



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARIA RITO FERREIRA

***Avaliação Neurovisual na Esclerose Lateral Amiotrófica***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR JOÃO MANUEL DA FONSECA GOMES DE LEMOS

DR.ª ANABELA PEIXINHO VALENTE DE MATOS

MARÇO/2023



# **Avaliação Neurovisual na Esclerose Lateral Amiotrófica**

Ana Maria Rito Ferreira<sup>1</sup>;  
Anabela Peixinho Valente de Matos<sup>2</sup>;  
João Manuel da Fonseca Gomes de Lemos<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

<sup>3</sup> Professor Auxiliar da Unidade Curricular de Neurociências e Saúde Mental - Neurologia do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar de Neurologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

## **Endereços de correspondência:**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Pólo III – Pólo das Ciências da Saúde  
Azinhaga de Santa Comba, Celas, Coimbra  
3000-548 Coimbra

anamrferreir@gmail.com  
anabelapmatos@gmail.com  
merrin72@hotmail.com



*Para a minha mãe,  
que sempre foi  
e sempre me ensinou a querer ser maior do que eu própria;  
que inspirou este trabalho e nunca o lerá.*

# Conteúdo

<b>Resumo</b> .....	1
<b><i>Abstract</i></b> .....	3
<b>Introdução</b> .....	6
<b>Materiais e Métodos</b> .....	8
<b>Discussão</b> .....	15
<b>Conclusão</b> .....	18
<b>Agradecimentos</b> .....	19
<b>Referências</b> .....	20
<b>Anexos</b> .....	23

## Resumo

**Introdução:** A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa crónica e progressiva, cuja clínica motora típica resulta da neurodegeneração axonal e de alterações microvasculares do primeiro e do segundo neurónios motores. A Tomografia de Coerência Óptica (OCT), como método imagiológico não invasivo e reproduzível, permite o estudo estrutural e microvascular da retina. Com base nas semelhanças embriológicas, histológicas, bioquímicas e microvasculares da retina e do nervo óptico com o córtex cerebral, a presença de alterações detetadas pela OCT pode salientar a existência subclínica e o papel da disfunção neurovisual aferente como um possível biomarcador funcional e cognitivo na ELA.

**Materiais e Métodos:** O estudo observacional transversal apresentado foi realizado no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e incluiu 9 doentes (18 olhos) e 8 controlos (16 olhos) emparelhados apenas para a idade. Todos os participantes foram submetidos a um exame neuro-oftalmológico e os dados clínicos e demográficos foram obtidos durante a entrevista clínica ou com recurso ao processo clínico individual. A OCT foi realizada em ambos os olhos de todos os participantes, tendo sido obtidos dados relativos à espessura das diferentes camadas da retina, à perfusão sanguínea e densidade vascular maculares e à perfusão e índice de fluxo sanguíneo do nervo óptico. Para avaliação funcional e cognitiva dos doentes, foram aplicadas as escalas *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised* (ALSFRS-R) e *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), respetivamente. A escala *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) foi aplicada a todos os doentes para exclusão de sintomatologia depressiva associada que pudesse influenciar negativamente as pontuações das outras escalas. Para a análise estatística descritiva e inferencial foram realizados testes não-paramétricos. Um valor de  $p$  inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** A espessura da camada de fibras nervosas retinianas peripapilares (RNFL) nos quadrantes superior e inferior no grupo de doentes foi significativamente menor do que a do grupo de controlo ( $p=0,019$  e  $0,008$ , respetivamente), assim como o seu valor médio ( $p=0,020$ ). A perfusão sanguínea macular central apresentou um aumento significativo no grupo de doentes, em comparação com o de controlo ( $p=0,030$ ). Por outro lado, a perfusão sanguínea macular externa nos quadrantes inferior e temporal dos doentes foi significativamente menor do que nos controlos ( $p=0,025$  e  $0,046$ , respetivamente). A densidade vascular macular dos doentes nos quadrantes externos superior, inferior e temporal foi, também, significativamente menor quando comparada à do grupo de controlo ( $p=0,012$ ,  $0,011$  e  $0,007$ , respetivamente), condicionando um menor valor médio ( $p=0,026$ ). A perfusão sanguínea da papila do nervo óptico no quadrante superior mostrou-se diminuída no grupo de doentes, comparativamente aos controlos ( $p=0,044$ ). Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre os parâmetros obtidos pela OCT, quando comparados com a duração da doença em meses e a pontuação total e de cada item das escalas ALSFRS-R e MoCA.

**Discussão:** A diminuição da espessura da RNFL presente nos doentes com ELA pode dever-se a processos degenerativos anterógrados ou ocorrer por degenerescência Walleriana. A diminuição da perfusão sanguínea e densidade vascular maculares e da perfusão sanguínea do nervo óptico podem

estar na dependência dos diferentes mecanismos fisiopatológicos que ocorrem a nível da vasculatura dos músculos, da pele e do córtex cerebral dos doentes com ELA, mas também podem surgir como reflexo e consequência da neurodegeneração axonal característica das diferentes doenças neurodegenerativas.

**Conclusão:** A diminuição da espessura da RNFL e as alterações microvasculares retinianas evidenciadas no presente estudo, detetadas pela técnica de OCT, apresentam-se como possíveis marcadores promissores não-invasivos e reproduzíveis, com sensibilidade para a deteção da neurodegeneração e neuroinflamação características da ELA. Estudos futuros com uma maior amostra de participantes e com uma avaliação longitudinal seriada poderão melhor evidenciar o papel da OCT como um possível biomarcador de gravidade, progressão e disfunção cognitiva desta doença.

**Palavras-chave:** Esclerose Lateral Amiotrófica, Tomografia de Coerência Óptica, Neurodegeneração, Neuroinflamação, Função motora, Função cognitiva.



## **Abstract**

**Introduction:** *Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a chronic and progressive neurodegenerative disease, whose typical motor presentation results from axonal neurodegeneration and microvascular alterations of the first and second motor neurons. Optical Coherence Tomography (OCT), as a non-invasive and reproducible imaging method, allows the structural and microvascular study of the retina. Based on the embryological, histological, biochemical and microvascular similarities between the retina and optic nerve with the cerebral cortex, the changes detected by OCT may highlight the subclinical presence and role of afferent neurovisual dysfunction as a possible functional and cognitive biomarker in ALS.*

**Materials and Methods:** *The cross-sectional observational study was carried out at the Neurology Department of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra and included 9 patients (18 eyes) and 8 age-matched healthy controls (16 eyes). All participants underwent a neuro-ophthalmological examination and clinical and demographic data were obtained during the clinical interview or using the individual clinical file. OCT was performed in both eyes of all participants and data regarding the thickness of the different retinal layers, macular perfusion and vessel density and optic nerve perfusion and flow index were obtained. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scales were applied for functional and cognitive assessment of patients, respectively. The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) scale was applied to all patients to exclude associated depressive symptoms that could negatively impact the scores of the other scales. Non-parametric tests were used for descriptive and inferential statistical analysis. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.*

**Results:** *The thickness of the peripapillary retinal nerve fibre layer (RNFL) in the superior and inferior quadrants in the patient group was significantly thinner than in the control group ( $p=0.019$  and  $0.008$ , respectively), as was its average value ( $p=0.020$ ). Central macular perfusion showed a significant increase in the patient group when compared to the control group ( $p=0.030$ ). On the other hand, outer macular perfusion in the inferior and temporal quadrants of patients was significantly lower than in controls ( $p=0.025$  and  $0.046$ , respectively). Patients' macular vessel density in the superior, inferior and temporal outer quadrants was also significantly decreased when compared to the control group ( $p=0.012$ ,  $0.011$  and  $0.007$ , respectively), leading to a lower average value ( $p=0.026$ ). Perfusion of the optic nerve head in the superior quadrant was reduced in the patient group compared to controls ( $p=0.044$ ). No statistically significant correlations were found between OCT parameters, when compared with disease duration in months and the total and individual item score of the ALSFRS-R and MoCA scales.*

**Discussion:** *The decreased RNFL thickness present in ALS patients may be due to anterograde degenerative processes or occur due to Wallerian degeneration. The decrease in macular perfusion and vessel density and optic nerve perfusion may depend on different pathophysiological mechanisms occurring in the vasculature of muscles, skin and cerebral cortex of ALS patients, but may also arise as a*

*reflection and consequence of the axonal neurodegeneration characteristic of different neurodegenerative diseases.*

