

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALESSANDRA ZANATTA

**AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA EM PACIENTES COM ATAXIA
ESPINOCEREBELAR TIPO 2**

CURITIBA

2017

ALESSANDRA ZANATTA

**AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA EM PACIENTES COM ATAXIA
ESPINOCEREBELAR TIPO 2**

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni
Teive

Co-orientadora: Prof. Dra. Ana Chrystina de
Souza Crippa

CURITIBA

2017

Z27 Zanatta, Alessandra

Avaliação polissonográfica em pacientes com ataxia
espinocerebelar tipo 2 / Alessandra Zanatta. – Curitiba, 2017.
92 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Chrystina de Souza Crippa
Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

1. Ataxia. 2. Sono REM. 3. Transtornos do sono-vigília.
4. Distúrbios do início e da manutenção do sono. I. Teive,
Helio Afonso Ghizoni. II. Crippa, Ana Chrystina de Souza.
III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WL 108



PARECER

Aos vinte e oito dias do mês de julho do ano de dois mil e dezessete, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dra. Gisele Richter Minhoto (PUC-PR), Dr. Renato Puppi Munhoz (University of Toronto – Canadá), Dr. Carlos Alexandre Twardowschy (PUC-Pr), Dr. Elcio Juliato Piovesan (Depto. de Clínica Médica/UFPR) e Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (Depto. de Clínica Médica/UFPR e orientador), exarou o presente parecer sobre a tese de doutorado elaborada por ALESSANDRA ZANATTA, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA EM PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 2”. A Banca examinadora considerou que a aluna 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**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Dra. Gisele Richter Minhoto

Dr. Renato Puppi Munhoz

Dr. Carlos Alexandre Twardowschy

Dr. Elcio Juliato Piovesan

Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Dedico

Ao meu esposo Rodrigo que me encorajou, esteve presente em todas as fases, e forneceu todo o suporte para que eu pudesse me dedicar a esse trabalho.

Aos meus pais, cuja prioridade sempre foi nossa educação. Às minhas irmãs, Ana Paula e Ângela, pelo amor, carinho e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive, pela confiança e por ter-me dado a oportunidade de realizar este trabalho.

À minha co-orientadora, Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa pela ajuda e orientação em todas as fases desse trabalho.

Ao Dr. Salmo Raskin pela realização dos testes genéticos.

Aos professores que compuseram a banca de qualificação, Drs. Marcos Christiano Lange, Carlos Henrique Ferreira Camargo e Elcio Juliato Piovesan pela seriedade e pelas valiosas sugestões.

Aos meus amigos, Carlos Henrique Ferreira Camargo pela gentileza e ajuda inestimável na revisão deste trabalho, Francisco Germiniani e Denise Simão pelo auxílio nas diversas etapas.

Ao Dr. Marcelo Derbli Schafranski por tornar bem menos árduo o entendimento da análise estatística e principalmente pela gentileza da sua orientação.

Ao Serviço de Eletrencefalografia/polissonografia, seus funcionários, e médicos, que me acolheram com muito carinho e realizaram os exames polissonográficos com extremo cuidado e atenção.

Em especial aos pacientes, todo o meu respeito e consideração!

RESUMO

A ataxia espinocerebelar tipo 2 (AEC2) fenotipicamente se manifesta por síndrome cerebelar progressiva, lentidão dos movimentos sacádicos, disfunção cognitiva, neuropatia periférica, distúrbios do movimento e distúrbios do sono. É causada por uma mutação caracterizada pela presença do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG) polimórfico, repetido e expandido na região codificadora do gene *ATXN2* (12q24.1). Os distúrbios do sono são frequentes nas doenças neurodegenerativas e relatados em vários tipos de AECs. Entretanto, há poucos dados na literatura a respeito do sono e dos parâmetros polissonográficos nos pacientes com AEC2. Os objetivos do estudo foram identificar as alterações e distúrbios no sono de pacientes com AEC2; com ênfase nos dados polissonográficos, comparando os achados às alterações clínicas e genéticas. Investigou-se o sono de 17 pacientes, 10 do gênero masculino e 7 do feminino ($46,47 \pm 11,41$ anos), que faziam acompanhamento no ambulatório de ataxias do Grupo de Distúrbios de Movimento do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com diagnóstico de AEC2 confirmado por teste genético, de março de 2015 a maio de 2016. Realizou-se uma avaliação padronizada com entrevista clínica, exame neurológico e graduação pela escala de avaliação de ataxia (SARA). Seguiu-se a aplicação do Questionário de Pittsburgh e a escala de Sonolência Diurna de Epworth. Os dados polissonográficos dos pacientes com AEC2 foram comparados com os achados de 17 controles saudáveis. O índice de apneia-hipopneia obstrutiva (IAH) do sono esteve elevado em 14 (82,35%) pacientes, aumento do índice de despertares breves em 13 (76,47%). Doze apresentaram redução na proporção do sono REM (70,58%), ausência da densidade de REM (DREM) em 13 (76,47%) e redução de DREM em 4 (23,52%). Na análise comparativa com o grupo controle encontrou-se diferença significativa na eficiência do sono ($P = 0,03$), latência para o sono ($P < 0,001$), índice de despertares breves ($P = 0,02$), proporção de sono REM ($P < 0,001$) e DREM ($P < 0,001$). Houve correlação entres os registros polissonográficos dos pacientes mais graves de acordo com a escala SARA e a diminuição da DREM ($r = -0,6$; $P = < 0,001$); com maior tempo de evolução da doença e a redução da DREM ($r = -0,52$; $P = 0,03$) e comprometimento da ES ($r = -0,55$; $P = 0,02$). Não se encontrou paralelismo com o número de repetições de CAG. Conclui-se que a síndrome da apneia obstrutiva do sono é um distúrbio comum, os exames polissonográficos revelaram alterações importantes principalmente no sono REM, a DREM apresentou uma correlação com a evolução temporal e clínica da AEC2.

Palavras-chave: Ataxia; Sono REM; Densidade do sono REM, Distúrbios do sono.

ABSTRACT

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is phenotypically manifested by a combination of progressive cerebellar syndrome, sluggish saccadic movements, cognitive dysfunction, peripheral neuropathy, other variable movement disorders, and sleep disorders. It is caused by a mutation in the coding region of the ATXN2 gene (12q24.1) with an abnormally repeated polymorphic cytosine adenine-guanine (CAG) trinucleotide. Sleep disturbances are rather common in neurodegenerative diseases and have been reported in several types of SCAs. However, there is limited data in the literature regarding sleep and polysomnographic parameters in patients with SCA2. The objectives of this study were to identify the disturbances in sleep of patients with SCA2, with emphasis on polysomnographic abnormalities and to compare them with both clinical and genetic findings. Sleep was investigated in 17 patients (10 males and 7 females; age 46.47 ± 11.41), who were followed up in the Ataxia outpatient clinic of the Movement Disorders Group of the Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, who had a genetically confirmed diagnosis of SCA2 from March 2015 to May 2016. All patients were evaluated according to a standardized assessment, which included a standardized clinical interview, neurological examination and evaluation of impairment according to the validated Brazilian version of the ataxia assessment scale (SARA), as well as evaluation of daytime sleepiness according to the Pittsburgh Questionnaire and the Epworth Daytime Sleepiness Scale. Furthermore, the polysomnographic findings of SCA2 patients were compared with those of 17 healthy controls. The obstructive apnea-hypopnea index (AHI) of sleep was elevated in 14 (82.35%) patients, and there was also an increase in the index of brief awakenings in 13 (76.47%). Twelve subjects had a reduction in the proportion of REM sleep (70.58%), there was absence of REM density (DREM) in 13 (76.47%) and reduction in DREM in 4 (23.52%). In the comparative analysis with the control group, there was a significant difference in sleep efficiency (SE) ($P = 0.03$), sleep latency ($P < 0.001$), arousal index ($P = 0.02$), proportion of REM sleep ($P < 0.001$) and DREM ($P < 0.001$). There was an indirect correlation between the polysomnographic records of those patients who were more severely compromised according to the SARA scale and the DREM decrease ($r = -0.6$; $P = < 0.001$), and alteration of SE ($R = -0.52$, $P = 0.02$); with a longer duration of disease progression correlating with a more pronounced reduction in the DREM ($r = -0.52$, $P = 0.03$). No parallel was found with the number of CAG repeats. We concluded that Obstructive Sleep Apnea is a common disorder, the polysomnographic examination revealed marked abnormalities, mainly during REM sleep, and there was a correlation between a decrease in DREM with both temporal and clinical evolutions of SCA2.

Key-words: ataxia; REM sleep; REM density; Sleep; Sleep disorders.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DOS TIPOS DE AEC.....	20
FIGURA 2 - FRAGMENTOS DE EXAMES POLISSONOGRÁFICOS PARA EXEMPLOS DAS FASES DO SONO.....	25
FIGURA 3 – HIPNOGRAMA.....	26
FIGURA 4 - FRAGMENTO DE SONO COM AS DIVISÕES DE MINI-ÉPOCAS UTILIZADAS PARA ANÁLISE DOS PARÂMETROS DO SONO.....	41
FIGURA 5 - FRAGMENTO DE SONO REM DO PACIENTE 7, SEM MOVIMENTOS OCULARES RÁPIDOS E COM UM EVENTO RESPIRATÓRIO OBSTRUTIVO.....	49
FIGURA 6 - FRAGMENTO DE SONO REM DO PACIENTE 16, SEM MOVIMENTOS OCULARES RÁPIDOS.....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM AEC E DO GRUPO CONTROLE.....	32
TABELA 2.	DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA DOS PACIENTES COM AEC2.....	45
TABELA 3.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM AEC2.....	46
TABELA 4.	DADOS CLÍNICOS ASSOCIADOS AO SONO DOS PACIENTES COM AEC2.....	47
TABELA 5.	DESCRIÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS ANALISADAS NOS PACIENTE COM AEC2.....	48
TABELA 6.	COMPARAÇÃO DE DADOS POLISSONOGRÁFICOS ENTRE PACIENTES COM AEC2 e CONTROLES.....	52
TABELA 7.	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON EM RELAÇÃO A ESCALA SARA, NÚMERO DE REPETIÇÕES DE CAG, TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA.....	53

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (AEC).....	17
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. GRÁFICOS DE PEARSON DREM E ESCALA SARA EM PACIENTES COM AEC2.....	54
GRÁFICO 2. GRÁFICOS DE PEARSON DREM E TEMPO DE DOENÇA EM PACIENTES COM AEC2.....	55

LISTA DE SIGLAS

AAMS	-	Academia Americana de Medicina do Sono
AMS	-	Atrofia de múltiplos sistemas
AEC	-	Ataxia espinocerebelar
CAG	-	Citosina-adenina-guanina
CTG	-	Citosina-tiamina-guanina
CHC-UFPR	-	Complexo Hospital de Clínicas-Universidade Federal do Paraná
CIDS	-	Classificação internacional de distúrbios do sono
DRPLA	-	Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
EEG	-	Eletroencefalograma
EOG	-	Eletro-oculograma
EMG	-	Eletromiograma
IAH	-	Índice de apneia-hipopneia
IDB	-	Índice de despertares breves
IMC	-	Índice de massa corpórea
MPM	-	Movimento periódico de membros
MEEM	-	Mini exame do estado mental
MOE	-	Motilidade ocular extrínseca
MOR	-	Movimento ocular rápido
NREM	-	Sono de ondas lentas ou sono sem movimento ocular rápido, do inglês <i>non rapid eye movement</i>
NRTP	-	Núcleo reticulotegmental da ponte
SAOS	-	Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono
SNC	-	Sistema nervoso central
OMS	-	Organização Mundial da saúde
PSG	-	Polissonografia
PSQI	-	Questionário de Sono de Pittsburgh
REM	-	Movimento ocular rápido, do inglês <i>rapid eye movement</i>
SARA	-	Escala para avaliação e graduação de ataxia do inglês <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>
SED	-	Sonolência excessiva diurna
SPI	-	Síndrome das pernas inquietas

