

**ADRIANA MORO**

**SINTOMAS NÃO-MOTORES EM PACIENTES COM  
ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10. ESTUDO COMPARATIVO COM DOENÇA  
DE MACHADO-JOSEPH E CONTROLES.**

**Curitiba**

**2015**

**ADRIANA MORO**

**SINTOMAS NÃO-MOTORES EM PACIENTES COM  
ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10. ESTUDO COMPARATIVO COM DOENÇA  
DE MACHADO-JOSEPH E CONTROLES.**

**ORIENTADOR**

**PROF. DR. HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE**

**Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.**

**Curitiba**

**2015**

Moro, Adriana

Sintomas não-motores em pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10. Estudo comparativo com doença de Machado-Joseph e controles.

Curitiba, 2015.

124f.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

1-Ataxia espinocerebelar tipo 10 2-Doença de Machado-Joseph 3-Sintomas não-motores



## PARECER

Aos dezoito dias do mês de julho do ano de dois mil e quinze, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. **Renato Puppi Munhoz**, Dr. **Salmo Raskin**, Dr. **Carlos Henrique Ferreira Camargo**, Dr. **Élcio Juliato Piovesan**, Dr. **Hélio Afonso Ghizoni Teive**, exarou o presente parecer sobre a tese elaborada por **Adriana Moro**, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "SINTOMAS NÃO – MOTORES EM PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10. ESTUDO COMPARATIVO COM DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH E CONTROLES". A Banca examinadora considerou que **Adriana Moro**, apresentou trabalho adequado para Tese e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutora em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Professor Dr. **Renato Puppi Munhoz**

Professor Dr. **Salmo Raskin**

Professor Dr. **Carlos Henrique Ferreira Camargo**

Professor Dr. **Élcio Juliato Piovesan**

Professor Dr. **Hélio Afonso Ghizoni Teive**

*Dedico*

*Ao meu orientador Professor Doutor Hélio Afonso Ghizoni  
Teive, pelo apoio e incentivo.*

*Ao meu esposo Ricardo, meu filho Augusto, meus pais  
Carlos e Rose, meu irmão Rafael, bem como a todos os  
meus familiares.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que sempre Se fez presente em minha vida e guiou meus passos, renovando a cada dia a força de vontade necessária para a realização dos meus sonhos.

Ao meu orientador, Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive, por ter-me dado a oportunidade de trabalhar ao seu lado, pelo exemplo, e pelos importantes ensinamentos que contribuíram na minha formação profissional e acadêmica.

Ao Dr. Renato Puppi Munhoz, pela expressiva ajuda em grande parte deste estudo. Por toda sua dedicação e seu conhecimento repassado de maneira ímpar.

Ao Dr. Salmo Raskin e Laboratório Genetika, pela ajuda na realização dos testes genéticos para doença de Machado-Joseph e pelo auxílio na extração e envio do DNA à Gainesville – USA.

Ao Dr. Tetsuo Ashizawa, do Departamento de Neurologia da Universidade da Flórida, pela realização dos exames de genética molecular para a ataxia espinocerebelar tipo 10.

Aos professores que compuseram a banca de qualificação, Drs. Carlos Eduardo Soares Silvado, Carlos Henrique Ferreira Camargo, Elcio Juliato Piovesan, pelas valiosas sugestões que aprimoraram este trabalho.

Aos colegas da Unidade de Distúrbios do Movimento, Drs. Walter Oleshko Arruda, Mariana Moscovich, Marina Farah, Nilson Becker, Renato Nickel e Francisco Manoel Branco Germiniani, pelo auxílio e apoio no desenvolvimento deste estudo.

À Dra. Laura Silveira-Moriyama pela revisão e pelas sugestões metodológicas tão relevantes.

Ao Dr. Rodrigo Cerci, pela assessoria na avaliação dos dados estatísticos.

Às professoras Giovana Ribas e Luci Gohl, pela correção da Língua Portuguesa e da Língua Inglesa.

Aos *fellows* do Serviço de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR, Drs. Eduardo Rushel, Fernando Tensini e Mariângela Ferrari, pelo atendimento aos pacientes com ataxias espinocerebelares e pela ajuda na investigação.

Ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR, e à direção do Hospital de Clínicas, na pessoa do Dr. Edison Matos Novak, pelo apoio e incentivo.

Aos pacientes e acompanhantes que participaram deste estudo, meu respeito e sincero agradecimento.

À minha família, pelo apoio incondicional. Meu agradecimento especial pelo exemplo e pelo incentivo, os quais nortearam as minhas escolhas em busca de um diferencial.

Muito obrigada!

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	x
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	xii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xiii
<b>RESUMO</b> .....	xv
<b>ABSTRACT</b> .....	xvi
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1 Ataxias espinocerebelares .....	20
1.2 Ataxia espinocerebelar tipo 3 – doença de Machado-Joseph.....	24
1.3 Ataxia espinocerebelar tipo 10 .....	30
1.4 Outras formas de ataxias espinocerebelares .....	36
1.5 Sintomas não-motores .....	37
1.5.1 Dor, câimbras e fadiga .....	38
1.5.2 Sintomas autonômicos .....	39
1.5.3 Distúrbios do sono.....	39
1.5.4 Sintomas psiquiátricos .....	41
1.5.5 Déficit cognitivo .....	42
1.5.6 Disfunção olfativa .....	43
1.6 Fundamentação da escolha do tema .....	44
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	45
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	46
3.1 Casuística.....	46
3.2 Métodos... ..	46
3.2.1 Avaliação clínica.....	46
3.2.2 Avaliação das características não-motoras.....	48
3.2.3 Análise estatística .....	50
<b>4 RESULTADOS</b> .....	52
4.1 Dados da seleção da amostra.....	52
4.2 Caracterização da amostra .....	52

4.3 Dados clínicos dos pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10 .....	53
4.4 Presença de sintomas não-motores.....	55
4.4.1 Dor crônica.....	55
4.4.2 Sintomas autonômicos .....	56
4.4.3 Fadiga.....	57
4.4.4 Distúrbios do sono.....	58
4.4.5 Sintomas psiquiátricos .....	59
4.4.6 Avaliação cognitiva.....	60
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>68</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>84</b>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Classificação das ataxias hereditárias segundo Anita Harding, 1984 .....	19
TABELA 2 – Ataxias espinocerebelares: resumo das alterações genéticas ....	23
TABELA 3 – Doença de Machado-Joseph: subfenótipos .....	28
TABELA 4 – Descrição fenotípica das ataxias espinocerebelares.....	36
TABELA 5 – Frequência de distúrbios do sono em pacientes com ataxias espinocerebelares .....	41
TABELA 6 – Distúrbios cognitivos nas ataxias espinocerebelares .....	43
TABELA 7 – Dados epidemiológicos dos pacientes com AEC10 e controles..	53
TABELA 8 – Dados clínicos dos pacientes com AEC10 .....	54
TABELA 9 – Sintomas autonômicos nos pacientes com AEC10 e controles ..	57
TABELA 10 – Avaliação de fadiga nos pacientes com AEC10 e controles .....	58
TABELA 11 – Distúrbios do sono em pacientes com AEC10 e controles .....	59
TABELA 12 – Desempenho cognitivo e afetivo em pacientes com AEC10 e controles.....	61

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Gene <i>AEC10</i> .....	30
FIGURA 2 – Tamanho da expansão ATCCT versus presença de epilepsia....	34

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Frequência de dor crônica entre pacientes com AEC10, DMJ e controles .....	55
GRÁFICO 2 – Frequência de distúrbios autonômicos em pacientes com AEC10. ....	56
GRÁFICO 3 – Avaliação dos sintomas psiquiátricos entre pacientes com AEC10, DMJ e controles .....	60
GRÁFICO 4 – Comparação da avaliação cognitiva entre pacientes com AEC10, DMJ e controles .....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AC** – Ataxia cerebelar
- ACAD** – Ataxias cerebelares autossômicas dominantes
- ADM** – Amplitude de movimento articular
- ADRPL** - Atrofia dentatorubropalidoluisiana
- AE** – Ataxia episódica
- AEC** – Ataxia espinocerebelar
- AEC3** – Ataxia espinocerebelar tipo 3
- AEC10** – Ataxia espinocerebelar tipo 10
- AH** – Ataxias hereditárias
- AMS-C** – Atrofia de múltiplos sistemas – forma cerebelar
- DMJ** – Doença de Machado-Joseph
- DP** – Doença de Parkinson
- EDS** – *Excessive daytime sleepiness*
- EEG** – Eletroencefalograma
- EGSPI** – Escala de Graduação da Síndrome das Pernas Inquietas
- EMIF** – Escala Modificada de Impacto de Fadiga
- ESE** – Escala de Sonolência de Epworth
- EVA** – Escala visual analógica
- FAB** – *Frontal Assessment Battery*
- HAM-A** – Escala de Hamilton para Avaliação de Ansiedade
- IDB** – Inventário de Depressão de Beck
- MEEM** – Mini-Exame do Estado Mental
- MJD** – *Machado-Joseph disease*
- MMII** – Membros inferiores
- NMS** – *Nonmotor symptoms*
- OEP** – Oftalmoplegia externa progressiva
- PET** – Tomografia por emissão de pósitrons
- QRTCR** – Questionário para rastreamento de TCR

**RBD** – *REM behavioral disorder*

**RBDSQ** - *REM Behavior Disorder Screening Questionnaire*

**RLS** – *Restless legs syndrome*

**RM** – Ressonância magnética

**SARA** – *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*

**SCCA** – Síndrome cerebelar cognitivo-afetiva

**SCA10** – *Spinocerebellar ataxia type 10*

**SED** – Sonolência excessiva diurna

**SNM** – Sintomas não-motores

**SPECT** - Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

**SPI** – Síndrome das pernas inquietas

**TC** – Tomografia computadorizada

**TCR** – Transtorno comportamental do sono REM

**TDR** – Teste do Desenho do Relógio

## RESUMO

Sintomas não-motores (SNM) têm sido descritos em diversas doenças neurodegenerativas, com impacto significativo na qualidade de vida. Não há relatos da avaliação sistemática dessas características em pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10 (AEC10). Neste estudo, investigou-se de forma transversal a frequência de SNM em pacientes com AEC10 geneticamente confirmada, comparando com um grupo de pacientes com doença de Machado-Joseph (DMJ), pareados para sexo, idade, e tempo de duração da doença, e controles saudáveis, pareados para sexo e idade. Foram incluídos no estudo indivíduos que faziam acompanhamento regular no ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC/UFPR, no período de fevereiro de 2012 a outubro de 2014. Foi realizada avaliação padronizada de características motoras e a presença de sintomas não-motores, como dor, sintomas autonômicos, fadiga, distúrbios do sono [transtorno comportamental do sono REM (TCR), sonolência excessiva diurna (SED), e síndrome das pernas inquietas (SPI)], sintomas ansiosos e depressivos, assim como avaliação cognitiva. Todas as avaliações e a caracterização dos SNM foram realizadas com recursos clínicos, utilizando questionários específicos e critérios estabelecidos usados amplamente em estudos prévios. Foi selecionado um total de 28 sujeitos em cada grupo. No grupo com AEC10, 15 (53,6%) eram do sexo feminino; a média de idade era de  $46,8 \pm 11,6$  anos, média de idade de início dos sintomas de  $31,7 \pm 7,6$  anos, e média de duração da doença de  $15,5 \pm 12$  anos. Em relação aos SNM avaliados, foi encontrada presença de dor crônica em 17,9% dos pacientes com AEC10, 35,5% daqueles com DMJ e 10,7% dos controles saudáveis. Os sintomas autonômicos foram mais comuns em pacientes com DMJ, assim como os escores de fadiga foram piores, em relação ao grupo com AEC10 e saudáveis. Síndrome das pernas inquietas foi encontrada em 1 paciente com AEC10 (10 pacientes com DMJ e 1 indivíduo saudável) e TCR em nenhum paciente com AEC10 (12 com DMJ e 1 controle saudável). Os escores médios de SED foram maiores nos pacientes com AEC10 ( $8,2 \pm 5,4$  versus  $7,2 \pm 5,3$  na DMJ e  $4,8 \pm 3,2$  nos controles saudáveis). O grupo com DMJ apresentou piores resultados na avaliação de depressão e ansiedade, assim como no desempenho cognitivo, quando comparado com pacientes com AEC10 e indivíduos saudáveis. Neste estudo, evidenciou-se que os SNM estão presentes em uma frequência variada entre os pacientes com AEC10. Quando comparados com os grupos-controle, verificou-se que os pacientes com AEC10 apresentam maior prevalência de alguns SNM, como fadiga, sonolência excessiva diurna, sintomas depressivos, e transtorno cognitivo leve, em relação ao controle saudável. Em relação ao grupo com DMJ, a maioria dos SNM foi menos frequente, demonstrando que AEC10 é uma forma mais pura de ataxia espinocerebelar.

**Palavras-chaves:** Ataxia espinocerebelar tipo 10, doença de Machado-Joseph, sintomas não-motores.

## ABSTRACT

Nonmotor symptoms (NMS) have been described in several neurodegenerative diseases, with significant impact on quality of life. These features have not been systematically assessed in spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). This cross-sectional study investigated the frequency of NMS among patients with genetically confirmed SCA10, compared to a group of patients with Machado-Joseph disease (MJD), matched for sex, age, and duration of disease, and healthy controls, matched for sex and age. Individuals who regularly attended the Movement Disorders Unit of Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná - HC / UFPR, from February 2012 to October 2014, were included in the study. Patients underwent a standardized assessment of motor characteristics and the NMS, such as pain, autonomic symptoms, fatigue, sleep disturbances [REM behavioral disorder (RBD), excessive daytime sleepiness (EDS), and restless legs syndrome (RLS)], anxious and depressive symptoms, as well as cognitive dysfunction. All evaluations and characterizations of NMS were performed using clinical data, with specific questionnaires and established criteria widely used in previous studies. Twenty-eight subjects were included in each group. In the group with SCA10, 15 (53,6%) were female; mean age was  $46,8 \pm 11,6$  years, mean age of onset,  $31,7 \pm 7,6$  years, and mean disease duration,  $15,5 \pm 12$  years. In regard to the NMS, chronic pain was present in 17,9% of patients with SCA10, 35,5% of those with MJD and 10,7% of healthy controls. Autonomic symptoms were more common in patients with MJD, as well as fatigue scores were worse, when compared to the SCA10 and healthy group. Restless legs syndrome was found in 1 patient with SCA10 (10 MJD patients and one control), and RBD in no patient with SCA10 (12 with MJD and 1 healthy control). The mean scores of EDS were higher in patients with SCA10 ( $8,2 \pm 5,4$  versus  $7,2 \pm 5,3$  in the MJD and  $4,8 \pm 3,2$  in healthy controls). The MJD group presented worse depression and anxiety scores, as well as cognitive performance, when compared to SCA10 patients and healthy individuals. This study showed that the NMS are present in a wide frequency among patients with SCA10. When compared to control groups, SCA10 patients presented higher prevalence of some NMS, such as fatigue, excessive daytime sleepiness, depressive symptoms, and mild cognitive impairment regarding the healthy controls. Compared to the group with MJD, most NMS were less frequent, indicating that SCA10 is a purer form of spinocerebellar ataxia.

**Key-words:** Spinocerebellar ataxia type 10, Machado-Joseph disease, nonmotor symptoms.

## 1 INTRODUÇÃO

Ataxia é um termo amplo, que se refere mais comumente à incoordenação motora [KLOCKGETHER, 2010]. As ataxias podem ser classificadas em (I) cerebelar, quando há comprometimento do cerebelo e/ou de suas conexões aferentes e eferentes; (II) sensitiva, quando as vias proprioceptivas estão afetadas; (III) frontal, uma forma rara relacionada ao comprometimento da via cerebelo-frontal; (IV) talâmica, devido à lesão no circuito cerebelo-tálamo-cortical; e (V) vestibular, decorrente da disfunção labiríntica [HAERER, 1992].

Pacientes com ataxia cerebelar, a forma mais conhecida, apresentam comumente anormalidade do equilíbrio e da marcha, distasia, dismetria, tremor intencional, disdiadococinesia, dissinergia, decomposição do movimento e disartria, caracterizada como fala escandida. Além disso, podem ser encontrados sinais e sintomas como titubeação, hipotonia, reflexos pendulares, nistagmo e alteração dos movimentos oculares [HAERER, 1992].

As ataxias cerebelares (AC) podem ser classificadas em hereditárias, esporádicas e sintomáticas, ou secundárias. As ataxias esporádicas são aquelas sem hereditariedade identificável. Desta maneira, desordens recessivas, mitocondriais, mutações *de novo*, não-paternidade ou adoção não reconhecida, podem se apresentar como AC esporádicas. Aproximadamente 5% das ataxias de início no adulto sem história familiar podem ter teste genético positivo para uma das ataxias espinocerebelares hereditárias. Entretanto, a maioria dos casos permanece classificada como AC degenerativa idiopática, que inclui a forma cerebelar da atrofia de múltiplos sistemas (AMS-C), e ataxia cerebelar esporádica de início adulto de etiologia desconhecida – também conhecida como AC idiopática de início tardio ou AC esporádica idiopática [SOONG & PAULSON, 2007; SCHÖLS et al., 2004; TEIVE, 2009a].

No grupo das AC sintomáticas, ou secundárias, encontra-se aquelas causadas por desordens adquiridas, como as de natureza vascular, tóxica, neoplásica e paraneoplásica, imuno-mediada, nutricional, infecciosa, traumática, além de doenças endócrinas [KLOCKGETHER, 2010]. É importante destacar que

os exames de imagem são fundamentais para definir lesões focais de etiologia tumoral, desmielinizante e nas doenças vasculares do cerebelo e de suas conexões. A investigação detalhada para a detecção de neoplasias ocultas (principalmente de pulmão, mama, ovário e linfomas) faz-se necessária, através da pesquisa de anticorpos paraneoplásicos, como anti-PCA 1 (anti Yo), anti-PCA 2, anti PCA-Tr, ANNA 1 (anti-Hu), ANNA 2 (anti-Ri) e ANNA 3 [DALMAU & POSNER, 2000]. Diferentes drogas, como o álcool, agentes quimioterápicos, mercúrio, chumbo, solventes, além de medicamentos como fenitoína e lítio, podem resultar em AC [MOSTILE & JANKOVIC, 2010]. Estão também relacionadas diversas doenças infecciosas [como a ataxia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus de Epstein-Barr (EBV), doenças priônicas, doença de Lyme ou doença de Whipple], distúrbios imuno-mediados, como encefalopatia de Hashimoto, e deficiências nutricionais (tiamina, tocoferol e vitamina B12) [KLOCKGETHER, 2000a; PAULSON & SUBRAMONY, 2002].

Em relação às AC hereditárias, várias classificações já foram utilizadas, tendo como base dados clínicos, neuropatológicos e genéticos. Uma das primeiras classificações, a de Gordon Holmes [1907], separava as ataxias hereditárias (AH) em I) degenerações parenquimatosas primárias do cerebelo; II) atrofia olivopontocerebelar; III) doença cerebelar progressiva por lesões vasculares ou intersticiais; IV) lesões cerebelares agudas; V) degeneração dos tratos espinocerebelares, o cerebelo sendo normal ou somente pequeno; VI) diminuição congênita do sistema nervoso central associada a sintomas cerebelares. Greenfield [1954] propôs uma classificação baseada em aspectos anatomopatológicos: A) formas predominantemente espinhais (ataxia de Friedreich e ataxia espástica hereditária); B) formas espinocerebelares (ataxia de Menzel e degeneração espinocerebelar subaguda); C) formas predominantemente cerebelares (ataxia de Holmes, atrofia difusa das células de Purkinje, atrofia olivopontocerebelar, atrofia dentatorubral). A classificação de Konismark & Weiner [1970] dividia as diferentes formas de ataxias olivopontocerebelares em tipos I (Menzel), II (Fickler-Winkler), III (com retinite

pigmentosa atípica), IV (Schut-Haymaker) e V (associada à demência), entre outras formas.

Entretanto, a classificação mais conhecida de todas é a de Harding, que agrupou as AH baseando-se em um estudo pessoal de 194 casos relativos a 164 famílias, conforme Tabela 1.

---

**TABELA 1 – Classificação das ataxias hereditárias segundo Anita Harding, 1984**

---

I. Afecções congênicas de etiologia desconhecida

II. Afecções atáxicas de causa conhecida

A. Afecções metabólicas

B. Afecções por defeito de reparo do DNA

III. Afecções atáxicas de etiologia desconhecida

A. Ataxia cerebelar de início precoce (< 20 anos)

- i) Ataxia de Friedreich
- ii) Ataxia cerebelar com reflexos tendinosos preservados
- iii) Com hipogonadismo + surdez e/ou demência
- iv) Com mioclônus (síndrome de Hamsay-Hunt)
- v) Com degeneração pigmentar retiniana + retardo mental e/ou surdez
- vi) Com atrofia óptica + retardo mental
- vii) Com catarata e retardo mental (síndrome de Marinesco Sjoegren)
- viii) Com surdez e retardo mental de início na infância
- ix) Com surdez congênita
- x) Com sinais/sintomas extrapiramidais
- xi) Ataxia espinocerebelar recessiva ligada ao cromossomo x

B. Ataxia cerebelar de início tardio (> 20 anos)

- i) Ataxia cerebelar autossômica dominante com atrofia óptica/oftalmoplegia/demência/síndrome extrapiramidal/amiotrofia (ACAD tipo I)
- ii) Ataxia cerebelar autossômica dominante com degeneração pigmentar retiniana + oftalmoplegia e/ou síndrome cerebelar (ACAD tipo II)
- iii) Ataxia cerebelar autossômica dominante “pura” de início mais tardio (acima dos 50 anos) (ACAD tipo III)
- iv) Ataxia cerebelar autossômica dominante com mioclonia e surdez (ACAD tipo IV)
- v) Ataxia cerebelar autossômica dominante com tremor essencial
- vi) Ataxia cerebelar autossômica dominante periódica

---

ACAD, ataxia cerebelar autossômica dominante. Adaptado de Harding, 1984.

No entanto, em face da grande heterogeneidade clínica e também anatomopatológica dos diferentes tipos de AH, todas as classificações existentes apresentam dificuldades de aplicabilidade prática na clínica diária e não representam um consenso. Desta forma, as AC hereditárias são atualmente separadas de acordo com a herança genética [KLOCKGETHER et al., 1995]:

- AH autossômicas recessivas;
- AH autossômicas dominantes, ou ataxias espinocerebelares;
- AH ligadas ao X;
- AH mitocondriais.

### 1.1 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

As ataxias espinocerebelares (AECs) correspondem a um extenso grupo de doenças neurodegenerativas heterogêneas, de herança autossômica dominante, que apresentam algumas características em comum, como a presença de ataxia e o processo degenerativo envolvendo o cerebelo e/ou suas conexões aferentes e eferentes [KLOCKGETHER et al., 1998]. Outras estruturas do sistema nervoso costumam estar acometidas, incluindo os núcleos da base, núcleos do tronco encefálico, tratos piramidais, colunas posteriores, além do corno anterior da medula espinhal [SCHÖLS et al., 2004; TEIVE, 2009a].