**Conclusion:** *The decreased RNFL thickness and the retinal microvascular changes detected by OCT in this study may be promising non-invasive and reproducible markers, with sensitivity to detect the neurodegeneration and neuroinflammation common in ALS. Further longitudinal studies with a larger participant sample may better highlight the role of OCT as a possible biomarker of severity, progression and cognitive dysfunction of this disease.*

**Keywords:** *Amyotrophic Lateral Sclerosis, Optical Coherence Tomography, Neurodegeneration, Neuroinflammation, Motor function, Cognitive function.*

**Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas:**

ALSFRS-R – *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised*

BDI-II – *Beck Depression Inventory-II*

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DFT – Demência Frontotemporal

ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GCL – Camada de células ganglionares maculares

MoCA – *Montreal Cognitive Assessment*

OCT – Tomografia de Coerência Óptica

RNFL – Camada de fibras nervosas retinianas peripapilares

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

## Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa crónica e inexoravelmente progressiva, caracterizada pela afeção do primeiro e do segundo neurónios motores do córtex motor primário, do tronco cerebral e da medula espinhal.<sup>1</sup> Esta patologia condiciona fraqueza muscular progressiva dos músculos bulbares e respiratórios e dos membros, atrofia muscular, espasticidade e hiperreflexia.<sup>2,3</sup> Com uma incidência anual global de 0,3 a 2,5 casos por cada 100.000 habitantes,<sup>4</sup> é a forma mais comum de Doença do Neurónio Motor,<sup>3-7</sup> levando à morte por falência respiratória em 70% dos doentes,<sup>8</sup> nos primeiros 3 anos após o início dos sintomas. A degeneração axonal característica desta patologia ocorre secundariamente a diversos mecanismos bioquímicos e celulares ainda não completamente esclarecidos, entre os quais a redução dos níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA)<sup>6</sup> e acumulação extracelular de glutamato com hiperexcitabilidade dos neurónios motores corticais, disfunção mitocondrial, alterações do transporte axonal, aumento dos níveis de stress oxidativo, acumulação de agregados de proteínas *misfolded* e neuroinflamação crónica das células da glia.<sup>3,6,9</sup> Tendo em conta as semelhanças embriológicas, histológicas, bioquímicas e microvasculares da retina e do nervo óptico com o córtex cerebral, teorizou-se, recentemente, que os primeiros poderão ser afetados pelos mesmos mecanismos neurodegenerativos.<sup>3,6,9</sup> Com base neste pressuposto e tendo em conta a necessidade premente de um biomarcador não invasivo, facilmente acessível, de baixo custo e aplicável a rastreios de base populacional,<sup>7</sup> que permita não só o diagnóstico precoce, mas também a avaliação da progressão da doença e a resposta a novas terapêuticas,<sup>1,6-8</sup> o estudo estrutural da retina por métodos imagiológicos tem sido amplamente investigado em diferentes doenças neurodegenerativas, nomeadamente a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson, a Demência Frontotemporal (DFT) e a Esclerose Múltipla.<sup>1,6,10,11</sup>

A Tomografia de Coerência Óptica (OCT) de domínio-espectral é uma técnica imagiológica não invasiva, objetiva e reprodutível,<sup>4</sup> que fornece imagens bidimensionais de alta resolução das diferentes camadas da retina,<sup>6,7</sup> possibilitando a deteção de alterações estruturais com uma precisão quase histológica. Apesar da existência de um número reduzido de estudos com recurso à OCT, o uso desta técnica permitiu evidenciar, de forma mais ou menos consistente, uma diminuição estatisticamente significativa da espessura da camada de fibras nervosas retinianas peripapilares (RNFL)<sup>1,2,4,6,9,12</sup> de doentes com ELA, quando comparada com a de controlos saudáveis, emparelhados para a idade e género. A disparidade existente entre estes resultados e os de outros trabalhos<sup>13</sup> pode resultar dos diferentes métodos utilizados na exclusão de patologia oftalmológica confundidora.

As alterações microvasculares encontradas na pele,<sup>14</sup> nos músculos<sup>15</sup> e no córtex cerebral<sup>16</sup> dos doentes com ELA, como a degeneração das células endoteliais, as alterações estruturais e funcionais das *tight-junctions* e o extravasamento vascular com microhemorragias,<sup>6,16</sup> em conjunto com as semelhanças morfológicas e fisiológicas entre a vasculatura cerebral e os microvasos da retina, fundamentaram o estudo do diâmetro dos microvasos retinianos de 34 doentes com ELA e 20 controlos saudáveis por Abdelhak *et al.*,<sup>16</sup> através do uso de OCT de domínio-espectral associada a gráficos de intensidade. Este trabalho, sendo o único presente na literatura sobre a microvasculatura retiniana

nesta doença, concluiu existir um aumento da espessura da camada vascular externa dos vasos da retina nos doentes com ELA, não havendo alterações na camada vascular interna nem no diâmetro luminal dos vasos, nem correlações com a duração e severidade da doença. Segundo os autores, o aumento da espessura vascular externa é compatível com as alterações descritas nos vasos da derme<sup>14</sup> e capilares musculares,<sup>15</sup> destacando-se a duplicação da membrana basal.<sup>16</sup> Associando a técnica de OCT à Angiografia, é também possível o estudo da microvasculatura retiniana, técnica já amplamente estabelecida na abordagem de doentes com Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus,<sup>6</sup> mas nunca utilizada no estudo de doentes com ELA, apesar de potencialmente promissora para uma melhor compreensão da fisiopatologia e avaliação da progressão da doença.<sup>17</sup>

Paralelamente, e apesar de tradicionalmente se considerar a ELA como uma doença puramente motora, vários estudos demonstraram o envolvimento de áreas não-motoras, comprovado pela existência de alterações cognitivas num *continuum* com a DFT, presente em até 15% dos doentes com ELA,<sup>18</sup> pela disfunção oculomotora e astrogliose, principalmente da área occipital,<sup>4</sup> pela diminuição global do volume cerebral, com perda focal de substância cinzenta e alterações da substância branca no córtex não-motor e pela presença de neuropatia de pequenas fibras. Noutras doenças neurodegenerativas associadas a disfunção cognitiva vários estudos demonstraram uma redução da espessura da RNFL,<sup>1</sup> bem como uma diminuição da perfusão sanguínea e densidade vascular maculares.<sup>10,11</sup> Estas alterações correlacionaram-se positivamente com pontuações inferiores no *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA),<sup>7</sup> um instrumento de avaliação já validado e com sensibilidade para detetar as diferentes formas de DFT.<sup>19,20</sup>

Neste estudo procurámos avaliar possíveis alterações estruturais da espessura e da microvasculatura retinianas em doentes com ELA, em comparação com um grupo controlo saudável emparelhado para a idade, e a sua possível correlação com a duração da doença e com a pontuação nas escalas *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised* (ALSFRS-R), um instrumento de avaliação funcional específico da ELA, e MoCA, de forma a poder avaliar a presença subclínica e o papel da disfunção neurovisual aferente como um possível biomarcador funcional e cognitivo na ELA.

## Materiais e Métodos

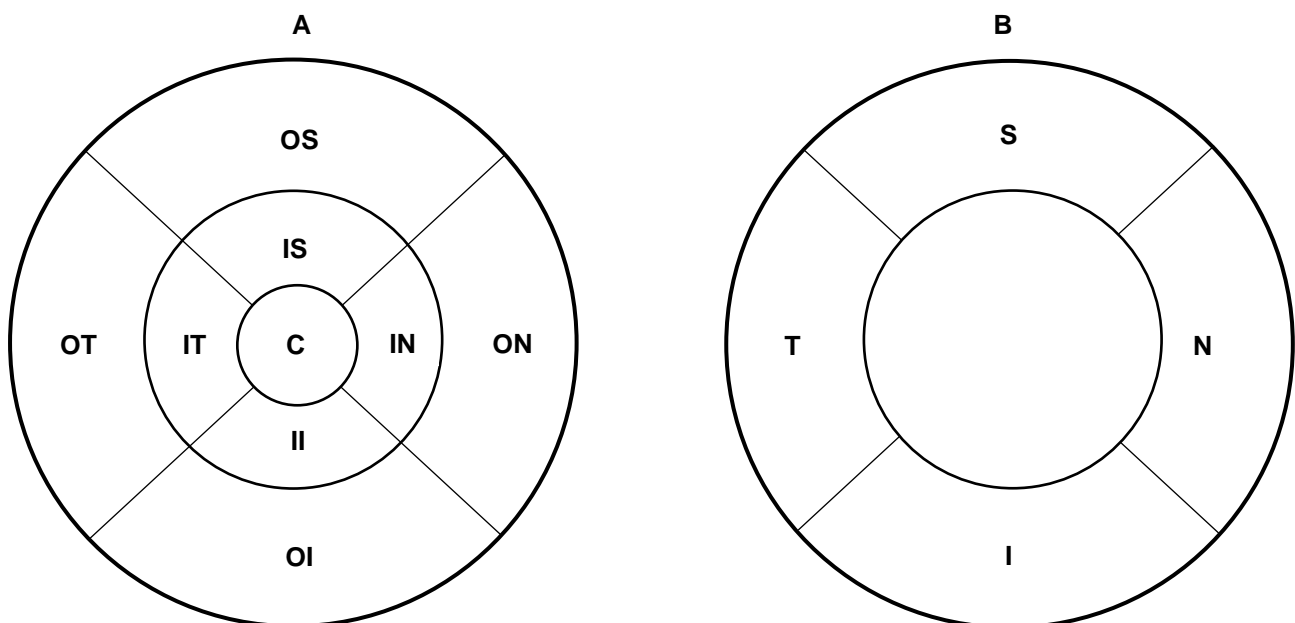
Este estudo cumpre os princípios da Declaração de Helsínquia de 1964 e foi submetido e validado pela Unidade de Inovação e Desenvolvimento (Referência OBS.SF.08/2023) para posterior aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. **(Anexo I)** Todos os participantes aceitaram integrar voluntariamente neste estudo, vontade manifestamente expressa pela assinatura do Consentimento Informado entregue.

