

Perfil epidemiológico e fatores de risco ambientais associados à Doença do Neurônio Motor em hospital de referência em Belém-PA-Brasil

Epidemiological profile and environmental risk factors associated with Motor Neuron Disease in a referral hospital in Belém-PA-Brazil

Perfil epidemiológico y factores de riesgo ambientales asociados a Doença do Neurônio Motor em hospital de referência em Belém-PA-Brasil

Recebido: 17/04/2022 | Revisado: 24/04/2022 | Aceito: 17/05/2022 | Publicado: 21/05/2022

Nathalia Barros Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0038-2921>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: nathalia_nbf@hotmail.com

Bruno Lopes dos Santos-Lobato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-5710>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: bruls4@ufpa.br

Maria da Conceição Nascimento Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2904-9583>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: mconci7@gmail.com

Resumo

Desde a descoberta da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) ocorre no mundo ampla busca de elementos genéticos e ambientais que possam causá-la. Com maioria de casos esporádicos, chama a atenção para possíveis causas ambientais para o desenvolvimento e a progressão da doença. Diversos trabalhos sobre perfil epidemiológico e potenciais fatores de risco para esta doença foram realizados em diferentes regiões no mundo, porém existem poucos dados na América Latina e na Amazônia, e tendo em vista esta necessidade de investigação desenvolveu-se este estudo. Para tal, foi obtida uma amostra de 31 pacientes e 29 controles que compareceram às consultas no Ambulatório do Serviço de Neurologia do Hospital Ophir Pinto de Loyola (HOL), e foram coletados dados através de questionários e de registros nos prontuários. Posteriormente foi avaliado o perfil epidemiológico destes pacientes, comparando fatores de risco entre pacientes e controles. Como resultados verificou-se que os pacientes têm perfil semelhante à literatura, porém com média de tempo para o diagnóstico maior e faixa etária de início dos sintomas mais precoce que o habitual. Não houve significância estatística para a exposição a fatores de risco entre casos e controles. Sugere-se a necessidade de estudos prospectivos futuros direcionados para cada fator de risco.

Palavras-chave: Doença do neurônio motor; Esclerose lateral amiotrófica; Amazônia; Mercúrio; Fatores de risco; Epidemiologia.

Abstract

Since the discovery of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) there has been a wide search in the world for genetic and environmental elements that may cause it. With the majority of sporadic cases, it draws attention to possible environmental causes for the development and progression of the disease. Several studies on the epidemiological profile and potential risk factors for this disease were carried out in different regions of the world, but there are few data in Latin America and the Amazon, and in view of this need for investigation, this study was developed. To this end, a sample of 31 patients and 29 controls who attended consultations at the Outpatient Clinic of the Neurology Service of Hospital Ophir Pinto de Loyola (HOL) was obtained, and data were collected through questionnaires and notes in medical records. Subsequently, the epidemiological profile of these patients was evaluated, comparing risk factors between patients and controls. As a result, it was found that the patients have a profile similar to the literature, but with a longer average time to diagnosis and an age range of earlier onset of symptoms than usual. There was no statistical significance for exposure to risk factors between cases and controls. It is suggested the need for future prospective studies directed to each risk factor.

Keywords: Motor neuron disease; Amyotrophic lateral sclerosis; Amazon; Mercury; Risk factors; Epidemiology.

Resumen

Desde el descubrimiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) ha habido una amplia búsqueda en el mundo de elementos genéticos y ambientales que puedan causarla. Con la mayoría de casos esporádicos, llama la atención sobre

posibles causas ambientales para el desarrollo y progresión de la enfermedad. Se realizaron varios estudios sobre el perfil epidemiológico y los posibles factores de riesgo de esta enfermedad en diferentes regiones del mundo, pero existen pocos datos en América Latina y la Amazonía, y ante esta necesidad de investigación se desarrolló este estudio. Para ello, se obtuvo una muestra de 31 pacientes y 29 controles que asistieron a consultas en la Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Ophir Pinto de Loyola (HOL), y se recogieron los datos a través de cuestionarios y registros en historias clínicas. Posteriormente, se evaluó el perfil epidemiológico de estos pacientes, comparando factores de riesgo entre pacientes y controles. Como resultado, se encontró que los pacientes tienen un perfil similar a la literatura, pero con un tiempo promedio al diagnóstico más largo y un rango de edad de inicio de síntomas más temprano de lo habitual. No hubo significación estadística para la exposición a factores de riesgo entre casos y controles. Se sugiere la necesidad de futuros estudios prospectivos dirigidos a cada factor de riesgo.

Palabras clave: Enfermedad de la motoneurona; Esclerosis lateral amiotrófica; Amazonas; Mercurio; Factores de riesgo; Epidemiología.

1. Introdução

Desde o início do século XIX, diversos autores vêm descrevendo achados clínicos da Doença do Neurônio Motor (DNM). A causa desta síndrome também tem sido amplamente procurada desde sua descoberta, visto que a patologia já esclarecida e os estudos relacionados à sua genética têm deixado mais questionamentos do que respostas. (Al-Chalabi & Hardiman, 2013)

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma DNM progressiva, de caráter degenerativo, mista de acometimento do neurônio motor superior e inferior, invariavelmente fatal. Nos casos de ELA familiar (5-10% dos casos), a maioria das mutações são autossômicas dominantes. Entre os genes associados estão o da Superóxido-dismutase 1 (SOD1) no cromossomo 9, e posteriormente novos genes foram sendo descobertos: FUS, TARDBP, TBK1, VCP e C9ORF72, este atualmente parece ter o papel mais relevante para o desenvolvimento de ELA em associação com demência fronto-temporal. (Riancho et al., 2015; Zapata-Zapata et al., 2016).

