

# Perfil epidemiológico, função pulmonar e incidência de hipoventilação dos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica de um hospital referência de uma capital brasileira: um estudo transversal retrospectivo.

*Epidemiological profile, pulmonary function and incidence of hypoventilation of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis of a hospital reference of a Brazilian capital: a retrospective cross-study study.*

Lucas Carneiro Morais<sup>1</sup>, Myllena Harriman Fernandes do Valle<sup>1</sup>, Bruno Porto Pessoa<sup>2</sup>, Janaíne Cunha Polese<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discentes do curso de Fisioterapia da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

<sup>2</sup>Docentes da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

## Resumo

**Introdução:** A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença que se manifesta pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. A degeneração dos neurônios provoca a perda de contração muscular voluntária e o controle dos movimentos, de forma importante sobre os músculos respiratórios, o que leva à uma expectativa de vida máxima de três a cinco anos após o início dos sintomas. As evidências sugerem que o percurso clínico da doença está altamente relacionado a funções e capacidades respiratórias.

**Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico, função pulmonar e incidência de hipoventilação de pacientes portadores de ELA. **Metodologia:** Estudo transversal retrospectivo, com coletas de dados de prontuários dos pacientes que já vieram a óbito em 2018, atendidos no setor Distrofias do Hospital Júlia Kubitschek de Belo Horizonte. **Resultados:** Foram coletados 46 prontuários de paciente com ELA com média de idade de  $59,98 \pm 11,66$  com 63,8% do sexo masculino e 84,8% com diagnóstico de ELA esporádica. O tempo de evolução da doença foi em média de  $3,37 \pm 2,87$  anos. Apresentaram em média capacidade vital de  $1,19 \pm 0,57$  litros e com presença de hipoventilação alveolar em 90,3% dos indivíduos. **Conclusão:** A grande maioria dos dados foram compatíveis com a literatura atual e com o curso clínico da doença, porém ainda são necessários mais estudos dessas variáveis para melhor caracterização desses pacientes.

**Palavras-chave:** Distrofias musculares; Perfil de saúde; Esclerose Amiotrófica Lateral; Insuficiência Respiratória.

*Autora correspondente:*

*Janaíne Cunha Polese*

*Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro*

*CEP: 30110-130 – Belo Horizonte (MG), Brasil.*

*E-mail: janainepolese@yahoo.com.br*

Recebido em: 06/03/2020

Revisado em: 06/07/2020

Aceito em: 29/07/2020

Publicado em: 31/08/2020

## Abstract

**Introduction:** Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a disease that manifests itself by the degeneration of upper and lower motor neurons. The degeneration of neurons causes the loss of voluntary muscle contraction and the control of movements, importantly on the respiratory muscles, which leads to a maximum life expectancy of three to five years after the onset of symptoms. The evidence suggests that the clinical course of the disease is highly related to respiratory functions and capabilities. **Objective:** To trace the epidemiological profile, lung function and incidence of hypoventilation in patients with ALS. **Methodology:** Retrospective cross-sectional study, with data collection from medical records of patients who have already died seen in 2018, at the Dystrophies section of Hospital Júlia Kubitschek in Belo Horizonte. **Results:** 46 medical records were collected from patients with ALS with a mean age of  $59.98 \pm 11.66$  with 63.8% males and 84.8% diagnosed with sporadic ALS. The disease evolution time was, on average,  $3.37 \pm 2.87$  years. They had an average vital capacity of  $1.19 \pm 0.57$  liters and with the presence of alveolar hypoventilation in 90.3% of the individuals. **Conclusion:** The vast majority of data were compatible with the current literature and with the clinical course of the disease, but further studies of these variables are still needed to better characterize these patients.

**Keywords:** Muscular Dystrophies; Health profile; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Respiratory Insufficiency.

## Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença que se manifesta pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores<sup>1-3</sup>. A função desses neurônios é transmitir mensagens para um músculo específico ou grupos musculares, uma vez que, com sua degradação, essas mensagens param de ser transmitidas, levando à paresia dos músculos estriados, causando disfagia progressiva, disartria, imobilidade, dependência completa e acometimentos respiratórios<sup>2,4</sup>.

Todos os pacientes com ELA apresentam ou apresentarão insuficiência respiratória, pois, em 97-98% dos casos, a função pulmonar diminui durante o curso da doença de forma progressiva<sup>5</sup>. A expectativa de vida média, após o diagnóstico, é de aproximadamente três a cinco anos<sup>6</sup>, a grande maioria evolui para óbito devido a acometimentos de ordem respiratória<sup>4</sup>.