A imensa variedade de manifestações clínicas das AECs inclui ataxia cerebelar de marcha e apendicular, dismetria, disdiadococinesia, tremor intencional, disartria e nistagmo; além disso, os pacientes podem apresentar manifestações extracerebelares, como demência, epilepsia, distúrbios visuais, neuropatia periférica, oftalmoplegia, sinais piramidais, e distúrbios de movimento, como parkinsonismo, mioclonias, coreia e distonia [HARDING, 1984; TEIVE, 2009b; DURR, 2010].

De uma forma geral, a prevalência das AECs varia de 1 a 5 casos para cada 100.000 habitantes. Em um estudo epidemiológico realizado na Holanda com 391 indivíduos testados geneticamente, van de Warrenburg et al. [2002] encontraram uma prevalência de 3 casos para 100.000 habitantes. Da mesma

forma, outro estudo epidemiológico realizado na Noruega evidenciou prevalência de 4.2/100.000 [ERICHSEN et al., 2009]. O número crescente de subtipos de AECs já ultrapassa 30 loci distintos, sendo os mais comuns os tipos 1, 2, 3, 6 e 7; a prevalência de cada subtipo varia amplamente de acordo com a distribuição étnica das áreas onde tem sido estudada. A doença de Machado-Joseph (DMJ), também chamada de ataxia autossômica dominante tipo 3, ou ainda ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC3), é a forma de AH com herança autossômica dominante mais comumente encontrada nos principais estudos epidemiológicos mundiais e a forma mais comum de AEC encontrada no Brasil. Entre as AECs, a frequência de DMJ no Brasil é de aproximadamente 69-92% [JARDIM et al., 2001; TEIVE et al., 2012a]. A ataxia espinocerebelar tipo 10 (AEC10) é encontrada exclusivamente em regiões da América Latina, particularmente no México e no Brasil, onde é a segunda forma de AEC mais comum [TEIVE et al., 2004]. Recentemente, foram relatados casos na Argentina [GATTO et al., 2007], na Venezuela [GALLARDO & SOTO, 2009] e no Peru [LEONARDI et al., 2014]. A origem étnica dos pacientes pode eventualmente ajudar na investigação das diferentes AECs, como, por exemplo, a ascendência portuguesa-açoriana fala a favor de DMJ, a espanhola, AEC tipo 2, a italiana, AEC tipo 1, a japonesa, atrofia dentatorubropalidoluisiana (ADRPL), e descendentes de ameríndios estão relacionados à AEC10 [BURK et al., 1996; TEIVE et al., 1997; TEIVE et al., 1998; KLOCKGETHER et al., 1998].

A base genética das AECs é amplamente heterogênea, e ainda parcialmente conhecida. Atualmente, 40 AECs já foram mapeadas, com mais de 30 loci identificados (Tabela 2), no entanto, o diagnóstico genético não é alcançado em aproximadamente 40 a 50% das famílias na maioria dos países [DURR, 2010]. Em relação ao tipo de mutação, três principais categorias podem ser identificadas:

- 1) **AECs causadas pela repetição da expansão CAG** (AECs poliglutamínicas - poliQ): as formas mais prevalentes incluem as AEC1, AEC2, AEC3, AEC6, AEC7 e AEC17. Com exceção da AEC6, todas as AECs poliQ são desordens multissistêmicas com uma síndrome clínica sugerindo amplo

envolvimento do sistema nervoso central e periférico, além do cerebelo e da medula espinhal. O processo neurodegenerativo é mais pronunciado no cerebelo e no tronco encefálico, resultando em um padrão característico de atrofia olivopontocerebelar. As primeiras manifestações clínicas ocorrem tipicamente entre os 30-40 anos, com exceção da AEC6, que tem início mais tardio. Depois do início dos sintomas, as desordens poliQ manifestam-se com curso progressivo, levando à incapacidade considerável e à morte prematura [SCHÖLS et al., 2004].

- 2) **AECs causadas por expansão de repetições não-codificantes:** compreende as AECs com expansão de repetições que estão fora da região codificadora de proteína do respectivo gene: AEC8, AEC10, AEC12, AEC31 e AEC36 fazem parte dessa categoria. A patofisiologia dessas AECs não está completamente elucidada, mas acredita-se que as mesmas compartilhem um mecanismo comum de toxicidade do RNA [SOONG & PAULSON, 2007].
- 3) **AECs causadas por mutações convencionais:** é o grupo das AECs que mais tem crescido nos últimos anos, incluindo as AECs causadas por mutação *missense*, deleções e inserções. A triagem desses genes é dispendiosa e muitas vezes demorada. Além disso, a interpretação das alterações e a prova de sua patogenicidade podem ser difíceis. Apenas algumas famílias foram identificadas com algumas dessas mutações, o que dificulta a correlação entre o fenótipo e o genótipo dos pacientes envolvidos [DURR, 2010]. As mutações afetam genes com funções diversas, como genes codificadores para canais iônicos (AEC13), neurotransmissores (AEC23), e fatores de crescimento (AEC27), por exemplo, sugerindo patofisiologia heterogênea. Clinicamente, no entanto, as AECs que se devem a mutações convencionais têm um grande número de características em comum, o que as distingue das desordens poliQ. O fenótipo é geralmente de uma ataxia cerebelar pura, e, se houver disfunções cognitivas presentes, geralmente são caracterizadas por retardo mental. No geral, a progressão da doença é lenta [KLOCKGETHER, 2015].

TABELA 2. Ataxias espinocerebelares: resumo das alterações genéticas.

<b>AEC</b>	<b>Lócus</b>	<b>Gene</b>	<b>Mutação</b>	<b>Proteína</b>
AEC1	6p22.3	<i>ATXN1</i>	CAG	Ataxina 1
AEC2	12q24.13	<i>ATXN2</i>	CAG	Ataxina 2
AEC3	14q32.12	<i>ATXN3</i>	CAG	Ataxina 3
AEC4	16q24-qter	<i>SCA4</i>	-	-
AEC5	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	D/MM	Beta-III / Spectrin
AEC6	19p13.13	<i>CACNA1A</i>	CAG	CACNA1A
AEC7	3p14.1	<i>ATXN7</i>	CAG	Ataxina 7
AEC8	13q21	<i>ATXN8OS</i>	CTG	Kelch-like 1
AEC10	22q13.31	<i>ATXN10</i>	ATTCT	Ataxina 10
AEC11	15q14-q21.3	<i>TTBK2</i>	Deleção/inserção	Tau-tubulina kinase2
AEC12	5q32	<i>PPP2R2B</i>	CAG	PPP2R2B
AEC13	19q13.33	<i>KCNC3</i>	MM	KCNC3
AEC14	19q13.42	<i>PRKCG</i>	MM	PRKCG
AEC15	3p26.1	<i>ITPR1</i>	PM	ITPR1
AEC17	6q27	<i>TBP</i>	CAG	TBP
AEC18	7q22-q32	-	-	-
AEC19	1p21-q21	-	PM	KCND3
AEC20	11q12.2-11q12.3	-	-	-
AEC21	7p21.3-p15.1	-	-	-
AEC23	20p13-12.3	-	PM	PDYN
AEC24	1p36	-	-	-
AEC25	2p21-p13	-	-	-
AEC26	19p13.3	-	-	-
AEC27	13q34	<i>FGF14</i>	MM	FGF14
AEC28	18p11.22-q11.2	<i>AFG3L2</i>	PM	AFG3-like proteína 2
AEC29	3p26	-	Deleção	ITPR1
AEC30	4q34.3-q35.1	-	-	-
AEC31	16q21	<i>BEAN-TK2</i>	TGGAA	BEAN
AEC32	7q32-q33	-	-	-
AEC34	6q12.3-q16.2	-	-	-
AEC35	20p13	<i>TGM6</i>	MM	Transglutaminase 6
AEC36	20q13	<i>ATX36</i>	GGCCTG	NOP56
AEC37*	1p32	-	-	-
AEC38**	6p22.2-q14.1	<i>ELOVL5</i>	MM	AA/DHA
AEC39***	11q21-11q22.3	-	-	-
AEC40****	14q32	<i>CCDC88C</i>	MM	MT CCDC88C

AEC, ataxia espinocerebelar; D, deleção; MM, mutação *missense*; PM, mutação ponto.

Modificado de Teive, 2009a. \*[SERRANO-MUNUERA et al., 2013]; \*\*[DI GREGORIO et al., 2014];

\*\*\*[JOHNSON et al., 2015]; \*\*\*\*[TSOI et al., 2014].

A classificação genética tem propiciado um grande auxílio na avaliação dos pacientes com AEC, apesar da falta de tratamento específico dessas doenças, bem como dos custos dos exames de genética molecular. Subramony & Fila [2001] enfatizaram as principais vantagens do teste genético das diferentes AECs: 1) elimina a procura contínua pelo diagnóstico (*shopping*); 2) permite o aconselhamento genético e a realização de testes preditivos; 3) permite a identificação de pacientes com tipos específicos de AEC para estudo da história natural da doença, além de correlações genótipo-fenótipo, e prognóstico; 4) faz-se essencial para o desenvolvimento de tratamentos específicos baseados no melhor entendimento da mutação.

## 1.2 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 – DOENÇA DE MACHADO- JOSEPH

Esta forma de ataxia hereditária autossômica dominante, conhecida como DMJ, tem sido descrita como a forma mais comum de AEC encontrada nos diferentes estudos de genética molecular pelo mundo [SILVEIRA et al., 1996; LOPES-CENDES et al., 1997; JARDIM et al., 2001; SUBRAMONY & FILLA, 2001; SOONG & PAULSON, 2007; DURR, 2010; KLOCKGETHER, 2011].

A doença foi descrita primeiramente na década de 70, entre descendentes de portugueses-açorianos radicados nos Estados Unidos da América. Nakano et al. [1972] descreveram a doença de Machado nos descendentes de imigrantes portugueses da família Machado radicados em Massachusetts; Woods & Shaumburg [1972] relataram a doença na família Thomas, de origem açoriana, a qual chamaram de degeneração nigro-espino-denteada; por fim, Rosemberg et al. [1976] descreveram a degeneração estriato-nigral autossômica dominante na família Joseph, originária dos Açores.

Na sequência, Coutinho & Andrade [1978] relataram uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de forma autossômica dominante, que afetava famílias originárias dos Açores. Em uma das ilhas dos Açores – Ilha das Flores – a doença era conhecida como “doença da Ponta Ruiva”. Foram examinados 40 indivíduos provenientes de 15 famílias,

apresentando quadro clínico caracterizado por ataxia cerebelar, oftalmoplegia externa progressiva (OEP), síndrome piramidal, síndrome do neurônio motor inferior com amiotrofia, e síndrome extrapiramidal do tipo distônico-rígida. Os autores concluíram que essa enfermidade seria a mesma descrita previamente por Nakano et al. [1972], Woods & Schaumburg [1972] e Rosemberg et al [1976].

Os estudos publicados na sequência trouxeram melhor esclarecimento clínico da patologia, tendo-se enfatizado que a doença seria uma enfermidade única com expressão fenotípica variável. A doença foi, então, referida como degeneração sistêmica autossômica dominante em famílias portuguesas da Ilha dos Açores, posteriormente como doença do sistema motor autossômica dominante dos portugueses, ataxia de causa desconhecida hereditária autossômica dominante dos portugueses, doença de Joseph, doença açoriana de Machado-Joseph, e, finalmente, doença de Machado-Joseph [COUTINHO & ANDRADE, 1978; COUTINHO et al., 1980; LIMA & COUTINHO, 1980].

No Brasil, a DMJ foi descrita inicialmente como Doença de Joseph, por Lisboa & Mariotto [1984]. Na sequência foi descrita como DMJ por Radvany et al. [1988 e 1990], que relataram a doença em duas famílias brasileiras e posteriormente em uma terceira. A primeira publicação em revista científica foi realizada por Teive et al. [1991], com a descrição de cinco pacientes de uma mesma família proveniente de Santa Catarina, com ascendência açoriana. Os pacientes apresentavam idade de início dos sintomas variando de 30 a 50 anos, e grande heterogeneidade fenotípica: dois deles apresentavam sinais piramidais além dos sinais cerebelares, um com síndrome cerebelar associada a sinais periféricos (amiotrofia de mãos e pés), um com parkinsonismo responsivo à levodopa, e outro com o tipo misto da doença, com distonia e sinais piramidais.

Do ponto de vista neuropatológico, ocorre perda neuronal associada à gliose reacional nas seguintes estruturas: substância negra, núcleo denteado do cerebelo, núcleo rubro, núcleos dos nervos cranianos pontinos e outros nervos motores cranianos, colunas de Clarke, células dos cornos anteriores da medula espinhal, tratos espinocerebelares, podendo também acometer o globo pálido. O

acometimento das olivas bulbares e do córtex cerebral e cerebelar não é achado comum nos estudos neuropatológicos [SOONG et al., 2007].

A atrofia cerebelar pontina, geralmente sem o comprometimento das olivas, é demonstrada em estudos com neuroimagem. A primeira grande série de pacientes com DMJ estudados através de ressonância magnética (RM), foi realizada por Murata et al. [1998], e incluiu 31 pacientes com DMJ, 20 com atrofia olivopontocerebelar e 26 controles. Os autores mediram o diâmetro ântero-posterior e transversal de diferentes estruturas do tronco, do cerebelo e do globo pálido, e graduaram a atrofia com uma escala de 0 a 3 (sem atrofia até a forma mais grave). Os principais achados foram atrofia grau 3 na ponte, pedúnculos cerebelares médio e superior, lobos temporal e frontal, e globo pálido, assim como redução do diâmetro ântero-posterior e transversal do mesencéfalo e medula oblonga. A atrofia da ponte e do mesencéfalo estava relacionada à idade dos pacientes, enquanto a redução dos diâmetros do globo pálido e a atrofia dos lobos temporal e occipital foram associadas com o tempo de duração da doença.

Estudos recentes demonstraram que outras áreas além do cerebelo, tronco, medula espinhal e gânglios da base estão envolvidas. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) cerebral mostrou anormalidades da perfusão nos lobos parietais, porção inferior dos lobos frontais, porção mesial e lateral dos lobos temporais, gânglios da base, e vermis e hemisférios cerebelares [ETCHEBEHERE et al., 2001]. Estudo com tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18F-fluorodeoxiglicose (18F-FDG) realizado em 7 indivíduos assintomáticos com mutação no gene *ATXN3*, mostrou alterações subclínicas do consumo de FDG nos hemisférios cerebelares, tronco, e córtex dos lobos occipital, parietal e temporal, sugerindo atividade pré-clínica da doença [SOONG & LIU, 1998].

Desta forma, a DMJ é uma desordem neurodegenerativa multissistêmica, envolvendo predominantemente os sistemas cerebelar, piramidal, extrapiramidal, do neurônio motor e oculomotor. Em decorrência disto, é encontrada uma grande variedade de manifestações clínicas, que inclui ataxia cerebelar, afetando a marcha, movimento de membros, fala e deglutição; síndrome piramidal, com

hiperreflexia profunda, sinal de Babinski e espasticidade; OEP, com limitação precoce na mirada vertical para cima e na convergência; sinais extrapiramidais, incluindo distonia, rigidez e/ou bradicinesia; doença do neurônio motor inferior, com fasciculação e amiotrofia; perda sensitiva; retração palpebral ou *bulging eyes*; perda de peso e desnutrição, e distúrbios do sono, são achados de grande importância para o diagnóstico diferencial da DMJ [LIMA & COUTINHO, 1980; SEQUEIROS & COUTINHO, 1993].

De uma maneira geral, a DMJ não apresenta demência global; contudo, tem sido descrita uma disfunção cognitiva do tipo disfunção executiva, bem como transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade em alguns pacientes. Outras manifestações mais raras seriam a presença de síndrome das pernas inquietas (SPI), parkinsonismo, polineuropatia periférica sensitivo-motora axonal, blefaroespasma e retinopatia (maculopatia atrófica), transtorno comportamental do sono REM (TCR), paralisia de corda vocal e tremor de membros inferiores [COUTINHO & ANDRADE, 1978; LIMA & COUTINHO, 1980; LOPES-CENDES et al., 1997; KLOCKGETHER, 2011].

De acordo com os sinais e sintomas presentes, indivíduos com DMJ podem ser divididos em subtipos fenotipicamente distintos. Três fenótipos típicos foram propostos por Coutinho e Andrade [1978], e são amplamente aceitos: (i) Tipo 1 (tipo Joseph) tem início precoce e curso clínico mais grave, com distonia importante e sinais piramidais, OEP, ataxia de marcha e apendicular; (ii) No tipo 2 (tipo Thomas) os pacientes apresentam-se com idade de início intermediário, e déficits predominantemente cerebelares e piramidais, associados à OEP; (iii) Pacientes com tipo 3 (tipo Machado) apresentam início tardio da doença, sintomas menos graves, com ataxia de marcha e membros, e sinais piramidais e de mirada ocular variáveis. Além desses três fenótipos amplamente conhecidos, outras variantes foram propostas: tipo 4, uma apresentação com a tríade parkinsoniana (tremor de repouso, bradicinesia e rigidez), quase indistinguível da doença de Parkinson (DP) idiopática responsiva à levodopa; esses pacientes apresentam ainda sinais cerebelares leves e neuropatia sensitivo-motora distal ou amiotrofia [ROSENBERG & GROSSMAN, 1989; TUIE et al., 1995; GWINN-

HARDY et al., 2001; BUHMANN et al., 2003]. Sakai e Kawakami [1996] relataram o caso de dois irmãos japoneses que originalmente se apresentaram com paraplegia espástica. Subsequentemente, Kaneko et al. [1997] e Teive et al. [2001] descreveram famílias similares, sugerindo ser este o quinto subtipo. Ishikawa et al. [1996] apresentaram o tipo 6, em um paciente com ataxia cerebelar pura. E finalmente, foi proposto o subtipo 7, uma forma mista que inclui ataxia de leve intensidade, sinais piramidais importantes com acentuada espasticidade, e predominantemente parkinsonismo rígido-acinético responsivo à levodopa [MORO et al., 2014]. Outras apresentações menos comuns incluem o relato de um caso com a síndrome da pessoa rígida [BERCIANO, et al., 2006], doença do neurônio motor [PINTO & CARVALHO, 2008], e a ocorrência de acatisia associada à DMJ [PEDROSO et al., 2011a]. A Tabela 3 resume os diferentes subfenótipos conforme descritos.

TABELA 3. Doença de Machado-Joseph: subfenótipos.

<b>Subfenótipo</b>	<b>Características</b>
Subfenótipo 1	Distonia/parkinsonismo/ataxia
Subfenótipo 2	Ataxia/sinais piramidais
Subfenótipo 3	Ataxia/sinais periféricos
Subfenótipo 4	Parkinsonismo
Subfenótipo 5	Paraplegia espástica
Subfenótipo 6	Síndrome cerebelar pura
Subfenótipo 7	Tipo misto (ataxia, sinais piramidais, e parkinsonismo responsivo à levodopa)
Outros	Síndrome da pessoa rígida, doença do neurônio motor, acatisia

Modificado de Moro et al., 2014.

Essa rica variação fenotípica está relacionada aos fatores genéticos da doença. A mutação genética responsável pela doença foi mapeada no éxon 10 do

cromossomo 14, e responde pela expansão da repetição trinucleotídica CAG, levando à expressão de um trato anormalmente longo de poliglutamina (poliQ) na proteína codificada, ataxina-3. Desta forma, a base genética molecular da DMJ é similar àquela das AEC1, 2, 6, 7, 17, doença de Huntington e atrofia muscular espinobulbar, que são coletivamente chamadas de desordens poliQ [KAWAGUCHI et al., 1994].

Nas desordens poliQ, a doença desenvolve-se quando o tamanho da repetição CAG excede um certo comprimento limiar, que é variável entre as desordens. Na DMJ, o alelo patogênico apresenta quase sempre 60 repetições ou mais, enquanto o alelo normal varia de 12 a 47 repetições [KAWAGUCHI et al., 1994]. Em raras situações, o número de repetições CAG pode estar entre 47 e 59 (alelo intermediário), podendo expressar a doença com penetrância incompleta, manifestando-se como formas leves de ataxia ou como fenótipo atípico (SPI associada à polineuropatia axonal sensitivo-motora) [van ALFEN, 2001].

Em um estudo realizado por Lopes-Cendes et al. [1997], os autores avaliaram as características moleculares da mutação da DMJ em 25 famílias brasileiras, sendo encontrado alelos expandidos variando entre 66 a 78 CAG. Além disso, foi encontrada correlação negativa significativa entre a idade de início da DMJ e o tamanho da expansão CAG.

Dentre os fatores responsáveis pela variação fenotípica, podemos citar:

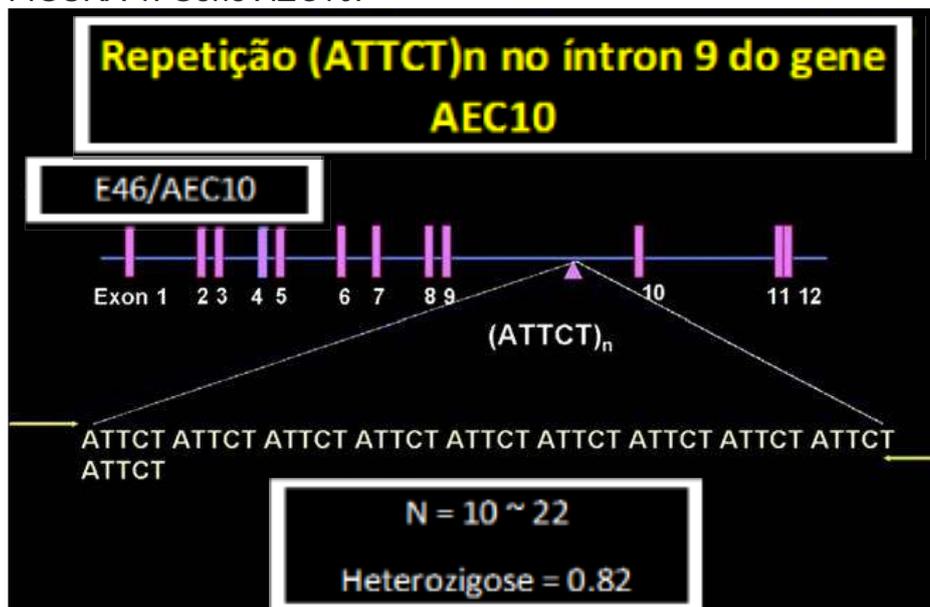
- Número de repetições trinucleotídicas – responde por 50-60% da variabilidade da idade de início da doença; quanto maior o número de repetições CAG, mais precoce será o início da doença e mais grave poderá ser o quadro clínico;
- Polimorfismo do alelo normal – ocorrem variações entre os indivíduos, de forma que longas repetições CAG no alelo normal podem ter um papel na variação da idade de início da doença;
- Mosaicismo germinativo – parte das células germinativas carregam a mutação genética, enquanto outra parte não;
- Mosaicismo somático – ocorre diferença entre o número de repetições CAG nos diferentes tecidos (córtex cerebral versus sangue periférico);

- Homozigose – situação rara, mas que pode ser responsável por fenótipo mais grave do que o observado em indivíduos heterozigotos.
- Possíveis fatores ambientais. [SOONG & PAULSON, 2007; CARVALHO et al., 2008].