Apesar de ser postulada como herança poligênica de penetrância variável, a forma esporádica representa 90% dos casos, sugerindo a importância de fatores ambientais em associação a múltiplas causas para o desenvolvimento desta síndrome. (Al-Chalabi & Hardiman, 2013; Phukan et al., 2007; Trojsi et al., 2013). Entre as possíveis causas ambientais, existem evidências na literatura de associação com pesticidas (Malek et al., 2012), prática de esporte profissional de alto impacto (Chiò et al., 2005), consumo elevado de cigarro e tabaco (Peters et al., 2020), exposição a fumaça e a metais pesados, entre eles chumbo e mercúrio em trabalhadores de fábricas (Filippini et al., 2020) e ao contato com metil-mercúrio através da ingestão de peixes contaminados; mutações genéticas, analisadas em estudos que correlacionam a incidência da doença em localidades geográficas específicas, a exemplo das penínsulas de Guam e Kii, na Ilha Honshu, no Japão (Kaji et al., 2012), entre outros. Os riscos associados à progressão da doença, em dimensões discutíveis incluem: status nutricional, incluindo deficiência de vitamina D; presença de comorbidades; etnicidade e fatores genéticos; falta de tratamento de suporte e tabagismo (Wang et al., 2017).

Segundo a revisão sistemática de Wong (2021), o grande desafio para desenvolver novos tratamentos encontra-se na dificuldade de compreensão da biologia, na seleção de drogas e na falta de marcadores prognósticos e biomarcadores de uma doença tão heterogênea, debilitante e de rápida evolução, o que limitam a realização de ensaios clínicos. (Wong et al., 2021)

O objetivo deste artigo consiste em entender melhor como se comporta esta temível doença na região amazônica; qual seria sua forma de apresentação mais comum e sua possível relação com fatores de risco ambientais já relatados no mundo e que estão também presentes na região Amazônica, mais especificamente em Belém do Pará, no hospital de referência para atendimentos em Neurologia.

2. Metodologia

Este projeto juntamente com um modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à análise pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará (UFPA) e do HOL. Após a sua aprovação, foi realizado um estudo do tipo analítico, retrospectivo, do tipo caso-controle, em que foram avaliados os possíveis fatores ambientais associados à DNM. A pesquisa de artigos deste projeto foi realizada nas plataformas MEDLINE (via PubMed), EMBASE, BIREME / BVS Salud). Foram pesquisados artigos em inglês e português de setembro 2017 a março 2022. Esta metodologia está baseada no livro de Pereira (2018) e no estudo multicêntrico brasileiro de Couto (2021).

O Ambulatório de Neurologia do Hospital Ophir Loyola (HOL) é um centro de referência no estado do Pará, Brasil, para avaliação e seguimento de ELA e outras Doenças do Neurônio Motor, assim como é um dos centros de dispensação da única medicação modificadora de doença aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o riluzol (PORTARIA CONJUNTA nº 13, DE 13 DE AGOSTO DE 2020 do MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Foram incluídos no estudo todos os pacientes atendidos no HOL com diagnóstico de DNM, sendo o diagnóstico de ELA definida, provável e possível a partir dos critérios de Awaji (Carvalho & Swash, 2009), com idade acima de 18 anos, que estão realizando tratamento e seguimento clínico periódico em consultas externas.

Foi realizado um pareamento implícito e como indivíduo controle saudável, selecionamos um acompanhante do referido paciente (preferência de proximidade na seguinte ordem: parente de primeiro grau, parente de segundo grau, cônjuge, acompanhante que reside na mesma região do paciente, acompanhante que não reside na mesma região do paciente). Os critérios de inclusão do indivíduo controle foram: (1) não ter diagnóstico de qualquer doença do neurônio motor, (2) idade acima de 18 anos e (3) não ter doença sistêmica grave (neoplasia maligna, insuficiência cardíaca, hepática ou renal etc.). Esta seleção visa avaliar pessoas que não têm a doença, porém possuem condições socioambientais e/ou genéticas semelhantes à do paciente, assim como conseguir amostra de conveniência com o acompanhante que vai à consulta com o paciente.

Foram determinados os seguintes critérios de exclusão neste estudo:

- Paciente com critérios clínicos ou laboratoriais que não se encaixem no diagnóstico de DNM/ELA;
- Pacientes e controles que não aceitem participar do estudo;
- Pacientes e controles que não tenham condições cognitivas e/ou motoras para responder ao questionário;

A amostra obtida foi de 31 pacientes e 29 controles que compareceram às consultas. Estima-se que o número total de pacientes atendidos no Ambulatório seja de 40 em média, porém não foi possível acessar a todos, sobretudo devido às frequentes faltas ao ambulatório, falta de acompanhantes, entre outros motivos.

A abordagem clínica e diagnóstica foi estabelecida por médico neurologista. Após diagnóstico instituído de doença do neurônio motor, seja no momento da avaliação ou em registro do prontuário, este paciente e seu acompanhante eram considerados fontes de informação. Para o instrumento de coleta de dados foram utilizados o relato do paciente e/ou do seu acompanhante, e o registro do prontuário. A coleta de dados foi realizada pela médica residente responsável pela pesquisa. Este relato poderia ser fornecido no momento da consulta ambulatorial de Neurologia, na enfermaria de Neurologia do HOL ou por meios eletrônicos, levando em consideração as peculiaridades do paciente e de seu acompanhante, a sua privacidade, a necessidade de explicitar de forma efetiva os objetivos da pesquisa, bem como os possíveis desconfortos e riscos ao paciente na sua participação, conforme elucidado e documentado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução do Ministério da Saúde – Conselho Nacional de Saúde – 466/2012, artigo IV - DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO. O paciente e seu acompanhante receberam uma via da TCLE, assinada e rubricada pelo participante da pesquisa e pelo pesquisador, com todos os esclarecimentos recebidos verbalmente colocados por

escrito, bem como com as orientações para caso houvesse necessidade de contato com o pesquisador. Estes documentos encontram-se em posse dos autores da pesquisa.