O estudo observacional transversal apresentado foi realizado no Departamento de Neurologia da Visão e Equilíbrio em conjunto com o Departamento de Doenças Neuromusculares, do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Para serem incluídos neste estudo, os participantes cumpriram os seguintes critérios: idade superior a 18 anos, acuidade visual superior a 20/60, ausência de patologia neurológica e/ou oftalmológica prévia não relacionável e ausência de lesão não relacionável em exame de imagem que afete a via visual. O diagnóstico de ELA, presente no grupo de doentes e ausente no grupo de controlo, foi estabelecido com base nos critérios de diagnóstico de *Gold Coast*.<sup>21–23</sup> O não cumprimento de qualquer um destes critérios implicaria o não envolvimento do participante no estudo. Os 9 doentes (18 olhos) envolvidos neste estudo foram recrutados da Consulta Externa de Doenças Neuromusculares. Um grupo de 8 controlos saudáveis (16 olhos) emparelhados para a idade foi obtido a partir de uma base de dados de OCT, proveniente do Departamento de Neurologia da Visão e Equilíbrio do Serviço de Neurologia do CHUC. Os dados clínicos e demográficos dos participantes, como a idade, duração da doença em meses, a forma de apresentação inicial da doença, antecedentes pessoais de relevo e medicação habitual, foram obtidos diretamente durante a entrevista clínica e com recurso ao processo clínico individual. Para garantir o cumprimento dos pressupostos detalhados nos critérios de inclusão, foi realizado exame neuro-oftalmológico a todos os participantes.

A tarefa de OCT foi realizada em ambos os olhos de todos os participantes, com recurso ao tomógrafo *Cirrus HD-OCT® AngioPlex 5000* (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), com controlo de qualidade automático (SNR>7/10) e manual. Foram obtidos os seguintes parâmetros: espessura da RNFL em 4 quadrantes (superior, inferior, temporal e nasal) e valor médio, em micrómetros ( $\mu\text{m}$ ); espessura da camada de células ganglionares maculares (GCL) em 6 quadrantes (superior, inferior, temporal superior, temporal inferior, nasal superior e nasal inferior) e valor médio, em micrómetros ( $\mu\text{m}$ ); perfusão sanguínea, em percentagem (%) e densidade vascular maculares, em milímetros por milímetro quadrado ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ ), e perfusão, em percentagem (%), e índice de fluxo sanguíneo do nervo óptico. Os valores da perfusão sanguínea e da densidade vascular maculares encontram-se apresentados em 3 anéis concêntricos centrados na fóvea: um valor central é obtido no anel mais interno; os 2 anéis externos estão subdivididos em 4 quadrantes (superior, inferior, temporal e nasal). Os valores da perfusão e o índice de fluxo sanguíneo do nervo óptico encontram-se apresentados em 2 anéis concêntricos, estando apenas o anel externo subdividido em 4 quadrantes (superior, inferior, temporal e nasal). **(Figura 1)**

A escala ALSFRS-R foi aplicada integralmente a todos os doentes para avaliação do seu estado funcional. **(Anexo II)** A pontuação total pode variar entre 0 e 48, sendo cada um dos 12 itens classificado de 0 a 4. A escala MoCA foi também aplicada a todos os doentes para avaliar a existência de declínio em diferentes áreas da cognição. **(Anexo III)** A pontuação máxima possível é de 30 e resultados inferiores a 26 indicam deterioração cognitiva. Aos participantes com menos de 12 anos de escolaridade é atribuído 1 ponto extra. A escala *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) foi aplicada a todos os doentes para excluir sintomatologia depressiva associada que pudesse influenciar negativamente as pontuações das outras escalas. **(Anexo IV)**

Para a análise estatística descritiva e inferencial foi utilizado o software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* Versão 21 (SPSS Inc.®, Chicago, IL, USA). Os dados quantitativos são apresentados sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão e os qualitativos nominais sob a forma de frequências absolutas e relativas. A normalidade da distribuição foi avaliada com recurso ao teste de Shapiro-Wilk, observando-se uma distribuição não-normal. Por esse motivo, foram realizados testes não-paramétricos: para comparação das variáveis quantitativas com as qualitativas nominais foi usado o teste de Mann-Whitney U; para comparar diferentes variáveis quantitativas usámos o teste das Correlações Parciais. Para comparação de variáveis qualitativas nominais, e por não cumprimento das regras de Cochran, foi utilizado o teste exato de Fisher. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.



**Figura 1.** Apresentação dos dados da perfusão sanguínea e densidade vascular maculares **(A)** e da perfusão e do índice de fluxo sanguíneo do nervo óptico **(B)**, do olho direito, subdivididos nos respetivos quadrantes. C: *Central*; IS: *Inner Superior*; II: *Inner Inferior*; IT: *Inner Temporal*; IN: *Inner Nasal*; OS: *Outer Superior*; OI: *Outer Inferior*; OT: *Outer Temporal*; ON: *Outer Nasal*; S: *Superior*; I: *Inferior*; T: *Temporal*; N: *Nasal*.

## Resultados

Um total de 9 doentes com ELA (18 olhos) e 8 controlos saudáveis (16 olhos) emparelhados para a idade, mas não para o género, participaram neste estudo. Os dados clínicos e demográficos dos doentes e dos controlos, bem como as pontuações totais e individuais de todos os parâmetros avaliados pelas escalas ALSFRS-R, MoCA e BDI-II são apresentados na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Dados clínicos e demográficos dos doentes e dos controlos.

		Doentes n=9	Controlos n=8	Valor de p
Género	Feminino	4 (44,4%)	7 (87,5%)	<b>0,013*</b>
	Masculino	5 (55,6%)	1 (12,5%)	
Idade à data do exame		66,11 ± 5,666	64,75 ± 7,844	0,198**
Duração da doença (meses)		26,56 ± 25,154		
Forma de apresentação	Espinhal	8 (88,9%)		
	Bulbar	1 (11,1%)		
Total		32,88 ± 8,024		
Fala		3,50 ± 0,894		
Salivação		3,50 ± 0,730		
Deglutição		3,37 ± 1,360		
Escrita		2,12 ± 1,500		
ALSFRS-R	Manipulação de alimentos e utensílios em indivíduos sem gastrostomia	1,62 ± 1,544		
	Adaptação à gastrostomia	N/A		
	Vestuário e Higiene	2,00 ± 1,461		
	Virar e ajustar a roupa da cama	2,88 ± 1,500		
	Andar	2,37 ± 1,258		
	Subir escadas	1,87 ± 1,204		
	Dispneia	3,37 ± 0,885		



	Ortopneia	3,75 ± 0,683
	Insuficiência Respiratória	3,00 ± 1,033
	Total	23,00 ± 6,909
	Visuoespacial e Executiva	3,38 ± 1,628
	Nomeação	2,63 ± 1,025
<b>MoCA</b>	Atenção	5,00 ± 1,633
	Linguagem	2,75 ± 0,447
	Abstração	1,75 ± 0,683
	Evocação Diferida	2,00 ± 1,265
	Orientação	5,50 ± 1,033
	<b>BDI-II Total</b>	<b>7,62 ± 5,239</b>

Tabela 1. Os dados quantitativos estão apresentados sob a forma de média ± desvio padrão e os qualitativos nominais sob a forma de frequências absolutas e relativas. \*O valor de p de 0,013 foi obtido no teste exato de Fisher. \*\*O valor de p de 0,198 foi obtido no teste de Mann-Whitney U. ALSFRS-R: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised*; N/A: Não aplicável; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em vários parâmetros avaliados pela técnica de OCT entre doentes e controlos. A espessura da RNFL no quadrante superior no grupo de doentes (106,50 ± 26,888) foi significativamente menor do que a do grupo de controlo (120,81 ± 12,813) (p=0,019), assim como no quadrante inferior (doentes: 107,06 ± 19,848; controlos: 122,13 ± 11,876) (p=0,008). O valor médio da espessura da RNFL também demonstrou estar significativamente diminuído nos doentes (88,33 ± 13,694), comparativamente aos controlos (96,13 ± 6,965) (p=0,020).