TCSREM - Transtorno comportamental do sono REM
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	ATAXIA ESPINOCEREBELAR.....	16
1.1.1	Bases genéticas.....	16
1.1.2	Epidemiologia.....	19
1.2	ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 2.....	21
1.3	SONO.....	22
1.3.1	DISTÚRBIOS DO SONO.....	26
1.3.1.1	Transtorno Comportamental de Sono REM (TCSREM).....	26
1.3.1.2	Síndrome das Pernas Inquietas.....	27
1.3.1.3	Movimentos periódicos dos membros (MPM).....	27
1.3.1.4	Sonolência Diurna Excessiva (SDE).....	27
1.3.1.5	Insônia.....	28
1.3.1.6	Apneia do sono	28
1.4	POLISSONOGRRAFIA.....	28
1.5	SONO E ATAXIA ESPINOCEREBELAR.....	29
1.6	FUNDAMENTAÇÃO DO ESTUDO.....	30
2	OBJETIVOS	31
2.1	OBJETIVO GERAL.....	31
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	32
3.2	CASUÍSTICA.....	32
3.2.1	Critérios de inclusão dos pacientes com AEC2.....	33
3.2.2	Critérios de inclusão para o grupo controle.....	33
3.2.3	Critérios de exclusão dos pacientes com AEC2 e do grupo controle.....	33
3.3	MÉTODOS.....	34
3.3.1	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	34
3.3.1.1	Anamnese.....	34
3.3.1.2	Exame físico geral, neurológico e exames complementares.....	34
3.3.1.3	Avaliação clínica do sono normal e alterações do sono.....	35

3.3.2	DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	39
3.3.3	AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA.....	39
3.3.3.1	Critérios para análise dos dados polissonográficos.....	39
3.3.3.2	Estagiamento do sono.....	40
3.3.3.3	Avaliação da densidade do sono REM.....	40
3.3.3.4	Critérios polissonográficos para o diagnóstico dos distúrbios do sono	42
3.3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
4	RESULTADOS.....	44
4.1	ANÁLISE CLÍNICA DOS PACIENTES COM AEC2.....	44
4.2	ANÁLISE CLÍNICA DO SONO DE PACIENTES COM AEC2.....	47
4.3	ANÁLISE DO EXAME POLISSONOGRÁFICO.....	48
4.4	ANÁLISE COMPARATIVA DOS DADOS DE POLISSONOGRAFIA ENTRE O GRUPO DE ESTUDO E O GRUPO CONTROLE.....	51
5	DISCUSSÃO.....	56
6	CONCLUSÕES.....	60
7	REFERÊNCIAS.....	61
	ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	68
	ANEXO 2. PARECER DO COMITÊ DE ENSINO E PESQUISA.....	70
	ANEXO 3. ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA).....	74
	ANEXO 4. ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO.....	77
	ANEXO 5. ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH.....	81
	ANEXO 6. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS.....	82
	ANEXO 7. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL.....	83
	APÊNDICE 1. PROTOCOLO PARA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DA AEC 2.....	84

APÊNDICE 2. DADOS CLÍNICOS E POLISSONOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCELEBELAR TIPO 2 (AEC2).....	86
---	-----------

1. INTRODUÇÃO

1.1 ATAXIA ESPINOCEREBELAR

As doenças degenerativas cerebelares autossômicas dominantes são denominadas ataxias espinocerebelares (AECs), termo que contempla os sinais clínicos presentes e as regiões neuroanatômicas afetadas (MARGOLIS 2003). Constituem um grupo de doenças clinicamente caracterizadas por ataxia progressiva que ocorre devido a degeneração do córtex cerebelar e de suas conexões espinhais (KLOCKGETHER et al., 1998). Além do cerebelo, outras estruturas do sistema nervoso podem estar acometidas, incluindo os núcleos da base, núcleos do tronco encefálico, tratos piramidais, colunas posteriores e corno anterior da medula espinhal (RÜB et al., 2004; TEIVE 2009).

As manifestações clínicas das AECs incluem ataxia cerebelar de marcha e apendicular, dismetria, disdiadococinesia, tremor intencional, disartria e nistagmo. Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas extracerebelares, como comprometimento cognitivo, epilepsia, distúrbios visuais, neuropatia periférica, oftalmoplegia, sinais piramidais, parkinsonismo, mioclonias, coreia e distonia (KLOCKGETHER et al., 1998; DURR 2010). As AECs são caracterizadas por considerável variabilidade no índice de progressão temporal e na sobrevida entre os pacientes. Portanto, diante dessa evolução progressiva podem levar a um comprometimento grave e morte prematura (KLOCKGETHER et al., 1998; JACOBI et al., 2015).

1.1.1 Bases genéticas

A base genética das AECs é amplamente heterogênea, e ainda parcialmente conhecida. Atualmente, 43 tipos de AECs já foram mapeados, com mais de 30 *loci* identificados. Apesar do grande avanço nas últimas décadas, em cerca de 40 a 50% dos casos não é possível definir o diagnóstico genético na maioria dos países (DURR 2010). Os tipos foram nomeados de AEC do tipo 1 (AEC1) a AEC43 de acordo com a cronologia da sua descrição (DEPONDY et al., 2016; DIDONNA e OPAL 2016) (QUADRO 1).

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (AEC)

NOME	LÓCUS	GENE	PROTEÍNA
AEC1	6p22.3	<i>ATXN1*</i>	Ataxina 1
AEC2	12q24.13	<i>ATXN2*</i>	Ataxina 2
AEC3	14q32.12	<i>ATXN3*</i>	Ataxina 3
AEC4	16q22.1	<i>SCA4</i>	
AEC5	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	Beta-III / Spectrin
AEC6	19p13.13	<i>CACNA1A*</i>	CACNA1A
AEC7	3p14.1	<i>ATXN7*</i>	Ataxina 7
AEC8	13q21	<i>ATXN8OS</i>	Kelch-like 1
AEC10	22q13.31	<i>ATXN10</i>	Ataxina 10
AEC11	15q15.2	<i>TTBK2</i>	Tau-tubulina kinase2
AEC12	5q32	<i>PPP2R2B*</i>	PPP2R2B
AEC13	19q13.33	<i>KCNC3</i>	KCNC3
AEC14	19q13.42	<i>PRKCG</i>	PRKCG
AEC15	3p26.1	<i>ITPR1</i>	ITPR1
AEC17	6q27	<i>TBP*</i>	TBP
AEC18	7q22-q32		
AEC19	1p13.2		KCND3
AEC20	11q12.2-11q12.3		
AEC21	7p21.3-p15.1		
AEC22			
AEC23	20p13-12.3		PDYN
AEC25	2p21-p13		
AEC26	19p13.3		
AEC27	13q34	<i>FGF14</i>	FGF14
AEC28	18p11.22-q11.2	<i>AFG3L2</i>	AFG3-like proteína 2
AEC29	3p26		ITPR1
AEC30	4q34.3-q35.1		
AEC31	16q21	<i>BEAN-TK2</i>	BEAN
AEC32	7q32-q33		
AEC33			
AEC34	6q12.3-q16.2		
AEC35	20p13	<i>TGM6</i>	Transglutaminase 6
AEC36	20p13	<i>ATX36</i>	NOP56
AEC37	1p32		
AEC38	6p12.1	<i>ELOVL5</i>	AA/DHA
AEC39	11q21-11q22.3		
AEC40	14q32	<i>CCDC88C</i>	MT CCDC88C
AEC41	4q27	<i>TRPC3</i>	
AEC42	17q21.33	<i>CACNA1G</i>	
AEC43	3q25.2	<i>MME</i>	

*Ataxias com expansões de trinucleotídeos (CAG ou CTG)

Modificado com permissão de Teive e Ashizawa 2015;

<http://omim.org/phenotypicSeries/PS164400>

Algumas observações a respeito dessa classificação: 1) a atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) pertence ao grupo das AECs apesar da nomenclatura ser diferente; 2) não há AEC9; 3) a AEC15 e a AEC16 são causadas por mutações no mesmo gene; 4) a AEC24 atualmente é classificada como uma ataxia hereditária com herança recessiva (AKBAR 2015).

As AECs podem ser divididas em três grupos conceituais, de acordo com o mecanismo molecular envolvido e as prováveis patogêneses:

1. O primeiro grupo contempla as AECs causadas pela repetição da expansão do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG) que causa a expressão de um trato expandido de poliglutamina por isso chamadas de doenças de poliglutaminas ou poliQ. São as formas mais prevalentes e incluem as AEC1, AEC2, AEC3, AEC6, AEC7, AEC17 e a DRPLA. Com exceção da AEC6, todas as AECs poliQ são distúrbios multissistêmicos. 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 doenças poliQ manifestam-se com curso progressivo, levando à incapacidade considerável e à morte prematura (SOONG e PAULSON, 2007).
2. A segunda categoria compreende as AECs que se devem a expansões de sequências repetitivas que ficam fora da matriz de leitura do gene. Acredita-se que as mesmas compartilhem um mecanismo comum de toxicidade do RNA. São classificadas neste mecanismo: AEC8, AEC10, AEC12, AEC31 e AEC36 (SOONG e PAULSON, 2007). Neste grupo cada tipo de ataxia apresenta diferentes sinais e sintomas não cerebelares, por exemplo: o fenótipo da AEC8 é o de ataxia cerebelar com uma leve espasticidade (DAY et al., 2000); a AEC10 apresenta ataxia cerebelar associada a epilepsia e neuropatia periférica em famílias mexicanas, e uma forma pura em famílias brasileiras (TEIVE et al., 2004).
3. O terceiro grupo é o das AECs que não são devidas a expansões de repetições, mas sim a mutações convencionais, como deleções, mutações nonsense e missense (SOONG e PAULSON, 2007). Ao menos as AEC5, AEC13, AEC14 AEC23 e AEC27 estão nesse grupo, que, no entanto, não forma ainda uma via biológica comum.