Foram utilizados para coleta de dados, o prontuário médico do paciente e um questionário sociodemográfico, que foi aplicado ao paciente e ao acompanhante (controle). Este questionário foi utilizado para avaliação do perfil epidemiológico, e para análise de fatores de risco já documentados na literatura, incluindo as seguintes arguições: Identificação com siglas que indicarão o indivíduo pesquisado em tabela separada onde somente os pesquisadores terão acesso aos dados do paciente, com objetivo de preservar sua identidade; Idade; Sexo; Raça; Etnicidade; Escolaridade; Profissão, ressaltando: Trabalho em garimpo atual ou prévio; Trabalho em fábricas com exposição a fumaça; Prática de esporte profissional; Tempo de exposição laboral; Contato com substâncias pesticidas ou solventes para uso agropecuário; Local de habitação atual e prévio; Tempo de habitação em cada domicílio; História de choque elétrico; História de trauma ou lesão física; História familiar de DNM, sendo suspeita ou confirmada e, por fim, houve questionamentos que foram pertinentes apenas ao paciente: Data de início dos sintomas; Idade de início dos sintomas; Data do diagnóstico; Local de acometimento do início do diagnóstico.

Os dados foram organizados em planilhas do programa Microsoft Excel (.xlsx). Foi utilizada estatística descritiva e analítica para demonstrar os dados obtidos, bem como comparação de médias entre grupos, conforme a necessidade de associação. A análise estatística foi realizada através do software Statistical Package for the Social Sciences - SPSS para Windows versão 23,0 (SPSS Inc., Chicago, EUA). As variáveis qualitativas estudadas foram analisadas através do teste Qui-quadrado. Foram considerados confiáveis para avaliação da sensibilidade, intervalos de confiança acima de 95% ($p < 0,05$) e para avaliação da especificidade, poder de associação a partir de 80%. Para variável contínua (idade atual), foi utilizado o teste de Mann-Whitney para teste não-paramétrico, devido teste de normalidade da amostra de idade (Kolmogorov-Smirnov) ter sido de 0,001.

3. Resultados

Neste estudo foram avaliadas todas as variantes de Doenças do Neurônio Motor diagnosticadas no Ambulatório do HOL, em Belém / PA. Neste espectro de doenças, do total de 31 pacientes, 24 (77,4%) tinham diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), 4 pacientes (12,9%) tinham Doença do Neurônio Motor Inferior (DNMI), e 2 pacientes (6,5%) eram portadores de Esclerose Lateral Primária (ELP). Para um paciente não havia especificação no prontuário, constando como Doença do Neurônio Motor (lato sensu). Entre os pacientes acometidos por Doença do Neurônio Motor a média de idade atual foi de 51 anos e mediana de 44 anos, variando de 32 a 82 anos.

Entre os pacientes participantes da pesquisa, o segmento corporal mais comumente afetado no início dos sintomas foram os membros inferiores, em 18 dos 31 pacientes - correspondendo a 58% - e 8 pacientes (26%) relataram início dos sintomas em membros superiores. Em geral, notou-se fraqueza de forma insidiosa e progressiva, assimétrica, portanto, iniciada em um dos membros, que evoluiu para o membro contralateral e a seguir para os demais segmentos corporais. Nos casos que relataram início dos sintomas na região inervada por pares cranianos bulbares – 5 pacientes (16%) – iniciaram com disfagia, disartria, disfonia, sialorreia e sintomas respiratórios, e posteriormente progrediram para os segmentos espinais, configurando a doença. Estes dados são concernentes a todos os pacientes portadores de doença do neurônio motor lato sensu avaliados nesta pesquisa, porém casos específicos de ELA, stricto sensu, comportaram-se de forma semelhante.

A média de idade de acometimento pelos primeiros sintomas entre pacientes com DNM foi de 46,67 anos, variando entre 18 e 78 anos, com ($\sigma = \pm 16$). Entre os 37 pacientes portadores de ELA confirmadas, a média de idade de início dos sintomas passou a 43,75 anos, variando de 19 a 79 anos, ($\sigma = \pm 12$). A média de tempo para diagnóstico de DNM foi de 25,7 meses. Considerando somente pacientes com ELA, a média foi de 18,91 meses.

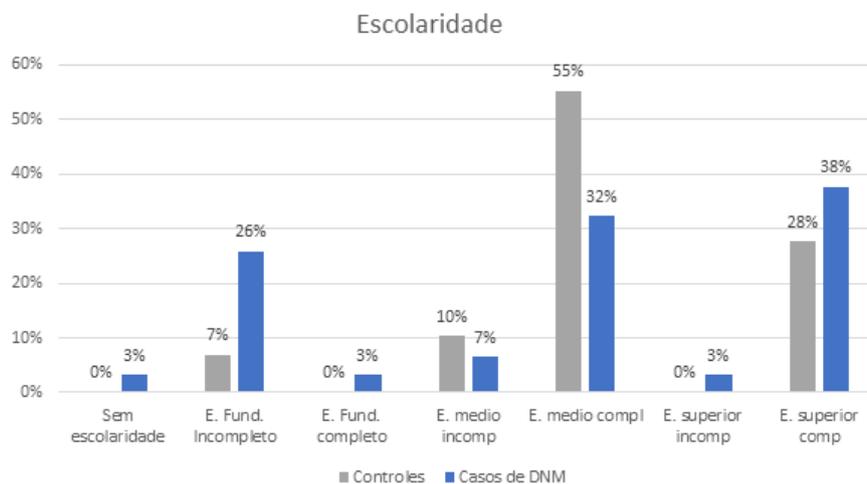
Na análise concernente ao sexo dos pacientes verificou-se uma diferença significativa entre homens e mulheres no

grupo acometido por DNM, sendo 67,7% pertencente ao sexo masculino e 32,3% ao sexo feminino. Tais análises, pelo teste exato de Fischer obtiveram $p=0,001$, correspondendo a diferença estatística pelo que foi preconizado na Metodologia deste trabalho ($p<0,05$).