### 1.3 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10

A AEC10 é causada por uma expansão da repetição pentanucleotídica ATTCT, localizada no íntron 9 do gene *ATXN10*, no cromossomo 22q13.1. O número de repetições ATTCT varia de 10 a 32 na população normal, e de 800 a 4500 nos alelos mutantes [MATSUURA et al., 2000] (Figura 1). Casos com penetrância reduzida têm sido descritos para alelos com tamanho intermediário (280-850 repetições) [ALONSO et al., 2006; RASKIN et al., 2007].

FIGURA 1. Gene *AEC10*.



Fonte: Modificado de Teive et al., 2011.

O primeiro relato de uma família que seria confirmada posteriormente como AEC10 foi publicado por Grewal et al. [1998]. Os autores descreveram onze pacientes provenientes de quatro gerações de uma mesma família mexicana, que apresentavam fenótipo de ataxia cerebelar pura (ataxia de marcha e apendicular, disartria e nistagmo). Dois pacientes apresentavam epilepsia, e nenhum dos indivíduos manifestou sinais piramidais ou de comprometimento do tronco encefálico. O exame de RM mostrou atrofia cerebelar com relativa preservação do tronco encefálico. Considerando que a análise genética excluiu outras formas conhecidas de ataxia autossômica dominante, os autores concluíram que se tratava de uma forma geneticamente distinta de AEC, com um fenótipo caracterizado por sinais e sintomas predominantemente cerebelares.

No ano seguinte, Zu et al. [1999] e Matsuura et al. [1999] mapearam o locus dessa nova forma de AEC, 22q13.31, sendo então designada como AEC10. O estudo de Zu et al. [1999] descreveu 10 pacientes de uma família americana de origem mexicana que apresentava ataxia cerebelar pura, sem sinais piramidais, mas com 20% dos membros apresentando epilepsia. O estudo de ligação identificou uma região de 15-cM no cromossomo 22q13, com um logaritmo de probabilidade de 4.3 obtido para D22S928 e D22S1161. O fenômeno de antecipação foi observado entre as diferentes gerações, sugerindo que a doença poderia estar relacionada a um mecanismo de mutação associado à expansão repetida de trinucleotídeos. Matsuura et al. [1999] analisaram quatro gerações de uma família hispânica de origem mexicana com sinais cerebelares puros associados à epilepsia. Dos 12 pacientes afetados, 67% tinham história de crises tônico-clônicas generalizadas e 18%, crises parciais complexas. Os estudos de ligação detectaram o locus da doença (22q13-qtr) em uma região de 8.8 cM entre D22S1177 e D22S1160, ou seja, na mesma localização descrita por Zu et al. [1999], que já haviam caracterizado esse locus como o da AEC10. Posteriormente, os grupos descobriram que as famílias relatadas apresentavam um ancestral em comum, considerando que a origem étnica era a mesma.

Em 2000, os dois grupos em conjunto descobriram que a mutação genética responsável pela AEC10 tratava-se de uma grande expansão de um

pentanucleotídeo repetido ATTCT localizado no íntron 9 do gene *AEC10*, em cinco famílias de origem mexicana com AEC10. O gene foi definido como *E45L*, com função desconhecida. Os autores observaram correlação inversa entre o tamanho da expansão e a idade de início da doença. A análise genética de 562 indivíduos não afetados de várias origens étnicas demonstrou uma faixa de 10 a 22 repetições ATTCT, sem evidência de expansão, enquanto indivíduos afetados com AEC10 têm mais de 800 repetições ATTCT [MATSUURA et al., 2000].

Esse estudo foi seguido por outro do mesmo grupo, envolvendo 18 pacientes provenientes de quatro famílias mexicanas com AEC10. Os indivíduos afetados tinham uma média de idade de início da doença de 26,7 anos e o número de repetições ATTCT variou de 920 a 4140. Neste caso, os autores não observaram o fenômeno de antecipação ou correlação entre a idade de início e o número de repetições ATTCT. Além de ataxia cerebelar e epilepsia (encontrada em 72,2% dos pacientes) foram observados neuropatia periférica em 66%, e com menor frequência, sinais piramidais leves, discinesia ocular, comprometimento cognitivo e distúrbios de comportamento [RASMUSSEN et al., 2001].

Grewal et al. [2002] apresentaram uma análise genótipo-fenótipo de duas grandes famílias com AEC10, originalmente relatadas pelo mesmo grupo em 1998 e por Matsuura et al. [1999], totalizando 22 indivíduos afetados. Metade deles apresentava epilepsia, embora a prevalência tenha variado substancialmente entre as duas famílias (25% em uma família e 80% na outra). Os autores concluíram que a epilepsia é parte integrante do fenótipo da doença, porém, que fatores dependentes familiares podem exercer papel fundamental na sua manifestação.

No mesmo ano, Matsuura et al. [2002] pesquisaram a presença de mutação de *AEC10* em outras populações que não a mexicana. Foram analisados 478 pacientes em uma coorte de brancos norte-americanos, franco-canadenses, italianos, espanhóis e japoneses, com ataxia cerebelar autossômica dominante sem mutações conhecidas para outras AECs e ADRPL. O estudo foi negativo e a conclusão naquele momento era de que a *AEC10* poderia ser considerada rara em populações sem ancestrais mexicanos. Da mesma forma, três estudos

Europeus mostraram-se negativos: Fujigasaki et al. [2002] com 123 casos da França, Alonso et al. [2006] com 290 casos de Portugal, e Sulek-Piatkowska et al. [2010] com 1598 pacientes poloneses.

A primeira descrição de famílias com AEC10 de outra origem além da mexicana foi realizada por Teive et al. [2004]. Os autores descreveram cinco famílias provenientes do Brasil, com idade de início da doença variando de 23 a 46 anos, e expansões ATTCT de 1350 a 2400 repetições. O fenótipo descrito foi de ataxia cerebelar pura e atrofia cerebelar no exame de neuroimagem. Em contraste com os estudos prévios, não foi encontrada epilepsia nesse grupo de indivíduos, bem como o estudo de condução nervosa realizado em 10 pacientes foi normal.

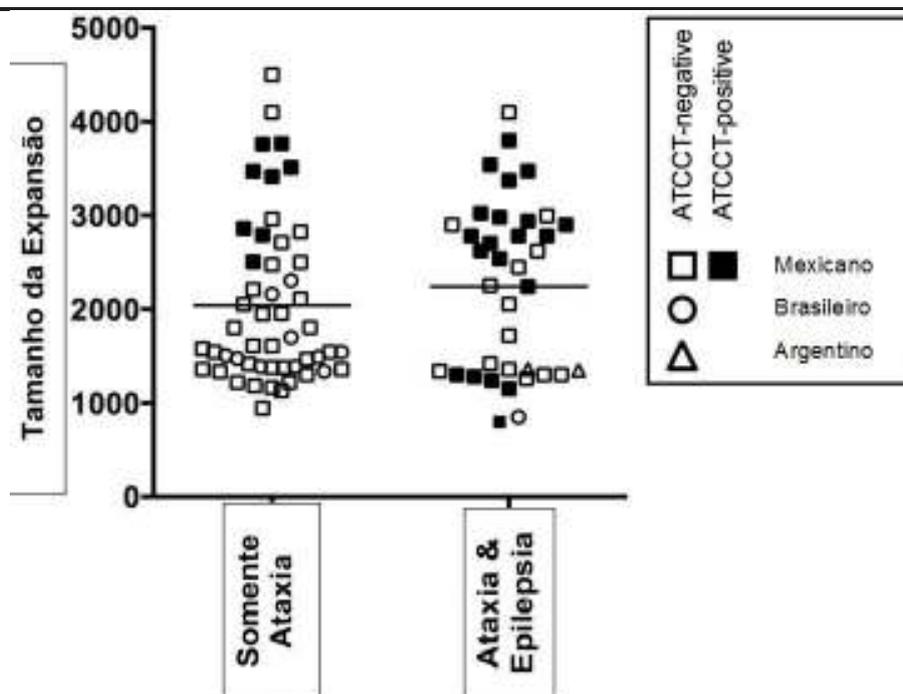
Dados mais recentes publicados pelos mesmos autores, buscando especificamente a presença de epilepsia entre 60 membros afetados de 10 famílias com AEC10, encontraram uma frequência de crises de 3,75% (3 pacientes), similar ao esperado para a população geral para a mesma idade. Dois desses pacientes apresentavam crises tônico-clônicas generalizadas, e o terceiro apresentava uma epilepsia complexa, com mioclonias, crises parciais complexas, e crises tônico-clônicas generalizadas. A RM desses pacientes mostrou atrofia cerebelar e o eletroencefalograma (EEG) não mostrou alterações específicas [TEIVE et al., 2010].

Esses achados confirmaram o fato de que a expressão fenotípica das famílias brasileiras, com ataxia cerebelar predominantemente pura, difere daquela das famílias mexicanas, nas quais a ataxia é acompanhada de epilepsia na maioria dos casos. A diferença no fenótipo entre essas famílias não pode ser explicada pela diferença no tamanho das repetições ATTCT [média de 1820 (1350-2400) nas famílias brasileiras e 2838 (800-4500) na série mexicana] [MATSUURA et al., 1999; MATSUURA et al., 2000; GREWAL et al., 2002].

Recentemente, McFarland et al. [2014] estudaram 31 famílias com AEC10, e concluíram que a presença de interrupções ATCCT está associada a um risco significativamente maior de desenvolver o fenótipo com epilepsia (Figura 2).

---

FIGURA 2. Tamanho da expansão ATCCT versus presença de epilepsia.



Fonte: Modificado de McFarland et al., 2014.

Nos últimos anos, houve relatos de casos com AEC10 em outros países da América do Sul além do Brasil. O primeiro foi publicado na Argentina [GATTO et al., 2007], referente a uma família com ascendência mista de espanhóis e ameríndios com seis membros afetados, dois dos quais foram examinados e descritos no estudo. Esses dois pacientes apresentavam ataxia cerebelar, epilepsia, e alterações cognitivas, associadas com distonia cervical em um paciente e parkinsonismo rígido-acinético em outro. A análise genética do gene *ATXN10* mostrou uma expansão de aproximadamente 1100 repetições ATTCT em ambos os casos. O segundo relato, realizado na Venezuela [GALLARDO & SOTO, 2009], descreve uma família com cinco membros afetados, um dos quais foi descrito detalhadamente no estudo. O paciente apresentou crises parciais complexas secundariamente generalizadas e ataxia cerebelar, similar ao fenótipo mexicano, além de disfunção cognitiva. A análise molecular mostrou uma expansão de 4400 repetições ATTCT no gene da AEC10. Dentre os quatro outros membros, três apresentavam epilepsia e um, tremor cefálico. No último ano foi

descrito o caso de uma paciente com ascendência ameríndia pura, originária do Peru e residente na Itália, com ataxia de marcha e crises parciais complexas, sem comprometimento cognitivo, neuropático, piramidal ou extrapiramidal. A análise genética confirmou expansão de 820 repetições ATTCT [LEONARDI et al., 2014]. A última publicação refere-se a uma família boliviana cujo caso index apresentava concomitantemente AEC10 e AEC2, manifestando características clínicas de ambas as ataxias – sácades lentas (AEC2) e epilepsia (AEC10) [BAIZABAL-CARVALHO et al., 2015]. É importante notar que, nesses pacientes de origem argentina, venezuelana, peruana e boliviana, o quadro clínico é também associado a ataxia cerebelar e epilepsia, como nos pacientes de origem mexicana.

A distribuição americana da doença pode ser explicada pela origem ancestral da expansão da repetição ATTCT, assim como por um possível efeito fundador na referida população [ALMEIDA et al., 2009]. No Brasil, a doença é a segunda forma de AEC mais comum [TEIVE et al., 2004], assim como no México, cuja prevalência só é menor do que a da AEC2, a forma mais comumente encontrada [RASMUSSEN et al., 2001]. Um efeito fundador poderia ser responsável pela frequência da AEC10 na América Latina; a mutação pode ter chegado à população ameríndia e posteriormente ter sido espalhada nas populações mistas do México e do Brasil. A origem étnica comum das famílias com AEC10, associada à ausência de AEC10 em diversos países da Europa, incluindo famílias portuguesas e espanholas, suporta fortemente a teoria de um efeito fundador para a AEC10 [MATSUURA et al., 2002]. Além disso, o estudo de Almeida et al. [2009] apresenta evidências que suportam a existência de um haplótipo intragênico associado à expansão AEC10 nas famílias latino-americanas, apontando para uma origem ancestral ameríndia comum para essa mutação.

## 1.4 OUTRAS FORMAS DE ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

A Tabela 4 resume os principais achados clínicos dos outros subtipos de AECs descritas até então.

TABELA 4. Descrição fenotípica das ataxias espinocerebelares.

<b>AEC</b>	<b>Descrição fenotípica</b>
<b>AEC1</b>	Ataxia, disartria, oftalmoplegia, sácades hiperométricas, nistagmo, atrofia de nervo óptico, espasticidade, sinais piramidais, sinais extrapiramidais raros; comprometimento cognitivo, alguns casos de demência.
<b>AEC2</b>	Ataxia, disartria, oftalmoplegia, sácades lentas, neuropatia periférica, câimbras, hiporreflexia, demência em alguns, sem sinais piramidais ou extrapiramidais.
<b>AEC4</b>	Ataxia pura em alguns casos, a maioria com neuropatia axonal sensitiva; surdez em alguns.
<b>AEC5</b>	Ataxia, disartria, nistagmo vertical à evocação da mirada; progressão lenta da doença.
<b>AEC6</b>	Ataxia, disartria, nistagmo, perda sensitiva distal; expectativa de vida normal.
<b>AEC7</b>	Ataxia, disartria, oftalmoplegia, sácades lentas, degeneração pigmentar retiniana, sinais piramidais.
<b>AEC8</b>	Ataxia, disartria, nistagmo, perseguição comprometida.
<b>AEC11</b>	Ataxia, disartria, nistagmo.
<b>AEC12</b>	Ataxia, oftalmoplegia, hiperreflexia, bradicinesia, demência, tremor cefálico e de mãos.
<b>AEC13</b>	Ataxia, disartria, retardo mental, epilepsia.
<b>AEC14</b>	Ataxia, disartria, nistagmo; mioclonia axial precedendo o quadro de ataxia em pacientes jovens.
<b>AEC15</b>	Ataxia, disartria, tremor; pode haver titubação cefálica, nistagmo, anormalidades do reflexo oculo vestibular, hiperreflexia leve.
<b>AEC17</b>	Ataxia, sinais piramidais, extrapiramidais, e possivelmente disfunção autonômica; demência e psicose.
<b>AEC18</b>	Ataxia, neuropatia axonal sensitivo-motora; dismetria, hiporreflexia, fraqueza muscular e atrofia, perda de sensibilidade profunda.
<b>AEC19</b>	Ataxia, disartria, disfagia, nistagmo horizontal à evocação visual, hiporreflexia.

---

<b>AEC</b>	<b>Descrição fenotípica</b>
<b>AEC20</b>	Ataxia, disartria; menos comumente ocorrem sinais piramidais leves, sácades hiperométricas, nistagmo, tremor palatal, declínio cognitivo lento.
<b>AEC21</b>	Ataxia, disartria, hiporreflexia, tremor postural e de repouso, rigidez, comprometimento cognitivo.
<b>AEC23</b>	Ataxia, disartria, sácades lentas e dismetria ocular, sinais piramidais, comprometimento de sensibilidade vibratória.
<b>AEC25</b>	Ataxia; pode haver arreflexia de MMII, neuropatia sensitiva periférica, nistagmo, redução da acuidade visual, tiques faciais, urgência urinária, sintomas gastrointestinais.
<b>AEC26</b>	Sinais cerebelares puros.
<b>AEC27</b>	Ataxia, disartria, tremor cefálico, discinesia orofacial, neuropatia axonal sensitiva, comportamento agressivo, baixo QI.
<b>AEC28</b>	Ataxia, nistagmo à evocação visual, sácades lentas, oftalmoparesia, e às vezes ptose.
<b>AEC29</b>	Ataxia cerebelar não-progressiva.
<b>AEC30</b>	Ataxia, sácades hiperométricas, alguns com hiperreflexia.
<b>AEC31</b>	Ataxia, hipotonia, nistagmo horizontal.
<b>AEC35</b>	Ataxia, sinais piramidais.
<b>AEC36</b>	Ataxia, amiotrofia.
<b>AEC37</b>	Ataxia, disartria, oftalmoparesia vertical.
<b>AEC38</b>	Ataxia cerebelar pura.
<b>AEC39</b>	Ataxia, disartria, dismetria, espasticidade moderada nos MMII, paralisia do olhar horizontal.
<b>AEC40</b>	Ataxia, disartria, dismetria ocular, paraparesia espástica.

---

AEC, ataxia espinocerebelar; MMII, membros inferiores.  
Modificado de: Teive et al., 2012b.

## 1.5 SINTOMAS NÃO-MOTORES

Manifestações não-motoras de doenças neurodegenerativas são sintomas comuns, mas muitas vezes não reconhecidos na prática clínica diária, devido à falta de relato espontâneo pelos pacientes, e também à ausência de questionamento sistemático pelos médicos assistentes. Na DP, por exemplo, os sintomas não-motores (SNM) são muito prevalentes e têm sido descritos no

decorrer da doença ou até mesmo antes do seu início [MUNHOZ et al., 2012]. Nas AECs, devido ao característico envolvimento neuropatológico multissistêmico, especialmente na DMJ, os SNM têm sido cada vez mais estudados e identificados [PEDROSO et al., 2013a]. Dor, câimbras e fadiga, disfunção autonômica, distúrbios do sono, sintomas psiquiátricos, déficits cognitivos, e disfunção olfativa são alguns dos SNM já relatados em algumas formas de AECs, e serão descritos a seguir.

### 1.5.1 Dor, câimbras e fadiga

Fadiga é um sintoma onipresente nas doenças neurodegenerativas, e, apesar de ser comumente considerada na esclerose múltipla, é igualmente devastadora em outras doenças, como na DP e na DMJ [FRIEDMAN et al., 2008]. A frequência e a gravidade de fadiga foram estudadas em 28 pacientes com DMJ e 21 controles, e relacionadas com sonolência excessiva diurna (SED), sendo encontrada maior prevalência no primeiro grupo. Os pacientes com quadros acentuados de fadiga apresentavam maior tempo de doença e estavam mais sujeitos a fazer uso de cadeira de rodas [FRIEDMAN et al., 2008]. Além disso, a fatigabilidade pode estar associada com distúrbios do humor, como ansiedade e depressão maior [SAUTE et al., 2010]. Brusse et al. [2011] estudaram a prevalência de fadiga em uma amostra de 123 pacientes com variadas formas de AEC, incluindo, AEC1, AEC2, AEC3, AEC6, AEC7, AEC13, AEC14, AEC17 e indivíduos com ACAD sem confirmação genética, sendo mais frequente no grupo com DMJ, seguido dos indivíduos com ACAD e AEC6. Do total de pacientes analisados, 69% apresentaram escores elevados de fadiga, e aproximadamente 70% destes, classificaram o sintoma como um dos três mais incapacitantes.

Câimbras são sintomas igualmente frequentes na DMJ. Kanai et al. [2003] relataram a presença desse sintoma em 41 de 50 pacientes com DMJ estudados, sendo que em 10 foi o primeiro sintoma relatado, e a principal queixa em 15 indivíduos.

O reconhecimento de dor como uma característica importante das doenças neurodegenerativas, como DP e atrofia de múltiplos sistemas (AMS), tem sido enfatizado nos últimos anos, estando presente em até metade dos pacientes [TISON et al., 1996; TINAZZI et al., 2006]. Além disso, espasmos dolorosos incapacitantes têm sido descritos em doenças hereditárias como a ataxia de Friedreich [BEN SMAIL et al., 2005]. Dentre as AECs, a presença de dor tem sido amplamente estudada na DMJ, estando presente em até 50% dos pacientes no estudo de França et al. [2007], principalmente com características musculoesqueléticas.

### 1.5.2 Sintomas autonômicos

Em pacientes com doenças neurodegenerativas, como degenerações espinocerebelares (incluindo as formas autossômicas dominantes e recessivas), ou síndromes parkinsonianas (como AMS), graus variados de disfunção autonômica são frequentemente observados e algumas vezes podem ser a manifestação dominante [HIRAYAMA et al., 1994; WENNING et al., 1999]. Seguindo essa lógica, manifestações autonômicas são também evidentes em pacientes com DMJ, no entanto, há poucos estudos sistemáticos, com um número pequeno de pacientes analisados [YEH et al., 2005; YAMANAKA et al., 2012]. Em um estudo realizado com pacientes portadores de AEC1, AEC2 e DMJ, os autores encontraram disfunção cardíaca autonômica, predominantemente parassimpática, em aproximadamente 70% dos pacientes, sendo que a gravidade dos sintomas apresentou correlação direta com a duração da doença nos indivíduos com AEC1 [PRADHAN et al., 2008].

### 1.5.3 Distúrbios do sono

Distúrbios do sono são frequentes no contexto das doenças neurodegenerativas, como DP, AMS, doença por corpúsculos de Lewy, e também nas AECs, sendo considerado um importante fator modificador da qualidade de

vida dos pacientes. Dentre os subtipos de AECs já estudados, a DMJ tem a maior prevalência de distúrbios do sono durante a evolução da doença [RAGGI & FERRI, 2010]. Os principais distúrbios do sono descritos são síndrome das pernas inquietas (SPI), transtorno comportamental do sono REM (TCR), movimento periódico dos membros durante o sono, apneia do sono, insônia e SED [PEDROSO et al., 2011b].

Síndrome das pernas inquietas e movimento periódico dos membros têm sido descritos em algumas formas de AEC, com uma prevalência maior em AEC1, AEC2, DMJ, e AEC6 [ABELE et al., 2001; RAGGI & FERRI, 2010]. A frequência de SPI nas AECs é significativamente maior do que na população geral, variando de 20 a 30%, e chegando até 50% nos pacientes com DMJ [ABELE et al., 2001; D'ABREU et al., 2009].

Boesch et al. [2006a] estudaram TCR em 5 pacientes com AEC2, encontrando REM sem atonia e abalos mioclônicos na maior parte da amostra estudada; comportamento elaborado não foi observado em nenhum paciente. Nos pacientes com DMJ, o TCR é altamente prevalente, presente em até 50% dos indivíduos ao longo da doença, podendo até preceder o início dos sintomas cerebelares [D'ABREU et al., 2005].

Sonolência excessiva diurna tem sido encontrada frequentemente nos pacientes com DMJ, porém, o mecanismo patofisiológico envolvido permanece incerto. Além disso, outros distúrbios do sono foram reportados, como apneia obstrutiva do sono, insônia, noctúria, e alucinações hipnagógicas [D'ABREU et al., 2009].

O estudo de Boesch et al. [2006b] com cinco pacientes com AEC6 encontrou a presença acentuada de movimento periódico dos membros em quatro pacientes, SPI em dois e nenhum com TCR. Schöls et al. [2004] estudaram 21 pacientes com AEC6 e encontraram apenas um paciente com SPI e apneia do sono. A Tabela 5 descreve os principais achados descritos de distúrbios do sono nas AECs.

TABELA 5. Frequência de distúrbios do sono em pacientes com ataxia espinocerebelar.