**(Tabela 2)**

**Tabela 2.** Dados obtidos para a espessura da RNFL e da GCL nos respetivos quadrantes e valores médios.

		<b>Doentes n=18 olhos</b>	<b>Controlos n=16 olhos</b>	<b>Valor de p</b>	
<b>RNFL Thickness (µm)</b>	<i>Superior</i>	106,50 ± 26,888	120,81 ± 12,813	<b>0,019</b>	
	<i>Inferior</i>	107,06 ± 19,848	122,13 ± 11,876	<b>0,008</b>	
	<i>Temporal</i>	67,22 ± 16,409	67,38 ± 10,689	0,490	
	<i>Nasal</i>	72,56 ± 10,891	74,06 ± 10,010	0,653	
	<i>Average RNFL</i>	88,33 ± 13,694	96,13 ± 6,965	<b>0,020</b>	
<b>GCL Thickness (µm)</b>	<i>Superior</i>	79,83 ± 11,105	85,19 ± 5,319	0,097	
	<i>Inferior</i>	78,00 ± 10,949	82,25 ± 4,597	0,137	
	<i>Temporal</i>	<i>Superior</i>	79,50 ± 10,456	83,94 ± 5,297	0,406
		<i>Inferior</i>	81,22 ± 10,642	85,38 ± 5,548	0,275
	<i>Nasal</i>	<i>Superior</i>	82,00 ± 10,437	85,25 ± 5,119	0,268
		<i>Inferior</i>	80,28 ± 10,453	83,62 ± 4,773	0,289
	<i>Average GCL + IPL</i>	80,17 ± 10,433	85,00 ± 4,460	0,118	

Tabela 2. Os dados da espessura estão apresentados sob a forma média ± desvio padrão. Os valores de p estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) estão apresentados a negrito. Devido ao baixo contraste existente entre as camadas GCL e IPL, que condiciona dificuldades na sua individualização, o valor médio apresenta-se como a soma da espessura das 2 camadas. RNFL: Camada de fibras nervosas retinianas peripapilares; GCL: Camada de células ganglionares maculares; IPL: Camada plexiforme interna.

Relativamente à microvasculatura retiniana, também foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre doentes e controlos. A perfusão sanguínea macular central apresentou um aumento significativo no grupo de doentes ( $23,78 \pm 7,385$ ), em comparação ao de controlo ( $17,62 \pm 7,765$ ) ( $p=0,030$ ). Por outro lado, a perfusão sanguínea macular externa nos quadrantes inferior ( $42,63 \pm 5,398$ ) e temporal ( $37,47 \pm 7,918$ ) dos doentes foi significativamente menor do que nos controlos (inferior:  $44,74 \pm 7,993$ ; temporal:  $41,74 \pm 7,621$ ) ( $p=0,025$  e  $0,046$ , respetivamente). A densidade vascular macular dos doentes nos quadrantes externos superior ( $17,66 \pm 1,483$ ), inferior ( $17,32 \pm 1,868$ ) e temporal ( $15,31 \pm 3,132$ ) foi, também, significativamente menor quando comparada à do grupo controlo (superior:  $18,86 \pm 0,799$ ; inferior:  $18,71 \pm 0,883$ ; temporal:  $17,74 \pm 0,834$ ) ( $p=0,012$ ,  $0,011$  e  $0,007$ , respetivamente). Esta diferença condicionou um menor valor médio de densidade vascular macular nos doentes ( $17,22 \pm 1,712$ ) relativamente aos controlos ( $18,31 \pm 0,653$ ) ( $p=0,026$ ). A perfusão sanguínea da papila do nervo óptico no quadrante superior mostrou-se diminuída no grupo de doentes ( $42,13 \pm 3,346$ ), comparativamente aos controlos ( $44,36 \pm 1,655$ ) ( $p=0,044$ ). **(Tabela 3)**

**Tabela 3.** Dados da perfusão sanguínea e densidade vascular maculares e perfusão e índice de fluxo sanguíneo do nervo óptico nos respetivos quadrantes e valores médios.

		<b>Doentes n=18 olhos</b>	<b>Controlos n=16 olhos</b>	<b>Valor de p</b>	
<b>Macular Perfusion (%)</b>	<i>Central</i>	23,78 ± 7,385	17,62 ± 7,765	<b>0,030</b>	
	<i>Inner</i>	<i>Superior</i>	44,24 ± 3,534	41,56 ± 7,031	0,060
		<i>Inferior</i>	43,72 ± 5,525	41,69 ± 7,349	0,608
		<i>Temporal</i>	41,53 ± 5,169	41,04 ± 7,014	0,834
		<i>Nasal</i>	41,77 ± 5,170	39,27 ± 7,351	0,323
	<i>Outer</i>	<i>Superior</i>	44,08 ± 4,092	45,01 ± 7,957	0,053
		<i>Inferior</i>	42,63 ± 5,398	44,74 ± 7,993	<b>0,025</b>
		<i>Temporal</i>	37,47 ± 7,918	41,74 ± 7,621	<b>0,046</b>
		<i>Nasal</i>	46,64 ± 4,826	46,63 ± 8,014	0,621
	<i>Average</i>	42,14 ± 4,546	42,96 ± 7,355	0,123	
<b>Macular Vessel Density (mm/mm<sup>2</sup>)</b>	<i>Central</i>	10,50 ± 3,006	8,32 ± 3,289	0,053	
	<i>Inner</i>	<i>Superior</i>	18,07 ± 1,242	18,04 ± 0,905	0,746
		<i>Inferior</i>	17,53 ± 2,120	18,07 ± 1,007	0,790
		<i>Temporal</i>	17,52 ± 1,936	18,05 ± 0,875	0,985
		<i>Nasal</i>	17,67 ± 2,041	17,56 ± 1,602	0,530
	<i>Outer</i>	<i>Superior</i>	17,66 ± 1,483	18,86 ± 0,799	<b>0,012</b>
		<i>Inferior</i>	17,32 ± 1,868	18,71 ± 0,883	<b>0,011</b>
		<i>Temporal</i>	15,31 ± 3,132	17,74 ± 0,834	<b>0,007</b>
		<i>Nasal</i>	19,07 ± 1,737	19,87 ± 0,774	0,114
	<i>Average</i>	17,22 ± 1,712	18,31 ± 0,653	<b>0,026</b>	
<b>Perfusion ONH (%)</b>	<i>Superior</i>	42,13 ± 3,346	44,36 ± 1,655	<b>0,044</b>	
	<i>Inferior</i>	44,13 ± 3,541	44,81 ± 1,921	0,924	
	<i>Temporal</i>	46,83 ± 2,321	46,99 ± 2,635	0,781	
	<i>Nasal</i>	42,34 ± 1,652	43,41 ± 1,985	0,124	
	<i>Average</i>	43,90 ± 2,166	44,82 ± 1,293	0,238	
<b>Flux index ONH</b>	<i>Superior</i>	0,42 ± 0,035	0,44 ± 0,024	0,050	
	<i>Inferior</i>	0,42 ± 0,033	0,44 ± 0,024	0,254	
	<i>Temporal</i>	0,45 ± 0,041	0,47 ± 0,032	0,196	
	<i>Nasal</i>	0,43 ± 0,040	0,45 ± 0,028	0,057	
	<i>Average</i>	0,43 ± 0,035	0,45 ± 0,025	0,080	

Tabela 3. Os dados estão apresentados sob a forma média ± desvio padrão. Os valores de p estatisticamente significativos (p<0,05) estão apresentados a negrito. ONH: Papila do nervo óptico.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na espessura da GCL nem no índice de fluxo sanguíneo da papila do nervo óptico, nos diferentes quadrantes, entre doentes e controlos.