Não houve diferença significativa nas demais variáveis qualitativas estudadas entre casos e controles, sendo elas: raça (parda, branca ou negra); etnias (latino-americana ou indígena); escolaridade; profissões; história de trabalho em garimpo; história de trabalho em fábrica com exposição a fumaça; história de prática de esporte profissional; história de contato com pesticidas ou solventes; a quantidade de ingestão de pescado; história de choque elétrico de alta tensão ou de trauma físico de alto impacto ou extenuante.

Referente a escolaridade de pacientes, verificou-se que a maioria dos casos e controles cursaram Ensino médio completo e ensino superior completo. Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre o nível de escolaridade dos participantes, pacientes e controles, como pode ser observado na Figura 1.

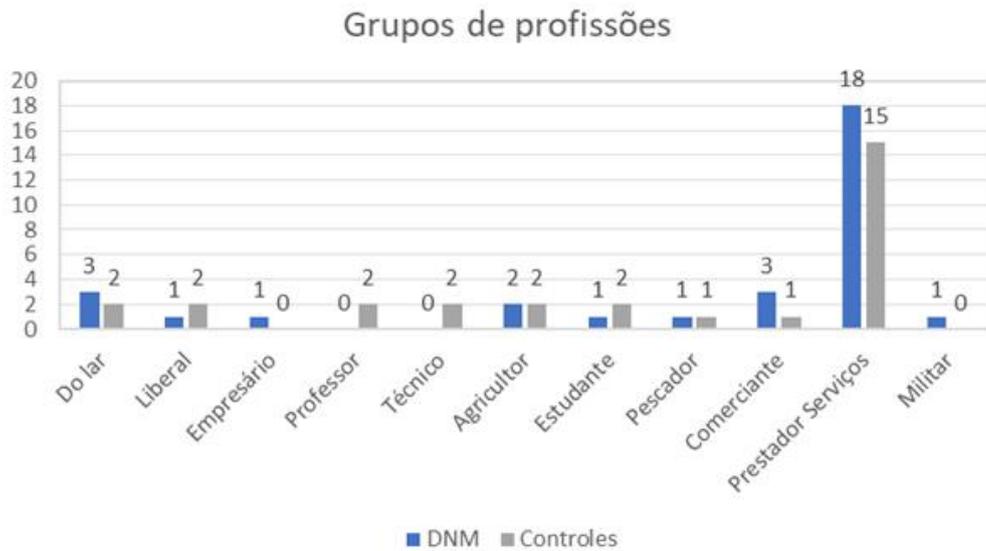
Figura 1 - Padrão de escolaridade entre pacientes portadores de DNM e controles.



DNM: Doença do Neurônio Motor. Teste estatístico: (χ^2). $p = 0,229$. Total de 60 indivíduos. Fonte: Autores.

Entre os grupos de profissões, há semelhança entre dados de pacientes e controles ($p>0,05$). A maioria (58% de pacientes com DNM e 52% de controles) trabalham com prestação de serviços, estando as outras classificações equilibradas entre si e entre os grupos estudados (vide Figura 2).

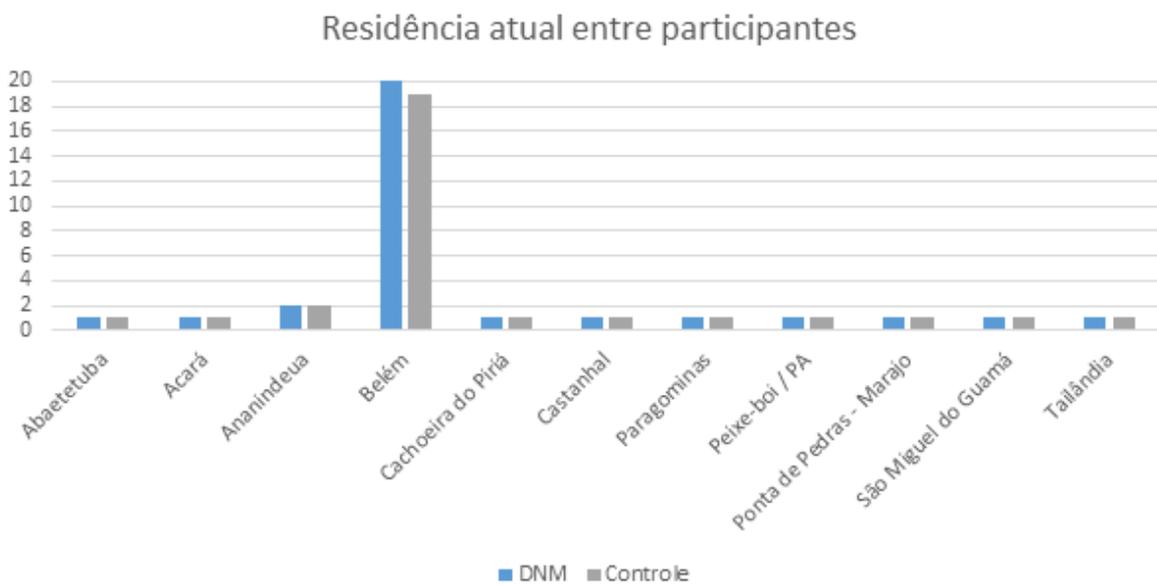
Figura 2 - Grupos de profissões encontradas entre pacientes portadores de DNM e controles.



DNM: Doença do Neurônio Motor. Teste estatístico: (χ^2). $p = 0,621$. Total de 60 indivíduos. Fonte: Autores.