Alguns estudos investigaram a evolução do curso clínico respiratório da doença. Calvo et al (2020) concluíram em seu recente estudo que a capacidade vital forçada (CVF) e capacidade vital lenta (CVL) podem ser

utilizadas como preditores de sobrevida em pacientes com ELA<sup>4</sup>. Todavia são escassos na literatura estudos que investigaram as manifestações da doença em relação às questões respiratórias, tais como: hipoventilação alveolar e seus sintomas, além das capacidades e funções respiratórias. Por isso, é necessário conhecer e entender o perfil de como a doença afeta tais desfechos. Assim, o objetivo deste estudo foi traçar o perfil epidemiológico, função pulmonar e incidência de hipoventilação de pacientes portadores de ELA, de um hospital referência de uma capital brasileira.

## Método

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, com coletas de dados de prontuários. Foram realizadas coletas de dados de prontuários de forma sistemática e consistente com aquelas já estabelecidas na literatura<sup>7</sup> dos pacientes atendidos no setor Distrofias do Hospital Júlia Kubitschek de Belo Horizonte – Minas Gerais, que vieram à óbito no ano de 2018. Foram incluídos somente prontuários que apresentavam informações completas. Os

prontuários deveriam conter as informações recentes em relação a: sexo, idade, idade de diagnóstico, tempo de evolução da doença, tipo de ELA, quantos familiares acometidos e dados respiratórios. Foram excluídos prontuários referentes a outras distrofias e de pacientes vivos.

A função bulbar e seu nível de comprometimento foi avaliada através da ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), adaptada e validada para a língua portuguesa<sup>8</sup>. Essa escala possui 12 itens divididos em quatro domínios: função motora fina, grossa, bulbar e respiratória. Aborda atividades da vida diária, incluindo questões desde fala e deglutição até mobilidade para caminhar e subir escadas. Possui cinco respostas possíveis que vão de 0 (incapaz de executar a tarefa) a 4 (funcionamento normal). A pontuação total varia de 0 a 48 (pontuação máxima), entretanto pode-se considerar, também, as pontuações individuais para cada domínio<sup>9</sup>.

O pico de fluxo da tosse, foi avaliado utilizando o Peak Expiratory Flow Rate (PEFR). Para a execução deste teste, deve-se utilizar um medidor no qual o voluntário deve executar uma inspiração máxima seguida de uma expiração forçada máxima, curta e explosiva<sup>10</sup>. Pode ser realizado sentado ou de pé. Seus valores são obtidos em L/s ou L/min, e deve ser considerado o maior valor a partir de três mensurações<sup>11</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Júlia Kubitscheck – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Houve dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em razão de ser retrospectivo com análise de prontuário dos casos de pacientes que já vieram a óbito, entretanto, os pesquisadores garantiram sigilo e confidencialidade das informações, em conformidade com os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

### *Análise Estatística*

Para caracterização da amostra, foram utilizadas estatísticas descritivas, como média e desvio padrão de cada variável, além de valores mínimos e máximos. Além disso, foi utilizada porcentagem para analisar e comparar as variáveis em termos de frequência. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS para Windows versão 17.0.

## **Resultados**

Foram coletados 46 prontuários de paciente com ELA. A **TABELA 1** demonstra dados descritivos dos pacientes incluídos no estudo. A maioria dos indivíduos eram homens e possuíam ELA esporádica.

**TABELA 1 - Caracterização da amostra (n=46)**

	<b>Média ± desvio-padrão</b>
Idade (anos)	59,98 ± 11,66
Idade de diagnóstico (anos)	55,56 ± 12,16
Tempo de evolução da doença (anos)	3,37 ± 2,87
Quantidade de familiares acometidos	2,50 ± 4,64
	<b>N (%)</b>
Sexo (masculino)	30 (63,8)
Tipo de ELA (esporádica)	39 (84,8)
Tipo de ELA (familiar)	7 (15,2)

A **TABELA 2** apresenta a caracterização dos parâmetros ventilatórios, dados de espirometria e dados vitais. A média de tempo utilizando ventilação não

invasiva (VNI) foi de 18,40 horas/dia, com capacidade vital (CV) de 1,19 L, capacidade vital forçada (CVF) de 2,14 L e porcentagem de tosse ineficaz de 81,5%.

