



USO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COMO PREDITOR DE SOBREVIDA NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Palavras-chave: sobrevida, ressonância magnética, esclerose lateral amiotrófica

Marina Küster de Freitas, Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Prof. Dr. Marcondes Cavalcante França Junior, Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, a qual se caracteriza por fraqueza e atrofia muscular em decorrência do acometimento de primeiro e segundo neurônio motor. Acrescenta-se ainda que a ELA evolui de modo progressivo, cumulativo e fatal, findando em insuficiência respiratória inexoravelmente.¹ Apesar da definição comum, é uma afecção heterogênea no que se refere a apresentação clínica, progressão e sobrevida, sendo esta em média de 3 a 5 anos a partir do início dos sintomas.² Sob essa lógica, o uso da ressonância magnética (RM) justifica-se pela degeneração traduzida em atrofia de todo o sistema nervoso, inclusive da medula, plausível de avaliação por esse exame, o que permite diagnósticos mais acurados, monitorização e seguimentos dos pacientes.³ Além disso, pesquisas recentes demonstram que o tempo de sobrevida nesses pacientes está relacionado com a extensão espacial da degeneração de substância branca e cinzenta encefálica.⁴ Diante disso, este projeto almejou avaliar o uso da RM da medula cervical como preditor de sobrevida na ELA a fim de fomentar o desenvolvimento e a validação de potenciais biomarcadores.

OBJETIVO DA PESQUISA

Avaliar o uso da ressonância magnética da medula cervical, visando as alterações de área e excentricidade medular, como preditor de sobrevida nos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica atendidos pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

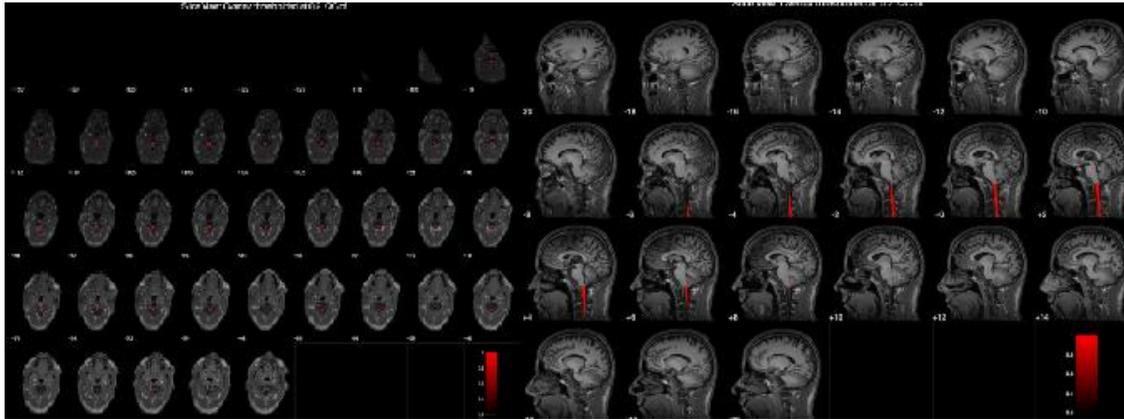
METODOLOGIA DA PESQUISA

Seleção dos pacientes: Foram selecionados 72 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com ELA e em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares com pelo menos uma imagem de ressonância magnética. Excluíram-se os pacientes com outras condições neurológicas não relacionadas concomitantes.

Tempo de sobrevida: O cálculo do tempo de sobrevida foi realizado a partir de informações clínicas de prontuários ou adquiridas por contato telefônico, correspondendo ao tempo, em dias, entre a aquisição da imagem de ressonância magnética e a data do óbito. Cerca de 100 pacientes ou seus familiares foram contatados por telefone devido ao maior espaçamento entre as consultas diante da pandemia pelo COVID-19 ou óbito do paciente em outro serviço de saúde.

Aquisição das imagens: Foram adquiridas 270 imagens, obtidas anteriormente para o projeto “Estudo longitudinal clínico e de neuroimagem em pacientes e indivíduos sob risco de doenças heredo degenerativas tardias”, aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP. Todas as imagens foram realizadas por meio do equipamento de 3T Achieva-Intera PHILIPS sob o mesmo protocolo de obtenção.