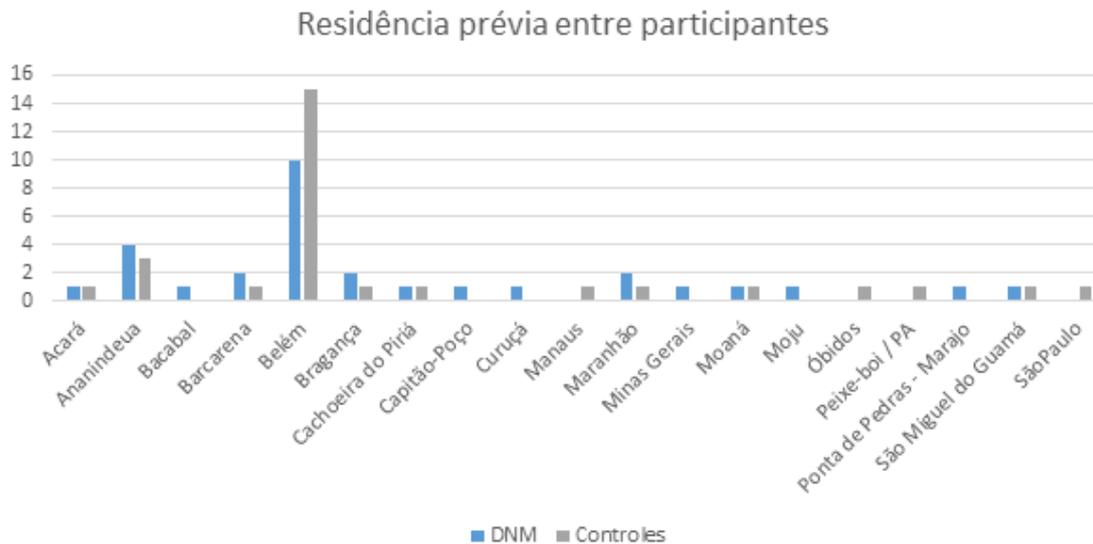
Verificou-se que o Hospital Ophir Loyola atende em sua maioria pacientes procedentes da região metropolitana de Belém, com alguns pacientes provenientes dos interiores da região leste do Pará, onde o hospital se encontra. Para melhor detalhamento e informação, tais regiões podem ser visualizadas abaixo, nas Figuras 3.1 e 3.2:

Figura 3.1 – Residência atual entre pacientes portadores de DNM e controles.



Fonte: Autores.

Figura 3.2 – Residência prévia entre pacientes portadores de DNM e controles.



Fonte: Autores.

Entre os mecanismos traumáticos relatados no questionário estão: assalto seguido de traumatismo crânio-encefálico (TCE) (um paciente), concussão cerebral durante prática esportiva (paciente), serviço militar por pelo menos 5 anos (controle), assalto sem TCE (um paciente), acidente de motocicleta há 07 anos (um paciente), acidente de carro com capotamento (um paciente). Não houve n suficiente para distinguir mecanismos de trauma.

4. Discussão

Este estudo mostra um padrão de acometimento pela Doença do Neurônio Motor semelhante ao encontrado em relatórios epidemiológicos de outros centros. A prevalência de 77,4% de pacientes portadores de ELA entre as Doenças do Neurônio Motor estudadas demonstra-a como o principal subtipo clínico encontrado. Achado semelhante ao relatado no estudo de Alonso (2009), em que dos 830 pacientes estudados, apenas 13% eram classificados como Esclerose Lateral Primária (ELP). Paralisia bulbar progressiva (PBP) ou atrofia muscular progressiva (AMP). Neste artigo, o autor ressalta o aumento da incidência de DNM após a publicação em 1994 dos critérios El Scorial (Alonso et al., 2009). Entre os pacientes portadores de ELA, 8% tinham diagnóstico de ELA familiar, um deles com confirmação genética positiva para mutação no SOD1, e 92% apresentavam ELA na forma esporádica. Segundo o artigo de revisão de Brown (2017), cerca de 10% dos casos de ELA são de causa familiar (proveniente de mutação genética) e 90% são esporádicas, estando de acordo com o encontrado em nosso banco de dados (Brown et al., 2017)

Com relação a idade de início dos sintomas destes pacientes, observa-se uma precocidade em comparação ao relatado na literatura. Encontrou-se no Hospital Ophir Loyola a média de idade de 43,75 anos ($\sigma = \pm 12$) para portadores de ELA, com pico de incidência de 32 anos. Em estudo de revisão, van Es (2017) refere que a média de idade de início dos sintomas na população de ancestralidade europeia é de 65 anos, e na população geneticamente heterogênea é de cerca de 10 anos mais cedo. Neste estudo, também referem que o risco de desenvolver a doença é mais elevado entre os 50 e os 75 anos, decaindo a seguir (van Es et al., 2017). Na revisão sistemática epidemiológica global de Chiò (2013), a elevação deste risco mostrou ocorrer entre 60 e 75 anos na maioria dos estudos (Chiò et al., 2013). Existem poucos estudos na América Latina. Na revisão nacional de Prado, 2016, a média nacional foi de 52 anos, 1,2 vezes maior do que a média encontrada neste estudo (Prado et

al., 2016). Não foi possível estabelecer causalidade para achado nesta pesquisa, sendo necessários novos estudos com base nestes dados.

A média de tempo para o diagnóstico de 18,91 meses para pacientes com ELA *stricto sensu* foi cerca de seis meses maior do que os estudos de Logroscino, 2010, que relatou um tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico de 12,2 meses em média em seis regiões distintas na Europa (Logroscino et al., 2010). Este achado pode refletir a dificuldade de acesso à saúde da população local, bem como a baixa suspeição dos colegas médicos de outras especialidades, podendo atrasar a referência para o neurologista.

Considerando o grupo total de DNM, a diferença significativa entre sexos, com razão masculino/feminino de 2:1 foi um pouco acima do encontrado na literatura, porém esta diferença cai para 1,8:1 considerando somente os casos de ELA esporádica. Na revisão de van Es (2017) é referido que na maioria dos estudos epidemiológicos *population-based* a razão masculino-feminino para ELA esporádica de 1,2 a 1,5:1. Brown (2017) descreve a razão masculino-feminino de 2:1 para ELA esporádica, mas próxima de 1:1 para ELA familiar, dado este que está mais de acordo com os valores encontrados neste estudo (Brown et al., 2017; van Es et al., 2017).