<i>Distúrbio do sono</i>	<i>AEC1</i>	<i>AEC2</i>	<i>DMJ</i>	<i>AEC6</i>
SPI	23%	18%	56,7%	23,8%
TCR	ND	80%	45,9%	ND
SED	ND	ND	45,3%	ND
Insônia	50%	18%	37,7%	23,8%
Pesadelos	ND	ND	ND	ND
Apneia obstrutiva do sono	ND	ND	22,6%	ND
Movimento periódico dos membros	ND	ND	ND	ND
Alucinações hipnagógicas	ND	ND	38,4%	ND

AEC, ataxia espinocerebelar; DMJ, doença de Machado-Joseph; SPI, síndrome das pernas inquietas; TCR, transtorno comportamental do sono REM; SED, sonolência excessiva diurna; ND, não disponível.

Modificado de: Pedroso et al., 2011b.

#### 1.5.4 Sintomas psiquiátricos

Sintomas neuropsiquiátricos são manifestações conhecidas nas AECs, porém, ainda não está bem definido com que frequência ocorrem na apresentação da doença, acompanhando os sinais cerebelares, e o quanto eles diferem entre os subtipos de AEC [McMURTRAY et al., 2006]. Manifestações depressivas são de longe as mais comuns, contudo, alguns estudos têm demonstrado que ansiedade também é uma queixa frequente, principalmente entre os pacientes com DMJ [SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2010].

McMurtray et al. [2006] estudaram a frequência de sintomas depressivos em 76 pacientes com AEC1, AEC2, DMJ e AEC6. Os achados foram significativamente maiores nos sujeitos com DMJ (60%), comparados com os outros subtipos de AEC [AEC1 (25%), AEC2 (23%), e AEC6 (27%)]. Alguns estudos têm relacionado o transtorno depressivo na DMJ com o sexo feminino, gravidade da ataxia, sintomas motores extra-cerebelares, e com a capacidade de exercer as atividades de vida diária. Não foi encontrada correlação entre sintomas depressivos e atrofia cerebelar ou de tronco, vistos em RM volumétrica, ou com as repetições trinucleotídicas no alelo expandido [SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2010; SAUTE et al., 2010]. Por outro lado, Braga-Neto et al. [2012a] encontraram

significativa redução do fluxo sanguíneo cerebral no lobo frontal, gânglios da base, e sistema límbico de pacientes com DMJ.

A natureza dos sintomas depressivos – se orgânico ou reacional – continua sendo tema controverso. As conexões do cerebelo com o córtex não-motor e com áreas subcorticais associadas com o processamento das emoções, sugerem um papel deste sobre o humor e a personalidade dos pacientes [WOLF et al., 2009]. No entanto, apesar de sua importância, a depressão é provavelmente subdiagnosticada nos pacientes com AEC, e, conseqüentemente, uma grande proporção de pacientes não é apropriadamente tratada [SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2011].

#### 1.5.5 Déficit cognitivo

A disfunção cognitiva ou demência tem sido descrita em várias formas de AEC, e a presença dessas manifestações, associada aos sinais cerebelares clássicos da síndrome motora, pode ser explicada pela desconexão em vários níveis do circuito cerebrocerebelar [BÜRK, 2007].

Schmahmann & Sherman [1998] estudaram 20 pacientes com doença cerebelar através de avaliação neuropsicológica e neuroimagem, e definiram a então chamada síndrome cerebelar cognitivo-afetiva (SCCA), caracterizada por: i) distúrbios na função executiva, incluindo planejamento pobre, raciocínio abstrato, perseveração, e comprometimento da fluência verbal; ii) desorganização e comprometimento da memória visuo-espacial; iii) alteração de personalidade caracterizada por embotamento afetivo, e comportamento desinibido ou inapropriado; iv) dificuldades de interpretação e produção de sequências lógicas; v) dificuldades de linguagem, com anomia leve e agramatismo.

O estudo de Bürk et al. [2003] envolvendo 36 pacientes com AEC1, AEC2 e DMJ, e um grupo-controle com 8 indivíduos, encontrou disfunção executiva importante na AEC1, e déficits leves na memória verbal na AEC1, AEC2 e DMJ. Trojano et al. [1998] encontraram relação significativa entre a gravidade clínica e memória verbal em 15 pacientes com AEC2, enquanto que Gambardella et al.

[1998] descreveram comprometimento da função executiva no mesmo subtipo de AEC.

Kawai et al. [2008] estudaram 13 pacientes com AEC6 através de testes neuropsicológicos e SPECT cerebral, e encontraram hipoperfusão pré-frontal e disfunção cognitiva nesses pacientes. Quando comparados com DMJ, Garrard et al. [2008] evidenciaram função cognitiva com pior desempenho na DMJ em relação à AEC6, com déficit de memória e de função executiva mais proeminentes.

Disfunção cognitiva tem sido descrita em várias formas de AEC, embora quadros francos de demência tenham sido relacionados a subtipos mais restritos. A Tabela 6 resume os principais subtipos de AEC com comprometimento cognitivo.

TABELA 6. Distúrbios cognitivos nas ataxias espinocerebelares.

<i><b>Distúrbio cognitivo</b></i>	<i><b>Ataxia espinocerebelar</b></i>
Disfunção cognitiva	AEC1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17, 19, 21, ADRPL
Demência	AEC2, 8, 12, 19, ADRPL
Retardo mental	AEC13

AEC, ataxia espinocerebelar; ADRPL, atrofia dentatorubropalidoluisiana.  
Modificado de: Teive, 2009c.

#### 1.5.6 Disfunção olfativa

É um sinal precoce e muito comum em diversas doenças neurodegenerativas, como DP e doença de Alzheimer [HAWKES, 2003], sendo descrita também nas ataxias hereditárias [CONNELLY et al., 2003; ABELE et al., 2003]. Fernandez-Ruiz et al. [2003] relataram comprometimento olfativo em 29 pacientes com ataxia hereditária autossômica dominante, recessiva e esporádica, comparando com 29 sujeitos pareados para sexo e idade. Braga-Neto et al. [2011] encontraram disfunção olfativa em 41 sujeitos com DMJ. O estudo de Moscovich et al. [2012] comparou 37 pacientes com AEC, 106 indivíduos com DP e 218 controles saudáveis, e confirmou a presença de hiposmia na ataxia cerebelar,

levantando a possibilidade de que o distúrbio olfativo possa ser parcialmente explicado pela disfunção cognitiva encontrada nessa amostra com AEC.

## 1.6 FUNDAMENTAÇÃO DA ESCOLHA DO TEMA

O ambulatório de ataxias da Unidade de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR é um serviço de referência no sul do país, contando com mais de 200 famílias com ataxia autossômica dominante já catalogadas, sendo que, destas, 15 famílias fazem parte do grupo com AEC10.

Visto o grande número de pacientes com AEC10 em nosso meio, frente à sua baixa prevalência relatada na literatura em todo o mundo, torna-se imperiosa a avaliação pormenorizada desse subtipo de AEC. Desta forma, o presente estudo pesquisou sistematicamente a presença de SNM na AEC10, comparando com a DMJ, a AEC mais frequentemente encontrada em nosso meio, que apresenta grande variabilidade fenotípica com SNM bem estabelecidos.

## 2 OBJETIVOS

- 1) Investigar, num estudo transversal de um grupo de pacientes com AEC10, a prevalência de sintomas não-motores.
- 2) Comparar aspectos qualitativos e quantitativos dos SNM na AEC10 com os encontrados na DMJ e os controlos saudáveis.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 CASUÍSTICA

A amostra foi constituída por pacientes com acompanhamento clínico regular no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre fevereiro de 2012 a outubro de 2014. Todos os casos tinham diagnóstico confirmado de AEC10 ou eram familiares sintomáticos de primeiro grau de indivíduos geneticamente confirmados. Um grupo de voluntários saudáveis pareado para sexo e idade foi recrutado entre indivíduos não-consanguíneos, como esposas e cuidadores. Um grupo de pacientes com DMJ geneticamente confirmada foi pareado para sexo, idade e duração da doença. Todos os participantes foram incluídos no estudo após um rastreamento cognitivo usando o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) [FOLSTEIN et al., 1975], com um ponto de corte de 24 (ajustado para nível educacional, de pelo menos 4 anos). Pacientes com MEEM menor do que 24 foram excluídos do estudo com a finalidade de garantir a compreensão dos demais questionários aplicados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná sob o número 154.277/2012 (Anexo I), e todos os indivíduos que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

#### 3.2 MÉTODOS

##### 3.2.1 Avaliação clínica

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a uma avaliação estruturada composta de:

- Anamnese;
- Exame geral e neurológico; e

- Resultado de exames complementares [RM e tomografia computadorizada cerebral (TC)].

Estas informações foram documentadas sistematicamente em um protocolo padronizado (Anexo III). Os dados demográficos incluíram sexo, idade no momento da consulta, idade de início (idade no momento dos sintomas iniciais de ataxia), duração da doença (tempo em anos, desde a idade de início até o momento da última avaliação). Os sinais motores da ataxia foram avaliados através do exame neurológico, buscando manifestações cerebelares, sinais piramidais, comprometimento de neurônio motor inferior, alterações de sensibilidade, e distúrbios do movimento.

Espasticidade foi graduada conforme a Escala Modificada de Ashworth em 0: nenhum aumento do tônus; 1: leve aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão momentânea ou por resistência mínima, no final da amplitude de movimento articular (ADM), quando a região é movida em flexão ou extensão; 1+: leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da ADM restante; 2: aumento mais marcante do tônus muscular, durante a maior parte da ADM, mas a região é movida facilmente; 3: considerável aumento do tônus muscular, o movimento passivo é difícil; 4: parte afetada rígida em flexão ou extensão [BOHANNON & SMITH, 1987].

A graduação motora da ataxia foi avaliada através da Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA - *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*), desenvolvida por Schmitz-Hübisch et al. [2006] com o objetivo de avaliar a gravidade da ataxia de uma maneira mais fácil e prática do que a utilizada até então (ICARS – *The International Cooperative Ataxia Rating Scale* [TROUILLAS et al., 1997]), e traduzida e validada para o Brasil por Braga-Neto et al. [2010]. Seu escore total varia de 0 (sem ataxia) a 40 (ataxia mais grave), subdividido em 8 itens: 1: marcha (escore 0 a 8), 2: equilíbrio em pé (escore 0 a 6), 3: equilíbrio em posição sentada (escore 0 a 4); 4: distúrbio de fala (escore 0 a 6), 5: teste índice-nariz (escore 0 a 4), 6: teste dedo-nariz (escore 0 a 4), 7: movimento alternado rápido das mãos (escore 0 a 4), 8: teste calcanhar Joelho (escore 0 a 4).

As funções cinéticas dos membros (itens 5 a 8) são pontuadas independentemente para ambos os lados, e a média aritmética dos dois lados é incluída no escore da escala.

A avaliação dos SNM foi realizada por um único avaliador de maneira sistemática usando critérios tecnicamente aceitáveis.

### 3.2.2 Avaliação das características não-motoras

Dor crônica foi definida como dor durando pelo menos 3 meses, com episódios em pelo menos 50% dos dias. Os pacientes foram questionados em relação à frequência, duração e intensidade dos sintomas, esta última através da escala visual analógica (EVA), que gradua a dor de 0 (ausente) a 10 (mais intensa). A dor foi classificada de acordo com Goetz et al. [1986] como musculoesquelética, distônica, neuropática, mista, ou outras formas (Anexo IV).

A avaliação dos sintomas autonômicos foi realizada através de um questionário específico modificado de Low [1993], que inclui a presença de hipotensão postural, sintomas consistentes com síncope, intolerância ao frio, sudorese excessiva, boca ou olhos secos, descoloração de pele, e desordens do trato gastro-intestinal ou urinário (Anexo V).

A Escala Modificada de Impacto de Fadiga (EMIF) foi utilizada para avaliar fadiga nos indivíduos; a mesma consta de 21 questões distribuídas em três domínios: físico (9 itens), cognitivo (10 itens) e psicossocial (2 itens). O formato das respostas permite escores de 0 a 4 para cada item, onde os maiores escores refletem maior impacto de fadiga. O domínio físico permite escores de 0 a 36, o cognitivo de 0 a 40 e o psicossocial de 0 a 8. O escore total da EMIF é dado pela soma dos três domínios, e varia de 0 a 84 pontos. Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e acima deste valor, quanto maior o escore, maior o grau de fadiga do indivíduo [PAVAN et al., 2007] (Anexo VI).

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE), utilizada para avaliar SED, trata-se de um questionário autoaplicável que avalia a probabilidade de adormecer em 8 situações envolvendo atividades diárias, algumas delas conhecidas como

sendo altamente soporíficas. O escore global varia de 0 a 24, sendo que os escores acima de 10 sugerem o diagnóstico de SED [JOHNS, 1991; BERTOLAZI et al., 2009] (Anexo VII).

Transtorno comportamental do sono REM foi avaliado através do Questionário para Rastreamento do TCR (QRTCR) - *REM Behavior Disorder Screening Questionnaire* - RBDSQ. Trata-se de um questionário desenvolvido por Stiasny-Kolster et al. [2007], que consta de 10 questões curtas relacionadas aos transtornos do sono REM mais comuns, para serem respondidas com “sim” ou “não”. Os itens 1 a 4 avaliam a frequência e o conteúdo dos sonhos e sua relação com o comportamento noturno. O item 5 questiona auto-agressão e agressão ao parceiro de cama. O item 6 consiste em 4 sub-itens que avaliam o comportamento motor noturno mais especificadamente, como por exemplo, movimentos súbitos dos membros, vocalização, ou movimentos complexos. Os itens 7 e 8 dizem respeito à despertares noturnos. O item 9 foca nos distúrbios do sono em geral e o item 10, na presença de outra doença neurológica. O escore máximo é de 13 pontos (Anexo VIII).

A presença de SPI foi definida através dos critérios internacionais propostos pelo Grupo de Estudos Internacional de Síndrome das Pernas Inquietas em 1995, e sua gravidade, através da Escala de Graduação da Síndrome das Pernas Inquietas (EGSPI). Trata-se de uma escala com 10 questões, sendo que cada questão tem 5 opções de resposta, variando de 0 (sem impacto) a 4 (muito grave). O escore total varia de 0 a 40 [WALTERS, 1995; THE INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP, 2003; MASUKO et al., 2008] (Anexo IX).

A avaliação cognitiva e de comportamento foi realizada através de questionários específicos. Manifestações depressivas foram avaliadas usando o Inventário de Depressão de Beck (IDB), composto por 21 questões de múltipla escolha, cada resposta recebendo valor de 0 a 3. Considerando o escore total, o paciente é classificado em: 0-13: sem depressão, 14-19: depressão leve, 20-28: depressão moderada, e acima de 29: depressão grave [BECK, et al., 1961; GORENSTEIN et al., 1999] (Anexo X). A Escala de Hamilton para Avaliação de

Ansiedade (HAM-A, *Hamilton Anxiety Rating Scale*) compreende 14 grupos de sintomas, subdivididos em dois grupos, sete relacionados a sintomas de humor ansioso e sete relacionados a sintomas físicos de ansiedade. O escore total é obtido pela soma dos valores atribuídos em todos os 14 itens da escala, cujo resultado varia de 0 a 56 (0 a 17 – ansiedade normal; 18 a 24 – ansiedade leve; 25 a 29 – ansiedade moderada; e acima de 30 – ansiedade grave) [HAMILTON, 1953] (Anexo XI).

O MEEM foi utilizado como ferramenta de rastreamento para habilidades intelectuais gerais, servindo como critério de exclusão para o estudo (ponto de corte de 24) [FOLSTEIN et al., 1975; BRUCKI et al., 2003] (Anexo XII). Pacientes com MEEM menor do que 24 foram excluídos do estudo para garantir a compreensão dos demais testes e escalas aplicados. Para avaliar a performance cognitiva, foi utilizada a Escala de Avaliação Frontal (FAB – *Frontal Assessment Battery*), a fim de identificar síndrome de disfunção executiva [DUBOIS et al., 2000] (Anexo XIII). Os testes de fluência verbal semântica (animais) e fonêmica (número de palavras iniciadas com a letra S) foram realizados para avaliar a fluência verbal; o escore foi computado como o número total de palavras citadas em cada categoria dentro de 1 minuto [LESAK, 2004]. O Teste do Desenho do Relógio (TDR), baseado em uma pontuação de 0 a 15, foi utilizado para avaliação das habilidades visuo-espaciais e construcionais [FREEDMAN et al., 1994] (Anexo XIV).

### 3.2.3 Análise estatística

A análise estatística foi conduzida utilizando-se o *software* STATA (*StataCorp LP*, Texas, USA, <http://www.stata.com/>). A distribuição de todas as variáveis contínuas foi realizada através dos testes Shapiro-Wilk e Shapiro-Francia para a normalidade. Utilizou-se o teste *t* de Student para comparar as médias das variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar as medianas das variáveis contínuas sem distribuição normal. O teste qui quadrado e o teste exato de Fischer foram

utilizados para a análise de variáveis binomiais. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0.05$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 DADOS DA SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foi incluído um total de 28 pacientes com AEC10 provenientes de 14 famílias não relacionadas, 28 pacientes com DMJ provenientes de 26 famílias consecutivamente avaliadas, e 28 controles saudáveis. Pelo desenho do estudo, o sexo, idade e duração da doença não foram significativamente diferentes, como é apresentado na Tabela 7.

### 4.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Do grupo com AEC10, 15 (53,6%) eram do sexo feminino e a média de idade era de  $46,8 \pm 11,6$  anos. A média de idade de início dos sintomas era  $31,7 \pm 7,6$  anos e a média de duração da doença era de  $15,5 \pm 12$  anos. Dos 28 pacientes com DMJ, 17 (60,7%) pacientes eram mulheres; a média de idade era  $49,7 \pm 9,7$  anos, média de idade de início dos sintomas,  $36,4 \pm 7,8$  anos, e média de duração da doença,  $13,5 \pm 7,3$  anos. O grupo de controles saudáveis, composto por 16 (57,1%) mulheres, apresentou média de idade de  $47,3 \pm 12,8$  anos. A tabela 7 resume os dados epidemiológicos dos indivíduos incluídos no estudo.

A média de repetições da expansão ATTCT foi de 1990 (variando de 1900 a 2229 repetições), e de repetições CAG foi de 70 (variando de 67 a 75 repetições).

No grupo com AEC10, o exame de neuroimagem, através de RM, foi realizado em 22 pacientes, e através de TC nos demais, sendo que atrofia cerebelar foi encontrada em todos os pacientes (100%).

TABELA 7. Dados epidemiológicos dos pacientes com AEC10 e controles.

		<b>AEC10</b> <b>n=28</b>	<b>DMJ</b> <b>n=28</b>	<b>Controles</b> <b>saudáveis</b> <b>n=28</b>	<b>p</b>
<b>Gênero</b>	No. M/F	13/15	11/17	12/16	0,86
<b>Idade em anos</b>	Média ± DP	46,8±11,6	49,7±9,7	47,3±12,8	0,60
<b>Idade de início em anos</b>	Média ± DP	31,7±7,6	36,4±7,8	NA	0,02*
<b>Duração da doença em anos</b>	Média ± DP	15,5±12	13,5±7,3	NA	0,70

AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; DMJ, doença de Machado-Joseph; M, masculino; F, feminino; DP, desvio padrão; NA, não se aplica.

\*p significativo (<0,05), teste *t* de Student.

#### 4.3 DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10

Os dados clínicos dos pacientes com AEC10 estão detalhados na Tabela 8.

Nistagmo, ataxia de marcha e dismetria ocular foram as manifestações mais prevalentes, encontradas respectivamente em 96,4, 92,9, e 85,7% dos pacientes com AEC10. Espasticidade leve (grau 1 ou 1+ segundo a Escala Modificada de Ashworth) foi detectada em 4 pacientes (14,3%), sendo que em 2 estava presente apenas em membros inferiores (MMII) e em 2, nos 4 membros. Epilepsia estava presente em 1 (3,6%) paciente da amostra estudada, sendo caracterizada por crises tônico-clônicas generalizadas, com EEG interictal normal.

A média dos escores do SARA foi 9,9±4,5, enquanto que o grupo com DMJ apresentou média de 15,7±7,3 ( $p=0,0007$ ).

TABELA 8. Dados clínicos dos pacientes com AEC10.

<b>Variáveis Clínicas</b>	<b>AEC10</b> (n = 28)
Nistagmo, % (n)	96,4 (27)
Ataxia marcha, % (n)	92,9 (26)
Dismetria ocular, % (n)	85,7 (24)
Disartria, % (n)	78,6 (22)
Movimentos sacádicos lentos, % (n)	50,0 (14)
Ataxia apendicular, % (n)	21,4 (6)
Espasticidade, % (n)	14,3 (4)
Perda auditiva, % (n)	10,7 (3)
Oftalmoplegia horizontal, % (n)	7,1 (2)
Perda visual, % (n)	3,6 (1)
Amiotrofia, % (n)	3,6 (1)
Alteração de sensibilidade profunda, % (n)	3,6 (1)
Epilepsia, % (n)	3,6 (1)
Diplopia, % (n)	0 (0)
Fasciculação facial, % (n)	0 (0)
Oftalmoplegia vertical, % (n)	0 (0)
Parkinsonismo, % (n)	0 (0)
Tremor, % (n)	0 (0)
Distonia, % (n)	0 (0)
Coreia, % (n)	0 (0)
Sinal de Babinski, % (n)	0 (0)
Hiperreflexia, % (n)	0 (0)
Alteração de sensibilidade superficial, % (n)	0 (0)
SARA, média (DP)	9,9 (4,5)

AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; IQ, interquartile; NI, neuroimagem; SARA, *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*; DP, desvio padrão.

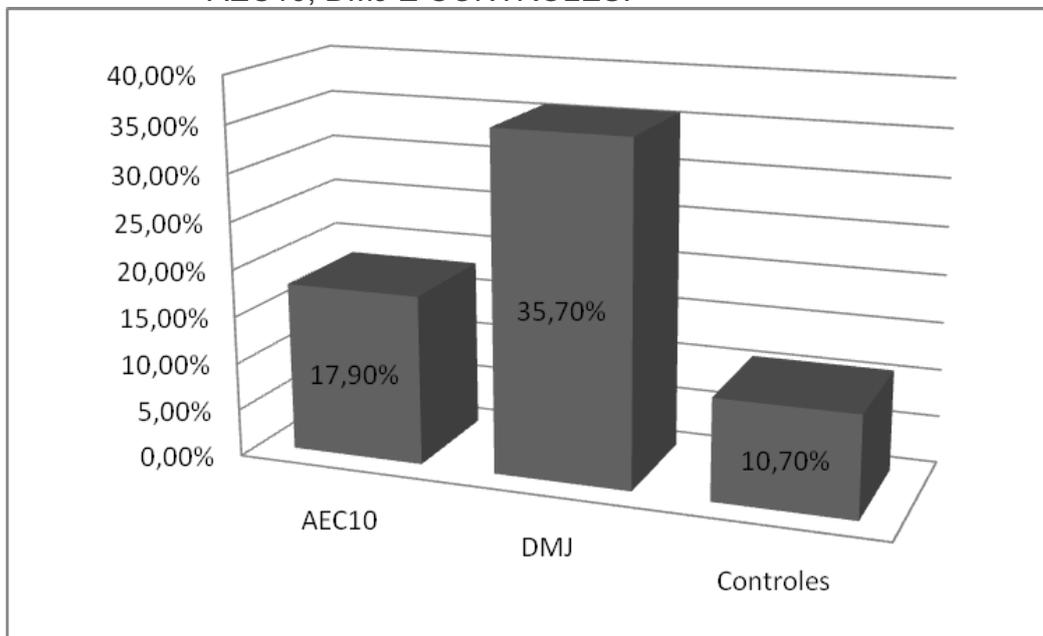
#### 4.4 PRESENÇA DE SINTOMAS NÃO-MOTORES

##### 4.4.1 Dor crônica

Dor crônica foi detectada em 5 pacientes com AEC10 (17,9%), 10 pacientes com DMJ (35,7%), e em 3 controles saudáveis (10,7%) (Gráfico 1). Não houve diferença significativa entre os grupos AEC10 e DMJ, e AEC10 e controles saudáveis, somente quando comparados DMJ e controles saudáveis ( $p=0,03$ ). A dor foi classificada como musculoesquelética em 3 (60%) pacientes com AEC10, 9 (90%) com DMJ, e nos 3 (100%) controles que reportaram dor.