**TABELA 2 - Parâmetros ventilatórios, dados de espirometria e tosse ineficaz (n=46)**

	Média ± desvio-padrão
Tempo de VNI (horas/dia)	18,40 ± 6,56
CVF (litros)	2,14 ± 0,92
VEF <sub>1</sub> (litros)	1,92 ± 0,69
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,84 ± 0,13
PFT (L/min)	188,52 ± 113,26
	N (%)
Tosse ineficaz	22 (81,5)

VNI = ventilação não invasiva; CV = capacidade vital; CVF = capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF<sub>1</sub>/CVF = razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; PFT = pico de fluxo de tosse

A **TABELA 3** apresenta a porcentagem dos pacientes que apresentavam sintomas de hipoventilação

alveolar. O sono irregular e pesadelos foram os sintomas mais relatados.

**TABELA 3 - Porcentagem de hipoventilação alveolar e seus respectivos sintomas (n=46)**

	N (%)
Hipoventilação alveolar	28 (90,3)
Sono irregular/pesadelos	11 (55,0)
Dispneia	12 (63,2)

A **TABELA 4** apresenta a porcentagem dos pacientes que não possuíam comprometimento bulbar e o nível de comprometimento dos que possuíam. A maioria

dos pacientes apresentavam comprometimento, destes, a maior parte, era de grau leve.

**TABELA 4 - Porcentagem de presença de comprometimento bulbar e seus níveis (n=46)**

	N (%)
Sem comprometimento	6 (19,4)
Comprometimento leve	14 (45,2)
Comprometimento moderado	5 (16,1)
Comprometimento grave	6 (19,4)

## Discussão

No presente estudo foram fornecidas informações abrangentes acerca de dados epidemiológicos, de função pulmonar e incidência e características relacionadas à hipoventilação em pacientes portadores de ELA que vieram à óbito no ano de 2018, em um hospital de grande porte de uma capital brasileira. Os resultados encontrados enfatizam dados pouco observados na literatura até o presente momento.

Em relação à caracterização da amostra, foi observada uma média de idade de 59,98 anos, o que é semelhante à idade média brasileira demonstradas pelas amostras de Prado et al. (2016), de 58,6 anos<sup>12</sup> e Moura et al. (2015), de 57,2 anos<sup>13</sup>. Já a idade de diagnóstico foi de 55,56 anos, o que corrobora Longinetti, Fang (2019) que trazem uma média de idade de 54 a 69 anos<sup>14</sup>. Todos os dados encontrados no presente estudo em relação à idade, demonstram compatibilidade com a expectativa de vida já esperada a partir do diagnóstico, em que os pacientes tiveram uma média de 3,37 anos de evolução da doença.

Não há relatos na literatura a respeito da quantidade média de familiares acometidos em relação à pacientes que apresentam a forma da ELA Familiar, no presente estudo o valor encontrado foi de 2,50 familiares acometidos. A literatura atual, em sua quase totalidade, investiga assuntos acerca de modelos, mapeamentos, variantes e descobertas genéticas, como retratado na revisão sistemática e meta-análise de Zou et al. (2017), que incluíram 111 estudos<sup>15</sup>.

Nesse estudo, a maioria dos indivíduos eram homens (63,8%). Em contrapartida, no estudo de Ingre et al. (2015) que nos países Suécia, Finlândia, Noruega, França e Estados Unidos foi sugerido que a proporção seria de um homem para cada duas mulheres<sup>16</sup>, porém no estudo de Edge et al. (2019) que avaliou indivíduos do Reino Unido a porcentagem de homens foi de 61,3%<sup>17</sup>, demonstrando que os dados ainda são controversos na literatura e precisam ser estudados, visto que o comportamento da doença em relação ao sexo se dá de forma diferente entre países.

Foi observado que 84,8% dos participantes apresentaram a forma Esporádica da ELA, o que foi observado por Castro-Costa (1999) e por Werneck (2007) que observaram, ambos na amostra de seus estudos 97% dos casos de ELA em sua forma esporádica<sup>18-19</sup>. Apesar do presente estudo apresentar um valor inferior aos anteriormente citados, a porcentagem encontrada ainda é maior se comparada com a outra forma de ELA: a Familiar, como descrito por Byrne et al. (2011), em uma revisão sistemática e meta-análise, que descreve a taxa da forma Familiar da ELA em países europeus de 5,1%<sup>20</sup>. No presente estudo, foi observado um valor de 15,2% para este tipo de ELA.