O padrão de raças e etnias analisado neste estudo não demonstrou diferença estatística. van Es (2017) refere que existem poucos estudos *population-based* não europeus, mas que alguns estudos mostram diferenças na prevalência de ELA entre descendentes de afro-americanos, americanos nativos, hispânicos e europeus (van Es et al., 2017). Na revisão sistemática de Cronin (2007) sobre a variação étnica de ELA, encontraram que a incidência era mais baixa em etnias africanas, asiáticas e hispânicas, em relação a europeus e norte-americanos (Cronin et al., 2007). No estudo de Roberts (2016), a autora verificou que uma taxa mais alta de ELA entre os brancos provavelmente reflete um aumento real de risco nesta população, ao invés de um viés de apuração ou do efeito do status socioeconômico, os quais foram excluídos neste estudo (Roberts et al., 2016).

A avaliação de escolaridade retrata um perfil equilibrado entre pacientes e controles no Hospital, não havendo diferença significativa entre os grupos. Notou-se que a maioria dos pacientes e acompanhantes completaram ensino médio e superior. Não há na literatura evidências de que estes dados possam interferir no diagnóstico do paciente ou na evolução da doença, e apesar de ter sido verificado que um nível de escolaridade maior estava associado com índices mais elevados de mortalidade, este dado não pôde ser explicado no estudo de Roberts (2016) (Roberts et al., 2016). No concernente ao risco ocupacional, a literatura traz hipóteses de que algumas profissões podem apresentar maior risco de desenvolver a doença, segundo autores, devido fatores de estresse emocional e trabalho físico pesado. No estudo de Lian (2019), considera-se que a baixa escolaridade está relacionada ao desenvolvimento da doença, pois pressupõe maior quantidade de trabalhos de esforço, e que estes trabalhadores, incluindo agricultores estariam mais propensos a desenvolver a doença (Lian et al., 2019). A vasta maioria dos pacientes e portadores de DNM do ambulatório do Ophir Loyola são prestadores de serviços, entre outras profissões, entretanto, com semelhança entre grupos e controles.

Abordando agora os fatores de risco avaliados neste estudo, foram realizadas comparações entre casos e controles concernentes à exposição a fatores já relatados na literatura. Entretanto, não foi realizada uma abordagem direcionada para cada fator, mas somente foi averiguado nesta amostra de conveniência se haviam sido expostos a fatores previamente relatados. Sabe-se que entre todos os fatores avaliados não houve diferenças significativas entre os grupos. Considera-se que a busca ativa por amostras mais expressivas *in loco* com *n* maior e estudos mais direcionados para avaliação de fatores de risco específicos pudessem trazer dados mais relevantes.

O local de residência foi investigado por motivos que serão citados. Conforme referido anteriormente, o Hospital Ophir Loyola atende em sua maioria pacientes procedentes da região leste do Pará. Estes grupos têm, em geral, igual convívio, o que foi importante para a pesquisa de fatores de risco entre casos e controles, pareados pelo local de habitação. Também foi questionado devido a evidência de intoxicação por mercúrio nas regiões banhadas pelo rio Tapajós, no estado do Pará, a qual

tem sido reportada nos estudos locais. Esta intoxicação pode estar associada à contaminação dos leitos dos rios com a prática ilegal de garimpos, e ao grau de consumo de pescados (Costa Junior et al., 2018; Farripas, 2010). Também foi questionado o trabalho em fábricas / indústrias pela possibilidade de contaminação por mercúrio inorgânico através da inalação de fumaça. Contudo, devido este estudo ter sido conduzido dentro de um centro de referência localizado na capital do estado do Pará, verificou-se que o acesso foi muito maior para moradores de Belém que dos interiores. Por este motivo, foi também averiguado o local de residência prévia destes pacientes, entretanto o resultado manteve-se prevalente para moradores na cidade de Belém. Não houve pacientes provenientes da região do Tapajós, onde há a maior documentação de intoxicação por metil-mercúrio neste contexto. Nesta pesquisa, apenas um paciente relatou ter tido contato com trabalho em garimpo de ouro. O questionamento de trabalho em fábricas com exposição à fumaça, também teve uma quantidade mínima de respostas positivas entre pacientes (9,7%) e controles (3,4%).

No estudo de Strickland (1996) vários fatores potencialmente tóxicos industriais foram estudados, onde o chumbo foi postulado como possível fator de risco comum entre pessoas que desenvolveram a doença. Atividades como pinturas, fabricação de pigmentos, construção naval, revestimento elétrico e a indústria de laticínios pareceu ter uma tendência de associação, embora não houvesse significância estatística, o que o autor interpretou como possibilidade de haver múltiplos fatores ambientais envolvidos no risco. (Strickland et al., 1996).

Sobre esportes profissionais, a quantidade de pacientes e controles que respondeu ter praticado foi também reduzida, de 9,7% e 3,4% respectivamente, não configurando diferença estatística. Tal questionamento foi realizado baseado em estudos já existentes que demonstraram importante aumento na incidência de ELA em pessoas que praticaram esportes de alto impacto de forma profissional e semi-profissional. Chiò (2005) avaliou um coorte histórico de jogadores de futebol americano na Itália e encontrou significância no aumento na incidência de ELA, na precocidade da idade de início dos sintomas e na posição de maior impacto que os jogadores costumavam ficar, além de um número maior que o comum de ELA de início bulbar (Chiò et al., 2005). Na revisão sistemática de Lacorte, 2016 foi relatado que a evidência de que atividade física cumulativa possa ser um fator de risco para ELA permanece inconclusivo, porém algumas coortes demonstraram aumento significativo na incidência da doença entre jogadores profissionais de futebol e futebol americano (Lacorte et al., 2016). Na revisão sistemática de Blecher (2019) foi verificado que esportes que tendem a traumas cervicais e cranianos concussivos repetidos (futebol e futebol americano) praticados de forma profissional, demonstraram risco substancialmente maior que os da mesma categoria praticados de forma não profissional e aqueles que não tinham tendência a traumas cervicais e cranianos frequentes, seja de forma profissional ou amadora (Blecher et al., 2019). Neste estudo com desenho caso-controle e amostra não direcionada para este fator de risco, não foi possível identificar quantitativo suficiente de profissionais com este perfil para verificar risco de desenvolver a doença.