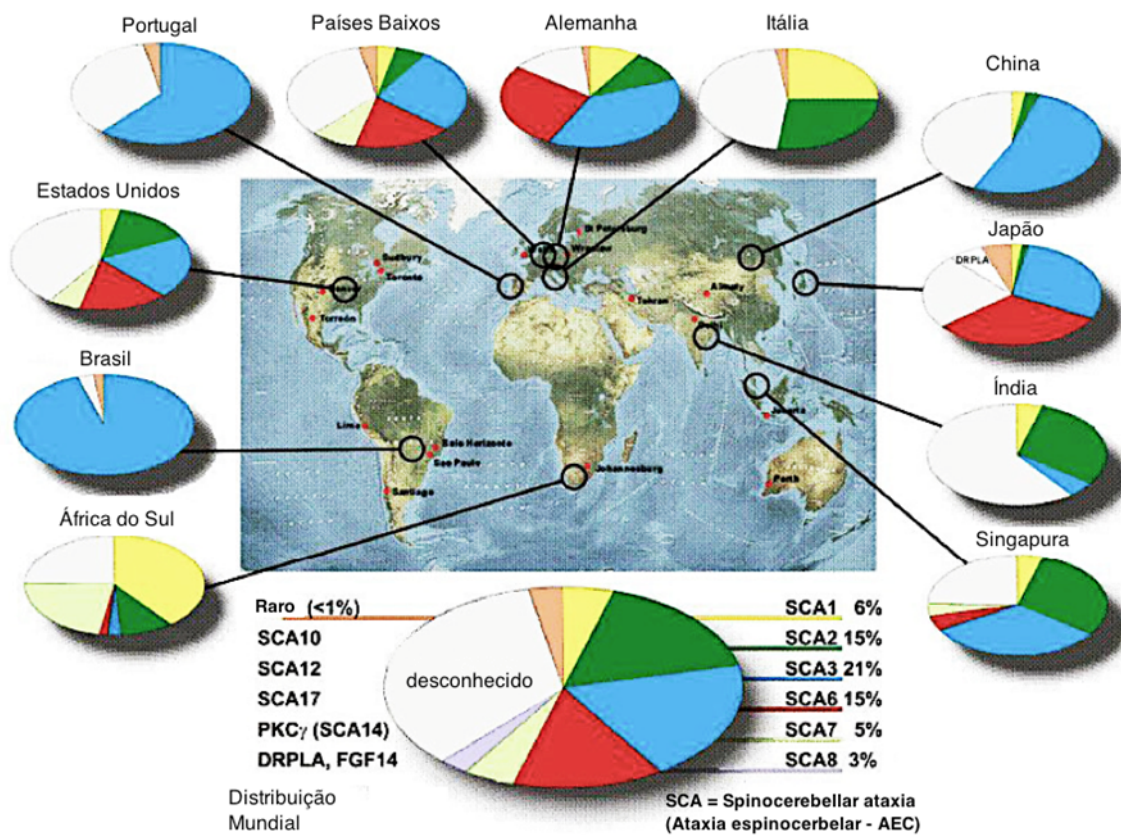
As mutações afetam genes com funções diversas, como genes codificadores para canais iônicos (AEC13), neurotransmissores (AEC23), e fatores de crescimento (AEC27), por exemplo, sugerindo fisiopatofisiologia heterogênea. Apenas algumas famílias foram identificadas com algumas dessas mutações, o que dificulta a correlação entre o fenótipo e o genótipo dos pacientes envolvidos (DURR 2010).

1.1.2 Epidemiologia

A prevalência das AECs é de aproximadamente 3 casos para 100.000 habitantes (WARRENBURG et al., 2002). A frequência relativa de cada tipo de AEC varia amplamente de acordo com a distribuição étnica das áreas onde é estudada (FIGURA 1). A AEC3 ou doença de Machado-Joseph é a forma mais comumente encontrada nos principais estudos epidemiológicos mundiais e o tipo mais frequente no Brasil (TROTT et al., 2006; TEIVE et al., 2012). A AEC10 é encontrada em regiões da América Latina, particularmente no México e no Brasil (TEIVE et al., 2012), recentemente foi descrito uma família na China (WANG et al., 2015) e uma no Japão (NAITO et al., 2017) .

No mundo todo a AEC2 está entre os subtipos mais comuns (FIGURA 1); é uma das formas mais frequentes em alguns países como Índia, Cuba, Coreia do Sul, Itália e México. A província de Holguin, em Cuba, apresenta a mais alta prevalência do mundo de AEC2, cerca de 40 casos por 100.000 habitantes, associado a um efeito fundador (OROZCO et al., 1989; DURR 2010). Em alguns estudos nacionais AEC2 foi o segundo tipo mais encontrado, cerca de 4 a 8% dos casos (TROTT et al., 2006; MACHADO de CASTILHOS et al., 2014).

FIGURA 1 – DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DOS TIPOS DE AEC



FONTE: Modificado de Bird 2016, Hereditary Ataxia Overview.

1.2 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 2

Wadia e Swami em 1971 realizaram a primeira descrição da AEC2, estudaram 16 pacientes pertencentes a 9 famílias indianas, a denominaram como uma nova forma de degeneração espinocerebelar com movimentos oculares lentos (WADIA e SWAMI 1971).

A AEC2 é causada por uma mutação caracterizada pela presença do trinucleotídeo CAG polimórfico, repetido, expandido e instável na região codificadora do gene ATXN2. O locus gênico da AEC2 localiza-se no cromossoma 12, na posição 12q 24.13 (PULST et al., 1996). Esta mutação causa a expressão de um traço expandido de poliglutamina na proteína ataxina produzindo uma proteína truncada chamada ataxina 2 a qual apresenta uma ação tóxica e desencadeia o processo degenerativo (VELÁZQUEZ-PÉREZ et al., 2011; VELÁZQUEZ-PÉREZ et al., 2014).

Os indivíduos normais apresentam tipicamente de 15 a 24 cópias desta repetição, enquanto que os afetados pela doença apresentam de 34 a 59 cópias repetidas de CAG. Quanto maior o número de expansões mais precoce é a apresentação clínica da doença. A antecipação genética, ou seja o início da doença cada vez mais precocemente nas diferentes gerações, é observada em muitas famílias (SOONG et al., 2007; VINTHER-JENSEN et al., 2013; PULST 2016).

A marca neuropatológica da AEC2 é a atrofia olivopontocerebelar precoce associada a alterações nos gânglios da base, no tronco encefálico, na medula espinhal, nos nervos ópticos, na retina e nos nervos periféricos (ESTRADA et al., 1999; VELÁZQUEZ-PÉREZ et al., 2011; VELÁZQUEZ-PÉREZ et al., 2014; COCOZZA et al., 2015). Estrada et al. (1999) demonstraram que a progressão de perda neuronal precoce também ocorre na substância negra, no estriado, no globo pálido e de forma mais tardia no neocortex; o núcleo denteado permanece preservado. Este padrão de atrofia mais difusa diferencia a AEC2 de ataxias espinocerebelares com padrão de pura degeneração espinocerebelar, que são as características do acometimento anatômico da AEC5 e AEC6 (ESTRADA et al., 1999).

A AEC2 apresenta um padrão de acometimento semelhante ao encontrado na atrofia de múltiplos sistemas (AMS) o que pode causar alguma dificuldade no diagnóstico na ausência de história familiar positiva e nesses casos é necessário a pesquisa de inclusões gliais citoplasmáticas as quais estão presentes na AMS (ESTRADA et al., 1999). Na AEC3 observa-se predomínio do envolvimento espinopontino sobre o acometimento cerebelar, habitualmente há preservação dos núcleos olivares e o núcleo denteado é claramente afetado (ROSENBERG 1992).

A lentidão dos movimentos sacádicos pode estar associada a lesão no núcleo reticulotegmental da ponte (NRTP) ou núcleo de Bechterew. O NRTP é um núcleo pré-cerebelar importante e faz parte do circuito oculomotor responsável pela geração e acurácia dos movimentos sacádicos horizontais. Rub et al. (2004) identificaram perda neuronal e astrogliose no NRTP em 2 de 4 pacientes com AEC2.

Os sintomas da AEC2 manifestam-se na terceira ou quarta década, em média dos 30 aos 35 anos, e correspondem a uma síndrome cerebelar progressiva que pode apresentar diferentes graus de disartria, dismetria, nistagmo, tremor de intenção, disdiadococinesia e ataxia; associada a movimentos oculares sacádicos lentos que são característicos da doença. Sinais extrapiramidais podem ocorrer como parkinsonismo, mioclonia e distonia. Outros sinais e sintomas frequentemente descritos são: comprometimento cognitivo, neuropatia periférica com fasciculações, e distúrbios do sono (TEIVE et al., 2012; GAALLEN, GIUNYI e Van de WARRENBURG 2011; SHAKKOTTAI e FOGEL 2013).

1.3 SONO

O sono é um estado transitório e reversível, que se alterna com a vigília. Constitui um processo ativo e envolve múltiplos e complexos mecanismos fisiológicos e comportamentais em vários sistemas e regiões do sistema nervoso central (SNC). Os sistemas agem por meio da liberação de neurotransmissores em terminações nervosas largamente distribuídas no SNC (JONES 2005).

Neurônios que contêm noradrenalina, serotonina, histamina e orexina estão ativos durante a vigília, diminuem a liberação no sono de ondas lentas ou sono sem movimentos oculares rápidos (NREM) e cessam no sono com movimentos rápidos dos olhos (REM). Os neurônios que liberam acetilcolina na vigília, diminuem sua atividade no sono NREM e apresentam alto índice de atividade no sono REM associado a rápida atividade cortical. Neurônios gabaérgicos tem grupos com atividade durante sono NREM e sono REM. A regulação recíproca e interação destes grupos celulares determinam a alternância do ciclo sono-vigília (JONES 2005; FULLER, GOOLEY e SAPER 2006).

Em linhas gerais, o estado de vigília é promovido pela ativação constante do sistema reticular ascendente do tronco encefálico, em decorrência de estímulos diversos que adentram a formação reticular. Os estímulos somatossensitivos, como posição ereta, com a estimulação proprioceptiva característica, os estímulos visuais, auditivos, olfativos, gustativos e vestibulares, são levados ao tálamo e ao córtex cerebral, e promovem a vigília (JONES 2005; FULLER, GOOLEY e SAPER 2006).

Outros centros que conduzem estimulação ao córtex promotor da vigília são: o hipotálamo posterior, que contém neurônios histaminérgicos, cuja inibição pelos anti-histamínicos induz ao sono; o núcleo basal de Meynert e o núcleo septal, nas porções basais e anteriores do diencefalo. A atividade tônica de neurônios catecolaminérgicos e colinérgicos da substância reticular ativadora ascendente modula a ativação de neurônios destes centros subcorticais e do córtex cerebral, promovendo a vigília. O sono NREM, ou sono sincronizado, é iniciado pela ativação de neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe no tronco encefálico (JONES 2005).

Para sua melhor caracterização o sono pode ser dividido em fases ou estágios de acordo com os dados de três variáveis fisiológicas: atividade elétrica cerebral avaliada por meio do eletroencefalograma (EEG), atividade ocular medida pelo eletro-oculograma (EOG) e a atividade muscular pelos dados do eletromiograma (EMG) submentoniano. A divisão do sono em fases ou a classificação de cada época (período de 30 segundos) denomina-se estagiamento do sono (AASM, 2007) .