Na análise de correlação entre os parâmetros da OCT, a duração da doença e a pontuação total e de cada item nas escalas ALSFRS-R e MoCA, foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre a duração da doença e a pontuação total da ALSFRS-R, bem como entre a primeira e alguns parâmetros específicos desta escala, que se correlacionaram inversamente. A idade foi usada como variável de controlo. **(Tabela 4)**

**Tabela 4.** Correlações estatisticamente significativas obtidas no teste das Correlações Parciais.

		ALSFRS-R							
		Total	Vestuário e Higiene	Virar e ajustar a roupa da cama	Andar	Subir escadas	Dispneia	Ortopneia	Insuficiência Respiratória
Duração da doença	Correlação	-0,702	-0,538	-0,844	-0,557	-0,700	-0,787	-0,920	-0,784
	p	<b>0,004</b>	<b>0,039</b>	<b>0,000</b>	<b>0,031</b>	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>

Tabela 4. Os valores de p estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) estão apresentados a negrito. ALSFRS-R: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised*.

## Discussão

A ELA, apesar de ser tradicionalmente considerada uma doença puramente motora, é uma patologia heterogênea com uma fisiopatologia complexa e variada, com neurodegeneração marcada de diversas áreas não-motoras.<sup>2,4,8,12</sup> Apesar de não estarem comumente relatados sintomas visuais, alguns estudos com recurso à OCT evidenciaram alterações estatisticamente significativas nos diferentes parâmetros avaliados por esta técnica, embora com disparidade de resultados. As alterações na OCT surgem, então, como possíveis características paucissintomáticas da ELA.<sup>6</sup>

Neste trabalho, a avaliação estrutural e microvascular da retina, com recurso à técnica de OCT associada à Angiografia, permitiu evidenciar diferenças significativas entre o grupo de doentes e o de controlo. A espessura da RNFL nos quadrantes superior e inferior, bem como o seu valor médio, foi significativamente menor no grupo de doentes quando comparada com o grupo de controlo. A perfusão sanguínea macular central apresentou um aumento significativo no grupo de doentes, em comparação com o de controlo, enquanto o inverso se verificou para a perfusão sanguínea macular externa nos quadrantes inferior e temporal, para a densidade vascular macular média e nos quadrantes externos superior, inferior e temporal e para a perfusão sanguínea da papila do nervo óptico no quadrante superior. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na espessura da GCL nem no índice de fluxo sanguíneo da papila do nervo óptico, nos diferentes quadrantes, entre doentes e controlos. Não foram, também, encontradas correlações estatisticamente significativas entre os parâmetros obtidos com recurso à OCT, quando comparados com a duração da doença e a pontuação total e de cada item das escalas ALSFRS-R e MoCA.

A diminuição da espessura da RNFL nos quadrantes superior e inferior presente nos doentes com ELA, evidenciada pelo nosso estudo, pode dever-se a processos degenerativos anterógrados ou ocorrer por degenerescência Walleriana, secundária à morte dos neurónios corticais.<sup>1,4</sup> A RNFL corresponde à segunda subdivisão mais interna da retina e é composta pelos axónios das células ganglionares que originam o nervo óptico e por vasos.<sup>6</sup> As células ganglionares recebem a informação visual dos cones e bastonetes através da sinapse com as células bipolares presentes na Camada Nuclear Interna.<sup>12</sup> A diminuição da espessura da RNFL poderá, eventualmente, ser explicada pela neurodegeneração axonal já conhecida desta patologia, secundária a diferentes mecanismos bioquímicos e celulares.<sup>3,6,9</sup> À semelhança do nosso trabalho, Hübers *et al.*<sup>12</sup> também encontraram uma diminuição estatisticamente significativa do valor médio da espessura da RNFL dos 71 doentes, quando comparada com a dos 20 controlos saudáveis estudados, sem qualquer referência à subdivisão desta espessura em diferentes quadrantes ou apresentação de resultados setoriais, contrariamente ao nosso estudo. Neste trabalho, os doentes com ELA foram subdivididos de acordo com o modo de apresentação inicial da sua doença: forma espinhal (21 doentes) e bulbar (50 doentes), e cada tipo de apresentação foi novamente comparada com o grupo de controlo. Nesta avaliação, apenas nos doentes com forma de apresentação espinhal se obtiveram resultados significativos quanto à diminuição da espessura média da RNFL, não tendo sido encontradas diferenças na forma de apresentação bulbar. Neste trabalho colocou-se, então, a hipótese de a degeneração axonal retiniana poder apenas ocorrer em formas

específicas da doença. No nosso estudo, tendo em contra o reduzido número de doentes envolvidos, a subanálise dos diferentes grupos de ELA, estabelecidos com base na forma de apresentação inicial da doença, não foi possível. Posteriormente, Rohani *et al.*,<sup>1</sup> atribuindo pela primeira vez particular atenção à perda sectorial de fibras nervosas retinianas e às possíveis diferenças entre cada olho, também observaram uma diminuição da espessura da RNFL dos quadrantes superior e nasal do olho esquerdo dos doentes, comparativamente ao olho direito. Esta evidência pareceu ser concordante com a assimetria inicial dos sintomas motores, fenómeno bem estabelecido e característico da ELA.<sup>6,24,25</sup> Mukherjee *et al.*<sup>9</sup> avaliaram o valor da espessura da RNFL em 6 quadrantes distintos (temporal, nasal, superonasal, inferonasal, superotemporal e inferotemporal) e o seu valor médio, tendo cada olho sido avaliado e analisado estatisticamente de forma individual. Neste estudo, os resultados obtidos foram parcialmente concordantes com os do nosso trabalho, com diminuição estatisticamente significativa dos seguintes parâmetros, no grupo de doentes: valor médio da espessura da RNFL no olho direito e esquerdo e valor da espessura da RNFL no quadrante temporal do olho direito e esquerdo, quadrante superonasal do olho direito e superotemporal do olho esquerdo. Rojas *et al.*<sup>4</sup> coordenaram o único estudo longitudinal com recurso à técnica de OCT em 10 doentes com ELA. Os restritos critérios de inclusão apenas permitiram que doentes com formas esporádicas e apresentação espinal de ELA fossem incluídos. A nova reavaliação foi feita 6 meses depois em apenas 5 doentes. Comparando os resultados obtidos no grupo inicial de doentes com aqueles adquiridos após 6 meses, foi encontrada uma diminuição estatisticamente significativa da espessura RNFL nos quadrantes superior e inferior ao longo do tempo, resultados concordantes com os nossos, apesar da ausência de avaliação longitudinal no nosso trabalho. Contrariamente aos resultados obtidos no nosso estudo, Roth *et al.*<sup>13</sup> não encontraram diferenças estatisticamente significativas na espessura média da RNFL e em 4 quadrantes, entre os 76 doentes com ELA e os 54 controlos saudáveis avaliadas através da técnica de OCT. Segundo os autores, apesar da grande amostra de participantes utilizada, a não realização de um exame neurooftalmológico completo prévio à avaliação pela técnica de OCT pode ter atuado como uma possível variável confundidora, explicando os resultados obtidos.<sup>1,6,13</sup>

A diminuição da perfusão sanguínea e densidade vascular maculares e da perfusão sanguínea do nervo óptico, também reportadas no nosso trabalho, podem estar na dependência dos diferentes mecanismos fisiopatológicos que ocorrem a nível da vasculatura dos músculos,<sup>15</sup> da pele<sup>14</sup> e do córtex cerebral<sup>16</sup> destes doentes, como a degeneração das células endoteliais secundária a processos inflamatórios, as alterações estruturais e funcionais das *tight-junctions* e o extravasamento vascular com microhemorragias.<sup>6,16</sup> Não se exclui, igualmente, a hipótese de que, por diminuição das necessidades metabólicas decorrente da perda primária de fibras nervosas retinianas, estas alterações constituam um reflexo e consequência da neurodegeneração axonal característica das diferentes doenças neurodegenerativas.<sup>10,11,26</sup> Já o aumento paradoxal da perfusão sanguínea macular central pode tratar-se de um mecanismo compensatório à diminuição da perfusão nos restantes quadrantes maculares. A diminuição da oxigenação secundária à hipoperfusão retiniana, bem como os processos inflamatórios crónicos, podem induzir a libertação do Fator de Crescimento Endotelial Vascular,<sup>27</sup> uma molécula angiogénica sobreexpressa nas biópsias cutâneas dos doentes com ELA.<sup>17</sup> Os resultados obtidos no nosso estudo carecem, no entanto, de enquadramento com novos dados obtidos através de uma avaliação

longitudinal, uma vez que, até à data, este parece ser o único trabalho que recorre à técnica de OCT associada à Angiografia para avaliação da microvasculatura retiniana.<sup>17</sup>