Há poucos dados na literatura que descrevem o tempo total de ventilação não invasiva a qual os pacientes são submetidos desde a necessidade de uso até o óbito. No presente estudo, a média do tempo total de ventilação não invasiva encontrada foi de 18,40 meses. O uso da ventilação não invasiva pode determinar, de acordo com

um ensaio clínico realizado por Bourke et al (2006), uma melhor sobrevida e qualidade de vida em pacientes que não possuem sintomas bulbares ou possuem comprometimento moderado<sup>21</sup>, reforçado pelos achados mais atuais de Sancho et al (2018), Hirose et al (2018) e Berlowitz (2015) que descreveram melhora da sobrevida de 5 meses para pacientes com comprometimento bulbar moderado a grave ou sem comprometimento<sup>22</sup>, 11 meses para pacientes com ou sem envolvimento bulbar<sup>23</sup> e 13 meses para pacientes com ELA bulbar<sup>24</sup>, respectivamente.

Segundo Rufino et al. (2017) os valores de referência para pacientes saudáveis de capacidade vital forçada, deve ser considerado 4,16 litros para homens e 2,95 para mulheres<sup>25</sup>, e os resultados encontrados na amostra do presente estudo obteve-se uma média de ambos os sexos o valor de 2,14 litros. Como já dito, os valores da amostra são inferiores em relação aos apresentados pela população saudável. Vale ressaltar que as medidas de CVF na posição vertical estão associadas com a sobrevida e progressão da doença (Mousavi, et al. 2014; Czaplinski, Yen e Appel, 2006)<sup>26-27</sup>.

No volume expiratório forçado no primeiro minuto, a amostra apresentou valores de 1,92 litros que também são inferiores ao encontrado por Rufino et al. (2017) em sua amostra, que determinaram para pacientes saudáveis uma média normal para homens de 3,43 litros e para mulheres de 2,46 litros<sup>25</sup>.

No presente estudo foi encontrada uma média da razão VEF<sub>1</sub>/CVF de 0,84. De acordo com Pereira (2002), quando a CV e a CVF são reduzidas na presença de relação VEF<sub>1</sub>/CVF normais ou elevados, pode-se inferir que o distúrbio é restritivo<sup>10</sup>, o que corrobora com Pruitt (2008), que descreve a doença pulmonar na ELA como restritivo<sup>28</sup>.

Segundo Bach (2017), o pico de fluxo de tosse mínimo necessário, para pacientes que apresentam distrofias neuromusculares, é de aproximadamente 160 L/min<sup>29</sup> e valores abaixo de 270 L/min (Bach, 2002) determinam maior risco de insuficiência respiratória, pela incapacidade de tossir efetivamente<sup>30</sup>. No presente estudo,

a média do pico de fluxo de tosse dos pacientes foi de 188,52 L/min.

Como já mencionado, a tosse é considerada por Bach (2002) ineficaz quando apresenta um pico de fluxo de tosse < 270 L/min<sup>30</sup>. No presente estudo, a porcentagem de pacientes que apresentavam tosse ineficaz foi de 81,5%. Segundo Orsini et al. (2015), a tosse ineficaz e a ventilação prejudicada são os principais mecanismos de retenção de secreção nas vias aéreas o que pode provocar o aparecimento de infecções respiratórias<sup>31</sup>. Além disso, de acordo com Sancho et al. (2017) a perda progressiva da capacidade de expulsar secreções pulmonares, quando há presença de infecção, é uma das principais causas de insuficiência respiratória aguda e hospitalização dos pacientes com ELA<sup>32</sup>. Fatos que corroboram para que os profissionais da saúde promovam a avaliação e o manejo correto da tosse, a fim de promover maior sobrevida com melhor qualidade de vida destes pacientes.

Os valores obtidos, também mostraram a importante presença de sinais de hipoventilação alveolar que foi encontrada nos registros em 90,3% dos casos, nos quais sono irregular e/ou pesadelos apareceram em 55% e dispneia em 63,2% dos participantes. Segundo Benditt (2019), sintomas de hipoventilação alveolar são comuns nesses pacientes e ocorrem devido à diminuição progressiva da força dos músculos respiratórios<sup>33</sup>. Além disso, a possível diminuição dos volumes pulmonares causada pela diminuição da força muscular pode causar redução da saturação e contribuir para os sinais de sono irregular e /ou pesadelos e também sintomas de dispneia. Porém a literatura é escassa quando se trata de estatísticas descritivas em relação a sinais e sintomas de hipoventilação alveolar em pacientes portadores de ELA.