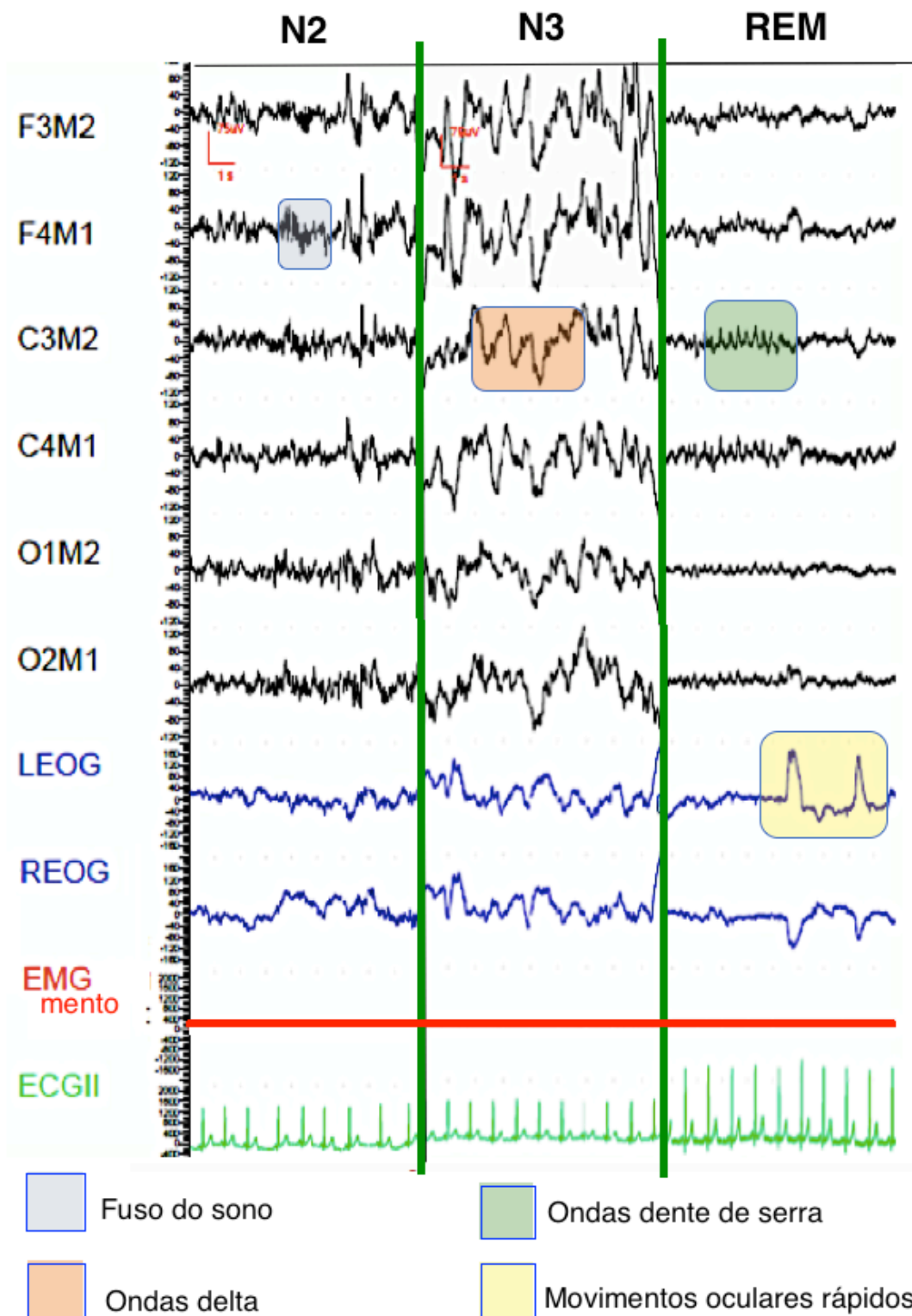
Em linhas gerais o sono pode ser classificado em NREM e sono REM ou sono paradoxal (FIGURA 2). O sono NREM é subdividido em 3 estágios os quais apresentam grau crescente de profundidade de sono, denominados estágios N1, N2 e N3. O EEG apresenta aumento progressivo de ondas lentas, conforme se avança do estágio N1 para o estágio N3 do sono NREM e há relaxamento muscular maior do que o que ocorre na vigília (AASM, 2007).

O estágio N1 inicia quando há fragmentação na frequência alfa (8 a 13 ciclos por segundo no adulto), com o aprofundamento do sono o alfa desaparece e observa-se uma atividade mista nas faixas de frequência teta (4 a 7 ciclos por segundo) e beta (acima de 13 ciclos por segundo), com até 20% de ondas na frequência delta surgindo as ondas agudas do vértex, que marcam a sonolência profunda, ainda designada de estágio N1 do sono NREM (FERNANDES, 2006; AASM, 2007).

O estágio N2 apresenta um aumento no componente de ondas delta no traçado e os fusos de sono caracterizados por surtos de atividade rítmica de 12 a 14 ciclos por segundos, com duração média entre 1 e 5 segundos e os Complexos K que são ondas lentas bifásicas de alta amplitude, acompanhadas, ou não, de fusos do sono, ambos registrados na região do vértex ou região central (FIGURA 2). O sono N3 é o também chamado sono delta ou de ondas lentas, devido ao elevado teor de ondas na faixa de frequência delta (0,5 a 3,5 ciclos por segundo) de elevada amplitude (AASM, 2007).

O sono REM apresenta no EEG uma frequência mista típica e baixa amplitude e presença de ondas serrilhadas chamadas "dente de serra", no EOG observa-se os movimentos oculares rápidos e a EMG submentonia demonstra diminuição do tônus muscular (AASM, 2007).

FIGURA 2- FRAGMENTOS DE EXAMES POLISSONOGRÁFICOS PARA EXEMPLOS DAS FASES DO SONO

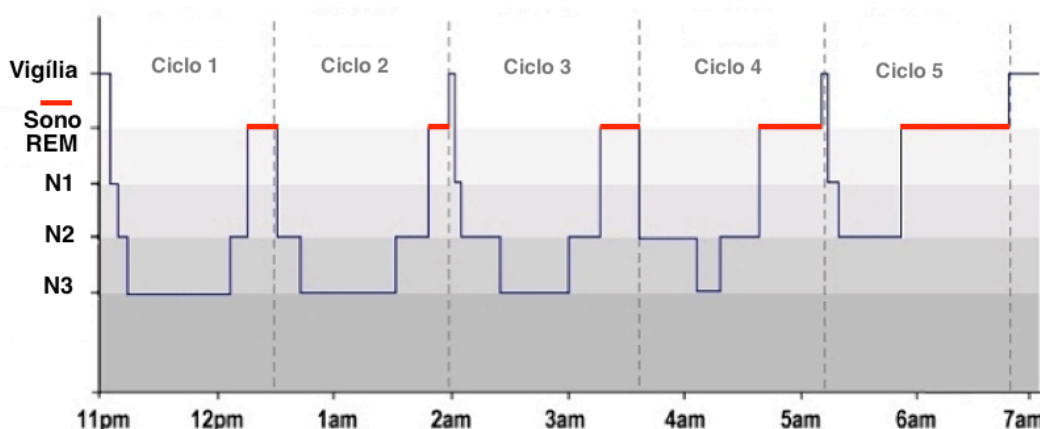


F3M2, F4M1= canais de eletroencefalograma (EEG) sobre a região frontal; C3M1, C4M2= canais de EEG sobre a região central; O1M2, O1M1= canais de EEG sobre a região occipital; LEOG, REOG= canais de eletro-oculograma; EMGchin= eletromiografia submentoniana; ECGII= canal de eletrocardiograma

FONTE: O autor

O sono normal em um adulto, inicia pela fase N1 do sono NREM, e a fase REM só é atingida, aproximadamente, 70 a 120 minutos depois do início do sono. O sono REM e o sono NREM se alternam ciclicamente durante a noite toda em períodos de, aproximadamente, 90 minutos. Uma forma bastante utilizada para visualizar o progresso do sono durante a noite é conhecida como hipnograma (FIGURA 3), que é um gráfico linha xy cujo eixo y é tido como o tempo do sono, e o eixo x como as fases do sono (FERNANDES, 2006; ICSD-3, 2014).

FIGURA 3- HIPNOGRAMA



FONTE: O autor

Estágios N1, N2, e N3 do sono não REM, Ciclo 1-5= ciclos de sono que se alternam a cada 90 minutos aproximadamente.

1.3.1 DISTÚRBIOS DO SONO

1.3.1.1 Transtorno Comportamental de Sono REM (TCSREM)

O TCSREM caracteriza-se por vocalizações e ou comportamentos complexos que aparecem durante o sono REM, com perda intermitente da atonia na eletromiografia (EMG) submentoniana, associado a atividade motora elaborada correlacionada aos sonhos. A variabilidade de apresentação é

grande, podendo o EMG mentoniano estar aumentado sem movimentos corporais, ou pode ainda ser atônico. O distúrbio comportamental do sono REM decorre de uma disfunção do tronco encefálico. Pode não estar associado a uma diminuição da atividade de neurônios serotoninérgicos ou noradrenérgicos, responsáveis pela inibição fásica do sono REM (SCHENK et al., 1986; ICSD-3, 2014).

1.3.1.2 Síndrome das Pernas Inquietas (SPI)

A SPI é um transtorno neurológico, sensório-motor, caracterizado por sensação de desconforto nas pernas, normalmente associado com uma necessidade irresistível de movimentar as pernas, principalmente próximo da hora de dormir ou em repouso. O portador de SPI pode experimentar alívio total ou parcial no desconforto mediante a movimentação das pernas. Essa sensação tende a aparecer ou se agravar à noite (FRÖHLICH et al., 2014).

1.3.1.3 Movimentos periódicos dos membros (MPM)

O MPM é um achado polissonográfico caracterizado por movimentos recorrentes de membros inferiores durante o sono não REM, mais comumente flexão de joelhos e tornozelos a cada 20-40 segundos, pode ocorrer nos membros superiores. Causa significativo prejuízo na qualidade do sono e na performance profissional, educacional e social (ICSD-3, 2014)

1.3.1.4 Sonolência Diurna Excessiva (SDE)

A SDE refere-se a uma propensão aumentada ao sono com uma compulsão subjetiva para dormir, tirar cochilos involuntários e ataques de sono, quando o sono é inapropriado. As principais causas de sonolência excessiva são a privação crônica de sono, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAHOS), a narcolepsia, SPI, MPM, distúrbios do ritmo circadiano, uso de drogas e medicações e a hipersonia idiopática. As principais consequências são prejuízo no desempenho nos estudos, no trabalho, nas relações familiares

e sociais, alterações neuropsicológicas e cognitivas e risco aumentado de acidentes (ICSD-3, 2014).

1.3.1.5 Insônia

Insônia que pode ser definida como insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono associada a dificuldade em iniciar e/ou manter o sono. O distúrbio do sono causa clinicamente comprometimento do funcionamento social, ocupacional, educacional, acadêmico, comportamental, ou em outra área importante. (Consenso Brasileiro de Insônia, 2013).

1.3.1.6 Apneia do sono

A Apneia se caracteriza pela redução de 90% do fluxo medido pelo termistor nasal com duração de no mínimo 10 segundos, e hipopneia uma redução de ao menos 30% do fluxo aéreo medido pela cânula ou transdutor de pressão associado a queda da saturação da oxi-hemoglobina maior ou igual a 3% ou a um despertar breve (AASM, 2016).

1.4 POLISSONOGRAFIA

A polissonografia (PSG) é o principal método atual para avaliação do sono e seus distúrbios. O exame consiste no registro simultâneo de variáveis eletrofisiológicas por meio de sensores posicionados pela superfície do corpo; como a atividade elétrica cerebral (EEG); movimento dos olhos (eletro-oculograma); atividade dos músculos (eletromiograma); frequência cardíaca; fluxo e esforço respiratório, oxigenação do sangue (oximetria); ronco e posição corpórea.