A ausência de diferenças estatisticamente significativas na espessura da GCL é concordante com os resultados obtidos por Roth *et al.*,<sup>13</sup> Hübers *et al.*<sup>12</sup> e Rojas *et al.*,<sup>4</sup> apesar de estes estudos apenas terem avaliado o valor médio da soma das espessuras da GCL e da camada plexiforme interna, devido às dificuldades inerentes na sua individualização, contrariamente ao nosso estudo, onde a avaliação foi feita também de forma setorial, em 6 quadrantes. De facto, a inexistência de diferenças significativas na espessura da GCL em todos os estudos é contraditória com aquilo que acontece noutras doenças neurodegenerativas, onde o envolvimento desta camada precede o atingimento da RNFL. Estes resultados podem ser parcialmente influenciados por características técnicas do tomógrafo utilizado e pelos diferentes métodos de segmentação das camadas da retina.<sup>6</sup>

À semelhança de outros estudos,<sup>9,12,13</sup> não encontramos correlações significativas entre a espessura das diferentes camadas da retina e os restantes parâmetros avaliados: duração da doença e pontuação nas escalas ALSFRS-R e MoCA. Apenas Rohani *et al.*<sup>1</sup> concluíram que o valor médio da espessura da RNFL, tanto do olho direito como do esquerdo, se correlacionou positivamente e de forma linear com a pontuação na escala ALSFRS-R. Os doentes envolvidos neste estudo apresentavam uma menor duração da doença em meses ( $14,5 \pm 11,3$ ), comparativamente ao nosso trabalho ( $26,56 \pm 25,154$ ), com pontuações totais na escala ALSFRS-R semelhantes, colocando-se a hipótese de que o uso dos parâmetros da OCT como um biomarcador funcional possa apenas ser possível em fases mais iniciais da evolução da doença. Esta disparidade de resultados pode também dever-se à pequena amostra de participantes utilizada no nosso estudo.

## **Conclusão**

A ELA é uma patologia neurodegenerativa que carece de biomarcadores clínicos ou laboratoriais que permitam não só um diagnóstico precoce, mas também uma avaliação objetiva da progressão da doença. A diminuição da espessura da RNFL e as alterações microvasculares retinianas evidenciadas no presente estudo, detetadas pela técnica de OCT, apresentam-se como marcadores promissores não-invasivos e reprodutíveis, com sensibilidade para a deteção da neurodegeneração e neuroinflamação características da ELA. Estudos futuros com uma maior amostra de participantes e com uma avaliação longitudinal seriada poderão melhor evidenciar o papel da OCT como um possível biomarcador de gravidade, progressão e disfunção cognitiva desta doença.



## Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor João Lemos, o meu mais sincero e profundo agradecimento por ter acreditado naquele que é o projeto da minha vida, por se ter dedicado incansavelmente a este trabalho, mas, acima de tudo, por ter acreditado em mim. Obrigada.

À minha coorientadora, Dr.<sup>a</sup> Anabela Matos, expresso a minha gratidão não só pelo incansável apoio e pela calma apaziguadora que sempre me transmitiu ao longo deste processo, mas também pelo trabalho diário que desenvolve junto destes doentes com patologias avassaladoras.

Às “minhas Inêses”, como carinhosamente as apelidei, Dr.<sup>a</sup> Inês Carvalho e Técnica de Ortopédica Inês Pais, pela disponibilidade ininterrupta e colaboração imprescindível neste trabalho.

A todos os doentes da Consulta Externa de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e aos seus familiares, obrigada pelo exemplo de altruísmo, coragem, esperança e humanismo ao aceitarem participar neste estudo. A vida é injusta.

Aos meus avós, Otilia e José, por serem os maiores impulsionadores desta força que me move, por serem a minha razão incontestável, a minha sorte, a presença assídua, o meu Norte e o meu pilar.

Ao meu Gonçalo, por sempre me mostrar que o mundo é todo meu, se assim o desejar, por ter feito do meu coração casa e morada vitalícia, pela sorte de partilhar com ele este pedacinho da viagem e a vida, que é tão melhor assim. Com a certeza de que não poderia ter sido de outra forma: obrigada.

Às minhas amigas, por celebrarem as minhas vitórias como se delas fossem. Também somos os sítios e as pessoas que nos fazem felizes!

À Tuna Feminina de Medicina da Universidade de Coimbra, por me ter dado abrigo que me é refúgio. Nem tudo cabe em palavras, como o que (e quem) levo dela.

## Referências

1. Rohani M, Meysamie A, Zamani B, Sowlat MM, Akhoundi FH. Reduced retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in ALS patients: a window to disease progression. *J Neurol*. 2018 Jul 1;265(7):1557–62.
2. Ringelstein M, Albrecht P, Südmeyer M, Harmel J, Müller AK, Keser N, et al. Subtle retinal pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Apr 1;1(4):290–7.
3. Rojas P, Ramírez AI, Fernández-Albarral JA, López-Cuenca I, Salobar-García E, Cadena M, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Neurodegenerative Motor Neuron Disease With Ocular Involvement. Vol. 14, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2020.
4. Rojas P, de Hoz R, Ramírez AI, Ferreras A, Salobar-Garcia E, Muñoz-Blanco JL, et al. Changes in retinal OCT and their correlations with neurological disability in early ALS patients, a follow-up study. *Brain Sci*. 2019 Dec 1;9(12).
5. Saavedra M, Pereira F, Moreno B, João M, Azevedo V. SPMFR Recomendações na Abordagem da Esclerose Lateral Amiotrófica Recommendations in the Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Vol. 32, *Revista da SPMFR I*. 2020.
6. Cerveró A, Casado A, Riancho J. Retinal changes in amyotrophic lateral sclerosis: looking at the disease through a new window. Vol. 268, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2083–9.
7. Cunha LP, Pires LA, Cruzeiro MM, Almeida ALM, Martins LC, Martins PN, et al. Optical coherence tomography in neurodegenerative disorders. Vol. 80, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2022. p. 180–91.
8. Nepal G, Kharel S, Coghlan MA, Yadav JK, Parajuli P, Pandit K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and retinal changes in optical coherence tomography: A systematic review and meta-analysis. Vol. 12, *Brain and Behavior*. John Wiley and Sons Ltd; 2022.
9. Mukherjee N, McBurney-Lin S, Kuo A, Bedlack R, Tseng H. Retinal thinning in amyotrophic lateral sclerosis patients without ophthalmic disease. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9).
10. Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, Matsou A, Tyradellis S. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: A review. Vol. 12, *Eye and Brain*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 73–87.
11. Pellegrini M, Vagge A, Desideri LF, Bernabei F, Triolo G, Mastropasqua R, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative disorders. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020.

12. Hübers A, Müller HP, Dreyhaupt J, Böhm K, Lauda F, Tumani H, et al. Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. *J Neural Transm.* 2016 Mar 1;123(3):281–7.
13. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Maragakis NJ, et al. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2013 Aug;20(8):1170–6.
14. Kolde G, Bachus R, Ludolph AC. Skin involvement in amyotrophic lateral sclerosis.
15. Buckley AF, Bossen EH. *Skeletal Muscle Microvasculature in the Diagnosis of Neuromuscular Disease.* 2013.
16. Abdelhak A, Hübers A, Böhm K, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt EH. In vivo assessment of retinal vessel pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2018 Apr 1;265(4):949–53.
17. Vautier A, Lebreton AL, Codron P, Awada Z, Gohier P, Cassereau J. Retinal vessels as a window on amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2023 Feb; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378723008184>
18. Gillingham SM, Yunusova Y, Ganda A, Rogaeva E, Black SE, Stuss DT, et al. Assessing cognitive functioning in ALS: A focus on frontal lobe processes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Apr 3;18(3–4):182–92.
19. Coleman KKL, Coleman BL, MacKinley JD, Pasternak SH, Finger EC. Association between Montreal Cognitive Assessment Sub-Item Scores and Corresponding Cognitive Test Performance in Patients with Frontotemporal Dementia and Related Disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017 Apr 1;43(3–4):170–9.
20. Osborne RA, Sekhon R, Johnston W, Kalra S. Screening for frontal lobe and general cognitive impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014 Jan 15;336(1–2):191–6.
21. Pugdahl K, Camdessanché JP, Cengiz B, de Carvalho M, Liguori R, Rossatto C, et al. Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology.* 2021 Dec 1;132(12):3183–9.
22. Turner MR. Diagnosing ALS: The Gold Coast criteria and the role of EMG. *Practical Neurology.* BMJ Publishing Group; 2022.
23. Vucic S, Ferguson TA, Cummings C, Hotchkiss MT, Genge A, Glanzman R, et al. Gold Coast diagnostic criteria: Implications for ALS diagnosis and clinical trial enrollment. *Muscle Nerve.* 2021 Nov 1;64(5):532–7.
24. Zhang Q, Mao C, Jin J, Niu C, Bai L, Dang J, et al. Side of limb-onset predicts laterality of gray matter loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014.