Entre os pacientes com AEC10, a dor foi mais frequente em MMII (em 3 pacientes) e em coluna lombar em 2. Quatro pacientes relataram episódios diários de dor, e um deles, dor contínua durante o dia. A média do escore da EVA foi de  $7,8 \pm 1,6$ .

GRÁFICO 1. FREQUÊNCIA DE DOR CRÔNICA ENTRE PACIENTES COM AEC10, DMJ E CONTROLES.

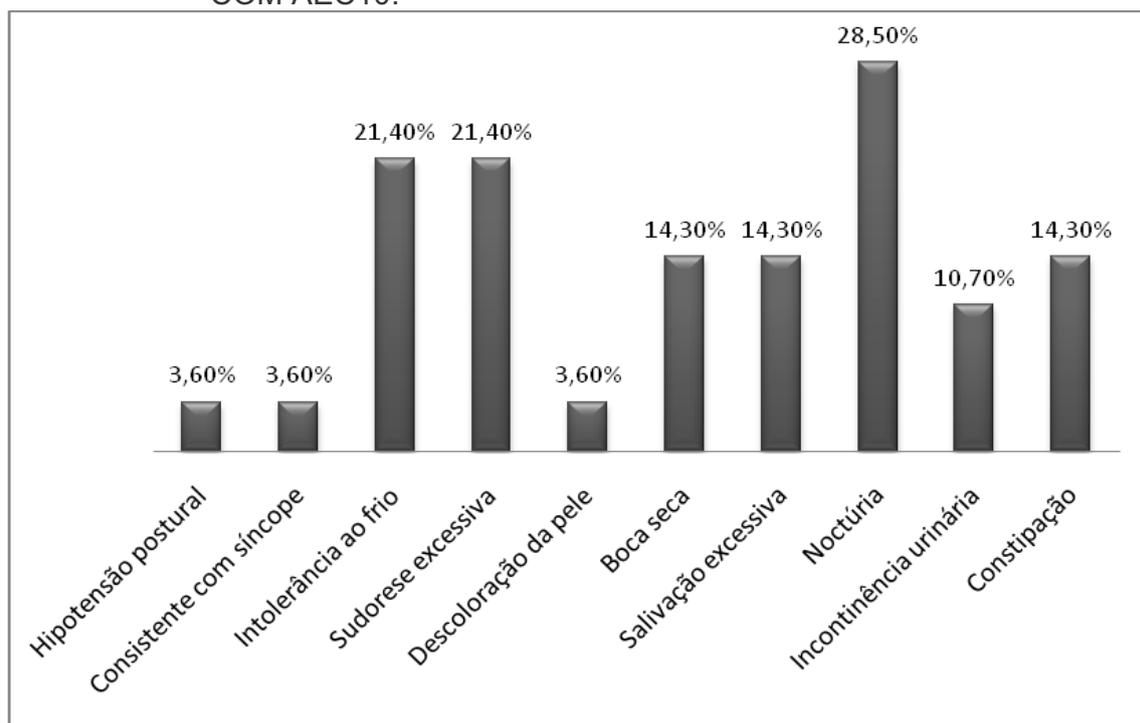


AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; DMJ, Doença de Machado Joseph.

#### 4.4.2 Sintomas autonômicos

Sintomas autonômicos estiveram presentes com frequência variada entre os pacientes com AEC10, conforme Gráfico 2.

GRÁFICO 2. FREQUÊNCIA DE DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS EM PACIENTES COM AEC10.



AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10.

Quando comparados os três grupos, foi encontrado que todos os sintomas autonômicos pesquisados foram mais comuns nos pacientes com DMJ do que nos indivíduos com AEC10 e controles saudáveis. Vinte e sete (96,4%) pacientes com DMJ relataram ao menos uma queixa autonômica. Vinte e dois (78,6%) pacientes com DMJ apresentaram 3 ou mais sintomas, comparados com 8 (28,6%) pacientes com AEC10 ( $p < 0,001$ ) e 2 (7,1%) controles saudáveis ( $p < 0,0001$ ). O sintoma autonômico mais frequentemente relatado pelos pacientes com DMJ foi intolerância ao frio e descoloração da pele, enquanto os indivíduos

com AEC10 apresentaram principalmente noctúria, sudorese excessiva e intolerância ao frio (Tabela 9).

TABELA 9. Sintomas autonômicos nos pacientes com AEC10 e controles.

	<b>AEC10</b> % (n)	<b>DMJ</b> % (n)	<b>Controles</b> % (n)	<b>AEC10 vs. DMJ</b> (p)	<b>AEC10 vs. Controles</b> (p)	<b>DMJ vs. controles</b> (p)
<b>Hipotensão postural</b>	3,6 (1)	35,7 (10)	3,6 (1)	0,005*	1,0	0,005*
<b>Consistente com síncope</b>	3,6 (1)	7,1 (2)	3,6 (1)	1,0	1,0	1,0
<b>Intolerância ao frio</b>	21,4 (6)	50 (14)	21,4 (6)	0,02*	1,0	0,03*
<b>Sudorese excessiva</b>	21,4 (6)	39,3 (11)	21,4 (6)	0,15	1,0	0,14
<b>Descoloração da pele</b>	3,6 (1)	42,9 (12)	7,1 (2)	0,001*	1,0	0,004*
<b>Boca seca</b>	14,3 (4)	25 (7)	10,7 (3)	0,5	1,0	0,29
<b>Olho seco</b>	0 (0)	3,6 (1)	3,6 (1)	1,0	1,0	1,0
<b>Salivação excessiva</b>	14,3 (4)	28,6 (8)	0 (0)	0,33	0,11	0,004*
<b>Noctúria</b>	28,5 (8)	32,1 (9)	0 (0)	1,0	0,05	0,05
<b>Incontinência urinária</b>	10,7 (3)	39,3 (11)	7,1 (2)	0,03*	1,0	0,01*
<b>Retenção urinária</b>	0 (0)	3,6 (1)	0 (0)	1,0	1,0	1,0
<b>Anorexia</b>	0 (0)	0 (1)	0 (0)	1,0	1,0	1,0
<b>Diarreia</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0	1,0	1,0
<b>Constipação</b>	14,3 (4)	28,6 (8)	14,3 (4)	0,33	1,0	0,33
<b>≥ 3 sintomas</b>	28,6 (8)	78,6 (22)	7,1 (2)	<0,001*	0,04*	<0,0001*

AEC10, ataxia espinocerebelar do tipo 10; DMJ, doença de Machado-Joseph.

\*p significativo (<0,05), teste de qui ao quadrado e teste exato de Fischer.

#### 4.4.3 Fadiga

Em relação à fadiga, a média do escore da EMIF na AEC10 foi 24,5 (IQ 14,5-42), versus 35 (IQ 26-45,5) na DMJ e 16,5 (IQ 11-24,5) nos controles saudáveis. A análise estatística mostrou uma diferença significativa quando comparados os grupos AEC10 com controles saudáveis ( $p=0,03$ ) e DMJ com controles ( $p<0,0001$ ), e não houve diferença entre AEC10 e DMJ.

No domínio físico, a análise dos três grupos mostrou diferença significativa, como exposto na Tabela 10, diferente dos resultados dos domínios cognitivo e psicossocial.

TABELA 10. Avaliação de fadiga nos pacientes com AEC10 e controles.

		<i>AEC10</i>	<i>DMJ</i>	<i>Controles saudáveis</i>	<i>AEC10 vs. DMJ (p)</i>	<i>AEC10 vs. Controles (p)</i>	<i>DMJ vs. Controles (p)</i>
<b>EMIF</b>	Mediana	24,5	35	16,5	0,07	0,03*	<0,0001*
	(IQ)	(14,5-42)	(26-45,5)	(11-24,5)			
<b>EMIF, Escore físico</b>	Mediana	13	22,5	8,5	0,02*	0,03*	<0,0001*
	(IQ)	(7,5-23)	(14,5-27,5)	(5-13,5)			
<b>EMIF, Escore cognitivo</b>	Mediana	6,5	6	4	0,96	0,18	0,3
	(IQ)	(2,5-13)	(2-19)	(2-8,5)			
<b>EMIF, Escore psicossocial</b>	Média ±DP	4,3±2,9	4,3±2,8	2,9±2,6	0,97	0,06	0,06

AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; DMJ, doença de Machado-Joseph; EMIF, Escala Modificada do Impacto de Fadiga; IQ, interquartile; DP, desvio padrão.

\* p significativo (<0,05), teste *t* de Student e Wilcoxon-Mann-Whitney.

#### 4.4.4 Distúrbios do sono

Os pacientes com AEC10 apresentaram escores na ESE de  $8,2 \pm 5,4$ . Quando comparados com os grupos controles, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre AEC10 e controles saudáveis ( $8,2 \pm 5,4$  versus  $4,8 \pm 3,2$ ;  $p=0,01$ ), e escores ligeiramente maiores no grupo com AEC10 em relação à DMJ ( $8,2 \pm 5,4$  versus  $7,2 \pm 5,3$ ;  $p=0,49$ ).

Síndrome das pernas inquietas e TCR foram avaliados através de escalas clínicas, sendo encontrada baixa prevalência de ambos os sintomas nos pacientes com AEC10. Foi encontrada SPI em 1 paciente com AEC10, 1 controle saudável e 10 (35,5%) pacientes com DMJ.

Transtorno comportamental do sono REM não foi relatado por nenhum paciente com AEC10, enquanto nos controles, foi encontrado em 12 (42,9%) indivíduos com DMJ e em 1 controle saudável. Os achados referentes aos distúrbios do sono são apresentados na Tabela 11.

TABELA 11. Distúrbios do sono em pacientes com AEC10 e controles.

		<b>AEC10</b>	<b>DMJ</b>	<b>Controles saudáveis</b>	<b>AEC10 vs. DMJ</b>	<b>AEC10 vs. Controles</b>	<b>DMJ vs. Controles</b>
<b>ESE</b>	Média ± DP	8,2 ± 5,4	7,2 ± 5,3	4,8 ± 3,2	0,49	0,01*	0,01*
<b>SPI</b>	n (%)	1 (3,6)	10 (35,7)	1 (3,6)	0,005*	1,0	0,005*
<b>TCR</b>	n (%)	0	12 (42,9)	1 (3,6)	< 0,001*	1,0	p=0,001*

AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; DMJ, doença de Machado-Joseph; ESE, Escala de Sonolência de Epworth; SPI, Síndrome das Pernas Inquietas; TCR, Transtorno Comportamental do sono REM; DP, desvio padrão.

\*p significativo (<0,05), teste *t* de Student e teste exato de Fischer.

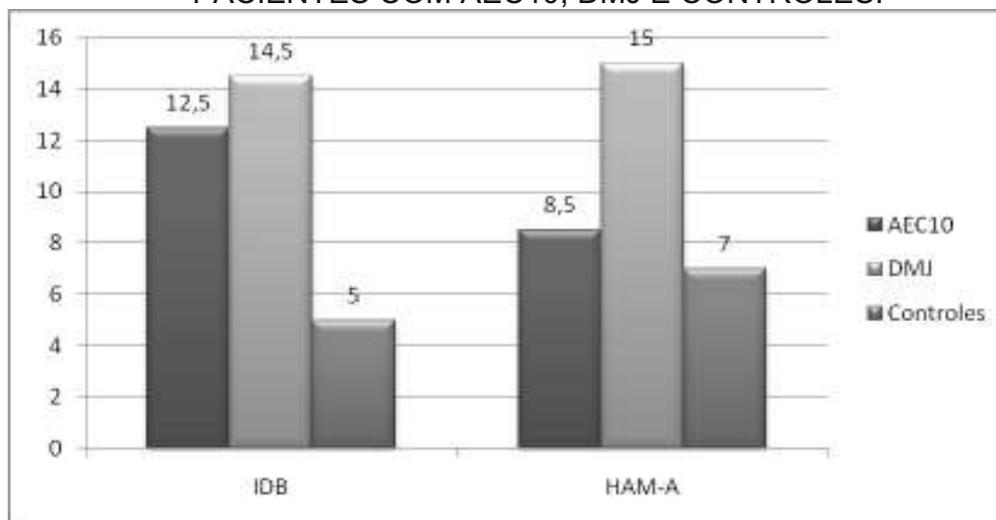
#### 4.4.5 Sintomas psiquiátricos

Manifestações depressivas foram avaliadas utilizando o IDB, que mostrou mediana de 12,5 (IQ 8,0-19,5) nos indivíduos com AEC10, 14,5 (IQ 9,5-23,5) naqueles com DMJ e 5 (IQ 3-10) nos controles. A análise estatística revelou diferença significativa entre AEC10 e controles saudáveis ( $p=0,008$ ) e DMJ e controles ( $p=0,0003$ ).

A escala para avaliação de ansiedade de Hamilton demonstrou mediana de 8,5 (IQ 4-17) nos pacientes com AEC10, 15 (IQ 8-22,5) na DMJ, e 7 (IQ 4-10) nos controles. A correlação dos grupos evidenciou  $p=0,31$  para AEC10 versus controles,  $p=0,04$  para AEC10 versus DMJ, e  $p=0,0008$  para DMJ versus controles.

O gráfico 3 apresenta a avaliação dos sintomas psiquiátricos entre pacientes com AE10, DMJ e controles, através do IDB e HAM-A.

GRÁFICO 3. AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS ENTRE PACIENTES COM AEC10, DMJ E CONTROLES.



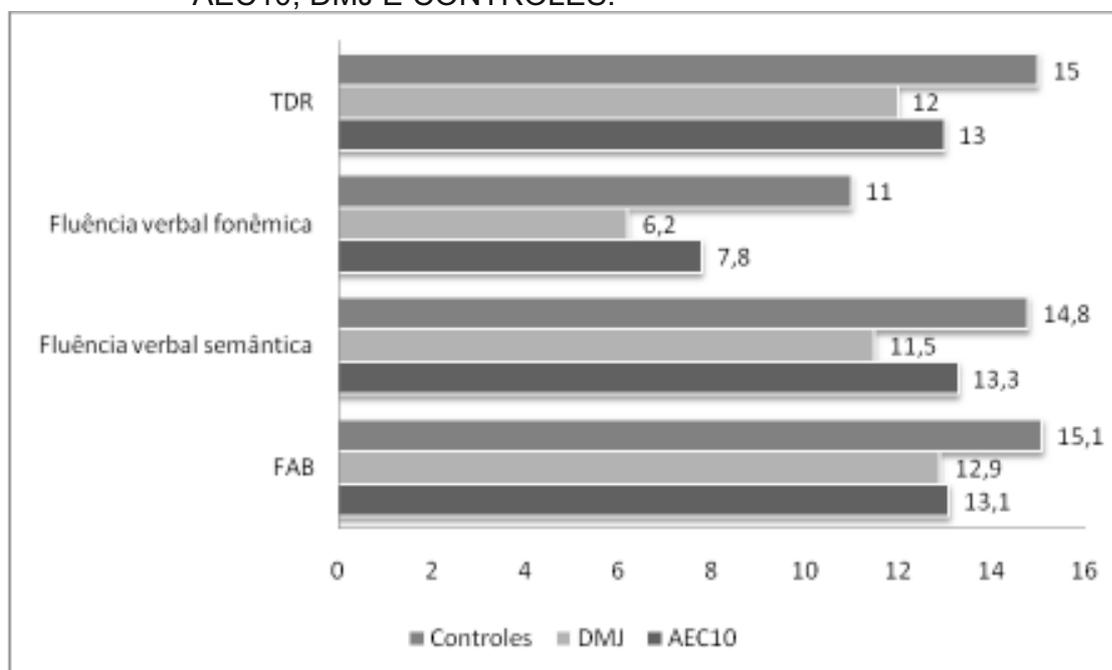
AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; DMJ, Doença de Machado Joseph; IDB, Inventário de Depressão de Beck; HAM-A, Escala de Hamilton para Avaliação de Ansiedade.

#### 4.4.6 Avaliação cognitiva

Os pacientes com AEC10 apresentaram escores de  $13,1 \pm 2,7$  na avaliação da função executiva através da FAB, média de  $13,3 \pm 2,7$  na fluência verbal semântica,  $7,8 \pm 3,4$  na fluência verbal fonêmica e mediana de 13 (IQ 12-15) no TDR (Gráfico 4).

Em todos os testes cognitivos - FAB, fluência verbal semântica, fluência verbal fonêmica, e TDR – a performance dos controles saudáveis foi melhor quando comparada com o grupo de AEC10 e DMJ, os quais mostraram os piores resultados. Comparando AEC10 com DMJ, encontramos diferença estatisticamente significativa no teste de fluência verbal semântica ( $p=0,02$ ). Quando comparados AEC10 e DMJ com os controles saudáveis, todos os testes foram significativos. A Tabela 12 apresenta o resultado do desempenho cognitivo e afetivo dos pacientes com AEC10 e controles.

GRÁFICO 4. COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO COGNITIVA ENTRE PACIENTES COM AEC10, DMJ E CONTROLES.



TDR, Teste do Desenho do Relógio; FAB, *Frontal Assessment Battery*; AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; DMJ, Doença de Machado Joseph.

TABELA 12. Desempenho cognitivo e afetivo em pacientes com AEC10 e controles.

		AEC10	DMJ	Controles	AEC10 vs. DMJ	AEC10 vs. Controles	DMJ vs. Controles
<b>FAB</b>	Média±DP	13,1 ±2,7	12,9 ±2,5	15,1 ±1,6	0,84	0,001*	0,0003*
<b>Fluência verbal Semântica</b>	Média±DP	13,3 ±2,7	11,5 ±3,1	14,8 ±2,8	0,02*	0,04*	0,0001*
<b>Fluência verbal Fonêmica</b>	Média±DP	7,8 ±3,4	6,2 ±3,2	11 ±3,3	0,06	0,001*	<0,0001*
<b>TDR</b>	Mediana (IQ)	13 (12-15)	12 (11-15)	15 (14-15)	0,32	0,007*	0,0001*
<b>IDB</b>	Mediana (IQ)	12,5 (9-19,5)	14,5 (9,5-23,5)	5 (3-10)	0,6	0,008*	0,0003*
<b>HAM-A</b>	Mediana (IQ)	8,5 (4-17)	15 (8-22,5)	7 (4-10)	0,04*	0,31	0,0008*

AEC10, ataxia espinocerebelar tipo 10; DMJ, doença de Machado-Joseph; FAB, *Frontal Assessment Battery*; TDR, Teste do Desenho do Relógio; IDB, Inventário de Depressão de Beck; HAM-A, *Hamilton Anxiety Rating Scale*; DP, desvio padrão; IQ, interquartil.

\*p significativo (<0,05), teste *t* de Student e Wilcoxon-Mann-Whitney.

## 5 DISCUSSÃO

Os SNM estão presentes em diversas doenças neurodegenerativas, incluindo DP, AMS, esclerose múltipla e algumas formas de AECs, comprometendo a capacidade funcional, e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares [CHAUDHURI et al., 2006; HOROWSKI et al., 2011; PEDROSO et al., 2013a]. Embora sua importância seja bem estabelecida, os SNM ainda não são adequadamente reconhecidos na prática clínica diária, e devidamente tratados.

Desta forma, a atenção agora está centrada no reconhecimento e na quantificação dos SNM, com o intuito de oferecer melhores tratamentos aos pacientes. Alguns SNM, incluindo depressão, constipação, dor, e distúrbios do sono, podem ser melhorados por meio de tratamentos clínicos disponíveis [D'ABREU et al., 2010].

Este é o primeiro estudo que avaliou sistematicamente os SNM em um número significativo de pacientes com AEC10, apesar de sua presença já ter sido estudada em outras ataxias espinocerebelares, incluindo a DMJ. Optou-se por incluir tanto a DMJ quanto um grupo de controles saudáveis para comparação, devido à presença bem conhecida desses sintomas em pacientes com DMJ, e a suposta falta deles no grupo de indivíduos saudáveis.

Dentre os SNM avaliados, a dor crônica foi reportada em uma prevalência semelhante àquela encontrada na amostra de indivíduos saudáveis. Dentre os três grupos analisados, o relato de dor foi mais frequente nos indivíduos com DMJ. Em uma avaliação sistemática que incluiu 70 pacientes com DMJ, França et al. [2007] encontraram dor crônica em quase metade dos pacientes, principalmente de origem musculoesquelética. A dor crônica é um dos sintomas mais incapacitantes na DMJ, e deve ser prontamente investigada em todos os pacientes em cada visita.

O envolvimento do sistema nervoso autonômico é frequentemente observado nas doenças neurodegenerativas, e algumas vezes pode ser sua manifestação dominante, como é o caso da AMS [WENNING et al., 1999]. A

despeito de sua importância, pode muitas vezes ser negligenciado na avaliação de rotina dos pacientes, incluindo aqueles com ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes [YEH et al., 2005]. Na amostra estudada, foram encontrados sintomas autonômicos em uma prevalência variada nos pacientes com AEC10, porém, na mesma proporção dos indivíduos saudáveis - não houve diferença estatisticamente significativa quando os sintomas foram comparados isoladamente entre os grupos. Porém, quando agrupados, o número de indivíduos que apresentavam 3 ou mais sintomas de disautonomia foi maior no grupo com AEC10 em relação ao controle saudável. O grupo com DMJ apresentou frequências significativamente mais elevadas em comparação com os casos de AEC10 e com os controles saudáveis. Na revisão da literatura, a prevalência de sintomas autonômicos em DMJ varia de 5 a 55%, no entanto, não existe uma avaliação sistemática dos pacientes com AEC10 [YEH et al., 2005; SCHÖLS et al., 1996]. Disfunções autonômicas são frequentemente subclínicas, podendo ser identificadas somente através de exames complementares, como variabilidade da frequência cardíaca e estudos neurofisiológicos. Yeh et al. [2005] estudaram 15 pacientes com DMJ e encontraram disfunção cardiovagal simpática em 71% e disfunção sudomotora simpática em 73%, correlacionando esses sintomas com o estágio funcional dos pacientes.