De acordo com Kraft et al. (2010), a respeito do comprometimento bulbar, os pacientes podem apresentar como consequências aspiração, atelectasia, pneumonia, desnutrição podendo chegar até a caquexia. Além da perda da independência sobre suas decisões e redução da qualidade de vida, devido aos problemas de comunicação e sialorréia<sup>34</sup>. Tais informações são alarmantes, uma vez



que o valor encontrado neste estudo para pacientes sem comprometimento é de apenas 19,4%. Apesar da grande maioria dos pacientes possuir comprometimento leve, há uma porcentagem considerável para os de grau moderado a grave.

Segundo Kühnlein et al. (2008), quase todos os pacientes irão apresentar sintomas bulbares nos estágios mais avançados da doença<sup>35</sup>, entretanto, até o presente momento, não há uma indicação na literatura de qual sintoma -disartria, disfagia ou sialorréia- é mais evidente em cada grau de comprometimento. Assim, há a necessidade, de acordo com Strand et al. (1996), de os profissionais de saúde fornecerem educação em saúde e intervenção em relação aos sintomas, em diferentes momentos, no decorrer da progressão doença<sup>36</sup>.

### ***Limitações do estudo***

O estudo compreende uma das limitações relacionada com o tipo de estudo, pois não permite determinar causalidade entre as variáveis. Todavia, visto que as características da condição de saúde apresentam alta mortalidade, outros tipos de estudos que necessitariam de um seguimento maior se tornam inviáveis.

Devido à ausência de dados de altura média dos pacientes, não se pôde calcular a porcentagem do predito da capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro minuto.

Além disso, os prontuários dos pacientes pertencem a apenas um centro de saúde, o que reduz a capacidade de generalização dos resultados. Contudo, trata-se de um dos maiores centros de tratamento e acompanhamento de ELA, além de ser referência em doenças relacionadas a distrofias musculares.

### **Conclusão**

Os dados de idade e idade de diagnóstico da amostra deste estudo são compatíveis com outras literaturas brasileiras, bem como o tempo de evolução de doença. Em relação a sexo, os dados encontrados são diferentes de alguns países da Europa e Estados Unidos,

porém foram similares a dados encontrados no Reino Unido.

Dados descritos neste estudo sobre quantidade de pacientes acometidos, quantidade de maços/ano e tempo de ventilação não invasiva são escassos em outras literaturas, porém visto na discussão a importância de fazer o levantamento desses dados.

Dados de capacidade vital de forma absoluta se mostraram inconclusivos devido à falta de literatura atual. Capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro minuto mostraram diminuídos assim como mostra a literatura atual. O VEF<sub>1</sub>/CVF mostrou que a doença condiz com características restritivas. E o pico de fluxo de tosse apresentou resultados relativamente normais. A tosse ineficaz se fez presente em grande maioria dos pacientes o que é característica importante dado o curso clínico da doença.

Sinais e sintomas de hipoventilação foram encontrados de forma muito frequente nos pacientes, e tanto sono irregular e ou pesadelos quanto a dispneias devem ser considerados importantes na avaliação clínica do paciente.

A minoria dos pacientes não apresenta comprometimento bulbar, a grande maioria apresenta comprometimento leve seguido de grave e moderado respectivamente.

O estudo se faz importante devido à escassez de dados na literatura e pode junto a futuros estudos contribuir para uma prática clínica mais direcionada, com elaboração de condutas individualizadas, sem esquecer das características mais importantes desses pacientes. De forma geral, as variáveis que este estudo traz são difíceis de serem encontradas na literatura, por isso são necessários mais estudos para melhor esclarecimento sobre essa condição.

### **Declaração de conflito de interesses**

Os autores afirmam que não se encontram em conflito de interesses.

