 e 42).

Dois estudos anteriores calcularam valores de sensibilidade e especificidade de técnicas de RM para o diagnóstico de ELA. Obtiveram para a difusão valores de sensibilidade de 87,5% e especificidade de 85,0% (BASHAT, ARTZI, TARRASCH *et al*, 2011). Para Espessura Cortical obtiveram valores de sensibilidade de 82,0% e especificidade de 84,0% (VERSTRAETE, VELDINK, HENDRIKSE *et al*, 2011). Estes valores foram maiores do que os encontrados em nosso estudo.

No presente estudo, de todas as técnicas utilizadas, a que se mostrou mais eficiente em diagnosticar precocemente os pacientes com ELA foi a análise do Volume, cujos valores de sensibilidade (1,00), especificidade (0,93) e acurácia (0,97) do Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo (para valores $\leq$ aos pontos de corte 0,68 e 0,74 respectivamente) foram muito elevados (Tabela 43). Houve apenas um caso de falso positivo e nenhum caso de falso negativo na análise do Volume nessas estruturas.

Quanto aos dados das escalas, tivemos como resultados que tanto o *score* total da ALSFRS-R quanto todos os domínios da ALSAQ-40 apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos. Apenas o *score* total da FSS não foi diferente entre eles (Tabela 44). Isto talvez se deva ao fato de que muitos dos controles responderam ter fadiga como sendo sinônimo de cansaço físico, decorrente do cotidiano.

Dos itens individuais da ALSFRS-R notamos que 7 dos 12 itens da escala apresentaram diferença entre os dois grupos (Tabela 45). Analisando quais são estes itens, podemos observar que o item 1 referente a fala e os itens 4 e 6 referentes a coordenação motora fina, sofrem grandes influências de pequenas alterações de força muscular, tendo como consequências alterações na qualidade e destreza do movimento. Nos itens 7, 8 e 9 (atividades que envolvam os MMII) concorda com os nossos achados de caracterização da amostra, nos quais a maioria dos pacientes tiveram como primeiro sintoma a fraqueza de MMII. Já o item 10 referente a dispneia nos mostra apenas uma fase inicial dos problemas respiratórios. Os itens que não apresentaram diferença entre os dois grupos (2, 3, 5, 11 e 12) são itens que provavelmente demonstrem uma fase mais avançada da doença, onde o paciente apresente problemas de salivação, dificuldade para engolir, dificuldade de se alimentar, ortopnéia e insuficiência respiratória.

Dos itens individuais da escala FSS, apenas o item 3 apresentou diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 46). Este item diz respeito ao paciente ficar facilmente fadigado, o que nos sugere que, apesar dos controles também relatarem fadiga, sua frequência é menor quando comparada aos pacientes. Não foram encontrados na literatura artigos que discutam os itens individuais das escalas ALSFRS-R e FSS comparando seus achados com controles saudáveis.

O *score* total da escala ALSFRS-R apresentou correlação negativa com todos os domínios da escala ALSAQ-40 e com o *score* total da FSS (Tabela 47). Esse resultado é esperado uma vez que, quanto melhor for o estado físico e funcional do paciente (pontuação elevada na ALSFRS-R), melhor a qualidade de vida dos pacientes com ELA e menor a fadiga (pontuação reduzida nas escalas ALSAQ-40 FSS). Estudo anterior, comparando a ALSAQ-40 com a ALSFRS não modificada verificou que cada item da ALSAQ-40 se correlacionou pelo menos a um item da ALSFRS (JENKINSON, FITZPATRICK, BRENNAN *et al*, 1999).

O domínio AVDs e o domínio Alimentação da escala ALSAQ-40 se correlacionaram positivamente com todos os outros domínios da mesma escala e da FSS. O domínio Mobilidade e o domínio Comunicações não se correlacionaram entre si, também não se correlacionaram com o *score* total da escala FSS. A escala FSS também não obteve

correlação com o domínio Emoções (Tabela 47). Não foram encontrados na literatura artigos que façam a correlação dos domínios da ALSAQ-40 com eles mesmos, tão pouco a correlação dos domínios com a FSS.