O presente estudo demonstrou escores totais da EMIF, assim como os do domínio físico, maiores no grupo com AEC10 em relação aos controles saudáveis, demonstrando ser um SNM mais prevalente do que na população saudável, pareada para sexo e idade. Em relação ao grupo com DMJ, a prevalência de fadiga, principalmente fadiga física, é superior, em comparação com AEC10 e controles saudáveis. A fisiopatologia específica de fadiga continua sendo desconhecida, mas é presumivelmente multifatorial, representando uma confluência de fatores fisiológicos e comportamentais [FRIEDMAN & AMICK, 2008]. Considerando que o cerebelo desempenha um papel importante no controle da ação e do aprendizado motor, as funções não-motoras do cerebelo – relacionadas a atenção, controle executivo, aprendizagem, linguagem e habilidades visuo-espaciais – estão cada vez mais sendo reconhecidas

[SCHMAHMANN & SHERMAN, 1998], podendo desempenhar um papel relevante no modelo da fadiga central [PEDROSO et al., 2011c].

Queixas referentes ao sono são consideradas como fatores modificadores importantes da qualidade de vida nas AECs [D'ABREU et al., 2009]. As evidências disponíveis mostram maior frequência de distúrbios do sono na DMJ, que incluem SPI, TCR, SED, apneia do sono, e insônia [FRIEDMAN et al., 2003; D'ABREU et al., 2009]. De todos os SNM avaliados no estudo, a frequência de TCR e SPI foi a que apresentou resultados mais significativos entre as amostras. Transtorno comportamental do sono REM não foi relatado por nenhum paciente com AEC10, e SPI estava presente em apenas um, dados semelhantes à amostra saudável e significativamente menores em relação ao grupo com DMJ. Os achados da amostra com DMJ são consistentes com a literatura, que mostra uma frequência significativamente maior de TCR e SPI no grupo DMJ quando comparados com a população geral, atingindo cerca de 50 e 55%, respectivamente [FRIEDMAN et al., 2003; D'ABREU et al., 2009; D'ABREU et al., 2010]. A fisiopatologia da SPI e TCR é incerta, mas evidências sugerem que possa estar relacionada com deficiência de dopamina e degeneração de estruturas do tronco encefálico [EISENSEHR et al., 2001]. A DMJ é uma doença neurodegenerativa que envolve a substância negra, lócus cerúleus, e outras estruturas de tronco e cerebelo, localizações tipicamente envolvidas nas desordens parkinsonianas, cuja associação com TCR é bem estabelecida [FRIEDMAN et al., 2003]. O envolvimento subjacente dos sistemas colinérgico do mesencéfalo e noradrenérgico da ponte, visto em pacientes com DMJ pode, em parte, explicar a prevalência elevada de TCR [PEDROSO et al., 2013b], podendo, inclusive, preceder a ataxia de marcha em vários anos [D'ABREU et al., 2005]. A disfunção dopaminérgica pré-sináptica foi descrita, através de SPECT com TRODAT, em sujeitos com DMJ pré-sintomáticos, confirmando que o processo degenerativo envolvendo o sistema dopaminérgico pode preceder os sintomas cerebelares [BRAGA-NETO et al., 2012a].

Reimold et al. [2006], avaliaram a função dopaminérgica em 10 pacientes com AEC1, AEC2 e DMJ, através de PET cerebral com <sup>11</sup>C-Racloprida, sendo

que 4 deles apresentavam SPI detectada na polissonografia. Os autores não comprovaram a relação de SPI com redução da disponibilidade de receptores D2 no putâmen, sugerindo uma origem extra-estriatal para a SPI. O fato dos distúrbios do sono estarem presentes em uma prevalência maior nos pacientes com DMJ em relação à AEC10 nessa amostra estudada, pode estar relacionado ao maior envolvimento de estruturas extra-cerebelares naquela AEC em comparação com esta. No entanto, estudos avaliando aspectos neuropatológicos na AEC10 são necessários para suportar essa hipótese.

Frequências significativas de SED também foram documentadas em pacientes com DMJ [FRIEDMAN et al., 2003; FRIEDMAN & AMICK, 2008]. No presente estudo, foi evidenciado que pacientes com AEC10 e com DMJ apresentam prevalência maior de SED em relação à amostra de indivíduos saudáveis, sendo que não há diferença estatisticamente significativa entre os escores dos dois grupos de pacientes com AEC. O achado de maior SED nos pacientes com AEC10 pode estar relacionado aos maiores escores de fadiga em relação ao grupo saudável, porém, a análise estatística dessas variáveis não permitiu confirmar essa hipótese. Friedman & Amick [2008] avaliaram 29 pacientes com DMJ, e encontraram que fadiga e SED estão positivamente associados; os autores questionaram se os pacientes estariam interpretando fadiga e sonolência excessiva como o mesmo sintoma, ou se a fadiga, como sensação de falta de energia ou cansaço, era na verdade um sintoma adicional para os indivíduos que também relatavam SED.

Como esperado, a prevalência de sintomas depressivos e de ansiedade nos pacientes com AEC foi maior do que no grupo de controles saudáveis, e a média dos escores do IDB e HAM-A foi maior na DMJ. Os sintomas depressivos são muito comuns e podem prejudicar significativamente o bem-estar subjetivo dos pacientes atáxicos [CECCHIN et al., 2007]. Um estudo realizado em 526 pacientes com AEC constatou que 46% dos pacientes apresentavam sintomas de depressão / ansiedade [SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2010]. O estudo de McMurtray et al. [2006], que comparou a frequência de sintomas depressivos entre pacientes

com DMJ, AEC1, AEC2, e AEC6, encontrou prevalência significativamente maior nos sujeitos com DMJ (60%, 25%, 23%, e 27%, respectivamente).

A síndrome cerebelar cognitivo-afetiva (SCCA) é uma condição bem conhecida, caracterizada por distúrbios na função executiva, na orientação espacial, na linguagem e na regulação emocional do comportamento. A síndrome está relacionada a circuitos neurais que ligam a região pré-frontal, parietal posterior, temporal superior, e o córtex límbico com o cerebelo [SCHMAHMANN & SHERMAN, 1998]. O presente estudo demonstrou que os pacientes com AEC10 e DMJ apresentam algum grau de comprometimento cognitivo; os pacientes com AEC10 obtiveram piores resultados nos testes cognitivos quando comparados aos controles saudáveis, e melhor desempenho em relação ao grupo com DMJ.

Os déficits exibidos em relação às habilidades visuo-espaciais, às funções executivas e à fluência verbal, são consistentes com resultados de estudos anteriores que avaliaram pacientes com DMJ [BRAGA-NETO et al., 2012b; ROESKE et al., 2013]. Roeske et al. [2013] estudaram o perfil cognitivo dos pacientes com DMJ ao longo de um período de 3,5 anos, e encontraram uma deterioração da aprendizagem verbal e na memória verbal e figurativa. Os seus dados sugerem que a disfunção cognitiva progressiva é parte do espectro clínico da DMJ, e pode ser causada por patologia extracerebelar progressiva ou mesmo devido à desconexão dos sistemas frontal-subcortical e frontal-cerebelar. O envolvimento de diferentes estruturas subcorticais diretamente relacionadas aos sistemas ou suas vias de conexão pode explicar a heterogeneidade da apresentação clínica dos pacientes, com graus variados de comprometimento cognitivo e psiquiátrico [ZAWACKI et al., 2002].

Desta forma, o seguimento a longo prazo dos pacientes com AEC10, com estudos de imagem neurofuncionais associados à avaliação neuropsicológica, seria de grande importância para delinear o perfil cognitivo nesse subtipo de AEC.

Embora a maioria dos SNM avaliada em nosso estudo tenha sido mais prevalente entre os casos de DMJ, os pacientes com AEC10 apresentaram escores de fadiga, sonolência diurna, depressão e transtornos cognitivos significativamente maiores do que a população saudável. Isso poderia ser

explicado, em parte, por diferenças na histopatologia da doença, uma vez que a DMJ é generalizada no SNC, enquanto na AEC10 encontra-se preferencialmente limitada ao cerebelo.

Idealmente, este estudo poderia ser melhor conduzido com testes complementares específicos e objetivos para avaliar a função autonômica ou para confirmar os distúrbios relacionados ao sono, assim como para avaliar o papel dos circuitos frontal-subcortical e frontal-cerebelar na AEC10. Acreditamos que este trabalho possibilitou identificar SNM importantes para serem testados em estudos futuros, e alertou para a procura sistemática por esses sintomas na prática clínica diária, a fim de otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

## 6 CONCLUSÕES

- 1) Os pacientes com AEC10 apresentaram presença variada de SNM, com maior prevalência de fadiga, sonolência excessiva diurna, sintomas depressivos e distúrbio cognitivo leve. Por outro lado, dor crônica, sintomas autonômicos, TCR e SPI foram encontrados em menor frequência.
  
- 2) A maioria dos SNM foi menos frequente nos pacientes com AEC10 em relação ao grupo com DMJ, confirmando AEC10 como uma forma mais pura de ataxia espinocerebelar. Em relação ao grupo de controles saudáveis, os pacientes com AEC10 apresentaram maior prevalência de alguns SNM, como fadiga, sonolência diurna, depressão e transtornos cognitivos.

## 7 REFERÊNCIAS

ABELE M, BÜRK K, LACCONE F, DICHGANS J, KLOCKGETHER T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol* 2001;248:311-314.

ABELE M, RIET A, HUMMEL T, KLOCKGETHER T, WULLNER U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003;250:1453-1455.

ALMEIDA T, ALONSO I, MARTINS S, RAMOS EM, AZEVEDO L, OHNO K, AMORIM A, SARAIVA-PEREIRA ML, JARDIM LB, MATSUURA T, SEQUEIROS J, SILVEIRA I. Ancestral origin of the ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). *Plos One* 2009;4:e4553.

ALONSO I, JARDIM LB, ARTIGALAS O, SARAIVA-PEREIRA ML, MATSUURA T, ASHIZAWA T, SEQUEIROS J, SILEVIRA I. Reduced penetrance of intermediate size alleles in spinocerebellar ataxia type 10. *Neurology* 2006;66:1602-1604.

BAIZABAL-CARVALHO JF, XIA G, BOTROS P, LAGUNA J, ASHIZAWA T, JANKOVIC J. Bolivian kindred with combined spinocerebellar ataxia types 2 and 10. *Acta Neurologica Scandinavica* 2015;132:139-142.

BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961;4:561-571.

BEN SMAIL D, JACQ C, DENYS P, BUSSEL B. Intrathecal baclofen in the treatment of painful, disabling spasms in Friedreich's ataxia. *Mov Disord* 2005;20:758-759.

BERCIANO J, INFANTE J, GARCIA A, DE PABLOS C, AMER G, POLO JM, VOLPINI V, COMBARROS O. Stiff man-like syndrome and generalized myokimia in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord* 2006;21:1031-1035.

BERTOLAZI AN, FAGONDES SC, HOFF LS, PEDRO VD, BARRETO SSM, JOHNS M. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* 2009;35:877-883.

BOESCH SM, FRAUSCHER B, BRANDAUER E, WENNING GK, HÖGL B, POEWE W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2006;10:1751-1754.

BOESCH SM, FRAUSCHER B, BRANDAUER E, WENNING GK, POEWE W, HÖGL B. Restless legs syndrome and motor activity during sleep in spinocerebellar ataxia type 6. *Sleep Med* 2006;7:529-532.

BOHANNON RW, SMITH MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-207.

BRAGA-NETO P, GODEIRO-JUNIOR C, DUTRA LA, PEDROSO JL, BARSOTTINI OG. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:228–230.

BRAGA-NETO P, FELICIO AC, PEDROSO JL, DUTRA LA, BERTOLUCCI PH, GABBAI AA, BARSOTTINI OG. Clinical correlates of olfactory dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:353-356.

BRAGA-NETO P, FELICIO AC, HOEXTER MQ, PEDROSO JL, DUTRA LA, ALESSI H, MINETT T, SANTOS-GALDUROZ RF, DA ROCHA AJ, GARCIA LA, BERTOLUCCI PH, BRESSAN RA, BARSOTTINI OG. Cognitive and olfactory deficits in Machado-Joseph disease: a dopamine transporter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:854-858.

BRAGA-NETO P, PEDROSO JL, ALESSI H, DUTRA LA, FELÍCIO AC, MINETT T, WEISMAN P, SANTOS-GALDUROZ RF, BERTOLUCCI PH, GABBAI AA, BARSOTTINI OG. Cerebellar cognitive affective syndrome in Machado Joseph disease: core clinical features. *Cerebellum* 2012;11:549-556.

BRUCKI SM, NITRINI R, CARAMELLI P, BERTOLUCCI PH, OKAMOTO IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.

BRUSSE E, BRUSSE-KEIZER MGJ, DUIVENVOORDEN HJ, VAN SWIETEN JC. Fatigue in spinocerebellar ataxia: patient self-assessment of an early and disabling symptom. *Neurology* 2011;76:953-959.

BUHMANN C, BUSSOPULOS A, OECHSNER M. Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003;18:219-221.

BÜRK K, ABELE M, FETTER M, DICHGANS J, SKALEJ M, LACCONE F, DIDIERJEAN O, BRICE A, KLOCKGETHER T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. Clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996;119:1497-1505.

BÜRK K, GLOBAS C, BÖSCH S, KLOCKGETHER T, ZÜHLKE C, DAUM I, DICHGANS J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol* 2003;250:207-211.

BÜRK K. Cognition in hereditary ataxia. *Cerebellum* 2007;6:280-286.

CARVALHO DR, LA ROCQUE-FERREIRA A, RIZZO IM, IMAMURA EU, SPECK-MARTINS CE. Homozygosity enhances severity in spinocerebellar ataxia type 3. *Pediatr Neurol* 2008;38:296-299.

CECCHIN CR, PIRES AP, RIEDER CR, MONTE TL, SILVEIRA I, CARVALHO T, SARAIVA-PEREIRA ML, SEQUEIROS J, JARDIM LB. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet* 2007;10:19-26.

CHAUDHURI KR, HEALY D, SCHAPIRA AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.

CONNELY T, FARMER JM, LYNCH DR, DOTY RL. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74:1435-1437.

COUTINHO P, ANDRADE C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azorean islands: a new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology* 1978;28:703-709.

COUTINHO P, ALMEIDA R, ANDRADE C. Estudo clínico e genético de 25 famílias dos Açores com uma forma particular de heredoataxia. Livro de homenagem ao Professor Arnaldo Sampaio. Lisboa: Ed. Escola Nacional de Saúde Pública, 1980, pp. 287-300.

D'ABREU A, FRIEDMAN J, COSKUN J. Non-movement disorders heralds symptoms of Machado-Joseph disease years before ataxia. *Mov Disord* 2005;20:739-741.

D'ABREU A, FRANÇA M Jr, CONZ L, FRIEDMAN JH, NUCCI AM, CENDES F, LOPES-CENDES I. Sleep symptoms and their clinical correlates in Machado-Joseph disease. *Acta Neurol Scand* 2009;119:277-280.

D'ABREU A, FRANÇA MC Jr, PAULSON HL, LOPES-CENDES I. Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:2-7.

DALMAU JO, POSNER JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. In KLOCKGETHER T. *Handbook of ataxia disorders*. New York: Marcel Dekker Inc, 2000, pp. 607-631.

DI GREGORIO E, BORRONI B, GIORGIO E, LACERENZA D, FERRERO M, LO BUONO N, RAGUSA N, MANCINI C, GAUSSEN M, CALCIA A, MITRO N, HOXHA E, MURA I, COVIELLO DA, MOON YA, TESSON C, VAULA G, COUARCH P, ORSI L, DUREGON E, PAPOTTI MG, DELEUZE JF, IMBERT J, COSTANZI C, PADOVANI A, GIUNTI P, MAILLET-VIOUD M, DURR A, BRICE A,

TEMPIA F, FUNARO A, BOCCONE L, CARUSO D, STEVANIN G, BRUSCO A. ELOVL5 Mutations cause spinocerebellar ataxia 38. *Am J Hum Genet* 2014;95:209-217.

DUBOIS B, SLACHEVSKY A, LITVAN I, PILLON B. The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.

DURR A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurology*. 2010;9:885-894.

EISENSEHR I, LINDEINER HV, JAGER M, NOACHTER S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci* 2001;186:7-11.

ERICHSEN AK, KOHT J, STRAY-PEDERSEN A, ABDELNOOR M, TALLAKSEN CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009;132:1577-1588.

ETCHEBEHERE EC, CENDES F, LOPES-CENDES I, PEREIRA JA, LIMA MC, SANSANA CR, SILVA CA, CAMARGO MF, SANTOS AO, RAMOS CD, CAMARGO EE. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001;58:1257-1263.

FERNANDEZ-RUIZ J, DÍAZ R, HALL-HARO C, VERGARA P, FIORENTINI A, NUÑEZ L, DRUCKER-COLÍN R, OCHOA A, YESCAS P, RASMUSSEN A, ALONSO ME. Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. *Neuroreport* 2003;14:1339-1341.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, McHUGH PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

FRANÇA MC Jr, D'ABREU A, FRIEDMAN JH, NUCCI A, LOPES-CENDES I. Chronic pain in Machado-Joseph disease: a frequent and disabling symptom. *Arch Neurol* 2007;64:1767-1770.

FRANÇA MC Jr, D'ABREU A, NUCCI A, LOPES-CENDES I. Clinical correlates of autonomic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Acta Neurol Scand* 2010;121:422-425.

FRANÇA MC Jr, D'ABREU A, NUCCI A, LOPES-CENDES I. Muscle excitability abnormalities in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2008;65:525-529.

FREEDMAN M, KAPLAN E, DELIS D, MORRIS R. *Clock Drawing: a neuropsychological analysis*. New York: Oxford University Press, 1994.

FRIEDMAN JH, FERNANDEZ HH, SUDARSKY LR. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3). *Mov Disord* 2003;18:1520-1522.

FRIEDMAN JH, AMICK MM. Fatigue and daytime somnolence in Machado-Joseph Disease (spinocerebellar ataxia type 3). *Mov Disord* 2008;23:1323-1324.

FUJIGASAKI H, TARDIEU S, CAMUZAT A, STEVANIN G, LEGUERN E, MATSUURA T, ASHIZAWA T, DURR A, BRICE A. Spinocerebellar ataxia type 10 in the French population. *Ann Neurol* 2002;51:408-409.

GALLARDO M, SOTO A. Clinical characterization of a Venezuelan family with spinocerebellar ataxia type 10. *Mov Disord* 2009;24 (Suppl.1):S12.

GAMBARDELLA A, ANNESI G, BONO F, SPADAFORA P, VALENTINO P, PASQUA AA, MAZZEI R, MONTESANTI R, CONFORTI FL, OLIVERI RL, ZAPPIA M, AGUGLIA U, QUATTRONE A. CAG repeat length and clinical features in three Italian families with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): early impairment of Wisconsin Card Sorting Test and saccade velocity. *J Neurol* 1998;245:647-652.

GARRARD P, MARTIN NH, GIUNTI P, CIPOLOTTI L. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia: a preliminary characterization. *J Neurol* 2008;255:398-405.

GATTO EM, GAO R, WHITE MC, URIBE ROCA MC, ETCHEVERRY JL, PERSI G, PODEROSO JJ, ASHIZAWA T. Ethnic origin and extrapyramidal signs in an Argentinean spinocerebellar ataxia type 10 family. *Neurology* 2007;69:216-218.

GOETZ CG, TANNER CM, LEVY M, WILSON RS, GARRON DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-49.

GORENSTEIN C, ANDRADE L, VIEIRA FILHO AH, TUNG TC, ARTES R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol* 1999;55:553-562.

GREENFIELD JG. *The spino-cerebellar degenerations*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1954, pp. 109.

GREWAL RP, TAYAG E, FIGUEROA KP, ZU L, DURAZO A, NUNEZ C, PULST SM. Clinical and genetic analysis of a distinct autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurology* 1998;51:1423-1426.

GREWAL RP, ACHARI M, MATSUURA T, DURAZO A, TAYAG E, ZU L, PULST SM, ASHIZAWA T. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Arch Neurol* 2002;59:1285-1290.

GWINN-HARDY K, SINGLETON A, O'SUILLLEABHAIN P, BOSS M, NICHOLL D, ADAM A, HUSSEY J, CRITCHLEY P, HARDY J, FARRER M. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling Parkinson disease in a black family. *Arch Neurol* 2001;58:296-299.

HAERER AF. DeJong's. The neurologic examination. 5 ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992.

HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1953;32:50-55.

HARDING AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984, pp. 129-165.

HAWKES C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364-372.

HIRAYAMA K, TAKAYANAGI T, NAKAMURA R, YANAGISAWA N, HATTORI T, KITA K, YANAGIMOTO S, FUJITA M, NAGAOKA M, SATOMURA Y. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994;153(Suppl):1-22.

HOLMES G. An attempt to classify cerebellar disease with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1907;30:545-567.

HOROWASKI S, ZETTL UK, BENECKE R, WALTER U. Sonographic basal ganglia alterations are related to non-motor symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258:195-202.

ISHIKAWA K, MIZUSAWA H, IGARASHI S, TAKIYAMA Y, TANAKA H, OHKOSHI N, SHOJI S, TSUJI S. Pure cerebellar ataxia phenotype in Machado-Joseph disease. *Neurology* 1996;46:1776-1777.

JARDIM LB, SILVEIRA I, PEREIRA ML, FERRO A, ALONSO I, DO CEU MOREIRA M, MENDONÇA P, FERREIRINHA F, SEQUEIROS J, GIUGLIANI R. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil - 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. *J Neurol* 2001;248:870-876.

JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.

JOHNSON JO, STEVANIN G, VAN DE LEEMPUT J, HERNANDEZ DG, AREPALLI S, FORLANI S, ZONOZI R, GIBBS JR, BRICE A, DURR A, SINGLETON AB. A 7.5-Mb duplication at chromosome 11q21-11q22.3 is associated with a novel spastic ataxia syndrome. *Mov Disord* 2015;30:262-266.

KANAI K, KUWABARA S, ARAIKI, SUNG JY, OGAWARA K, HATTORI T. Muscle cramp in Machado-Joseph disease: altered motor axonal excitability properties and mexiletine treatment. *Brain* 2003;126:965-973.

KANEKO A, NARABAYASHI Y, ITOKAWA K, NAKAZATO Y, HOSOKAWA T, IWASAKI S, OHNO R, HAMAGUCHI K, IKEDA M, NOMURA M. A case of Machado-Joseph disease presenting with spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:542-543.

KAWAGUCHI Y, OKAMOTO T, TANIWAKI M, AIZAWA M, INOUE M, KATAYAMA S, KAWAKAMI H, NAKAMURA S, NISHIMURA M, AKIGUCHI I. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-228.

KAWAI Y, SUENAGA M, WATANABE H, ITO M, KATO K, KATO T, ITO K, TANAKA F, SOBUE G. Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci* 2008;271:68-74.

KLOCKGETHER T, BÜRK K, AUBURGER G, DICHGANS J. Classification and diagnosis of degenerative ataxias. *Nervenarzt*. 1995;66:571-581.