## Referências

1. KIERNAN, M. C., VUCIC, S., CHEAH, B. C., TURNER, M. R., EISEN, A., HARDIMAN, O., BURREL, J. R., ZOING, M. C. Amyotrophic lateral sclerosis. **The lancet**, v. 377, p. 942-955, 2011.
2. FACTOR-LITVAK, P., AL-CHALABI, A., ASCHERIO, A., BRADLEY, W., CHIO, A., GARRUTO, R., HARDIMAN, O., KAMEL, F., KASARSKIS, E., MCKEE, A., NAKANO, I., NELSON, L. M., EISEN, A. Current pathways for epidemiological research in amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 14, p. 33-43, 2013.
3. VAN ES, M. A., HARDIMAN, O., CHIO, A., AL-CHALABI, A., PASTERKAMP, R. J., VELDINK, J. H., VAN DEN BERG, L. H. Amyotrophic lateral sclerosis. **The lancet**, v. 390, p. 2084–2098, 2017.
4. CALVO, A., VASTA, R., MOGLIA, C., MATTEONI, E., CANOSA, A., MATTEI, A., LA MANCUSA, C., FOCARACCIO, L., MAZZINI, L., CHIÒ, A., D'OVIDIO, F., MANERA, U. Prognostic role of slow vital capacity in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neurology**, v.2, p. 1-7, 2020.
5. COCO, D. L., MARCHESE, S., CORRAO, S., PESCO, M. C., LA BELLA, V., PICCOLI, F., COCO, A. L. Development of chronic hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis patients. **Respiratory medicine**, v. 100, p. 1028-1036, 2006.
6. CALVO, A. C., MANZANO, R., MENDONÇA, D. M., MUÑOZ, M. J., ZARAGOZA, P., OSTA, R. Amyotrophic lateral sclerosis: a focus on disease progression. **BioMed research international**, v. 2014, p. 1-12, 2014.
7. JACOBS, L. D., WENDE, K. E., BROWNSCHIEDLE, C. M., APATOFF, B., COYLE, P. K., GOODMAN, A., GOTTESMAN, M. H., GRANGER, C. V., GREENBERG, S. J., HERBERT, J., KRUPP, L., LAVA, N. S., MIHAI, C., MILLER, A. E., PEREL, A., SMITH, C. R., SNYDER, D. H., THE NEW YORK STATE MULTIPLE SCLEROSIS CONSORTIUM. A profile of multiple sclerosis: the New York state multiple sclerosis consortium. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 5, p. 369-376, 1999.
8. GUEDES, K., PEREIRA, C., PAVAN, K., VALÉRIO, B. C. Cross-cultural adaptation and validation of ALS Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 68, p. 44-47, 2010.
9. LEE, M., McCAMBRIDGE, A. Clinimetrics: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised (ALSFERS-R). **Journal of Physiotherapy**, v. 64, p. 269-270, 2018.
10. PEREIRA, C. A. C. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, p. 1-82, 2002.
11. TILANUS, T.B.M., GROOTHUIS, J.T., TENBROEK-PASTOOR, J.M.C., FEUTH, T.B., HEIJDR, Y.F., SLENDERS, J.P.L., DOORDUIN, J., VAN ENGELEN, B.G., KAMPELMACHER, M.J., RAAPHORST, J. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. **Respiratory research**, v. 18, p. 1-10, 2017.
12. PRADO, L.G.R., BICALHO, I.C.S., VIDIGAL-LOPES, M. FERREIRA, C.J.A., BARBOSA, L.S.M., GOMEZ, R.S., SOUZA, L.C. DE, TEIXEIRA, A.L. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener**, v. 17, p. 282–288, 2016.
13. MOURA, M.C., NOVAES, M.R., EDUARDO, E.J., ZAGO, Y.S., FREITAS, R. DEL N., CASULARI, L.A. Prognostic factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A population-based study. **PLoS One**, v.10, n.10, p.1-11, 2015.
14. LONGINETTI, E., FANG, F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. **Current opinion in neurology**, v. 32, p. 771, 2019.