Um número maior de participantes relatou ter tido contato com pesticidas e solventes para uso agropecuário e pinturas, porém este número foi semelhante entre casos e controles. Na metanálise realizada por Malek (2012) os autores relatam que os pesticidas tóxicos incluem (1) organofosfatos, (2) carbamatos, (3) organoclorados, (4) fungicidas e (5) fumigantes. Os artigos avaliados na revisão sistemática não fizeram distinção entre estes produtos. Esta revisão indica que homens expostos a pesticidas ocupacionais por tempo mais longo possam ter associação com o desenvolvimento de ELA, em comparação aos controles, porém reforça a necessidade de estudos prospectivos para corroborarem os achados de exposição com a doença. (Malek et al., 2012)

Neste estudo, não houve diferença entre casos e controles a respeito de exposição a eventos traumáticos e o desenvolvimento da doença, sendo que sete pacientes (22,6%) passaram por eventos traumáticos e dois controles (6,0%). Não houve diferenciação entre os tipos de trauma. Na literatura, Lian (2019) demonstrou em um grupo maior de 123 casos, pareados com controles 1:2 que traumas físicos não-cranianos não obtiveram correlação com ELA, porém traumas cranianos,

mostraram diferença significativa entre casos e controles. O Odds-ratio foi de 3,397 para trauma nestes casos (95%CI, 1.298–8.893) (Lian et al., 2019). Em nosso estudo não foi diferente o número de pacientes e controles que tiveram contato com choque elétrico de alta tensão, sendo dois em cada grupo. Na revisão realizada por Bozzoni (2016) os autores descrevem que existem diversos estudos investigando campos eletromagnéticos de muito baixa frequência e exposição a choque elétrico como fatores predisponentes para ELA, com resultados iniciais encorajadores, mas evidências recentes tendem a negar esta hipótese (Bozzoni & Ceroni, 2011). Já no estudo Euro-MOTOR, multicêntrico de três países europeus (Itália, Holanda e Irlanda) mostrou-se que houve correlação significativa entre exposição de pessoas a choque elétrico e campos eletromagnéticos de muito baixa frequência e o desenvolvimento de ELA, em comparação os do grupo controle (Peters et al., 2019).

Na recente revisão sistemática de Newell (2022), encontrou-se forte associação de tóxicos ambientais: β -N-metilamino-L-alanina (BMAA), formaldeído, manganês, mercúrio e zinco com ELA e considera que apesar de haver maior predisposição à doença nas regiões de população mais idosa, o papel de determinantes ambientais permanece elevado, assim como acrescenta novos desencadeantes potenciais como agentes microbianos e modificações epigenéticas. (Newell et al., 2022). Entre estes possíveis agentes antimicrobianos envolvidos, destaca-se a aparente relevância do SARS-COV2 no desencadear, na progressão e no aumento da incapacidade de pacientes com ELA, devido seu neurotropismo, como sugerem estudos mais recentes. (Lima et al., 2021)

5. Considerações Finais

Este estudo conclui que o perfil epidemiológico dos pacientes que apresentam doença do neurônio motor atendidos no hospital de referência em Belém/PA é, no geral, semelhante aos achados na literatura mundial, com a observação do tempo médio de diagnóstico ser maior e a idade de início mais precoce, o que não pôde ser explicado. Sabe-se que não existe até o momento forte relação de causalidade entre fatores de risco e o desenvolvimento de DNM, portanto há sugestões de que determinados estressores possam desencadear ou acelerar as manifestações e evolução da doença.

A pesquisa teve uma limitação na amostra para a análise de fatores de risco específicos. Propõe-se então, para estudos futuros, a avaliação individual e prospectiva de cada fator risco abordado neste artigo, e sua associação com doença do neurônio motor, com foco na região amazônica, tendo em vista a escassez de dados a respeito desta patologia no Brasil, sobretudo nesta região.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, aos meus queridos pacientes portadores de ELA que foram tão colaborativos com meu trabalho. Muitos já nem estão entre nós e ensinaram-me a enxergar a vida com outros olhos. Aos meus orientadores que me guiaram por um caminho que sempre vou querer trilhar, o da elucidação científica; e ao meu esposo e à minha família por todo suporte dado, sem o qual nada conseguiria.

Referências

- Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: A conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews Neurology*, 9(11), 617–628. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.203>
- Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S. S., & Hernán, M. A. (2009). Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: A population-based study. *European Journal of Neurology*, 16(6), 745–751. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02586.x>
- Blecher, R., Elliott, M. A., Yilmaz, E., Dettori, J. R., Oskouian, R. J., Patel, A., Clarke, A., Hutton, M., McGuire, R., Dunn, R., DeVine, J., Twaddle, B., & Chapman, J. R. (2019). Contact Sports as a Risk Factor for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Global Spine Journal*, 9(1), 104–118. <https://doi.org/10.1177/2192568218813916>