KLOCKGETHER T, LÜDTKE R, KRAMER B, ABELE M, BÜRK K, SCHÖLS L, RIESS O, LACCONE F, BOESCH S, LOPES-CENDES I, BRICE A, INZELBERG R, ZILBER N, DICHGANS J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998;121:589-600.

KLOCKGETHER T. Clinical approach to ataxic patients. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. New York: Marcel Dekker, 2000.

KLOCKGETHER T, WULLNER U, SPAUSCHUS A, EVERT B. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Mov Disord* 2000;15:604-612.

KLOCKGETHER T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010;9:94-104.

KLOCKGETHER T. Update of degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2011;24:339-345.

KLOCKGETHER T. Hereditary ataxias. In: *Parkinson's disease & Movement disorders*. 6 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.

KONISMARK BW, WEINER LP. The olivopontocerebellar atrophies: a review. *Medicine* 1970;49:227-241.

LEONARDI L, MARCOTULLI C, McFARLAND KN, TESSA A, DiFABIO R, SANTORELLI FM, PIERELLI F, ASHIZAWA T, CASALI C. Spinocerebellar ataxia

type 10 in Peru: the missing link in the Amerindian origin of the disease. *J Neurol* 2014;261:1691-1694.

LESACK MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 2004.

LIMA L, COUTINHO P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurology* 1980;30:319-322.

LISBOA MFS, MARIOTTO GSS. Síndrome de Joseph: observação de uma família. *Arq Neuropsiquiatr* 1984;Suppl.:45.

LOPES-CENDES I, TEIVE HAG, CALCAGNOTTO ME, DA COSTA JC, CARDOSO F, VIANA E, MACIEL A, RADVANY J, ARRUDA WO, TREVISOL-BITTENCOURT PC, ROSA NETO P, SILVEIRA I, STEINER CE, PINTO JUNIOR W, SANTOS AS, CORREA NETO Y, WERNECK LC, ARAÚJO AQ, CARAKUSHANSKY G, MELLO LR, JARDIM LB, ROULEAU GA. Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA1, SCA2, SCA3/MJD and DRPLA) in a large group of Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:519-529.

LOW PA. Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1993.

MANTO M, MARMOLINO D. Cerebellar ataxias. *Curr Opin Neurol* 2009;22:419-429.

MATSUURA T, ACHARI M, KHAJAVI M, BACHINSKI LL, ZOGHBI HY, ASHIZAWA T. Mapping of a gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:407-411.

MATSUURA T, YAMAGATA T, BURGESS DL, RASMUSSEN A, GREWAL RP, WATASE K, KHAJAVI M, McCALL AE, DAVIS CF, ZU L, ACHARI M, PULST SM, ALONSO E, NOEBELS JL, NELSON DL, ZOGHBI HY, ASHIZAWA T. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 2000;26:191-194.

MASUKO AH, CARVALHO LB, MACHADO MA, MORAIS JF, PRADO LB, PRADO GF. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:832-836.

MCFARLAND KN, LIU J, LANDRIAN I, ZENG D, RASKIN S, MOSCOVICH M, GATTO EM, OCHOA A, TEIVE HAG, RASMUSSEN A, ASHIZAWA T. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. *Neurogenetics* 2014;15:59-64.

McMURTRAY AM, CLARK DG, FLOOD MK, PERLMAN S, MENDEZ MF. Depressive and memory symptoms as presenting features of spinocerebellar ataxia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:420-422.

MINDLIN HS, MELARAGNO Filho R. Considerações sobre as heredo-degenerações espino-cerebelares. A propósito de dois casos de heredo-ataxia cerebellar de Pierre Marie em duas irmãs. *Arq Neuropsiquiatr* 1943;1:26-42.

MORO A, MUNHOZ RP, ARRUDA WO, RASKIN S, MOSCOVICH M, TEIVE HA. Spinocerebellar ataxia type 3: subphenotypes in a cohort of Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:659-662.

MOSCOVICH M, MUNHOZ RP, TEIVE HA, RASKIN S, CARVALHO Mde J, BARBOSA ER, RANVAUD R, LIU J, McFARLAND K, ASHIZAWA T, LEES AJ, SILVEIRA-MORIYAMA L. Olfactory impairment in familial ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:970-974.

MOSTILE G, JANKOVIC J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord* 2010;25:2274-2284.

MUNHOZ RP, TEIVE HA, ELEFTHEROHORINOU H, COIN LJ, LEES AJ, SILVEIRA-MORIYAMA L. Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:883-887.

NAKANO KK, DAWSON DM, SPENCE A. Machado Disease: a hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972;22:49-55.

PAULSON HL, SUBRAMONY SH. Ataxia: The whats and hows of acquired and genetic disease. American Academy of Neurology, Educational Program Syllabus, Denver, 2002.

PAVAN K, SCHMIDT K, MARANGONI B, MENDES MF, TILBERY CP, LIANZA S. Multiple sclerosis: cross-cultural adaption and validation of the modified fatigue impact scale. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:669-673.

PEDROSO JL, BRAGA-NETO P, FELICIO AC, BARSOTTINI OGP, JARDIM LB, SARAIVA-PEREIRA ML. Akathisia: an unusual movement disorder in Machado-Joseph disease. *Parkinson Relat Disord* 2011;17:712-713.

PEDROSO JL, BRAGA-NETO P, FELÍCIO AC, AQUINO CHC, DO PRADO LBF, DO PRADO GF, BARSOTTINI OGP. Sleep disorders in cerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:253-257.

PEDROSO JL, BRAGA-NETO P, FELICIO AC, DUTRA LA, SANTOS WAC, PRADO GF, BARSOTTINI OG. Sleep disorders in Machado-Joseph disease:

frequency, discriminative thresholds, predictive values, and correlation with ataxia-related motor and non-motor features. *Cerebellum* 2011;10:291-295.

PEDROSO JL, FRANÇA MC JR, BRAGA-NETO P, D'ABREU A, SARAIVA-PEREIRA ML, SAUTE JA, TEIVE HA, CARAMELLI P, JARDIM LB, LOPES-CENDES I, BARSOTTINI OG. Nonmotor and extracerebellar features in Machado-Joseph disease: a review. *Mov Disord* 2013;28:1200-1208.

PEDROSO JL, BRAGA-NETO P, FELÍCIO AC, MINETT T, YAMAGUCHI E, PRADO LB, CARVALHO LB, DUTRA LA, HOEXTER MQ, DA ROCHA AJ, BRESSAN RA, PRADO GF, BARSOTTINI OG. Sleep disorders in Machado-Joseph disease: a dopamine transporter imaging study. *J Neurol Sci* 2013;324:90-93.

PERLMAN SL: Diagnostic evaluation of ataxic patients. In PULST SM (ed). *Genetics of movement disorders*. Amsterdam: Academic press, 2003, pp. 254-272.

PERLMAN SL. Spinocerebellar degenerations. *Handb Clin Neurol* 2011;100:113-140.

PINTO S, DE CARVALHO M. Machado-Joseph disease presenting as motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:188-191.

PRADHAN C, YASHAVANTHA BS, PAL PK, SATHYAPRABHA TN. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand* 2008;117:337-342.

RADVANY J, AVILA JO, GABBAI AA, BACHESCHI LA. Doença de Machado-Joseph: as duas primeiras famílias relatadas no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1988;46(Suppl.):152.

RADVANY J, FONSECA NC, CAMARGO CHP. Doença de Machado-Joseph: descrição da terceira família no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1990;48B(Suppl.):423.

RAGGI A, FERRI R. Sleep disorders in neurodegenerative diseases. *Eur J Neurol* 2010;17:1326-1338.

RASKIN S, ASHIZAWA T, TEIVE HAG, ARRUDA WO, FANG P, GAO R, WHITE MC, WERNECK LC, ROA B. Reduced penetrance in a Brazilian family with spinocerebellar ataxia type 10. *Arch Neurol* 2007;64:591-594.

RASMUSSEN A, MATSUURA T, RUANO L, YESCAS P, OCHOA A, ASHIZAWA T, ALONSO E. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2001;50:234-239.

ROESKE S, FILLA I, HEIM S, AMUNTS K, HELMSTAEDTER C, WÜLLNER U, WAGNER M, KLOCKGETHER T, MINNEROP M. Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord* 2013;28:1435-1438.

ROSEMBERG RN, NYHAM WL, BAY C, SHORE P. Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathological and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 1976;26:703-714.

ROSEMBERG RN, GROSSMAN A. Hereditary Ataxias. *Neurol Clin* 1989;7:25-36.

SAKAI T, KAWAKAMI H. Machado-Joseph disease: a proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology* 1996;46:846-847.

SAUTE JA, DA SILVA AC, DONIS KC, VEDOLIN L, SARAIVA-PEREIRA ML, JARDIM LB. Depressive mood is associated with ataxic and non-ataxic neurological dysfunction in SCA3 patients. *Cerebellum* 2010;9:603-605.

SCHMAHMANN JD, SHERMAN JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-579.

SCHMITZ-HÜBSCH T, DU MONTCEL ST, BALIKO L, BERCIANO J, BOESCH S, DEPOND T, GIUNTI P, GLOBAS C, INFANTE J, KANG JS, KREMER B, MARIOTTI C, MELEGH B, PANDOLFO M, RAKOWICZ M, RIBAI P, ROLA R, SCHÖLS L, SZYMANSKI S, VAN DE WARRENBURG BP, DÜRR A, KLOCKGETHER T, FANCELLU R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:1717-1720.

SCHMITZ-HÜBSCH T, COUDERT M, GIUNTI P, GLOBAS C, BALIKO L, FANCELLU R, MARIOTTI C, FILLA A, RAKOWICZ M, CHARLES P, RIBAI P, SZYMANSKI S, INFANTE J, van de WARRENBURG BP, DÜRR A, TIMMANN D, BOESCH S, ROLA R, DEPOND T, SCHÖLS L, ZDZIENICKA E, KANG JS, RATZKA S, KREMER B, SCHULZ JB, KLOPSTOCK T, MELEGH B, DU MONTCEL ST, KLOCKGETHER T. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia – results from a European multicenter study. *Mov Disord* 2010;25:587-595.

SCHMITZ-HÜBSCH T, COUDERT M, TEZENAS DU MONTCEL S, GIUNTI P, LABRUM R, DÜRR A, RIBAI P, CHARLES P, LINNEMANN C, SCHÖLS L, RAKOWICZ M, ROLA R, ZDZIENICKA E, FANCELLU R, MARIOTTI C, BALIKO L, MELEGH B, FILLA A, SALVATORE E, VAN DE WARRENBURG BP, SZYMANSKI S, INFANTE J, TIMMANN D, BOESCH S, DEPOND T, KANG JS, SCHULZ JB, KLOPSTOCK T, LOSSNITZER N, LÖWE B, FRICK C, ROTTLÄNDER D, SCHLAEPFER TE, KLOCKGETHER T. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord* 2011;26:870-876.

SCHÖLS L, AMOIRIDIS G, EPPLEN JT, LANGKAFEL M, PRZUNTEK H, RIESS O. Relations between genotype and phenotype in German patients with the

Machado-Joseph disease mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:466-470.

SCHÖLS L, BAUER P, SCHMIDT T, SCHULTE T, RIESS O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3:291-304.

SEQUEIROS J, COUTINHO P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993;61:139-153.

SERRANO-MUNUERA C, CORRAL-JUAN M, STEVANIN G, SAN NICOLÁS H, ROIG C, CORRAL J, CAMPOS B, DE JORGE L, MORCILLO-SUÁREZ C, NAVARRO A, FORLANI S, DURR A, KULISEVSKY J, BRICE A, SÁNCHEZ I, VOLPINI V, MATILLA-DUEÑAS A. New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. *JAMA Neurol* 2013;70:764-771.

SILVEIRA I, LOPES-CENDES I, KISH S, MACIEL P, GASPAR C, COUTINHO P, BOTEZ MI, TEIVE H, ARRUDA W, STEINER CE, PINTO-JUNIOR W, MACIEL JA, JERIN S, SACK G, ANDERMANN E, SUDARSKY L, ROSENBERG R, MACLEOD P, CHITAYAT D, BABUL R, SEQUEIROS J, ROULEAU GA. Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubropallidoluysian atrophy, and Machado-Joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 1996;46:214-218.

SOONG BW, CHENG C, LIU R, SHAN D. Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and metabolic characterization in Chinese kindreds. *Ann Neurol* 1997;41:446-452.

SOONG BW, LIU RS. Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:499-504.

SOONG BW, PAULSON HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007;20:438-446.

STIASNY-KOLSTER K, MAYER G, SCHAFFER S, MÖLLER JC, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, OERTEL WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007;22:2386-2393.

SUBRAMONY SH, FILA A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? *Neurology* 2001;56:287-289.

SULEK-PIATKOWSKA A, ZDZIENICKA E, RACZYNSKA-RAKOWICZ M, KRYSIA W, RAJKIEWICZ M, SZIRKOWICZ W, ZAREMBA J. The occurrence of spinocerebellar ataxias caused by dynamic mutations in Polish patients. *Neurol Neurochir Pol* 2010;44:238-245.

TANIGUCHI R, KONIGSMARK HH. Dominant spino-pontine atrophy: report of a family through three generations. *Brain* 1971;94:349-358.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC. Doença de Machado-Joseph: descrição de cinco membros de uma família. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:172-179.

TEIVE H, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC, LOPES-CENDES I, ROULEAU GA, WERNECK LC. Spinocerebellar ataxia: a genetic study in 30 Brazilian families. *Neurology* 1997;48(Suppl. 3):A177.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC, WERNECK LC, LOPES-CENDES I, ROULEAU G. Is it possible to differentiate Machado-Joseph disease from others spinocerebellar ataxias based on clinical grounds? *Mov Disord* 1998;13(Suppl.):85.

TEIVE HA, IWAMOTO FM, CAMARGO CH, LOPES-CENDES I, WERNECK LC. Machado-Joseph disease versus hereditary spastic paraplegia: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:809-811.

TEIVE HAG, ROA BB, RASKIN S, FANG P, ARRUDA WO, CORREA NETO Y, GAO R, WERNECK LC, ASHIZAWA T. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology* 2004;63:1509-1512.

TEIVE HA. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:1133-1142.

TEIVE HA. Spinocerebellar Degenerations in Japan. New insights from an epidemiological study. *Neuroepidemiology*. 2009;32:184-185.

TEIVE HAG, ARRUDA WO. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia. *Dementia & Neuropsychologia* 2009;3:180-187.

TEIVE HAG, MUNHOZ RP, RASKIN S, ARRUDA WO, DE PAOLA L, WERNECK LC, ASHIZAWA T. Spinocerebellar ataxia type 10: frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. *Mov Disord* 2010;25:2875-2878.

TEIVE HAG, MUNHOZ RP, ARRUDA WO, RASKIN S, WERNECK LC, ASHIZAWA T. Spinocerebellar ataxia type 10 – a review. *Parkinson Relat Disord* 2011;17:655-661.

TEIVE HAG, MUNHOZ RP, ARRUDA WO, LOPES-CENDES I, RASKIN S, WERNECK LC, ASHIZAWA T. Spinocerebellar ataxias- Genotype-Phenotype correlation in 104 Brazilian families. *Clinics* 2012;67:443-449.

TEIVE HAG, MUNHOZ RP, ASHIZAWA T: Inherited and Sporadic Ataxias. In ALBANESE A, JANKOVIC J (eds). *Hyperkinetic Movement Disorders: Differential diagnosis and treatment*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012, pp. 279-295.

TINAZZI M, DEL VESCO C, FINCATI E, OTTAVIANI S, SMANIA N, MORETTO G, FIASCHI A, MARTINO D, DEFAZIO G. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:822-825.

TISON F, WENNING GK, VOLONTE MA, POEWE WR, HENRY P, QUINN NP. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol* 1996;243:153-156.

THE INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP. Validation of the International Restless Legs Syndrome Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.

TROJANO L, CHIACCHIO L, GROSSI D, PISACRETA AI, CALABRESE O, CASTALDO I, DE MICHELE G, FILLA A. Determinants of cognitive disorders in autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. *J Neurol Sci* 1998;157:162-167.

TROUILLAS P, TAKAYANAGI T, HALLETT M, CURRIER RD, SUBRAMONY SH, WESSEL K, BRYER A, DIENER HC, MASSAQUOI S, GOMEZ CM, COUTINHO P, BEN HAMIDA M, CAMPANELLA G, FILLA A, SCHUT L, TIMANN D, HONNORAT J, NIGHOGHOSSIAN N, MANYAM B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome: The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997;145:205-211.

TSOI H, YU AC, CHEN ZS, NG NK, CHAN AY, YUEN LY, ABRIGO JM, TSANG SY, TSUI SK, TONG TM, LO IF, LAM ST, MOK VC, WONG LK, NGO JC, LAU KF, CHAN TF, CHAN HY. A novel missense mutation in *CCDC88C* activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. *J Med Genet* 2014;51:590-595.

TUITE PJ, ROGAEVA EA, St GEORGE-HYSLOP PH, LANG AE. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Ann Neurol* 1995;38:684-687.

van ALFEN N, SINKE RJ, ZWARTS MJ, GABREELS-FESTEN A, PRAAMSTRA P, KREMER BP, HORSTINK MW. Intermediate CAG repeat lengths (53,54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol* 2001;49:805-808.

van de WARRENBURG BP, SINKE RJ, VERSCHUUREN-BEMELMANS CC, SCHEFFER H, BRUNT ER, IPPEL PF, MAAT-KIEVIT JA, DOOIJES D, NOTERMANS NC, LINDHOUT D, KNOERS NV, KREMER HP. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology* 2002;58:702-708.

WALTERS AS, Group Organizer and Correspondent. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;5:634-642.

WENNING GK, SCHERFLER C, GRANATA R, BÖSCH S, VERNY M, CHAUDHURI KR, JELLINGER K, POEWE W, LITVAN I. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:620-623.

WOLF U, RAPOPORT MJ, SCHWEIZER TA. Evaluating the affective component of the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:245-253.

WOODS BT, SCHAUMBURG HH. Nigro-spinal-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: a unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972;17:149-166.

YAMANAKA Y, ASAHINA M, AKAOGI Y, FUJINUMA Y, KATAGIRI A, KANAI K, KUWABARA S. Cutaneous sympathetic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Cerebellum* 2012;11:1057-1060.

YEH TH, LU CS, CHOU YH, CHONG CC, WU T, HAN NH, CHEN RS. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2005;62:630-636.

ZAWACKI TM, GRACE J, FRIEDMAN JH, SUDARSKY L. Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2002;17:1004-1010.

ZU L, FIGUEROA KP, GREWAL R, PULST S-M. Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Human Genet* 1999;64:594-599.

**ANEXOS**

**ANEXO I: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DOS PACIENTES COM ATAXIAS CEREBELARES HEREDITÁRIAS

**Pesquisador:** Adriana Moro

**Área Temática:** Área 9. A critério do CEP.

**Versão:** 3

**CAAE:** 06128812.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 154.277

**Data da Relatoria:** 13/11/2012

#### **Apresentação do Projeto:**

Conforme relatado no Parecer nº 122.742 de 16/10/2012.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Conforme relatado no Parecer nº 122.742 de 16/10/2012.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

acrescentada a carta assinada pelo Dr Helio Teive e a Dra Adriana Moro e esta bem esclarecido.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme relatado no Parecer nº 122.742 de 16/10/2012.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

todos foram apresentados.

O orçamento esta claro e bem definido.

#### **Recomendações:**

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Atendidas as pendências projeto considerado aprovado.



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

CURITIBA, 26 de Novembro de 2012

---

**Assinador por:**  
**Renato Tambara Filho**  
**(Coordenador)**



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DOS PACIENTES COM ATAXIAS CEREBELARES HEREDITÁRIAS

**Pesquisador:** Adriana Moro

**Área Temática:** Área 9. A critério do CEP.

**Versão:** 3

**CAAE:** 06128812.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Outros

**Detalhe:** Inclusão de novo pesquisador

**Justificativa:** Enviado notificação a respeito da inclusão de novo pesquisador no projeto de

**Data do Envio:** 15/01/2013

**Situação da Notificação:** Aguardando revisão do parecer do colegiado

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 200.551

**Data da Relatoria:** 22/01/2013

#### **Apresentação da Notificação:**

Inclusão de novo subinvestigador no TCLE como contacto para o paciente.

#### **Objetivo da Notificação:**

Informação ao CEP e aprovação de novo TCLE.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não ha necessidade de nova avaliação.

#### **Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

Nenhuma

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE versão 3 aprovado.



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



**Recomendações:**

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Notificação aprovada.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação da notificação. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

CURITIBA, 20 de Fevereiro de 2013

Assinador por:  
Renato Tambara Filho  
(Coordenador)

**ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Avaliação Fenotípica e Genotípica dos pacientes com Ataxias Cerebelares Hereditárias”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, por isso a sua participação neste estudo é fundamental.

- a) O objetivo desta pesquisa é fazer um estudo do seu DNA. O DNA é um composto orgânico cujas moléculas contêm instruções genéticas que coordenam o funcionamento e desenvolvimento de todos os seres vivos. Os segmentos do DNA que contêm informações genéticas são chamados de genes. Dessa forma, com esse estudo buscamos analisar um determinado segmento de DNA e comparar esse resultado com o da população normal, a fim de relacionar os seus sintomas com a mutação encontrada. Ao mesmo tempo pretende organizar uma biblioteca de DNA (banco de DNA), que poderá ser utilizado no futuro, caso não seja encontrada no momento uma alteração no seu exame; isso possibilita novos testes à medida que a ciência for se desenvolvendo. Possivelmente no futuro deverá existir um tratamento para cada tipo de ataxia e é necessário conhecermos exatamente o tipo que você é portador.
  
- b) Caso o senhor (a) participe da pesquisa, será necessário apenas estar no local das atividades, nas dependências do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em data e horário pré-determinados. Para que o senhor (a) seja elegível para o estudo deverá ser portador de uma ataxia cerebelar progressiva comprovada por história clínica e exame neurológico, ter investigação neurológica e por neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) negativa (normal) para outras causas de ataxia, devendo ser excluídas as doenças tóxico-infecciosas que determinem sintomas semelhantes.

c) Para tanto, o senhor (a) deverá estar presente no ambulatório de distúrbios do movimento, no 6º andar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Rua General Carneiro, 181, CEP: 80.060-900, Curitiba-PR) para realização das avaliações, durante 1 dia da semana, sendo a duração dos procedimentos de aproximadamente 60 minutos. Após concordar em participar voluntariamente do estudo e ter assinado este termo de consentimento livre e esclarecido, será submetido aos seguintes procedimentos:

1. Inicialmente será realizada uma avaliação clínica com exame neurológico por um dos pesquisadores envolvidos, com registro de seus dados.
2. Investigação laboratorial para afastar outras doenças que podem simular ataxia cerebelar degenerativa, como exames de sangue rotineiros, neuroimagem, líquido cefalorraquidiano ou testes eletrofisiológicos, dependendo dos dados colhidos na avaliação clínica.
3. Em seguida serão colhidos 20ml (centímetros cúbicos) de sangue, que será propriamente identificado para controle de laboratório.
4. Dependendo dos dados colhidos na avaliação clínica, poderá ser realizada biópsia de pele, de aproximadamente 2x2mm.
5. Esse sangue será enviado ao Laboratório de Biologia Molecular da Neurologia, bem como ao Laboratório Genética, de onde será extraído o seu DNA.
6. O DNA será armazenado em freezer com a devida identificação.
7. O DNA será enviado para Instituições parceiras (Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies – UCL Institute of Neurology and Department of Neurology - University of Florida); A biópsia de pele, quando for o caso, será enviada para Department of Neurology - University of Florida.
8. Serão feitas ampliações e classificação de segmentos do DNA que interessam ao estudo, através de métodos de laboratório específicos para as diversas ataxias cerebelares degenerativas.
9. O restante do DNA será armazenado para futuras análises e pesquisas, pois eventualmente é possível que nenhuma das ataxias testadas no momento seja

positiva e o senhor (a) possua uma forma diferente ainda não descrita. Acompanhando a literatura, conforme forem sendo descritas novas formas de ataxia, será feito o teste em seu material.