A correlação entre as estruturas com diferença significativa entre os grupos e o *score* total das escalas se mostrou presente apenas para as estruturas analisadas pela técnica de Volume (Tabela 48). O Volume no Giro Pré Central Direito, Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo se correlacionou positivamente com a ALSFRS-R, isto nos mostra que, quanto maior a pontuação na escala (refletindo menores déficits funcionais do paciente) maior o volume encontrado. A ALSFRS-R mostrou correlacionar-se com diferentes alterações cerebrais, tais como: redução de FA ao longo do Trato Córtico Espinal (THIVARD, PRADAT, LEHERICY *et al*, 2007), redução de FA no Pedúnculo Cerebral e Cápsula Interna Esquerda (GARCIA, SILVA, CARRETE Jr *et al*, 2007), diminuição da intensidade de substância branca da Coroa Radiada (KELLER, VYMAZAL, RIDZON *et al*, 2011) e redução da razão NAA/Cre no Giro Pré Central (SIVAK, BITTSANSKY, KURCA *et al*, 2010). No entanto, Bashat *et al* (2011), Cosottini *et al* (2001), Verstraete *et al* (2011) e Metwalli *et al* (2010) não encontraram nenhuma correlação de alterações estruturais com a escala ALSFRS-R.

Nossos dados de Volume se correlacionaram negativamente com os domínios Mobilidade, AVDs, Alimentação e Emoções da ALSAQ-40 (Tabela 48), mostrando que quanto menor o Volume, maiores são os déficits funcionais do paciente (maior pontuação na ALSAQ-40). Não houve correlação das estruturas de Volume com a escala FSS (Tabela 48). Não foram encontrados na literatura artigos que correlacionem as estruturas com diferença significativa nas várias técnicas de RM com as escalas ALSAQ-40 e FSS.

6. CONCLUSÃO |

Nossos achados confirmaram a hipótese de que técnicas quantitativas de RM são eficazes em detectar a lesão axonal e de corpo celular de neurônios motores no encéfalo de pacientes com ELA no estágio inicial da doença.

Observamos, também, que a nossa amostra apresentou correlação significativa entre a lesão estrutural do paciente e sua perda funcional, medida através de escalas, porém esta correlação só foi obtida entre a análise do Volume do Giro Pré Central Direito, Giro Superior Frontal Direito e Giro Superior Frontal Esquerdo e a escala ALSFRS-R.

Por fim, propomos um protocolo para avaliação de pacientes com suspeita de ELA, que inclua imagem volumétrica de alta resolução para cálculo da Volumetria e DTI. As imagens de Espectroscopia, Relaxometria e MT podem ser dispensáveis em prol da otimização do tempo de exame.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS |

Agosta F, Chio A, Cosottini M, De Stefano N, Falini A, Mascalchi M. **The Present and the Future of Neuroimaging in Amyotrophic Lateral sclerosis.** AJNR Am J Neuroradiol. 2010; 31: 1769 – 77.

Appel V, Stewart SS, Smith G, Appel SH. **A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: description and preliminary study experience.** Ann Neurol. 1987; 22: 328-33.

Bashat DB, Artzi M, Tarrasch R, Nefussy B, Drory V, Aizenstein O. **A potential tool for the diagnosis of ALS based on diffusion tensor imaging.** Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2011; 12: 398 – 405.

Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. **A controlled trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** 1994; 330(9): 585-591.

Borg G. **Psychological scaling with applications in physical work and the perception of exertion.** Scand J Work Environ Health. 1990; 16(1): 55-8.

Bowen BC, Bradley WG. **Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Search for a Spectroscopic Marker of Upper Motoneuron Involvement.** Arch Neurol. 2001; 58: 714-716.

Brooks BR. **El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors.** J Neurol Sci. 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: 723–49.

Bueno KC, Gouvea SP, Genari AB, Funayama CA *et al.* **Detection of spinal muscular atrophy carriers in a sample of the brazilian population.** Neuroepidemiology. 2011; 36(2): 105-8.