25. Devine MS, Kiernan MC, Heggie S, McCombe PA, Henderson RD. Study of motor asymmetry in ALS indicates an effect of limb dominance on onset and spread of weakness, and an important role for upper motor neurons. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014 Dec 1;15(7–8):481–7.
26. Feucht N, Maier M, Lepennetier G, Pettenkofer M, Wetzlmair C, Daltrozzi T, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2019 Feb 1;25(2):224–34.
27. Jiang H, Gameiro GR, Liu Y, Lin Y, Hernandez J, Deng Y, et al. Visual Function and Disability Are Associated with Increased Retinal Volumetric Vessel Density in Patients with Multiple Sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2020 May 1;213:34–45.

## Anexos

**Anexo I** – Confirmação da submissão e validação do estudo pela Unidade de Inovação e Desenvolvimento (Referência OBS.SF.08/2023) para posterior aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.



Ana Maria <anamrferreir@gmail.com>

### RE: Trabalho Final do MIM - OBS\_SF\_08\_2023 - validação pela UID

2 mensagens

Unidade De Inovação E Desenvolvimento - Submissão <UIDsubmissao@chuc.min-saude.pt>  
Para: Ana Maria <anamrferreir@gmail.com>

27 de março de 2023 às 11:00

Exma. Senhora  
Dra. Ana Maria Rito Ferreira,

Em resposta ao e-mail infra e para os devidos efeitos, informa-se V. Exa. que o processo de submissão do presente estudo, com a referência interna OBS.SF.08/2023, foi avaliado e validado do ponto de vista administrativo e da exequibilidade científica, pela UID, e encaminhado à Comissão de Ética para análise e obtenção de parecer, no passado dia 23/03/2023.

Mais se informa que, para esclarecimentos quanto ao ponto de situação da sua apreciação por aquele Órgão de Apoio Técnico, deverá ser contactado o respetivo Secretariado, contacto esse que poderá ser efetuado, ou através do endereço de e-mail [secetica@chuc.min-saude.pt](mailto:secetica@chuc.min-saude.pt), ou através dos números de telefone 239 400 485 e/ou 966 113 370.

Com os melhores cumprimentos,

Anabela Fernandes  
Secretariado | *Administrative office*

**CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, EPE**  
Unidade de Inovação e Desenvolvimento

*Innovation & Development Unit*  
*Avenida Bissaya Barreto / Praceta Prof. Mota Pinto*  
*3000-075 Coimbra, PORTUGAL*

T: +351 239 800 104 +351 239 800 108 (Polo HG)

T: +351 239 400 477 +351 239 400 664 (Celas)

[uid@chuc.min-saude.pt](mailto:uid@chuc.min-saude.pt)  
[www.chuc.min-saude.pt](http://www.chuc.min-saude.pt)



**ALS-FRS-R, Portugese version**

**1. Fala**

- 4 Processo da fala normal
- 3 Distúrbio da fala detectável
- 2 Compreensível com repetição
- 1 Fala combinada com comunicação não-vocal
- 0 Perda da utilidade da fala

**2. Salivação**

- 4 Normal
- 3 Insignificante, mas notável o excess de saliva na boca podendo ter babas noturnas
- 2 Excesso de saliva moderada, podendo ter mínimas babas
- 1 Excesso acentuado de saliva com alguma baba
- 0 Baba acentuada exigindo constante uso de babador ou lenço para boca

**3. Deglutição**

- 4 Normal
- 3 Problemas precoces para comer, engasgos ocasionais
- 2 Alteração na consistência da dieta
- 1 Necessidade de suplemento alimentar pastoso
- 0 Nada pela boca, exclusivamente parenteral ou enteral

**4. Escrita**

- 4 Normal
- 3 Lentificada ou descuidada, todas as palavras são legíveis
- 2 Nem todas as palavras são legíveis
- 1 Capaz de segurar a caneta, mas incapaz de escrever
- 0 Não é capaz de segurar a caneta

**5a. Manipulação de alimentos e utensílios (indivíduos sem gastrostomia)**

- 4 Normal
- 3 Um pouco lento e desajeitado, mas não necessita de ajuda
- 2 Pode cortar o alimento embora lento e desajeitado; necessita de alguma ajuda
- 1 Alimentos cortados por outra pessoa, mas alimenta-se sozinho lentamente
- 0 Precisa ser alimentado

**5b. Indivíduos com gastrostomia**

- 4 Normal
- 3 Desajeitado, mas capaz de desempenhar todas as manipulações
- 2 Alguma ajuda necessária com tampas e fechos
- 1 Oferece assistência mínima ao cuidador
- 0 Incapaz de executar qualquer aspecto da tarefa

**6. Vestuário e Higiene**

- 4 Normal
- 3 Independente de auto-cuidado com diminuição do rendimento do esforço
- 2 Assistência intermitente ou substituição dos métodos
- 1 Necessita do cuidador para auto-cuidado
- 0 Dependência total

**7. Virar na cama e ajustar a roupa de cama**

- 4 Normal
- 3 Um pouco lento ou desajeitado, não necessita de ajuda
- 2 Pode virar sozinho ou ajustar o lençol com grande dificuldade
- 1 Tem iniciativam, não consegue virar ou ajustar o lençol sozinho
- 0 Incapaz

**8. Andar**

- 4 Normal
- 3 Deambulação precoce dificultada
- 2 Passeios com assistência
- 1 Movimento funcional não-deambulatório somente
- 0 Não apresenta movimentação voluntária das pernas

**9. Subir escadas**

- 4 Normal
- 3 Lentidão
- 2 Ligeiro desequilíbrio ou fadiga
- 1 Necessita de assistência
- 0 Não realiza

**10. Dipsnéia**

- 4 Nenhuma
- 3 Ocorre quando caminha
- 2 Ocorre quando come, toma banho e se veste
- 1 Ocorre no repouso, ou sentado ou deitado
- 0 Dificuldade significativa, considerando suporte mecânico

**11. Ortopnéia**

- 4 Nenhuma
- 3 Alguma dificuldade de dormir, falta de ar, não se utiliza rotineiramente mais que 2 travesseiros
- 2 Necessita de travesseiros extras para dormir (mais que 2)
- 1 Pode dormir somente sentado
- 0 Não consegue dormir

**12. Insuficiência respiratória**

- 4 Nenhuma
- 3 Uso intermitente do BIPAP
- 2 Uso contínuo do BIPAP à noite
- 1 Uso contínuo do BIPAP durante o dia e a noite
- 0 Ventilação mecânica invasiva por intubação

References: Guedes K, Pereira C, Pavan K, Vale´rio BC (2010) Cross-cultural adaptation and validation of ALS functional rating scale-revised in Portuguese language. Arq Neuropsiquiatr 68:44–47

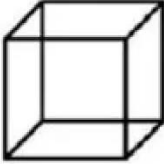
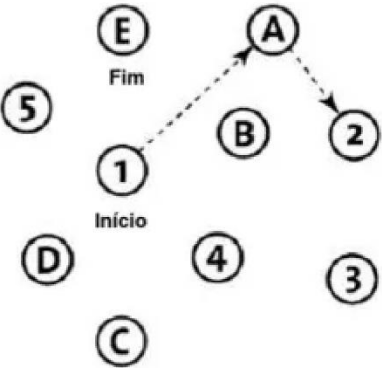
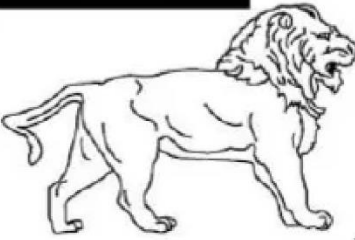
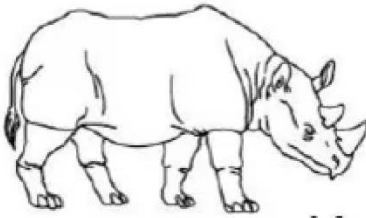
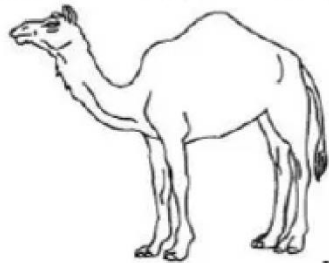
**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**