O registro da imagem durante o exame polissonográficos (vídeo-polissonografia) pode auxiliar na investigação das alterações comportamentais do sono (DUCE et al., 2014). A PSG permite a análise dos parâmetros do sono para avaliação da qualidade do sono e a identificação de distúrbios do sono como MPM, SAOS e TCSREM (SCHÖLS, LINNEMANN, e GLOBAS 2008). A

definição diagnóstica destas desordens passa por critérios polissonográficos (AASM, 2016).

1.5 SONO E ATAXIA ESPINOCEREBELAR

Os distúrbios do sono são frequentes nas doenças neurodegenerativas como as ataxias espinocerebelares. Na doença de Machado–Joseph (AEC3), que é o tipo mais comum de AEC no mundo, a maioria dos estudos relatam uma incidência TCSREM, SED e de SPI (D'ABREU et al., 2009; PEDROSO et al., 2011) .

A SPI e MPM têm sido descritos em algumas formas de AEC, com uma prevalência maior em AEC1, AEC2, AEC3, AEC4 e AEC6 (RAGGI and 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 AEC3 (D'ABREU et al., 2009). Nos pacientes com AEC3, o TCSREM é altamente prevalente, presente em até 50% dos indivíduos ao longo da doença, podendo até preceder o início dos sintomas cerebelares, e a frequência de sonolência excessiva diurna é elevada. Além disso, outros distúrbios do sono foram reportados, como apneia obstrutiva do sono, insônia, noctúria, e alucinações hipnagógicas (D'ABREU et al., 2009).

Rueda et al. (2006) em um estudo com 12 pacientes com AEC6 encontraram maior incidência de distúrbios respiratórios do sono em pacientes do que nos controles. Boesch et al. (2006b) realizaram um estudo com cinco pacientes com AEC6, observaram MPM em 4 casos, SPI em 2 pacientes, e não encontraram alterações no sono REM. Schöls et al. (2004) estudaram 21 pacientes com AEC6 e encontraram apenas um paciente com SPI e apneia do sono.

Moro et al. (2017) estudaram a incidência de sintomas não motores em AEC10 e encontraram que TCSREM e SPI foram incomuns na AEC10 (MORO et al., 2017). London (2016) realizou avaliação polissonográfica em 23 pacientes com AEC10 e encontrou aumento de latência para sono REM, maior índice de distúrbios respiratórios e maior quantidade de despertares em sono REM.

Mudanças na arquitetura do sono e anormalidades no sono nas AEC2 constituem um importante marcador da doença. Tuin et al. (2006) registraram o sono de 8 pacientes com AEC2 e descreveram diminuição na proporção do sono REM. Boesch et al (2006a) realizaram o estudo polissonográfico de cinco pacientes com AEC2 e em quatro casos observaram ausência de atonia muscular durante o sono REM. Outros distúrbios do sono observados nos pacientes com AEC2 são TCSREM, SPI e MPM (PEDROSO et al., 2011).

1.6 FUNDAMENTAÇÃO DO ESTUDO

O ambulatório de ataxias do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) é um serviço de referência e conta com 220 famílias cadastradas de pacientes com o diagnóstico de ataxia espinocerebelar.

O estudo das ataxias espinocerebelares é uma das linhas de pesquisa consagradas do Serviço de Neurologia do CHC-UFPR. Recentemente dois importantes estudos realizados demonstraram alterações no sono em pacientes com AEC3 e AEC 10 (London, 2016; Moro et al., 2017).

Portanto, o desejo e o projeto deste estudo surgiram devido a oportunidade de acesso a este grupo raro de pacientes e à continuidade do estudo do sono em ataxias pelo Serviço de Neurologia do CHC-UFPR, associada à carência de dados na literatura a respeito do sono e dos parâmetros polissonográficos nos pacientes com AEC2.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

1. Identificar as alterações do sono e os distúrbios no sono de pacientes com AEC2.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar alterações dos achados polissonográficos dos pacientes com AEC2 com os dados do grupo controle normal.
2. Correlacionar os dados polissonográficos com o estadiamento clínico da doença por meio da escala SARA.
3. Correlacionar os dados polissonográficos com progressão temporal da AEC2.
4. Correlacionar os dados polissonográficos com o número de repetições de CAG.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo analítico observacional do tipo caso-controle.

3.2 CASUÍSTICA

A amostra foi constituída por 17 pacientes com diagnóstico de AEC2, com acompanhamento regular no Ambulatório de Ataxias do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, selecionados entre março de 2015 e maio de 2016.

Um grupo controle para o exame de Polissonografia foi constituído por 17 voluntários saudáveis, sem história de doença neurológica ou queixas de distúrbios do sono, foi pareado para sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC). (TABELA 1)

TABELA 1. DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM AEC E DO GRUPO CONTROLE

Dados demográficos	Pacientes com AEC2 (n= 17)	Controles (n= 17)	Valor p
Gênero			
Masculino	10 (58,82%)	10 (58,82%)	1
Feminino	7 (41,17%)	7 (41,17%)	1
Idade, média (DP)	46,47 (\pm 11,41)	46,05 (\pm 11,23)	0,91
IMC, média (DP)	28,44 (\pm 5,98)	27,91 (\pm 5,48)	0,79

IMC= índice de massa corpórea; DP= desvio padrão

Os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética do HC-UFPR, CAAE 45013415.0.0000.0096 (ANEXO 2). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os pacientes (ANEXO 1).

3.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes com AEC2

- a) Diagnóstico clínico de AEC2 confirmado por teste genético;
- b) Realizar o exame polissonográfico;
- c) Apresentar condições cognitivas para entendimento do estudo e das condições para execução do exame polissonográfico. Escore normal no Mini Exame do Estado Mental (MEEM), ajustado em relação ao nível educacional (Folstein, Folstein, and McHugh 1975; Bertolucci et al. 1994).

3.2.2 Critérios de inclusão para o grupo controle

- a) Não apresentarem parentesco com pacientes com AEC2 ou outras doenças neurodegenerativas;
- b) Não relatarem doenças degenerativas do sistema nervoso central ou doenças do sistema respiratório;
- c) Não relatarem distúrbios do sono;
- d) Apresentarem condições cognitivas e comportamentais para a realização do exame polissonográficos.

3.2.3 Critérios de exclusão dos pacientes com AEC2 e do grupo controle

- a) Doença respiratória aguda ou obstruções de vias aéreas superiores que pudessem interferir na realização do exame polissonográfico;
- b) Uso de medicações que potencialmente poderiam alterar a arquitetura do sono;
- c) Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica dos pacientes com AEC2 foi padronizada e incluiu anamnese; resposta ao questionário de Sono Pittsburgh e da escala de sonolência diurna de Epworth; exame neurológico e realização de exames complementares.

3.3.1.1 Anamnese

Foi realizado uma entrevista médica estruturada (APÊNDICE 1). Os dados demográficos incluíram: sexo, idade no momento da consulta, altura, peso, nível de escolaridade, estado civil e profissão. História da doença foi colhida de forma detalhada e abrangia: idade de início dos sintomas, tempo de duração da doença (tempo desde a idade de início dos sintomas até o momento da avaliação atual), descrição dos sintomas, doenças concomitantes, uso de medicamentos. Todos os pacientes e seus companheiros ou cuidadores responderam a respeito da qualidade de sono (avaliação subjetiva), recordações de sonhos e seus conteúdos (lembança de pesadelos), presença de comportamentos complexos ou agressivos durante o sono, queixas sensitivas e motoras antes e durante o sono, relato de auto injúrias ou ao companheiro de leito durante o sono. Foram questionados também a respeito de vocalizações, bruxismo, apneia do sono observada e ronco.

3.3.1.2 Exame físico geral, neurológico e exames complementares

Os pacientes foram medidos e pesados. Foi realizado o cálculo do IMC e classificação conforme o padrão orientado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e utilizado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia. Para o cálculo dividiu-se o peso do paciente pela sua altura elevada ao quadrado, peso normal quando o resultado do cálculo do IMC estivesse entre 18,5 e 24,9 Kg/m²; obeso - IMC acima de 30 Kg/m²; sobrepeso - IMC entre 25 e 29,99 Kg/m² e abaixo do peso - IMC menor do que 18,49 Kg/m².

O exame neurológico compreendeu a avaliação da presença de sinais cerebelares, sinais piramidais, comprometimento de neurônio motor inferior, alterações de sensibilidade, distúrbios do movimento, exame dos nervos cranianos com especial atenção na avaliação da presença de alteração da motilidade ocular extrínseca e lentidão de movimento sacádico.

Durante o exame neurológico realizou-se todos os itens propostos pela escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA). Escala desenvolvida por Schmitz-Hubsch et al. em 2006 com o objetivo de avaliar a gravidade da ataxia, traduzida para o português e validada no Brasil por Braga-Neto et al. em 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 da fala (escore 0 a 6), 5: teste index – nariz (escore 0 a 4); 6: teste dedo – nariz (escore 0 a 4), 7: movimentos alternados rápidos 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. (ANEXO 3). O escore é o resultado do somatório dos itens expostos (Schmitz-Hü et al., 2006; Braga-Neto et al., 2010).

Os pacientes realizaram exames laboratoriais para complementar a investigação (hemograma, bioquímica básica, TSH, VDRL, HIV e ceruloplasmina) e exames de neuroimagem (tomografia de crânio ou ressonância magnética de encéfalo).

3.3.1.3 Avaliação clínica do sono normal e alterações do sono

3.3.1.3.1 Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh

Para avaliação da qualidade do sono foi utilizado o Questionário de Sono de Pittsburgh (PSQI), que contém dez questões as quais são analisadas a partir de instruções para pontuação de cada um desses componentes, variando de zero a três pontos. A pontuação máxima é de 21 pontos, escores superior a cinco pontos indicam que a qualidade do sono é ruim. A avaliação específica dos componentes do PSQI ocorre da seguinte forma: 1º. se refere à qualidade

subjetiva do sono, ou seja, a percepção individual a respeito da qualidade do sono; 2º. demonstra a latência do sono, correspondente ao tempo necessário para iniciar o sono; 3º. avalia a duração do sono; 4º. indica a eficiência habitual do sono, obtido por meio da relação entre o número de horas dormidas e o número de horas nas quais permanece no leito, não necessariamente dormindo; 5º. remete aos distúrbios do sono, ou seja, a presença de situações que comprometem as horas de sono; 6º. componente analisa o uso de medicação para dormir; 7º. Refere-se à sonolência diurna e aos distúrbios durante o dia, referindo-se às alterações na disposição e entusiasmo para a execução das atividades rotineiras. Foi elaborado para fornecer uma medida de qualidade de sono padronizada, fácil de ser respondido e interpretado (Buysse et al. 1989). Bertolazi et al., (2009) validaram para a população brasileira. (ANEXO 4). É importante salientar que na aplicação deste questionário foi frisado ao paciente que deveria considerar apenas as informações sobre o sono recente, fatos que ocorreram no último mês antes da avaliação.