15. ZOU, Z. Y., ZHOU, Z. R., CHE, C. H., LIU, C. Y., HE, R. L., HUANG, H. P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 88, p. 540–549, 2017.
16. INGRE, C., ROOS, P. M., PIEHL, F., KAMEL, F., FANG, F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. **Clinical epidemiology**, v. 7, p. 181, 2015.
17. EDGE, R., MILLS, R., TENNANT, A., DIGGLE, P. J., YOUNG, C. A., TONIC STUDY GROUP. Do pain, anxiety and depression influence quality of life for people with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease? A national study reconciling previous conflicting literature. **Journal of neurology**, v.267, p. 607-615, 2019.
18. CASTRO-COSTA, C. M., ORIÁ, R. B., MACHADO-FILHO, J. A., FRANCO, M. T., DINIZ, D. L., GIFFONI, S. D., SANTOS, T. J. T., CUNHA, F. M. B., BRUIN, V. S., TEIXEIRA, C. A. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (Northeastern Brazil). **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 57, p. 761-774, 1999.
19. WERNECK, L. C., BEZERRA, R., SILVEIRA NETO, O. D., SCOLA, R. H. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 65, p. 189-195, 2007.
20. BYRNE, S., WALSH, C., LYNCH, C., BEDE, P., ELAMIN, M., KENNA, K., MCLAUGHLIN, R., HARDIMAN, O. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, p. 623-627, 2011.
21. BOURKE, S. C., TOMLINSON, M., WILLIAMS, T. L., BULLOCK, R. E., SHAW, P. J., GIBSON, G. J. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 5, p. 140-147, 2006.
22. SANCHO, J., MARTÍNEZ, D., BURES, E., DÍAZ, J. L., PONZ, A., SERVERA, E. Bulbar impairment score and survival of stable amyotrophic lateral sclerosis patients after noninvasive ventilation initiation. **ERJ open research**, v. 4, p. 1-10, 2018.
23. HIROSE, T., KIMURA, F., TANI, H., OTA, S., TSUKAHARA, A., SANO, E., SHIGEKIYO, T., NAKAMURA, Y., KAKIUCHI, K., MOTOKI, M., UNODA, K., ISHIDA, S., NAKAJIMA, H., ARAWAKA, S. Clinical characteristics of long-term survival with noninvasive ventilation and factors affecting the transition to invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. **Muscle & nerve**, v. 58, p. 770-776, 2018.
24. BERLOWITZ, D. J., HOWARD, M. E., FIORE, J. F., VANDER HOORN, S., O'DONOGHUE, F. J., WESTLAKE, J., SMITH, A., BEER, F., MATHERS, S., TALMAN, P. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 87, p. 280-286, 2016.
25. RUFINO, R., COSTA, C. H., LOPES, A. J., MAIWORM, A. I., MAYNARD, K., SILVA, L. M. R. A., Dias, R. M. Spirometry reference values in the Brazilian population. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, v. 50, p. 1-9, 2017.
26. MOUSAVI, S. A. J., ZAMANI, B., SHAHMIRI, S. S., ROHANI, M., SHAHIDI, G. A., MOSTAFAPOUR, E., HEMASIAN, H., RAJI, H. Pulmonary function tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the association between these tests and survival. **Iranian journal of neurology**, v. 13, p. 131, 2014.
27. CZAPLINSKI, A., YEN, A. A., APPEL, S. H. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 77, p. 390-392, 2006.

28. PRUITT, B. Loosening the bonds of restrictive lung disease. **Nursing**, v. 38, p. 34-39, 2008.
29. BACH, J. R. Noninvasive respiratory management of patients with neuromuscular Disease. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 41, p. 519-538, 2017.
30. BACH, J. R. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory aids. **Chest**, v. 122, p. 92-98, 2002.
31. ORSINI, M., LOPES, A. J., MENEZES, S. L. S. D., OLIVEIRA, A. B., FREITAS, M. R. G. D., NASCIMENTO, O. J. M. D., GUIMARÃES, F. S. Current issues in the respiratory care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, p. 873-876, 2015.
32. SANCHO, J., SERVERA, E., BAÑULS, P., MARÍN, J. Effectiveness of assisted and unassisted cough capacity in amyotrophic lateral sclerosis patients. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 18, p. 498-504, 2017.
33. BENDITT, J O. Respiratory care of patients with neuromuscular disease. **Respiratory care**, v. 64, p. 679-688, 2019.
34. KRAFT, P., BECK, M., GRIMM, A., WESSIG, C., REINERS, K., TOYKA, K. V. Symptomatische Therapie bulbärer Symptome. **Nervenarzt**, v. 81, p. 1218-1225, 2010.
35. KÜHNLEIN, P., GDYNIA, H. J., SPERFELD, A. D., LINDNER-PFLEGHAR, B., LUDOLPH, A. C., PROSIEGEL, M., RIECKER, A. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. **Nature clinical practice Neurology**, v. 4, p. 366-374, 2008.
36. STRAND, E. A., MILLER, R. M., YORKSTON, K. M., HILLEL, A. D. Management of oral-pharyngeal dysphagia symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. **Dysphagia**, v. 11, p. 129-139, 1996.