Cocosco CA, Zijdenbos AP, Evans AC. **A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method.** Medical image analysis. 2003; 7: 513-527.

Cosottini M, Pesaresi I, Piazza S, Diciotti S, Belmonte G, Battaglini M *et al.* **Magnetization Transfer Imaging Demonstrates a Distributed Pattern of Microstructural Changes of the Cerebral Cortex in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** AJNR Am J Neuroradiol. 2011; 32: 704 – 08.

Dal Bello-Haas VP, Florence JM, Kloos AD, Scheirbecker J *et al.* **A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS.** Neurology. 2007; 68(23): 2003–7.

Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E, Silva HA *et al.* **Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil.** Arq Neuropsiquiatr. 2000; 58(3-A): 607-615.

Diniz PRB. **Alterações extra-hipocâmpais em pacientes com epilepsia do lobo temporal.** Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2011; 1 – 150.

Douaud G, Filippini N, Knight S, Talbot K, Turner MR. **Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis.** *Brain*. 2011; 134: 3470–3479.

Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A *et al.* **The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis.** *Journal of Neurological Sciences*. 2001; 191(1-2): 133–7.

Garcia LN, Silva AV, Carrete Jr H, Favero FM, Fontes SV, Moneiro MT *et al.* **Relação entre degeneração do trato córtico espinal através da ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS-R) em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica.** *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65 (3-B): 869 – 874.

Graham JM, Papadakis N, Evans J, Widjaja E *et al.* **Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS.** *Neurology*. 2004; 63: 2111-2119.

Han J, Ma L. **Study of the Features of Proton MR Spectroscopy (1H-MRS) on Amyotrophic Lateral Sclerosis.** *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010; 31: 305 – 308.

Hofmann E, Ochs G, Pelzl A, Warmuth-Metz M. **The corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis: An MRI study.** *Neuroradiology*. 1998; 40: 71-75.

Holzbaur ELF, Howland DS, Weber N, Wallace K *et al.* **Myostatin inhibition slows muscle atrophy in rodent models of amyotrophic lateral sclerosis.** *Neurobiology of Disease*. 2006; 23: 697–707.

Isis Innovation Limited. **ALSAQ-40**. 2000; 1-9.

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Brennan C, Bromberg M, Swash M. **Development and validation of a short measure of health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/ motor neurone disease: the ALSAQ-40.** *J Neurol*. 1999; 246 (Supl 3): III/16–III/21.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. **Princípios da neurociência.** Editora Manole, 4ª edição. 2003; Capítulo 34: 653 – 673.

Karlsborg M, Rosenbaum S, Wiegell MR, Simonsen H, Larsson HBW, Werdelin LM *et al.* **Corticospinal tract degeneration and possible pathogenesis in ALS evaluated by MR diffusion tensor imaging.** *ALS and other motor neuron disorders*. 2004; 5, 136–140.

Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. **The functional independence measure: a new tool for rehabilitation.** *Adv Clin Rehabil*. 1987; 1: 6-18.

Keller SS, Ahrens T, Mohammadi S, Gerdes JS, Möddel G, Kellinghaus C *et al.* **Voxel-Based Statistical Analysis of Fractional Anisotropy and Mean Diffusivity in Patients with Unilateral Temporal Lobe Epilepsy of Unknown Cause.** *Journal of Neuroimaging*. 2011; 20 (3): 1 – 8.

Larrode-Pellicer P, Alberti-González O, Iñiguez-Martinez C, Santos-Lasaosa S *et al.* **Pronostic factors and survival in motor neuron disease.** *Neurologia*. 2007; 22(6): 362-7.