3.3.1.3.2 Escala de Sonolência de Epworth

Para a avaliação da SED, utilizou-se a Escala de Sonolência de Epworth (Johns 1991). Escores na escala de Epworth acima de 10 estão associadas a distúrbios do sono. A pontuação é realizada de acordo com as seguintes instruções: qual a chance de cochilar? 0 corresponde a “não cochilaria nunca”; 1 corresponde a “pequena chance de cochilar”; 2 corresponde a “moderada chance de cochilar”; e 3 corresponde a “grande chance de cochilar”. Resultados entre 0 e 10 pontos indicam ausência de sonolência; entre 10 e 16 pontos, leve sonolência; entre 16 e 20 pontos, moderada sonolência; e entre 20 e 24 pontos, importante sonolência. (Bertolazi et al. 2009). (ANEXO 5)

3.3.1.3.3 Pesquisa para o diagnóstico de insônia

Os pacientes foram questionados sobre a queixa de insônia inicial ou de manutenção, além da frequência e tempo de evolução destes sintomas. Os dados foram classificados de acordo com o estabelecido pela Classificação

Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-3 2014). Critérios A-F devem ser obedecidos:

A. O paciente relata, ou pais ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes sintomas:

1. Dificuldade em iniciar o sono.
2. Dificuldade em manter o sono.
3. Acordar mais cedo do que o desejado.
4. A resistência a ir para a cama no horário apropriado.
5. Dificuldade para dormir, sem os pais ou cuidador, sem intervenção.

B. Pacientes ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes sintomas relacionados à dificuldade sono noturno:

1. Fadiga / mal-estar.
2. Atenção, concentração ou comprometimento da memória.
3. Prejuízo social, familiar, profissional, ou no desempenho acadêmico.
4. Perturbação do humor / irritabilidade.
5. Sonolência diurna.
6. Problemas de comportamento (por exemplo, hiperatividade, impulsividade, agressividade).
7. Redução da motivação / energia / iniciativa.
8. Propensão para erros / acidentes.
9. Preocupações com ou insatisfação com o sono.

C. Queixas de sono / vigília não podem ser explicadas exclusivamente pela oportunidade inadequada (isto é, tempo suficiente é alocado para o sono) ou circunstâncias inadequadas (o ambiente é seguro, escuro, silencioso e confortável) para o sono.

D. O distúrbio do sono e sintomas diurnos devem ocorrer, pelo menos, três vezes por semana.

E. O distúrbio do sono e sintomas diurnos devem estar presentes por pelo menos 3 meses.

F. A dificuldade com sono / vigília não é melhor explicada por outro distúrbio do sono.

3.3.1.3.4 Pesquisa para Síndrome das Pernas Inquietas

A presença de SPI foi pesquisada ativamente, o paciente foi inquerido: 1) se apresentava necessidade ou urgência de mover as pernas, geralmente acompanhada por desconforto ou incômodo; 2) se os sintomas pioravam ou estavam exclusivamente presentes em repouso ou inatividade: sentado ou deitado; 3) se os sintomas percebidos durante repouso e inatividade pioravam ou ocorriam exclusivamente à noite. O diagnóstico baseou-se nos critérios internacionais propostos pelo grupo internacional de estudo de SPI da Academia Americana de Medicina do Sono de 2011, modificados no Consenso Brasileiro de SPI de 2013, (Consenso Brasileiro de SPI, 2013), e na terceira edição classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS-3), (ICSD-3 2014).(ANEXO 6)

3.3.1.3.5 Pesquisa de transtorno comportamental do sono REM

A avaliação foi realizada de acordo com os critérios clínicos e polissonográficos da CIDS -3 e da Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS). O paciente e seu acompanhante ou cuidador foram questionados:

1. Presença de comportamentos bizarros durante o sono,
2. História de ter se machucado ou machucado ao parceiro(a) durante o sono.
3. Sensação de vivenciar os sonhos ou atuar neles.

3.3.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O diagnóstico da AEC2 foi confirmado com a realização do teste genético. Após a extração do DNA do sangue periférico determinou-se o número de repetições do trinucleotídeo CAG contido no éxon 1 do gene *ATXN2* por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) fluorescente (PULST et al., 1996). Os alelos que apresentaram expansão foram estudados com a técnica *Triplet repeat primed* PCR fluorescente. Os valores das repetições considerados como parâmetros para alelos normais foram ≤ 31 repetições; e o diagnóstico de alelos expandidos patológicos foi realizado quando havia ≥ 32 repetições (PULST et al., 1996; PULST 2016). A sensibilidade do teste é superior a 98%.

3.3.3 AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA

O registro polissonográfico foi realizado no serviço de Polissonografia do HC-UFPR, em um polígrafo digital (*Polysmith Software®*, *QP-260AK*, *Nihon Kohden*), com a montagem padrão, seguindo as recomendações da AASM (AASM, 2007). A montagem incluiu o registro eletrencefalográfico (EEG) com eletrodos em F3, F4, C3, C4, O1 e O2, conforme o sistema 10-20; eletro-oculografia, eletrocardiografia, eletromiografia (EMG) de mento e de músculos tíbias anteriores. A monitoração respiratória com sensor de fluxo nasal, microfone traqueal, cintas de esforço respiratório abdominal e torácico e saturação de oxigênio (DUCE et al., 2014). O exame polissonográfico foi analisado por dois pesquisadores de forma independente.

3.3.3.1 Critérios para análise dos dados polissonográficos (FERNANDES 2006; AASM, 2007; AASM, 2016; MITTERLING et al., 2015)

- Latência para o sono: tempo para conciliar o sono após se deitar para dormir, pode variar de 5 a 30 minutos.

- Latência para o sono REM: tempo para atingir o sono REM a partir do momento em que se inicia o sono, varia de 90 a 120 minutos.

- Eficiência do sono: definida como a percentagem do tempo em que um indivíduo dormiu, em relação ao tempo total em que se manteve na cama, é considerada normal a partir de 85%.

- Proporções de cada estágio do sono no adulto são: 5 a 10% de N1, 50 a 60% de N2, 15 a 25% de N3 e 20 a 25% de estágio REM.

- Índice de despertares breves: normal até 10 despertares por hora.

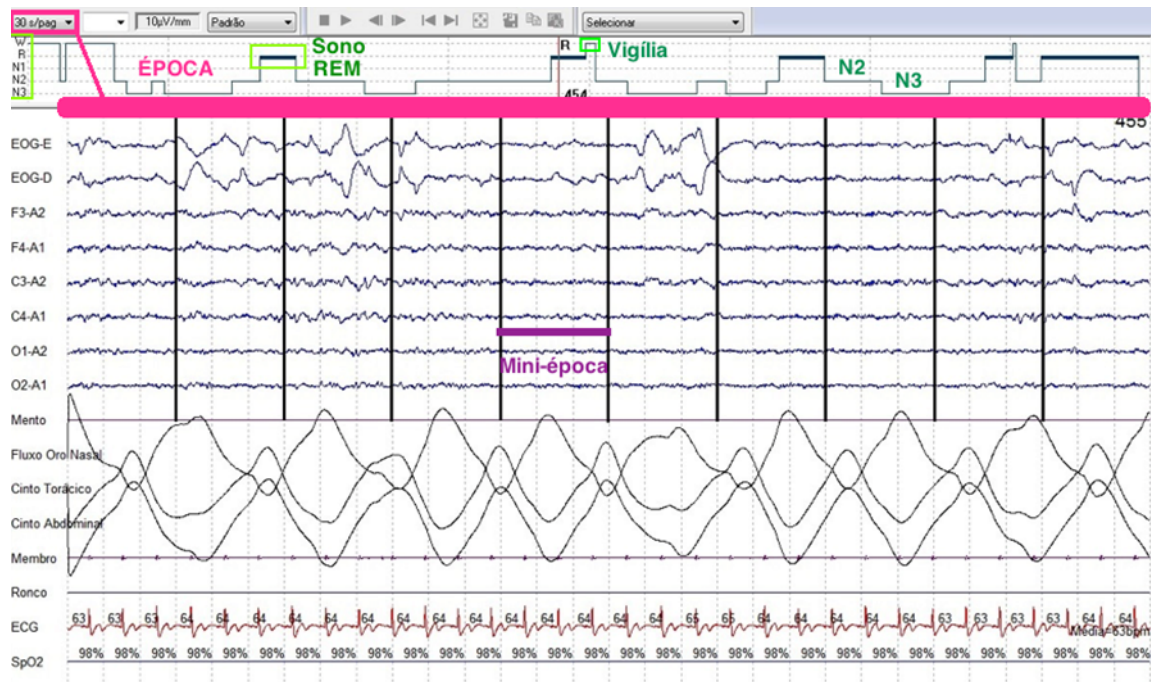
3.3.3.2 Estagiamento do sono

Todos os registros de sono foram analisados visualmente de acordo com os critérios do manual da AAMS (AASM, 2016). Na análise do sono REM foi dada especial atenção aos dados de EMG e EEG (frequência mista típica e baixa amplitude, presença de ondas dente de serra) devido ao conhecimento de que a lentidão dos movimentos sacádicos poderia reduzir a quantidade de movimentos oculares rápidos durante o sono REM o que poderia dificultar o reconhecimento desta fase do sono.

3.3.3.3 Avaliação da densidade do sono REM

Para o cálculo da densidade do sono REM os procedimentos descritos por Tuin et al. (2006) foram modificados. Cada época ou página de 30 segundos do exame polissonográfico de sono REM foi dividida em dez miniépocas de três segundos (dez períodos de três segundos em cada época), (FIGURA 4). Os movimentos oculares rápidos (MOR) foram visualmente identificados e todos os MORs que ocorreram em cada miniépoca foram contados como um único MOR. O número total destes movimentos oculares foi dividido pelo tempo em minutos do sono REM. Assim o termo densidade de sono REM no estudo significa a quantidade de movimentos oculares rápidos [MOR (n)/ REM(min) por minuto de sono REM.

FIGURA 4- FRAGMENTO COM AS DIVISÕES DE MINI-ÉPOCAS UTILIZADAS PARA ANÁLISE DOS PARÂMETROS DO SONO



EOGe e EOGd= Canal de eletro-oculograma esquerdo e direito;
 Canais de eletroencefalograma (EEG)= F3, F4, C3, C4, O1 e O2;
 F3= eletrodo de EEG localizado sobre a região frontal esquerda; F4= eletrodo de EEG localizado sobre a região frontal direita; C3= eletrodo de EEG localizado sobre a região central esquerda; C4= eletrodo de EEG localizado sobre a região central direita; O1= eletrodo de EEG localizado sobre a região central; A1 e A2= eletrodos usados como referência, A1= orelha esquerda e A2= orelha direita;
 Mento= Eletromiografia submentoniana
 Fluxo oro/nasal=canal para fluxo de ar;
 Cinta torácica= canal mostra o sinal do sensor do tipo faixa colocado no tórax, avalia o esforço respiratório;
 Cinta abdominal = canal mostra o sinal do sensor do tipo faixa colocado no abdome, avalia o esforço respiratório;
 Membro= canal do eletromiograma de membros inferiores
 Ronco= canal do sensor de ronco;
 ECG= canal da derivação do eletrocardiograma;
 SpO2= canal da saturação da oxi-hemoglobina;

FONTE: O autor

3.3.3.4 Critérios polissonográficos para o diagnóstico dos distúrbios do sono

3.3.3.4.1 Avaliação da atonia do sono REM e do TCSREM

Os componentes tônicos e fásicos do sono REM foram escoriados separadamente como sugerido por Lapierre e Montplaisir (1992) e foram escoriados conforme o Manual da AAMS (AASM, 2007). A atividade fásica da EMG foi visualmente avaliada em cada miniépoca de três segundos e relatada como a quantidade de miniépocas de três segundos com pelo menos um evento EMG fásico. Um evento EMG fásico foi definido como qualquer surto de atividade EMG durando de 0,1 a 5 segundos com uma amplitude excedendo 4 vezes a atividade EMG de base. A percentagem de REM sem atonia foi definida como a proporção de épocas de 30 segundos que mostraram perda da atonia muscular submentoniana. A perda da atonia muscular foi assinalada quando a atividade EMG estivesse presente por pelos menos 50% de uma época de 30 segundo.