Análise das imagens: Foi utilizado o *software* Spinal Cord Toolbox (SCT) para obtenção dos parâmetros de área de secção transversa e a excentricidade medular (figuras 1, 2 e 3).



Figuras 1 e 2, respectivamente, à esquerda e à direita, demonstram o uso do *software* SCT no processo de segmentação para análise da imagem. Figura 1 representa a segmentação axial, enquanto a figura 2 representa a segmentação sagital da medula cervical.

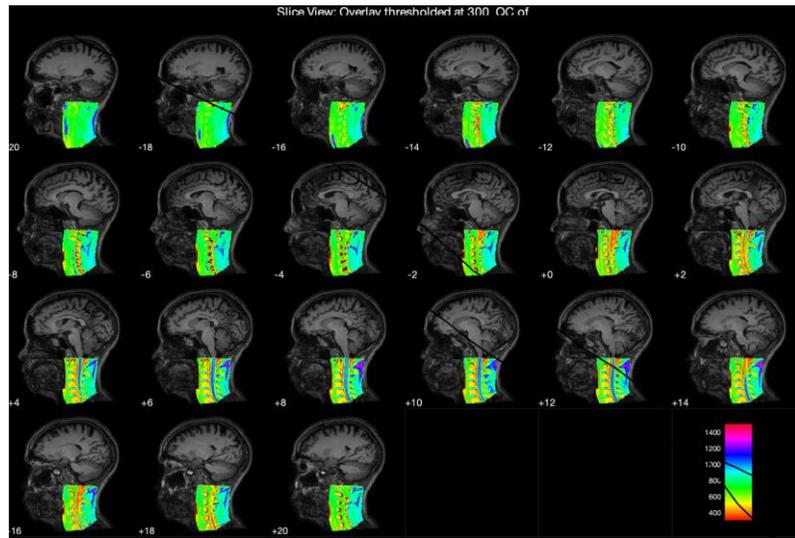


Figura 3 demonstra o *software* SCT no processo de quantificação da área e da excentricidade medular, após marcação manual adequada dos níveis das vértebras C2 e C3.

Análise estatística: Após a descrição estatística dos dados clínicos e de imagem, duas análises foram realizadas. Na primeira, comparou-se as médias da área e da excentricidade da medula cervical em pacientes com sobrevida curta, definida neste estudo como inferior a 5 anos, e longa, considerada como superior a 5 anos. Em seguida, correlacionou-se as médias da área e excentricidade medular com o tempo de sobrevida, em dias. Foram empregados o teste t de Student e a curva de sobrevida de Kaplan-Meier para as análises, respectivamente. O software SYSTAT v13.0 foi utilizado e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

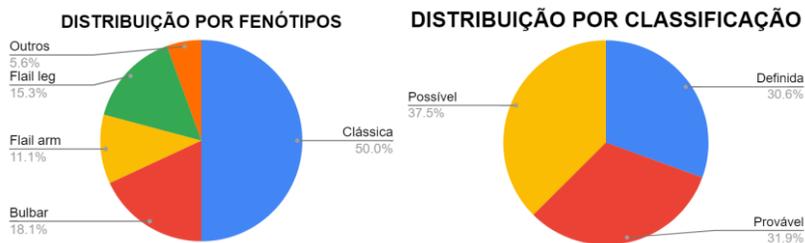
RESULTADOS

A tabela 1 e os gráficos 1 e 2, a seguir, apresentam a descrição estatística da casuística do projeto. Observa-se que a distribuição das características de sexo, idade na RM e fenotípicas da ELA foram bem equilibradas na amostra.

Tabela 1: Perfil clínico e parâmetros da ressonância magnética dos pacientes incluídos no estudo.