- Lasiene J, Yamanaka K. **Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis**. *Neurol Res Int*. 2011; 2011:718987.
- Li JP, Pan PL, Song W, Huang R, Chen K, Shang HF. **Review: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in amyotrophic lateral sclerosis**. *Neurobiology of Aging*. 2011; 1-6.
- Lundy-Ekman L. **Neurociências: fundamentos para reabilitação**. Tradução: Mundim FD, Varga VRS. Elsevier. 2004; Capítulo 9: 155-200.
- Machado A. **Neuroanatomia funcional**. Editora Atheneu, 2^a edição. 1993; Capítulo 30: 309 – 318.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel index. *Md State Med J*. 1965; 14: 61-5.
- Margotto P. http://www.poulomargotto.com.br/documentos/Curva_ROC_SPSS.pdf. 2010.
- Marques Jr W. **Eletroneuromiografia na Esclerose Lateral Amiotrófica**. In: 1^o Encontro de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) na cidade de Ribeirão Preto. 2009.
- Medical Research Council. **Aids to the investigation of peripheral nerve injuries**. War Memorandum. 1943; 11-46.
- Metwalli NS, Benatar M, Nair G, Usher S, Hu X, Carew JD. **Utility of axial and radial diffusivity from diffusion tensor MRI as markers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis**. *Brain Res*. 2010; 12 (1348): 156 – 64.
- Mezzapesa DM, Ceccarelli A, Dicuonzo F, Carella A, De Caro MF, Lopez M et al. **Whole-Brain and Regional Brain Atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis**. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28: 255 – 59.
- Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A *et al*. **Survival of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-Based Registry**. *Neuroepidemiology*. 2005; 25: 114-119.
- Miller RG, Munsat TL, Swash M, Brooks BR. **Consensus guideline for the design and implementation of clinical trials in ALS**. *Journal of the Neurological Science*. 1999; 169: 2-12.
- Nickschmanky. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fs/wiki/FreeSurferWiki>. 2009.
- Norris FHJr, Sachais B, Carey M. **Trial of baclofen in amyotrophic lateral sclerosis**. *Arch Neurol*. 1979; 36: 715-6.
- Ohashi Y, Tashiro K, Itoyama Y, Nakano *et al*. **Study of functional rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: revised ALSFRS (ALSFRS-R)**. 2001; 53(4): 346-55.
- Oliveira ASB, Pereira RDB -a . **Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Three letters that change the people's life for ever**. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(3-A): 750-782.

Oliveira ASB, Quadros AAJ, Silva HCA, Chieia MA *et al* -b. **ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica – Atualização.** Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica Livretos informativos. 2009; 1-44.

Orrell RW. **Motor neuron disease: systematic reviews of treatment for ALS and SMA.** British Medical Bulletin. 2010; 93: 145–159.

Orsini M, Bastos A, Machado D, Nader S, Silva J. **Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes?** Neurology International. 2011; 3: 12-15.

Orsini M, Freitas MRG, Mello MP, Botelho JP, Cardoso FM, Nascimento OJM, *et al*. **Medidas de Avaliação na Esclerose Lateral Amiotrófica.** Rev. Neurociencia. 2008; 16 (2): 144-151.

Pavan K, Marangoni BEM, Zinezzi MO, Schmidt KB, Oliveira BC, Cataldo B *et al*. **Adaptação transcultural do questionário de avaliação da esclerose lateral amiotrófica (ALSAQ-40) na cultura e linguagem brasileira.** Med Reabil. 2007; 26 (3): 73 – 76.

Pavan K, Marangoni BEM, Zinezzi MO, Schmidt KB, Oliveira BC, Buainain RP *et al*. **Validation of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire (ALSAQ-40) Scale in the Portuguese Language.** Arq Neuropsiquiatr. 2010; 68 (1): 48 – 51.

Pouget J. **Electroneuromyographic criteria of amyotrophic lateral sclerosis.** Rev Neurol. 2006; 2: 4s34-4s42.

Quadros AAJ, Oliveira ASB, Silva HCA, Chieia MA *et al*. **www.abrela.org.br**

Rotta FT. **O uso do riluzol na Esclerose Lateral Amiotrófica.** In: 1º Encontro de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) na cidade de Ribeirão Preto. 2009.

Rowland LP. **Diverse forms of motor neuron disease.** Advances in Neurology. 1982; 36: 1-13.