VERSÃO PORTUGUESA – 7.1 VERSÃO ORIGINAL

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Gênero: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Data de Avaliação: \_\_\_\_\_

<b>VISUO-ESPACIAL / EXECUTIVA</b>		 Copiar o cubo		Desenhar um Relógio (onze e dez) (3 pontos)	<b>Pontos</b>		
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	___/5		
<b>NOMEAÇÃO</b>							
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	___/3		
<b>MEMÓRIA</b>	Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las. Realize dois ensaios. Solicite a evocação da lista 5 minutos mais tarde.	Boca	Linho	Igreja	Cravo	Azul	Sem Pontuação
		1º ensaio					
		2º ensaio					
<b>ATENÇÃO</b>	Leia a sequência de números. (1 número/segundo)	O sujeito deve repetir a sequência. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4				___/2	
		O sujeito deve repetir a sequência na ordem inversa. <input type="checkbox"/> 7 4 2					
Leia a série de letras (1 letra/segundo). O sujeito deve bater com a mão cada vez que for dita a letra A. Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A I K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				___/1	
Subtrair de 7 em 7 começando em 100.		<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	___/3
		4 ou 5 subtrações correctas: 3 pontos; 2 ou 3 correctas: 2 pontos; 1 correcta: 1 ponto; 0 correctas: 0 pontos					
<b>LINGUAGEM</b>	Repetir: Eu só sei que hoje devemos ajudar o João.	<input type="checkbox"/> O gato esconde-se sempre que os cães entram na sala.				<input type="checkbox"/>	___/2
Fluência verbal: Dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra "P" (1 minuto).		<input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palavras)				<input type="checkbox"/>	___/1
<b>ABSTRACÇÃO</b>	Semelhança p.ex. entre banana e laranja = fruta	<input type="checkbox"/> combolo - bicicleta		<input type="checkbox"/> relógio - régua		___/2	
<b>EVOCAÇÃO DIFERIDA</b>	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Boca	Linho	Igreja	Cravo	Azul	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/5
<b>Opcional</b>	Pista de categoria						
		Pista de escolha múltipla					
<b>ORIENTAÇÃO</b>	<input type="checkbox"/> Dia do mês	<input type="checkbox"/> Mês	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Dia da semana	<input type="checkbox"/> Lugar	<input type="checkbox"/> Localidade	___/6
© Z.Nasreddine MD		Examinador: _____				<b>TOTAL</b>	___/30

Versão Portuguesa: Freitas, S., Simões, M. R., Santana, I., Martins, C. & Nasreddine, Z. (2013). *Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão 1*. Coimbra: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.



## Anexo IV – Beck Depression Inventory-II (BDI-II)

**BDI-II** (A.T. Beck, 1996;  
Adapt. A.Q. Martins & R. Coelho, 2000)

POR FAVOR LEIA CUIDADOSAMENTE CADA GRUPO DE AFIRMAÇÕES ABAIXO E ESCOLHA EM CADA UM A **FRASE QUE MELHOR DESCREVE COMO SE TEM SENTIDO DURANTE AS PASSADAS DUAS SEMANAS, INCLUINDO O DIA DE HOJE**. PODERÃO HAVER VÁRIAS FRASES NO MESMO GRUPO QUE LHE PAREÇAM ADEQUADAS – NO ENTANTO, **ESCOLHA APENAS UMA** EM CADA GRUPO. **(assinale uma cruz em cada grupo)**

### 1. Tristeza

- Não me sinto triste.
- Sinto-me triste muitas vezes.
- Sinto-me sempre triste.
- Estou tão triste ou infeliz que já não aguento.

### 3. Fracassos Passados

- Não me considero uma falhada.
- Fracassei mais vezes do que deveria.
- Revendo o passado, o que noto é uma quantidade de fracassos.
- Sinto-me completamente falhada como pessoa.

### 5. Sentimentos de Culpa

- Não me sinto particularmente culpada.
- Sinto-me culpada por muitas coisas que fiz ou devia ter feito.
- Sinto-me bastante culpada a maioria das vezes.
- Sinto-me culpada durante o tempo todo.

### 7. Auto-Depreciação

- Aquilo que acho de mim é o que sempre achei.
- Perdi confiança em mim própria.
- Estou desapontada comigo mesmo.
- Eu não gosto de mim.

### 9. Pensamentos ou Desejos Suicidas

- Não tenho qualquer ideia de me matar.
- Tenho ideias de me matar, mas não as levarei a cabo.
- Gostaria de me matar.
- Matar-me-ia se tivesse oportunidade.

### 2. Pessimismo

- Não me sinto desencorajada em relação ao futuro.
- Sinto-me mais desencorajada em relação ao futuro do que antes.
- Já não espero que os meus problemas se resolvam.
- Não tenho qualquer esperança no futuro; tudo só pode piorar.

### 4. Perda de Prazer

- Tenho tanto prazer como antes com as coisas que gosto.
- Eu não gosto tanto das coisas como costumava.
- Tenho pouco prazer com as coisas que costumava gostar.
- Não tenho qualquer prazer nas coisas que costumava gostar.

### 6. Sentimentos de Punição

- Não sinto que esteja a ser castigada.
- Sinto que posso vir a ser castigada.
- Acho que vou ser castigada.
- Sinto que estou a ser castigada.

### 8. Auto-Criticismo

- Não me critico mais do que o habitual.
- Critico-me mais do que costumava.
- Critico-me por todas as minhas falhas.
- Culpo-me de tudo o que de mal me acontece.

### 10. Choro

- Não choro mais do que costumava.
- Choro mais do que costumava.
- Choro por tudo e por nada.
- Apetece-me chorar, mas já não consigo.

**11. Agitação**

- Não me sinto mais inquieta do que o habitual.
- Sinto-me mais inquieta do que o habitual.
- Estou tão agitada que é difícil parar quieta.
- Estou tão agitada que tenho de me manter a fazer algo.

**13. Indecisão**

- Tomo decisões como sempre o fiz.
- Acho mais difícil tomar decisões do que o habitual.
- É muito mais difícil tomar decisões do que antigamente.
- Sinto-me incapaz de tomar qualquer decisão.

**15. Perda de Energia**

- Tenho a mesma energia de sempre.
- Sinto-me com menos energia do que o habitual.
- Não me sinto com energia para muitas coisas.
- Não me sinto com energia para nada.

**17. Irritabilidade**

- Não estou mais irritável do que o normal.
- Estou mais irritável do que o habitual.
- Estou muito mais irritável do que o habitual.
- Estou irritável o tempo todo.

**19. Dificuldades de concentração**

- Concentro-me tão bem como antes.
- Não me consigo concentrar tão bem como antes.
- É difícil pensar em qualquer coisa por muito tempo.
- Acho que não me consigo concentrar em nada.

**20. Cansaço ou Fadiga**

- Não me sinto mais cansada que o habitual.
- Canso-me mais facilmente que o costume.
- Estou demasiado cansada para fazer as coisas do costume.
- Estou demasiado cansada para fazer a maior parte das coisas que costumava fazer.

**12. Perda de Interesse**

- Não perdi o interesse nos outros ou nas minhas actividades.
- Estou menos interessado nas coisas ou nos outros.
- Perdi a maioria do interesse nas coisas ou nos outros.
- É difícil interessar-me pelo que quer que seja.

**14. Sentimentos de Inutilidade**

- Não me considero incapaz / inútil.
- Não me considero tão válida e útil como costumava.
- Sinto-me mais inútil do que as outras pessoas.
- Sinto-me completamente inútil.

**16. Alterações no Padrão de Sono**

- Não notei qualquer mudança no meu sono.
- Durmo um pouco mais que o habitual.
- Durmo um pouco menos que o habitual.
- Durmo muito mais que o habitual.
- Durmo muito menos que o habitual.
- Durmo a maior parte do tempo durante o dia.
- Acordo 1-2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

**18. Alterações no Apetite**

- Não notei qualquer alteração no meu apetite.
- Tenho um pouco menos de apetite do que o habitual.
- Tenho um pouco mais de apetite do que o habitual.
- O meu apetite é muito menor do que o normal.
- O meu apetite é muito maior do que o normal.
- Perdi por completo o apetite.
- Anseio por comida o tempo todo.

**21. Perda de Interesse Sexual**

- Não notei qualquer alteração no meu interesse sexual.
- Sinto-me menos interessada sexualmente do que o costume.
- Sinto-me muito menos interessada pela vida sexual. Perdi por completo o interesse que tinha pela vida sexual.