3.3.3.4.2 Avaliação dos movimentos periódicos de membros

A análise dos MPM foi realizada conforme os critérios estabelecidos pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS) (ICSD-3 2014) e pelo Manual AAMS (AASM, 2016). Foi considerada uma sequência de MPM quando uma série de pelo menos quatro movimentos ocorressem. Um movimento pode ser separado do seguinte e do prévio por um intervalo de 5-90 segundos. Foram considerados anormais mais do que 15 MPM por hora de sono.

3.3.3.4.3 Análise de distúrbios respiratórios do sono

Para a análise dos distúrbios respiratórios do sono foram utilizados os critérios do Manual da AAMS de 2016 (AASM 2016). Apneia foi definida como uma redução de 90% do fluxo medido pelo termistor nasal com duração de no mínimo 10 segundos, e hipopneia uma redução de ao menos 30% do fluxo aéreo medido pela cânula ou transdutor de pressão associado a queda da saturação da oxi-hemoglobina maior ou igual a 3% ou a um despertar breve.

Foram escoriados conforme o tipo de apneia durante o sono: a) Apneia central, quando não ocorria fluxo aéreo nem movimentos respiratórios; b) Apneia obstrutiva, na qual ocorria parada de fluxo aéreo, persistindo os movimentos respiratórios sendo geralmente decorrente de fatores mecânicos que impedem a passagem de ar pelas vias aéreas superiores; c) Apneia mista, quando a pausa respiratória inicia-se com uma apneia central e termina com movimentos respiratórios característicos da apneia obstrutiva.

O número ou índice de apneias/hipopneias por hora (IAH) acima de cinco foi considerado anormal conforme os critérios da CIDS-3. Os critérios polissonográficos para o diagnóstico da SAOS utilizados foram os definidos no Consenso brasileiro (ABS 2013). SAOS leve de 5 a 15 eventos por hora, SAHOS moderada de 15 a 30 eventos por hora e SAOS acentuada 30 ou mais eventos por hora.

3.3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram armazenados em banco de dados do programa *Microsoft Excel* 2015. Para a análise estatística foi utilizado o *software SPSS 19.0 for Windows*. Com os testes de Shapiro Wilk e Komogorov Smirnov as variáveis foram analisadas em relação ao padrão de distribuição. Na descrição das variáveis quantitativas com distribuição normal utilizou-se média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ) nas variáveis com distribuição não normal. Para as variáveis qualitativas, frequências absolutas e percentuais.

Na análise comparativa das variáveis qualitativas nos dois grupos foi utilizado o teste exato de Fisher. Na comparação das variáveis nos dois grupos foi empregado o teste t-Student para as variáveis contínuas com distribuição normal. O teste de Man-Whitney foi aplicado na avaliação das variáveis contínuas com distribuição não normal. Para correlação foi utilizado o coeficiente de Pearson. Foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE CLÍNICA DOS PACIENTES COM AEC2

Foram estudados 17 pacientes com AEC2 que pertenciam a 7 famílias distintas. Quanto ao gênero, 10 (58,82%) eram masculinos e 7 (41,18%) femininos. Onze (64,7%) pacientes estavam aposentados por invalidez, um (5,88) estava afastado devido a doença e 5 (29,42%) mantinham suas atividades laborativas. Todos os pacientes eram alfabetizados, 10 (58,82%) tinham pelo menos 8 anos de escolaridade, cinco (29,45%) tinham de 4 a 8 anos de escolaridade e dois (11,76%) até 4 anos de escolaridade. O início dos sintomas ocorreu em média aos $37,35 \pm 8,95$ e o tempo médio de doença na avaliação foi de $10,27 \pm 5,95$ anos. A história familiar de AEC2 esteve presente em 16 pacientes e não pôde ser verificada em uma paciente que foi adotada (paciente 15) e não tinha informações sobre a sua origem.

Na história clínica, todos os pacientes referiram câimbras diárias, principalmente à noite. Ataxia e disartria foram as outras queixas mais comuns (TABELA 2). Com relação aos medicamentos utilizados pelos pacientes: treze (76,47%) pacientes tomavam coenzima Q-10, seis (35,29%) pacientes ômega 3, quatro (23,52%) tomavam buspirona. Um caso (5,88%) fazia uso de atenolol, um caso amantadina, um paciente tomava metformina e losartana. Quinze casos haviam realizado o exame de tomografia ou ressonância de crânio que evidenciou alterações compatíveis com AEC2.

No exame físico o IMC foi normal em 6 (35,29%) pacientes, abaixo do peso em 1 (5,88%) paciente, 5 (29,41%) casos tinham critério para sobrepeso e 5 (29,41%) pacientes para obesidade.

TABELA 2. DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA DOS PACIENTES COM AEC2

Família	Paciente	CAG (n° de expansões)	Idade de início (em anos)	Tempo de doença (em anos)	Principais Achados Clínicos e Familiares
Família 1	1	16/48	46	1	História de Etilismo e de epilepsia na adolescência, câimbras,
	2	20/46	38	10	Ataxia, câimbras
	3	22/40	32	13	Ataxia, câimbras
	4	21/38	49	0,5	Parestesias intermitentes, Ataxia, câimbras
	12	22/56	52	14	Hipertensa, diabética, história de transtorno de Humor, ataxia, câimbras
	17	22/48	33	21	Hipertenso, ataxia, câimbras
Família 2	5	22/52	34	3	Ataxia, câimbras
	6	20/39	26	4	Tonturas, ataxia, câimbras
	10	23/56	32	0,5	Ataxia, câimbras
	11	23/54	45	17	Ataxia, câimbras
Família 3	7	20/37	32	12	Ataxia, câimbras
	16	22/48	49	2	Câimbras
Família 4	9	20/48	40	16	Ataxia, câimbras
	13	23/52	38	3	Ataxia, câimbras
Família 5	8	22/37	42	17	Déficit de memória recente, ataxia, câimbras
Família 6	14	22/58	30	14	Ataxia, câimbras
Família 7	15	21/47	17	7	História familiar desconhecida, Ataxia, câimbras

No exame neurológico os 17 pacientes apresentavam ataxia de marcha, 14 (82,35%) casos de disartria, 11 (67,7%) de dismetria e disdiadocinesia, 14 (82,35%) pacientes apresentavam hiporreflexia ou arreflexia. O tremor com características de tremor cerebelar esteve presente em 10 (58,82%) casos. Alterações na motricidade ocular extrínseca (MOE) caracterizada por sacadas lentas foram identificadas em 11 (67,7%) pacientes e nistagmo não foi observado em nenhum caso (TABELA 3). Nenhum paciente apresentou sinais de parkinsonismo e alterações objetivas no exame neurológico de sensibilidade tátil. Todos os pacientes tiveram escores normais no mini exame do estado mental em relação ao nível de escolaridade.

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM AEC2

	n=17
Sintomas	
Queixas depressivas	5 (29,41%)
Queixas de comprometimento cognitivo	1 (5,88%)
Tonturas	2 (11,76%)
Câimbras	17 (100%)
Fadiga	3 (17,64%)
Disfagia	6 (35,29%)
Constipação	1 (5,88%)
Sinais	
Ataxia	17 (100%)
Disartria	14 (82,35%)
Dismetria	11 (67,70%)
Disdiadocinesia	11 (67,70%)
Tremor cerebelar	10 (58,82%)
Arreflexia/hiporreflexia	14 (82,35%)
Distúrbios da motricidade ocular	11 (67,70%)
Nistagmo	0
Alteração de sensibilidade	0

4.2 ANÁLISE CLÍNICA DO SONO DE PACIENTES COM AEC2

A análise dos dados clínicos em relação ao sono demonstrou que 15 (88,23%) casos acreditavam apresentar boa qualidade do sono; e apenas dois classificaram o sono como regular. Não houve relato de insônia inicial, o paciente 11 referiu apresentar dificuldade para manter o sono com frequência menor do que três vezes na semana. O questionário PSQI apresentou escore discretamente alterado em 5 (29,41%) casos. Seis pacientes queixaram-se de sonolência excessiva diurna, mas, a escala de Sonolência diurna de Epworth mostrou escore acima de 10 pontos em apenas três casos (TABELA 4).

TABELA 4. DADOS CLÍNICOS ASSOCIADOS AO SONO DOS PACIENTES COM AEC2

	n=17
Qualidade do sono	
Boa	15 (88,24%)
Regular	2 (11,76%)
Ruim	0
Relato de Insônia	
Inicial	0
Terminal	1 (5,88%)
Despertares	11 (67,70%)
Relato de Sonolência diurna	6 (35,29%)
Escore alterado na Escala de Epworth	3 (17,64%)
Pesadelos frequentes	3 (17,64%)
Apresentam lembrança dos sonhos	9 (52,94%)
Relato de alteração comportamental	5 (29,41%)
Já ter se machucado	5 (29,41%)
Machucado o parceiro	3 (17,64%)
Relato de ronco	12 (70,58%)
Cansaço ao acordar	2 (11,76%)
Relato de apneia	3 (17,64%)
Movimentar-se durante o sono	6 (35,29%)
SPI	0
Sonilóquio	2 (11,76%)

SPI=síndrome das pernas inquietas

Cinco (29,41%) pacientes relataram já ter tido a sensação de vivenciar (agir) os sonhos e todos os cinco contaram já terem se machucado enquanto dormiam havia algum tempo; 3 desses pacientes referiram já ter causado alguma lesão no parceiro (a). Nenhum referiu ter apresentado essa queixa no último mês. Nenhum paciente preencheu os critérios clínicos para síndrome das pernas inquietas. (TABELA 4)

4.3 ANÁLISE DO EXAME POLISSONOGRÁFICO

Na avaliação dos dados polissonográficos (TABELA 5) dos pacientes com AEC2 a eficiência do sono estava reduzida em 14 pacientes (82,35%).