Sach M, Winkler G, Glauche V, Liepert J *et al*. **Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis.** Brain. 2004; 127: 340-350.

Sinaki M, Mulder DW. **Rehabilitation techniques for patients with amyotrophic lateral sclerosis.** Mayo Clin Proc. 1978; 53(3):173-8. *Apud in:* Dal Bello-Hass V, Kloos AD, Mitsumoto H. **Physical Therapy for a patient through six stages of amyotrophic lateral sclerosis.** Physical Therapy. 1998; 78: 1312-1324.

Sivák S, Bittšanský M, Kurča E, Turčanová-Koprušáková M, Grofik M, Nosál' V *et al*. **Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with early stages of amyotrophic lateral sclerosis.** Neuroradiology. 2010; 52: 1079 – 1085.

Stambler N. **The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group.** Arch Neurol. 1996; 53(2): 141-7.

Tanabe JL, Vermathen M, Miller R, Gelinas D *et al*. **Reduced MTR in the corticospinal tract and normal T2 in amyotrophic lateral sclerosis.** Magn Reson Imaging. 1998; 16(10): 1163-1169.

Thivard L, Pradat PF, Lehericy S, Lacomblez L, Dormont D, Chiras J et al. **Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78: 889 – 892.

Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. **Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study.** J Neurol. 2007; 1099 – 1106.

Verstraete E, Veldink JH, Hendrikse J, Schelhaas HJ, Van den Heuvel MP, Van den Berg LH. **Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 1 - 6.

Wang S, Melhem ER, Poptani H, Woo JH. **Neuroimaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Neurotherapeutics. 2011; 8 (1): 63 – 71.

Wicklund MP. **Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible Role of Environmental Influences.** Neurol Clin. 2005; 23: 461–484.

_____. http://www.loni.ucla.edu/Atlases/Atlas_Methods.jpg?atlas_id=15

- Anexo A: Termo de Consentimento Lido e Esclarecido.

<p style="text-align: center;">Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HC Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP Universidade de São Paulo - USP</p>
---	--

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa que se chama: Quantificação da lesão neuronal e mielínica na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) através da Ressonância Magnética (RM).

O objetivo deste estudo é, primariamente: testar diferentes técnicas de imagem, procurando detectar possíveis lesões no cérebro de pacientes com ELA.

Como objetivo secundário do estudo temos: avaliar se existe correlação entre a lesão estrutural do paciente e sua perda funcional, medida através de escalas clínicas.

Após a confirmação do diagnóstico médico de doença de neurônio motor (doenças que apresentam comprometimento nos movimentos do corpo), se você aceitar participar do estudo, você será submetido a uma avaliação médica e uma avaliação fisioterapêutica.

Esta avaliação médica será realizada por meio de um exame de ressonância magnética, no Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, e tem por objetivo verificar quais as regiões do seu cérebro que estão mostrando os sinais da doença.

A avaliação da fisioterapia também será realizada no Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, e tem por objetivo verificar sua capacidade física. Para isto, serão examinadas: sua força muscular; capacidade funcional; qualidade de vida; e a presença de fadiga.

O exame de ressonância magnética poderá causar algum desconforto, porém, nada que colocará em risco a sua saúde ou integridade física, além de ser um exame realizado na rotina de avaliação dos pacientes com doença do neurônio motor no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Esperamos com a sua participação, conseguir entender melhor a doença, e podermos, futuramente, escolher tratamentos mais adequados dependendo da região do cérebro que estiver mais alterado pela doença.

Sua participação no estudo não está vinculada a qualquer tipo de pagamento monetário e a qualquer momento, durante o estudo, se você estiver insatisfeito ou inseguro quanto aos procedimentos, poderá abandonar o estudo e continuar o acompanhamento que já recebe no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, sem prejuízo de qualquer tipo.

Os dados coletados durante o projeto serão utilizados apenas para fins científicos e sua identidade será preservada. Em qualquer caso de dúvidas, você deverá procurar a pesquisadora responsável para maiores esclarecimentos.

Pesquisadora responsável:

Nome: Marina Campos Zuardi.

Crefito: 103130-F.