VARIÁVEL	VALORES
Idade na ressonância (média±DP, anos)	56,3±11,4
Área (média±DP)	61,4±8,3
Excentricidade (média±DP)	0,7±0,1
Tempo entre ressonância e data atual ou óbito (média±DP,dias)	1047,4±871,5
Sexo (F/M)	28/44
Relação vivos e falecidos (V/F)	34/38
Relação entre pacientes com evolução curta, inferior a 5 anos, ou longa, superior a 5 anos (C/L)	37/35
Relação ELA esporádica ou familiar (E/F)	62/10

Gráficos 1 (esquerda) e 2 (direita): Distribuição da casuística por fenótipos e classificação da ELA, segundo os critérios de El Escorial.

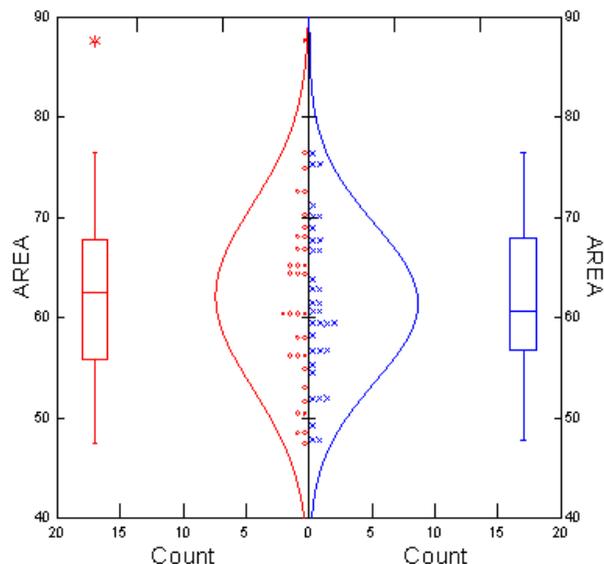


No que se refere a análise de comparação das médias da área e da excentricidade medular entre os grupos de evolução curta da doença, inferior a 5 anos, e longa, superior a 5 anos, não houve resultados estatisticamente significativos.

Tabela 2: Resultado da comparação das médias da área e excentricidade entre os pacientes com sobrevida curta e longa.

Variável	Diferença da média	Valor t	Valor-p
Área	0,697	0,337	0,737
Excentricidade	-0,009	-0,619	0,538

No gráfico 3 adiante, pode ser observado a distribuição normal da área para essa população e a semelhança desse parâmetro entre os grupos de evolução curta (vermelho) e longa (azul).



No que tange a análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier, a população do estudo foi dividida em três grupos de acordo com os valores de área e excentricidade apresentados. No primeiro grupo, estão os sujeitos com os valores do parâmetro superiores a média mais um desvio-padrão. No segundo grupo, encontram-se os sujeitos com os valores inferiores a média menos um desvio-padrão e no terceiro grupo, por fim, estão os pacientes com os valores de área ou excentricidade intermediários.

Após essa estratificação, foram obtidas curvas de sobrevida para cada grupo em questão. Contudo, não foram observadas diferenças significativas (valor $p > 0,005$), sendo possível observar sobreposição entre as curvas (gráficos 4 e 5).

Gráfico 4: Curva de sobrevida para cada grupo de acordo com as médias da área.

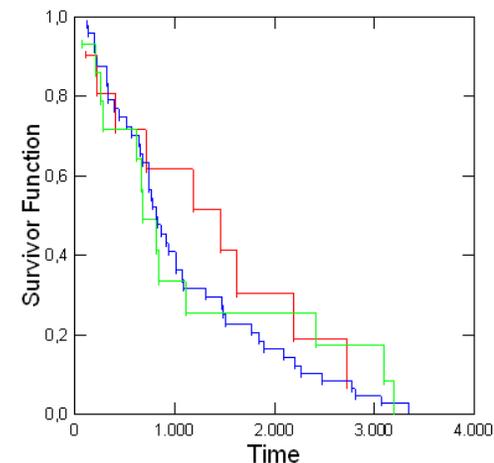
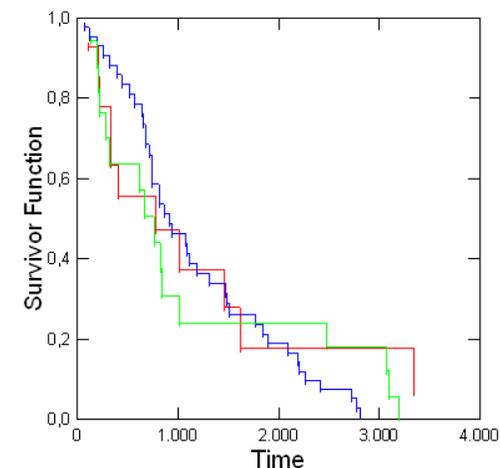


Gráfico 5: Curva de sobrevida para cada grupo de acordo com as médias da excentricidade.