- Bozzoni, V., & Ceroni, M. (2011). *Amyotrophic lateral sclerosis and environmental*. 7–19.
- Brown, R. H., Phil, D. ., Al-Chalabi, A., & Dip.Stat, F. R. C. P. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*, 377(1), 162–172. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00608-4>
- Carvalho, M. D. E., & Swash, M. (2009). Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, August 2008, 53–57. <https://doi.org/10.1080/17482960802521126>
- Chiò, A., Benzi, G., Dossena, M., Mutani, R., & Mora, G. (2005). Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*, 128(3), 472–476. <https://doi.org/10.1093/brain/awh373>
- Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B. J., Collins, J., Simeone, J. C., Goldstein, L. A., & White, L. A. (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, 41(2), 118–130. <https://doi.org/10.1159/000351153>
- Costa Junior, J. M. F., da Silva, C. I. M., Lima, A. A. da S., Rodrigues Júnior, D., Silveira, L. C. de L., Souza, G. da S., & Pinheiro, M. da C. N. (2018). Teores de mercúrio em cabelo e consumo de pescado de comunidades ribeirinhas na Amazônia brasileira, região do Tapajós. *Ciencia e Saude Coletiva*, 23(3), 805–812. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.09492016>
- Couto, C. M., Queiroz, E. M., Nogueira, R., Küsel, A. P. P. D. & Nascimento, O. J. M. (2021). A Brazilian multicentre study on the clinical and epidemiological profiles of 1116 patients with amyotrophic lateral sclerosis and its phenotypic variants. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. <https://doi.org/10.1080/21678421.2021.2007953>
- Cronin, S. B., Hardiman, O., & Traynor, B. J. (2007). Ethnic variation in the incidence of ALS: A systematic review. *Neurology*, 68(7), 1002–1007. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000285431.01005.67>
- Farripas, S. (2010). *Aspectos epidemiológicos da exposição ao mercúrio na região do Tapajós, no período de 1994 a 2008* [Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical]. <https://doi.org/CDD - 22. ed 615.925663>
- Filippini, T., Tesauro, M., Fiore, M., Malagoli, C., Consonni, M., Violi, F., Iacuzio, L., Arcolin, E., Conti, G. O., Cristaldi, A., Zuccarello, P., Zucchi, E., Mazzini, L., Pisano, F., Gagliardi, I., Patti, F., Mandrioli, J., Ferrante, M., & Vinceti, M. (2020). Environmental and occupational risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: A population-based case-control study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(18), 1–3. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186492>
- Kaji, R., Izumi, Y., Adachi, Y., & Kuzuhara, S. (2012). ALS-parkinsonism-dementia complex of kii and other related diseases in Japan. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(SUPPL. 1), S190–S191. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70059-1](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70059-1)
- Lacorte, E., Ferrigno, L., Leoncini, E., Corbo, M., Boccia, S., & Vanacore, N. (2016). Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 66, 61–79. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.007>
- Lian, L., Liu, M., Cui, L., Guan, Y., Liu, T., Cui, B., Zhang, K., Tai, H., & Shen, D. (2019). Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A case-control study of ALS in China. *Journal of Clinical Neuroscience*, 66, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.05.036>
- Lima, N. S. de, Costa, C. C. P. da, Reis, A. A. da S., & Santos, R. da S. (2021). Neurotropismo de SARS-CoV-2: Possíveis impactos da COVID-19 em portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica. *Research, Society and Development*, 10(7), e28310716441. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16441>
- Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chiò, A., Mitchell, D., Swingler, R. J., Millul, A., Benn, E., & Beghi, E. (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(4), 385–390. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525>
- Malek, A. M., Barchowsky, A., Bowser, R., Youk, A., & Talbott, E. O. (2012). Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis of epidemiological studies. Pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environmental Research*, 117, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.06.007>
- Newell, M. E., Adhikari, S., & Halden, R. U. (2022). Systematic and state-of the science review of the role of environmental factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or Lou Gehrig’s Disease. *Science of the Total Environment*, 817, 152504. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152504>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM
- Peters, S., Visser, A. E., D’Ovidio, F., Vlaanderen, J., Portengen, L., Beghi, E., Chio, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Pupillo, E., Veldink, J. H., Vermeulen, R., Van Den Berg, L. H., Van Der Kooij, A. J., Raaphorst, J., Calvo, A., Moglia, C., Casale, F., Fuda, G., ... Zecca, C. (2020). Effect modification of the association between total cigarette smoking and ALS risk by intensity, duration and time-since-quitting: Euro-MOTOR. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(1), 33–39. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320986>
- Peters, S., Visser, A. E., Ovidio, F. D., Beghi, E., Chiò, A., Logroscino, G., Kromhout, H., Huss, A., Veldink, J., Vermeulen, R., & Berg, L. H. Van Den. (2019). Electric Shock and Extremely Low-Frequency Magnetic Field Exposure and the Risk of ALS: Euro-MOTOR. *American Journal of Epidemiology*, 188(4), 796–805. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy287>
- Phukan, J., Pender, N. P., & Hardiman, O. (2007). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 6(11), 994–1003.
- Prado, L. D. G. R., Bicalho, I. C. S., Vidigal-Lopes, M., Ferreira, C. J. A., Mageste Barbosa, L. S., Gomez, R. S., De Souza, L. C., & Teixeira, A. L. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 17(3–4), 282–288. <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1143011>
- Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., & Berciano, J. (2015). Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia*, 34(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001>

- Roberts, A. L., Johnson, N. J., Chen, J. T., Cudkowicz, M. E., & Weisskopf, M. G. (2016). Race/ethnicity, socioeconomic status, and ALS mortality in the United States. *Neurology*, *87*(22), 2300–2308. <https://doi.org/10.2307/4591378>
- Strickland, D., Smith, S. A., Goldman, L., & Roelofs, R. I. (1996). Amyotrophic Occupational. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *53*, 730–7333.
- Trojsi, F., Monsurrò, M. R., & Tedeschi, G. (2013). Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: State of the art and research perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(8), 15286–15311. <https://doi.org/10.3390/ijms140815286>
- van Es, M. A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R. J., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, *390*(10107), 2084–2098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4)
- Wang, M. D., Little, J., Gomes, J., Cashman, N. R., & Krewski, D. (2017). Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *NeuroToxicology*, *61*, 101–130. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.015>
- Wong, C., Stavrou, M., Elliott, E., Gregory, J. M., Leigh, N., Pinto, A. A., Williams, T. L., Chataway, J., Swingler, R., Parmar, M. K. B., Stallard, N., Weir, C. J., Parker, R. A., Chaouch, A., Hamdalla, H., Ealing, J., Gorrie, G., Morrison, I., Duncan, C., ... Chandra, S. (2021). Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and perspective. *Brain Communications*, *3*(4), fcab242. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab242>
- Zapata-Zapata, C. H., Franco-Dáger, E., Solano-Atehortúa, J. M., & Ahunca-Velásquez, L. F. (2016). Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia*, *29*(2), 194–205. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n2a08.194>