- d) RISCOS E DESCONFORTOS: É possível que o senhor (a) experimente algum desconforto da picada da agulha para retirada de sangue, porém, este será realizado com técnicas padrões e com material estéril. Se for necessário realizar a biópsia de pele, de acordo com a avaliação clínica, esta será feita por meio de *punch*, que consiste em retirar um pequeno fragmento de pele, de aproximadamente 2mm, com material estéril apropriado; este procedimento poderá gerar um leve desconforto da pressão do material que possui a extremidade cortante.
- e) Não existem riscos físicos ou complicações secundárias à retirada de sangue ou biópsia de pele e à participação neste estudo. Se durante as avaliações houver necessidade de algum cuidado específico à sua saúde, relacionado ao estudo ele será encaminhado ao Hospital das Clínicas, no município de Curitiba, onde qualquer problema decorrente deste estudo será tratado e os custos referentes ao tratamento serão de responsabilidade dos pesquisadores envolvidos neste estudo.
- f) Os BENEFÍCIOS esperados são: saber com segurança o tipo de ataxia da qual o senhor (a) é portador, conhecer a incidência desta doença na população Brasileira, bem como eventualmente ajudar na elucidação do mecanismo de produção dos sintomas e talvez no desenvolvimento de um tratamento no futuro. Cumpre salientar que nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado deste teste, mesmo que seja encontrada uma alteração, pois essas doenças genéticas ainda não possuem tratamento. Porém, você estará contribuindo para o avanço científico.
- g) Você poderá entrar em contato com os pesquisadores envolvidos, Adriana Moro, Hélio Afonso Ghizoni Teive, Walter Oleschko Arruda, Simone Karuta e Mariana Moscovich no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Rua General

Carneiro, 181, CEP: 80060-900, Curitiba, Paraná, ou pelos telefones 3360-1800, Ramal 6261 ou 6154, ou através do celular 9720-9695, no horário das 8:00-12:00h ou 13:00-17:00h. Assim você poderá esclarecer eventuais dúvidas a respeito desta pesquisa.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-1896 ou 3360-1865 ou e-mail: [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br).

- h) Todos os procedimentos de avaliação serão realizados pelos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Adriana Moro, Walter Oleschko Arruda, Simone Karuta, Mariana Moscovich e supervisionados pelo pesquisador orientador, Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive.
- i) Estão garantidas todas as informações e esclarecimentos que o senhor (a) queira, sobre a metodologia, antes, durante e depois do estudo.
- j) A sua participação neste estudo é voluntária. Contudo, se houver desistência da pesquisa, o senhor (a) poderá solicitar de volta o termo de consentimento livre esclarecido assinado.
- k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser acessadas pelos pesquisadores e pelas autoridades legais. No entanto, será garantida a confidencialidade dos sujeitos frente às autoridades. A inspeção pelas autoridades legais ocorrerá apenas nos dados já codificados (não aparecerá o nome do participante, e sim um código), para que os participantes da pesquisa não sejam identificados e não haja alguma forma de constrangimento. Ainda, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada (não aparecerá o nome do participante, e sim um código), para que a **confidencialidade** e o sigilo sejam mantidos.

- l) O senhor (a) está livre para cancelar a sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem aviso prévio.
- m) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não são da sua responsabilidade.
- n) Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. O senhor (a) terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no Hospital das Clínicas, no município de Curitiba, e os custos referentes ao tratamento serão de responsabilidade do pesquisador orientador, Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive e pesquisadores envolvidos.
- o) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual participarei. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação a qualquer momento sem justificar esta decisão e sem que a mesma me afete de qualquer maneira. Eu entendi o que não se pode fazer durante o estudo e sei que qualquer problema relacionado a este estudo será tratado sem custos para mim.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informado sobre todos os procedimentos que serão realizados e concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Assinatura do sujeito de pesquisa)

Curitiba, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

**ANEXO III: PROTOCOLO DE SINTOMAS MOTORES  
DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR**

## PROTOCOLO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR

Nome			Registro-
Data	Data de Nascimento	Sexo	Raça
Profissão	Endereço		
			Telefone
Idade		Idade de início dos sintomas	

### HISTÓRIA FAMILIAR

Pais consangüíneos:  - sim

- não

Etnia: avós maternos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ avós paternos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares:

sim

não

não sabe

Heredograma

HERANÇA:  autossômica dominante  autossômica recessiva  outra \_\_\_\_\_

Comorbidades \_\_\_\_\_

Uso de medicamentos? \_\_\_\_\_

### EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia de Crânio : realizada em \_\_\_\_\_

normal

alterada \_\_\_\_\_

não realizada

Ressonância Nuclear Magnética Encefálica : realizada em \_\_\_\_\_

normal

alterada \_\_\_\_\_

não realizada

Eletromiografia/ECN realizada em \_\_\_\_\_

normal

não realizada

alterada \_\_\_\_\_

ECG realizado em \_\_\_\_\_

normal

não realizada

alterada \_\_\_\_\_

Ecocardiograma realizado em \_\_\_\_\_

normal

não realizada

alterada \_\_\_\_\_

Estudo Urodinâmico realizado em \_\_\_\_\_

normal

não realizada

alterada \_\_\_\_\_



MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	DATA					
Perda da acuidade visual	<input type="checkbox"/>					
Fundoscopia alterada	<input type="checkbox"/>					
Perda da acuidade auditiva	<input type="checkbox"/>					
Pés cavus	<input type="checkbox"/>					
Escoliose	<input type="checkbox"/>					
Epilepsia	<input type="checkbox"/>					
Tipo de crise:	<input type="checkbox"/>					

Ceruloplasma Sérica realizada em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 VDRL  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Vitamina B12 realizada em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Vitamina E realizada em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 CPK realizada em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Proteína total e frações realizada em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Alfa-feto-proteína realizada em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 IgA realizada em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Lipidograma realizado em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Anticorpos anti-gliadina (IgG, IgA) realizados em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Anticorpo anti-GAD realizado em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Anticorpos anti-Hu (ANNA-1) realizado em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 Líquor realizado em \_\_\_\_\_  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada  
 HTLV realizado em \_\_\_\_\_ ( ) LCR ( ) Soro  
 normal                       alterada \_\_\_\_\_                       não realizada

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

SCA tipo \_\_\_\_  
 ADPRL  
 LOCA  
 FA  
 outras \_\_\_\_\_

ESTUDO GENÉTICO: \_\_\_\_\_  
 COLETADO SANGUE EM : \_\_\_\_\_  
 RESULTADO: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO INSTITUÍDO \_\_\_\_\_

**ANEXO IV: AVALIAÇÃO DE DOR CRÔNICA**

**AVALIAÇÃO DE DOR CRÔNICA (> 3 meses com pelo menos 50% dos dias)**

( ) Sim ( ) Não

Idade de início: \_\_\_\_\_ anos    Frequência: \_\_\_\_\_    Duração dos episódios: \_\_\_\_\_

Intensidade: EVA: \_\_\_\_\_

Local da dor: \_\_\_\_\_

Medicação prescrita: \_\_\_\_\_    Resposta à terapia: ( ) S ( ) N

Tipo: ( ) Musculoesquelética ( ) Distônica ( ) Neuropática ( ) Mista ( ) Não classificada

Outras condições que causam dor crônica: \_\_\_\_\_

**ANEXO V: QUESTIONÁRIO MODIFICADO DE LOW PARA PESQUISA DE  
DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS**

**QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS AUTONÔMICOS (Modificado de Low)****A. Tontura**

1. Padrão:
  - 1= Tontura ortostática
  - 2= Tontura postural
  - 3= Tontura à virada
  - 4= Tontura ao movimento
  - 5= Tontura contínua
  - 6= Não relacionada com postura
  
2. Gravidade:
  - 1= Nunca ou insignificante
  - 2= Leve ou infrequente
  - 3= Frequente
  - 4= Consistente
  - 5= Consistente com síncope
  - 6= Síncope frequente
  
3. Fatores agravantes:
  - 1= De manhã cedo
  - 2= Pós-prandial
  - 3= Posição prolongada
  - 4= Esforço/Caminhada
  - 5= Exercícios
  
4. Sintomas associados:
  - 1= Palpitação
  - 2= Náuseas
  - 3= Vômitos
  - 4= Vertigem
  - 5= Visão borrada
  - 6= Fraqueza
  - 7= Tremor

**B. Termorregulação:**

- 1= Intolerância ao frio
- 2= Intolerância ao calor
- 3= Mãos frias
- 4= Fenômeno de Raynaud
- 5= Pulsos reduzidos

**C. Suor:**

- 1= Reduzido nos pés
- 2= Excessivo nos pés
- 3= Reduzido nas mãos
- 4= Excessivo nas mãos

**D. Descoloração da pele:**

- 1= Vermelha
- 2= Branca
- 3= Arroxeadas

- 4= Frieza
- 5= Marmórea

**E. Secretomotor:**

- 1= Boca seca
- 2= Olho seco
- 3= Salivação excessiva
- 4= Secreção excessiva de saliva
- 5= Sudorese

**F. Sintomas Genitourinários:**

- 1= Micção frequente, uma vez/\_\_\_h
- 2= Micção frequente a noite, \_\_\_vez/noite, \_\_\_/h/sono
- 3= Dificuldade para iniciar micção, \_\_\_min/seg para iniciar
- 4= Duração da micção prolongada, \_\_\_min ou seg
- 5= Esvaziamento incompleto
- 6= Incontinência urinária, duração\_\_\_

**G. Sintomas Gastrointestinais:**

- 1= Anorexia
- 2= Plenitude persistente
- 3= Náuseas freqüentes
- 4= Vômitos
- 5= Perda de peso, \_\_\_kg/\_\_\_mês
- 6= Saciedade precoce
- 7= Diarreia, \_\_\_vezes/dia, duração\_\_\_
- 8= Dor abdominal/cólicas
- 9= Constipação, \_\_\_vezes/semana, duração\_\_\_

**H. Função pupilar:**

- 1= Perda da acomodação visual
- 2= Visão para perto prejudicada
- 3= Anisocoria
- 4= Reflexo luminoso pobre

**I. Outros:**

- 1= Hipotensão postural, PA deitado\_\_\_\_\_, PA pé\_\_\_\_\_

**ANEXO VI: ESCALA MODIFICADA DO IMPACTO DE FADIGA**

### Escala modificada do impacto da fadiga (EMIF)

Fadiga é uma sensação de cansaço físico e falta de energia que muitas pessoas sentem de tempos em tempos, porém indivíduos com algumas doenças, como a Esclerose Múltipla, experimentam sensações mais intensas de fadiga, com mais frequência e com maior impacto que as demais.

Há seguir há uma lista com diversos itens que descrevem os efeitos da fadiga. Por favor, leia cada um deles cuidadosamente, e então circule um número que melhor indicar como a fadiga afetou você durante as quatro últimas semanas (se precisar de ajuda para marcar suas respostas, fale para o entrevistador o número da melhor resposta). Por favor, responda todas as questões. Se você não tem certeza sobre qual resposta selecionar, escolha a resposta que está mais próxima da sua realidade. Se necessário peça ao entrevistador para explicar algumas palavras ou frases que você não entendeu.

Por causa da minha fadiga nas quatro últimas semanas:

0 = nunca    1 = raramente    2 = poucas vezes    3 = muitas vezes    4 = sempre

1. Eu estou menos alerta.	
2. Tenho dificuldade em manter minha atenção por muito tempo.	
3. Tenho dificuldade para pensar com clareza.	
4. Estou desajeitado e incoordenado.	
5. Tenho tido esquecimentos.	
6. Tenho que me adequar nas minhas atividades físicas.	
7. Estou menos motivado para fazer qualquer atividade que solicite esforço físico.	
8. Estou menos motivado para participar de atividades sociais.	
9. Tenho sentido limitações para realizar tarefas longe de casa.	
10. Tenho problemas em manter atividades físicas por longos períodos.	
11. Eu tenho dificuldade em tomar decisões.	
12. Estou menos motivado para realizar qualquer atividade que envolva raciocínio.	
13. Meus músculos estão fracos.	
14. Tenho desconforto físico.	
15. Eu tenho dificuldade em terminar tarefas que envolvam pensamento.	
16. Eu tenho dificuldades para organizar meus pensamentos quando realizo atividades em casa ou trabalho.	
17. Eu sou menos capaz de completar tarefas que envolvam esforço físico.	
18. Meus pensamentos estão mais lentos.	
19. Tenho problemas de concentração.	
20. Tenho limitado minhas atividades físicas.	
21. Eu preciso descansar mais frequentemente ou por períodos mais longos.	

Física \_\_\_\_\_

Cognitiva \_\_\_\_\_

Psicossocial \_\_\_\_\_

**ANEXO VII: ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH**

**ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH:****ESSS:** \_\_\_\_\_

0= sem chance de dormir

1= mínima chance de dormir

2= moderada chance de dormir

3= alta chance de dormir

**SITUAÇÃO:**

- A. Sentado lendo \_\_\_\_\_
- B. Assistindo televisão \_\_\_\_\_
- C. Sentado inativo em local público \_\_\_\_\_
- D. Como passageiro em um carro, por uma hora sem parada \_\_\_\_\_
- E. Deitado, descansando, após almoço, se as circunstâncias permitirem \_\_\_\_\_
- F. Sentado, falando com alguém \_\_\_\_\_
- G. Sentado, quieto, após almoço \_\_\_\_\_
- H. No carro, enquanto parado por alguns minutos no tráfego \_\_\_\_\_

**ANEXO VIII: QUESTIONÁRIO PARA RASTREAMENTO DO  
TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM**

**RBD SCREENING QUESTIONNAIRE**

1. Às vezes eu tenho sonhos vívidos
2. Meus sonhos frequentemente têm conteúdo agressivo ou de ação
3. O conteúdo do meu sonho combina com meu comportamento noturno
4. Eu sei que meus braços e pernas se movem durante o sono
5. Já aconteceu de eu quase machucar meu parceiro ou eu mesmo
6. Eu tenho ou tive os seguintes fenômenos durante o meu sono:
  - 6.1 Falar, gritar, xingar ou rir alto
  - 6.2 Movimentos repentinos dos membros, lutas
  - 6.3 Gestos ou movimentos complexos que são inúteis durante o sono, como saudação, espantar mosquitos, cair da cama
  - 6.4 Coisas que caem ao redor da cama, como abajur, óculos, livros
7. Acontece que meus movimentos me acordam
8. Depois de acordar eu geralmente me lembro bem do conteúdo dos meus sonhos
9. Meu sono é frequentemente perturbado
10. Eu tenho/tive uma doença do SNC (AVC, TCE, parkinsonismo, RLS, narcolepsia, depressão, epilepsia, doença inflamatória do SNC), qual?

**ANEXO IX: ESCALA DE GRADUAÇÃO DA  
SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS**

**ESCALA DE GRADUAÇÃO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS**

1. Em geral, como você considera o desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas nas suas pernas ou braços?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderada
- (1) Leve
- (0) Nenhum

2. Em geral, como você considera a necessidade de se mexer ou andar por causa dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

3. Em geral, quanto de alívio no desconforto das pernas ou braços você consegue ao andar?

- (4) Nenhum alívio
- (3) Pouco alívio
- (2) Alívio moderado
- (1) Alívio total ou quase total
- (0) Sem sintomas de síndrome das pernas inquietas, portanto a questão não se aplica

4. Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

5. Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso(a)
- (3) Intenso(a)
- (2) Moderado(a)
- (1) Leve
- (0) Nenhum(a)

6. Em geral, qual a gravidade da sua Síndrome das Pernas Inquietas como um todo?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderada
- (1) Leve
- (0) Nenhuma

7. Com que frequência você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) De 6 a 7 dias por semana
- (3) De 4 a 5 dias por semana
- (2) De 2 a 3 dias por semana
- (1) 1 dia ou menos por semana
- (0) Nunca

8. Quando você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?

- (4) Dura 8hs ou mais nas 24hs do dia
- (3) Dura 3 a 8hs nas 24hs do dia
- (2) Dura 1 a 3hs nas 24hs do dia
- (1) Dura 1 hora ou menos nas 24hs do dia
- (0) Nenhuma duração

9. No geral, qual a intensidade do impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas na sua capacidade de realizar suas atividades diárias, como por exemplo, atividades familiares, no seu lar, na sociedade, na escola ou na vida profissional?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

10. Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade, irritação?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

**ANEXO X: INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK**

**INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK**

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.  
1 Eu me sinto triste.  
2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.  
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.  
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.  
2 Acho que nada tenho a esperar.  
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.  
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.  
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo que posso ver é um monte de fracassos.  
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.  
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.  
2 Não encontro um prazer real em mais nada.  
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.  
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.  
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.  
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.  
1 Acho que posso ser punido.  
2 Creio que serei punido.  
3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.  
1 Estou decepcionado comigo mesmo.  
2 Estou enjoado de mim.  
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto, de qualquer modo, pior do que os outros.  
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.  
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.  
3 Eu me culpo por tudo de mau que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.  
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.  
2 Gostaria de me matar.  
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais do que o habitual.  
1 Choro mais agora do que costumava.  
2 Agora, choro o tempo todo.  
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.  
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.  
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.  
3 Não me irrita mais com as coisas que costumava me irritar.

12. 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.  
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.  
2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.  
3 Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.  
1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.  
2 Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.  
3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.  
1 Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.  
2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
3 Acredito que pareço feio.
15. 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.  
1 Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.  
2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.  
3 Não consigo mais fazer trabalho algum.
16. 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.  
1 Não durmo tão bem quanto costumava.  
2 Acordo uma a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.  
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado do que o habitual.  
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  
2 Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.  
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que o habitual.  
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  
2 Meu apetite está muito pior agora.  
3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.  
1 Perdi mais de dois quilos e meio.  
2 Perdi mais de cinco quilos.  
3 Perdi mais de sete quilos.  
Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ( ) sim ( ) não.
20. 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.  
1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.  
2 Estou muito preocupado com meus problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.  
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer coisa.
21. 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.  
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.  
2 Estou menos interessado em sexo atualmente.  
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

**ANEXO XI: ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE**

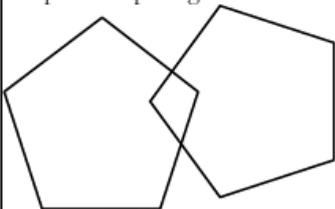
### ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE

GRAUS: *Nenhum = 0; Leve = 1; Médio = 2; Forte = 3; Máximo = 4*

<b>Nº</b>	<b>ITEM</b>	<b>COMPORTAMENTO</b>	<b>GRAU</b>
1	Humor Ansioso	Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.	
2	Tensão	Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação.	
3	Medos	De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. (avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).	
4	Insônia	Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.	
5	Intelectual (cognitivo)	Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.	
6	Humor Deprimido	Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.	
7	Somatizações Motoras	Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.	
8	Somatizações Sensoriais	Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.	
9	Sintomas Cardiovasculares	Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extrasístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.	
10	Sintomas Respiratórios	Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.	
11	Sintomas Gastrointestinais	Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.	
12	Sintomas Geniturinários	Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.	
13	Sintomas Autonômicos	Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.	
14	Comportamento na Entrevista	Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos (tremores, remexer, cacoetes) franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.	
		<b>ESCORE TOTAL:</b>	

**ANEXO XII: MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL**

**Quadro 1 –** Miniexame do estado mental (MEEM)

Orientação temporal (5 pontos)	Qual a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (5 pontos)	Em que local estamos?
	Que local é este aqui?
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Em que cidade nós estamos?
Registro (3 pontos)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO
Atenção e cálculo (5 pontos)	Subtrair: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e caneta
REPETIR (1 ponto)	“Nem aqui, nem ali, nem lá”
Comando de estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido
Ler e executar (1 ponto)	Feche seus olhos
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção 

Fonte: Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHP, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3B):777-81.

**ANEXO XIII: ESCALA DE AVALIAÇÃO FRONTAL**

**FAB - Escala de Avaliação Frontal****1. Similaridades (conceituação)**

***“De que maneira eles são parecidos? - Uma banana e uma laranja”***

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos”ou falha parcial:“ambas tem casca”, ajude o paciente dizendo:”tanto a banana quando a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

***“Uma mesa e uma cadeira.” “Uma tulipa, uma rosa e uma margarida.”***

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

**2. Fluência lexical (flexibilidade mental):**

***“Diga quantas palavras você puder começando com a letra S, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.***

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra S”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

**3. Série motora (programação)**

***“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.***

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série Luria “punho-borda-palma”.

***“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.***

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três series consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

**4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)**

***“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.***

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:  
1-1-1.

***“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.***

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:  
2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

**5. Vai-não-vai (controle inibitório)**

***“Bata uma vez quando eu bater uma vez”.***

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:  
1-1-1.

***“Não bata quando eu bater duas vezes”.***

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:  
2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

**6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)**

***“Não pegue minhas mãos”.***

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

**ANEXO XIV: TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO**

Teste do Desenho do Relógio**Contorno**

- ( ) 1 ponto Contorno está fechado ou pelo menos faltando 1/8 ou 3 mm para o fechamento e não ser muito pequeno para caber todos os números.
- ( ) 1 ponto Contorno é circular com raio entre o maior e menor diâmetros, não maior do que 1:1,5.

**Números**

- ( ) 1 ponto Números de 1 à 12 todos presentes, sem números adicionais.
- ( ) 1 ponto Números estão representados ou por numerais Árabes ou por números Romanos somente, mas não uma combinação de ambos.
- ( ) 1 ponto Números na ordem correta.
- ( ) 1 ponto Não houve rotação do papel.
- ( ) 1 ponto Números aproximadamente na posição correta.
- ( ) 1 ponto Todos os números estão dentro do contorno do relógio.

**Ponteiros**

- ( ) 1 ponto Dois e somente dois ponteiros estão presentes (permita três ponteiros se o paciente espontaneamente ou claramente indicar que este refere-se ao ponteiro dos segundos).
- ( ) 1 ponto Número da hora alvo é indicado de alguma maneira.
- ( ) 1 ponto Número do minuto alvo é indicado de alguma maneira (p.ex., um ponteiro, ou uma marca de qualquer tipo).
- ( ) 1 ponto Ponteiros na proporção correta (i.e., ponteiro dos minutos é maior do que das horas).
- ( ) 1 ponto Nenhuma marca supérflua na face do relógio.
- ( ) 1 ponto Ponteiros sobrepostos ou juntos a menos de 12 mm

**Centro**

- ( ) 1 ponto Centro desenhado ou inferido

**Escore**