Local da pesquisa: Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Telefone pessoal: (16) 9245-7960.

Endereço pessoal: Avenida do Café, número 131, apartamento 42, bloco E.

Eu, _____
, declaro que recebi todas as informações sobre a realização do projeto, que me foram esclarecidas todas e quaisquer dúvidas e que aceito participar do estudo voluntariamente.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente: _____.

Assinatura da fisioterapeuta: _____.

- Anexo B: ALSFRS-R.

Domínio	Achados	Pontuação
1- Fala	Processo de fala normal.	4
	Alguns distúrbios detectáveis.	3
	Compreensível com repetição.	2
	Fala combinada com comunicação não verbal.	1
	Perda ou fala ineficaz.	0
2- Salivação	Normal.	4
	Leve excesso de salivação na boca; talvez apresente escorrimento da saliva durante o sono.	3
	Moderado excesso de saliva na boca; mínimo escorrimento diurno.	2
	Marcante excesso de saliva na boca; algum escorrimento diurno.	1
	Marcante escorrimento de saliva diurno; requer uso de lenço constante.	0
3- Ato de engolir	Hábitos alimentares normais.	4
	Problemas alimentares recentes; ocasionais engasgos.	3
	Alterações na consistência dos alimentos.	2
	Necessita de suplementação alimentar por sonda.	1
	Alimentação exclusivamente parental ou enteral.	0
4- Caligrafia	Normal.	4
	Devagar ou mal feito; todas as letras são legíveis.	3
	Nem todas as palavras são legíveis.	2
	Capaz de segurar a caneta, mas incapaz de escrever.	1
	Incapaz de segurar a caneta.	0

5- a) Cortar comida e manipular utensílios (pacientes sem gastrostomia)	Normal.	4
	Um pouco devagar e desajeitado, mas não necessita de auxílio.	3
	Consegue cortar a maioria dos alimentos embora devagar e desajeitado; necessita de pouca ajuda.	2
	A comida deve ser cortada por outra pessoa, mas consegue se alimentar sozinho vagarosamente.	1
	Necessita ser alimentado.	0
5- b) Cortar comida e manipular utensílios (pacientes com gastrostomia)	Normal.	4
	Desajeitado mas capaz de realizar todas as manipulações.	3
	Necessita de auxílio com fechos e prendedores.	2
	Fornece a mínima ajuda ao cuidador.	1
	Incapaz de realizar qualquer aspecto da tarefa.	0
6- Ato de vestir e higiene	Normal.	4
	Independente no auto cuidado com esforço ou redução da eficiência.	3
	Assistência ocasional ou métodos adaptados.	2
	Necessita de ajuda para o auto cuidado.	1
	Total dependência.	0

7- Mudança de decúbito na cama e ajustar o lençol.	Normal.	4
	Lento e desajeitado, mas não necessita de auxílio.	3
	Consegue mudar de posição ou ajustar o lençol sozinho com muita dificuldade.	2
	Capaz de iniciar o movimento, mas não consegue se virar ou ajustar o lençol.	1
	Necessita de auxílio.	0
8- Caminhar	Normal.	4
	Dificuldade para deambular recente.	3
	Caminha com ajuda.	2
	Deambulação não funcional, apenas realiza os movimentos.	1
	Sem movimentação voluntária das pernas.	0
9- Subir escadas	Normal.	4
	Devagar.	3
	Moderada falta de firmeza ou fadiga.	2
	Necessita de auxílio.	1
	Não consegue realizar.	0

10- Dispnéia	Nenhuma.	4
	Ocorre quando caminha.	3
	Ocorre em uma ou mais situações: enquanto come, toma banho ou se veste.	2
	Ocorre ao repouso, mesmo quando a pessoa está sentada ou deitada.	1
	Significante dificuldade, considerando o suporte mecânico.	0
11- Ortopnéia	Nenhuma.	4
	Alguma dificuldade em dormir, respiração curta, não usa rotineiramente mais do que 2 travesseiros.	3
	Necessita de travesseiros extras para dormir (mais do que 2).	2
	Apenas consegue dormir na postura sentada.	1
	Incapaz de dormir.	0
12- Insuficiência respiratória	Nenhuma.	4
	Uso intermitente do BiPAP	3
	Uso contínuo do BiPAP durante a noite.	2
	Uso contínuo do BiPAP durante o dia e a noite.	1
	Invasivo suporte respiratório (intubação/traqueostomia).	0

- Anexo C: ALSAQ-40.