Nos gráficos 4 e 5, as curvas azul, verde e vermelho correspondem, respectivamente, aos grupos de valores intermediários, inferiores a média menos um desvio-padrão e superiores a média mais um desvio-padrão.

DISCUSSÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma afecção amplamente heterogênea cuja apresentação clínica, progressão e sobrevida variam de modo bastante significativo. Assim, a média da sobrevida é de 3 a 5 anos, mas existem indivíduos cuja sobrevida é superior a 10 anos.^{2,5} Sob essa lógica, este projeto de iniciação científica almejou avaliar o uso da ressonância magnética como um potencial preditor de sobrevida nos pacientes com ELA.

Neste estudo não foi encontrada relação da área e da excentricidade medular com o tempo de sobrevida. Desse modo, supõe-se que seja necessário distinguir a análise no que diz respeito aos fenótipos existentes da doença e, para tanto, seria viável aumentar o número amostral. Assim, há interesse do grupo envolvido no desenvolvimento deste projeto em separar a população por apresentação clínica da doença, como realizar análises em pacientes com ELA clássica exclusivamente, por exemplo.

Outro ponto importante, consiste na extensão da análise para avaliação do volume de segmentos do sistema nervoso, como a própria medula cervical, o tronco cerebral e o giro pré-central. O objetivo de um estudo volumétrico seria minimizar as dificuldades técnicas e a carência de ferramentas sensíveis a mensurações finas da área de secção transversa da medula.

Acrescenta-se a discussão, o artigo “Spinal cord multi-parametric magnetic resonance imaging for survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis”⁵ que também avaliou o uso da ressonância como preditor de sobrevida e encontrou associação positiva. Tal estudo avaliou 49 pacientes, longitudinalmente, e, diferente do presente projeto, contava apenas com casos de ELA provável e definida, excluindo-se os classificados como possíveis, e considerou a mortalidade como o óbito em si e a realização de traqueostomia.

A partir do que foi discutido, pode-se concluir que o presente estudo não encontrou relação significativa entre a área e a excentricidade da medula cervical com o tempo de sobrevida. No entanto, a perspectiva do grupo é continuar o projeto com a avaliação de sobrevida em pacientes com ELA no Brasil.

CONCLUSÃO

Não foi encontrada correlação significativa da área de secção transversa e da excentricidade da medula cervical com o tempo de sobrevida na amostra. Nova avaliação é viável com o aumento do número amostral, segregação dos grupos por fenótipos e correlação com o volume de segmentos do sistema nervoso central.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao apoio incondicional da minha família e amigos, em especial, ao prof. dr. Marcondes, dra. Melina Pazian, dr. Thiago Rezende e Carlos Eduardo Millani.

BIBLIOGRAFIA

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica**. Portaria nº 1151, Brasília, Nov. 2015. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/13/Portaria-SAS-MS---1151--de-11-de-novembro-de-2015.pdf>. Acesso em: 10 Ago. 2021.
2. DIETRICH-NETO, Flávia et al. **Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 58, n. 3A, p. 607-615, Set. 2000.
3. SCHUSTER, C.; HARDIMAN, O.; BEDE, P. **Survival prediction in Amyotrophic lateral sclerosis based on MRI measures and clinical characteristics**. BMC Neurology, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017.
4. ISHAQUE, A. et al. **Evaluating the cerebral correlates of survival in amyotrophic lateral sclerosis**. Annals of Clinical and Translational Neurology, v. 5, n. 11, p. 1350–1361, 2018.
5. QUERIN, G. et al. **Spinal cord multi-parametric magnetic resonance imaging for survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis**. European Journal of Neurology, v. 24, n. 8, p. 1040–1046, 2017.