Nunca (0-20)	Raro (20-40)	Às vezes (40-60)	Frequente (60-80)	Sempre (80-100)
------------------------	------------------------	----------------------------	-----------------------------	---------------------------

Mobilidade Física	
1	Tenho encontrado dificuldade para caminhar curtas distâncias, isto é, em volta da casa.
2	Tenho caído enquanto ando.
3	Tenho tropeçado enquanto caminho.
4	Tenho perdido meu equilíbrio enquanto caminho.
5	Tenho tido que prestar atenção enquanto caminho.
6	Caminhar tem me fadigado completamente.
7	Tenho tido dores em minhas pernas enquanto caminho.
8	Tenho encontrado dificuldade em subir e descer degraus.
9	Tenho encontrado dificuldade para ficar em pé.
10	Tenho encontrado dificuldade para levantar-me de cadeiras.

Atividades de vida diária e Independência	
11	Tenho encontrado dificuldade em utilizar meus braços.
12	Tenho encontrado dificuldade em virar e movimentar-me na cama.
13	Tenho encontrado dificuldade em pegar pequenos objetos.
14	Tenho encontrado dificuldade em manter livros e jornais, ou virar as páginas.
15	Tenho encontrado dificuldade em escrever claramente.
16	Tenho encontrado dificuldade em fazer trabalhos de casa.
17	Tenho encontrado dificuldade para alimentar-me sozinho.
18	Tenho encontrado dificuldade em escovar meus cabelos ou escovar os dentes.
19	Tenho encontrado dificuldade em vestir-me.
20	Tenho encontrado dificuldade em lavar a mão na pia.
Comer e beber	
21	Tenho encontrado dificuldade em engolir.
22	Tenho tido dificuldade em mastigar comidas sólidas.
23	Tenho encontrado dificuldade em beber líquidos.

Comunicação	
24	Tenho encontrado dificuldade em participar da conversa pela dificuldade na fala.
25	Tenho sentido que as pessoas não compreendem o que eu falo.
26	Tenho tido dificuldade em falar algumas palavras ou letras.
27	Tenho tido que falar muito devagar.
28	Tenho falado menos que de costume pela dificuldade na fala.
29	Tenho estado incomodado com minha fala.
30	Tenho consciência sobre as dificuldades da minha fala.
Reações emocionais	
31	Tenho sentido solitário.
32	Tenho estado aborrecido.
33	Tenho sentido envergonhado em situações sociais.
34	Tenho estado sem esperanças em relação ao futuro.
35	Tenho sentido preocupado em depender dos outros.
36	Tenho refletido porque continuo lutando.
37	Tenho dificuldades em aceitar a doença.
38	Tenho estado deprimido.
39	Tenho preocupações com o futuro.
40	Eu tenho sentido dependente nas AVDs.

- Anexo D: FSS.

Durante a semana passada, você achou que:	Não concordo ← → Concordo						
	1	2	3	4	5	6	7
Minha motivação é menor quando estou fadigado.	1	2	3	4	5	6	7
Exercício influencia na minha fadiga.	1	2	3	4	5	6	7
Eu fico facilmente fadigado.	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga interfere na minha atividade física.	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga causa, frequentemente, problemas para mim.	1	2	3	4	5	6	7
Minha fadiga faz com que eu evite a atividade física sustentada.	1	2	3	4	5	6	7
Minha fadiga interfere nos cuidados fora de casa, certos deveres e responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga está entre os meus três sintomas mais incapacitantes.	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga interfere no meu trabalho, família ou vida social.	1	2	3	4	5	6	7