TABELA 5. DESCRIÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS ANALISADAS NOS PACIENTE COM SCA2

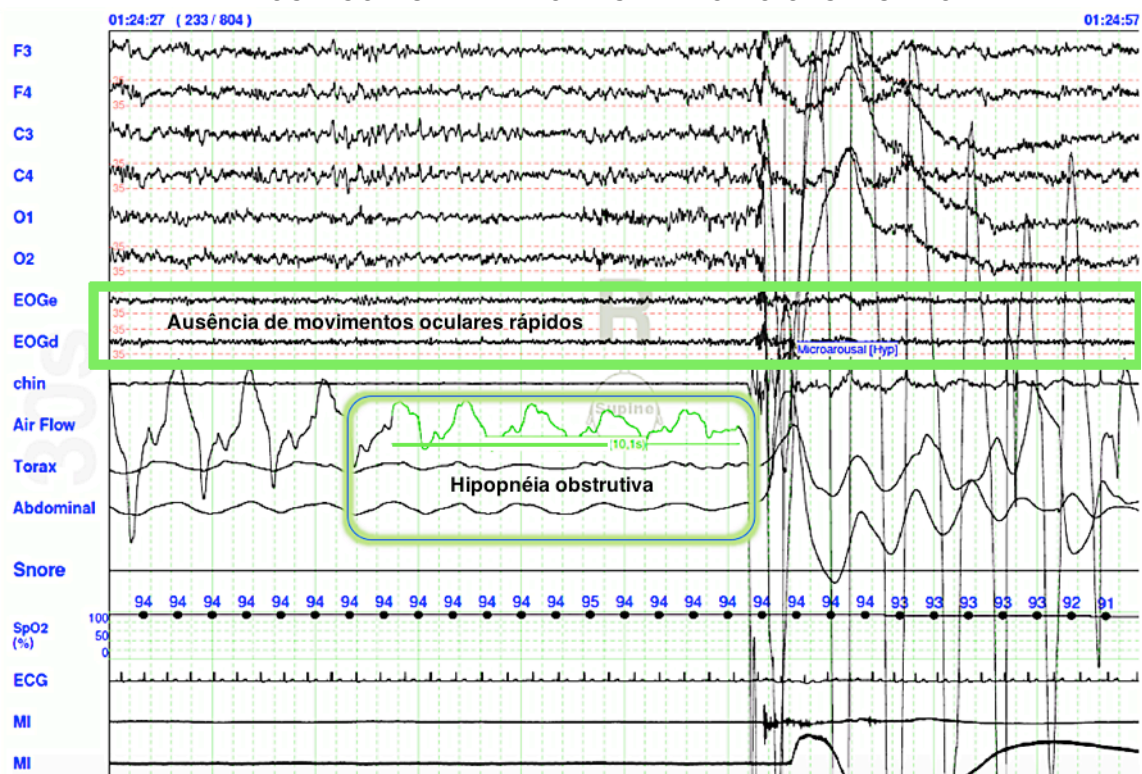
Paciente	Idade	CAG	Evolução	SARA	IAH	IDB	ES %	QREM%	DREM
1	47	16/48	1	14	11,3	8,2	82,6	22,5	0
2	48	20/46	10	13	38,6	21,3	69,9	20	0
3	45	22/40	13	17,5	22,5	14,4	69,9	21,4	0
4	50	21/38	0,5	7	6,7	14,6	76,5	9	0
5	37	22/52	3	4,5	0,2	10,5	82,7	24,9	0,3
6	30	20/39	4	9	5,9	12,9	74,7	6	0
7	44	20/37	12	18	13,7	21,5	79,6	15,2	0
8	59	22/37	17	26	38,0	19,7	59,4	5,4	0
9	56	20/48	16	7,5	7,4	8,2	78,8	15,1	0
10	32	28/56	0,5	2	6,09	19	76,5	6,2	0,2
11	62	23/54	17	11,5	13,4	7,9	74,0	27,7	0
12	66	22/56	14	16,5	2,7	13	85,6	8,9	0
13	41	23/52	3	12	2,1	7,8	88,1	8,9	0,1
14	44	22/58	14	13	29,2	13,4	40,9	1,8	0
15	24	21/47	7	26	20,4	11,4	71,7	1,3	0
16	51	20/36	2	4	5,1	10,5	91,3	14,6	0,2
17	54	22/48	21	18	36,0	45,6	57,7	5,1	0
Total de dados alterados					14	13	14	12	17

Idade = idade do paciente em anos; CAG= número de repetições de CAG; Evolução: tempo de doença em anos; SARA=escala para avaliação e graduação de ataxia; IAH= índice de apneia-hipopneia; IDB: índice de despertares breves, normal= até 10; ES: eficiência do sono, normal= igual ou acima de 85%;QREM: quantidade de sono REM em percentual, normal de 20 a 25%;

DREM: densidade de sono REM [quantidade de movimentos oculares rápidos por minuto de sono REM – MOR (n)/REM (min)]. Obs.: Estão em destaque os dados com resultados anormais.

Ronco foi registrado em 15 pacientes (82,23%). Dez casos apresentaram aumento da latência para o sono (58,82%); 9 (52,94%) pacientes tiveram aumento da latência para o sono REM; a redução da latência para o sono REM foi registrada em quatro pacientes; apenas um paciente apresentou discreta diminuição de quantidade percentual do sono N3. A redução na quantidade percentual do sono REM ocorreu em 12 (70,58%).

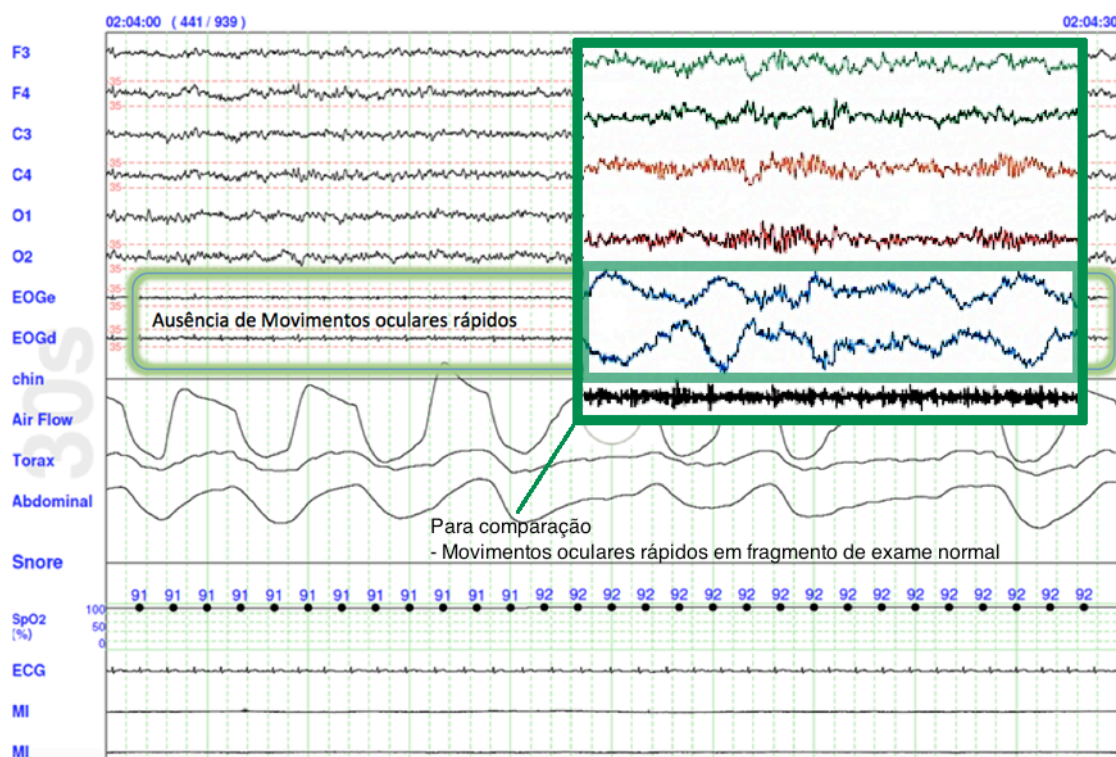
FIGURA 5- FRAGMENTO DE SONO REM DO PACIENTE 7, SEM MOVIMENTOS OCULARES RÁPIDOS E COM UM EVENTO RESPIRATÓRIO OBSTRUTIVO



Canais de eletroencefalograma (EEG)= F3, F4, C3, C4, O1 e O2;
 F3= eletrodo de EEG localizado sobre a região frontal esquerda; F4= eletrodo de EEG localizado sobre a região frontal direita; C3= eletrodo de EEG localizado sobre a região central esquerda; C4= eletrodo de EEG localizado sobre a região central direita; O1= eletrodo de EEG localizado sobre a região central;
 EOGe e EOGd= Canal de eletro-oculograma esquerdo e direito;
 Chin= Eletromiografia submentoniana
 Air Flow=canal para fluxo de ar;
 Tórax= cinta torácica;
 Abdominal= cinta abdominal
 Snore= sensor de ronco;
 SpO2= canal da saturação da oxi-hemoglobina;
 ECG= eletrocardiograma;
 MI= eletromiograma de membros inferiores

O IAH esteve elevado em 14 (82,35%), três pacientes apresentaram valor acima de 30 eventos por hora configurando SAHOS de grau acentuado, três casos com índice entre 15 e 30 eventos por hora o que foi compatível com SAHOS moderada, e oito pacientes com índice discretamente elevado (5 a 15 eventos por hora) o que corroborou ao diagnóstico de SAHOS leve. (TABELA 5 E FIGURA 5) Aumento do índice de despertares breves ocorreu em 13 (76,47%) casos; ausência da densidade de REM em 13 (76,47%) e importante redução de densidade de REM [quantidade de movimentos oculares rápidos por minuto de sono REM – MOR (n)/REM (min)] em 4 (23,52%) pacientes (FIGURA 6).

FIGURA 6- FRAGMENTO DE SONO REM DO PACIENTE 16, SEM MOVIMENTOS OCULARES RÁPIDOS



Canais de eletroencefalograma (EEG)= F3, F4, C3, C4, O1 e O2;
 F3= eletrodo de EEG localizado sobre a região frontal esquerda; F4= eletrodo de EEG localizado sobre a região frontal direita; C3= eletrodo de EEG localizado sobre a região central esquerda; C4= eletrodo de EEG localizado sobre a região central direita; O1= eletrodo de EEG localizado sobre a região central;
 EOGe e EOGd= Canal de eletro-oculograma esquerdo e direito;
 Chin= Eletromiografia submentoniana
 Air Flow=canal para fluxo de ar;
 Tórax= cinta torácica;
 Abdominal= cinta abdominal
 Snore= sensor de ronco;
 SpO2= canal da saturação da oxi-hemoglobina;
 ECG= eletrocardiograma;
 MI= eletromiograma de membros inferiores

4.4 ANÁLISE COMPARATIVA DOS DADOS DE POLISSONOGRRAFIA ENTRE O GRUPO DE ESTUDO E O GRUPO CONTROLE

Na análise comparativa entre pacientes e controles houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no tempo total de sono, na eficiência do sono, na latência para o sono N1 e na latência para o sono N2. O índice de despertares breves também apresentou diferença significativa entre pacientes e controles. Na quantidade de sono REM a diferença entre os dois grupos foi importante tanto em termos percentuais como no tempo total em minutos. Foi encontrado ainda significativa diferença na quantidade total de sono N2 e de sono N3 o que não foi observado na avaliação em termos percentuais. Os valores da densidade do sono REM apresentaram uma importante diferença entre os dois grupos ($p < 0,001$) (TABELA 6).

Foram realizadas correlações dos dados polissonográficos com parâmetros clínicos (a escala SARA e o tempo de evolução da doença) e o número de repetições de CAG. Encontrou-se uma forte correlação que foi estatisticamente significativa entre o aumento do escore da escala SARA e a diminuição da densidade de sono REM. A correlação também foi significativa entre o aumento da escala SARA e o aumento da latência tanto do sono REM quanto das três fases de NREM. Houve uma correlação significativa entre o aumento do tempo de doença e a diminuição da densidade de REM (TABELA 7). Os gráficos 1 e 2 mostram a correlação entre a densidade de REM e os parâmetros clínicos (escala SARA e tempo de doença). Não foi encontrada correlação significativa em relação ao número de repetições de CAG e os dados polissonográficos.

TABELA 6. COMPARAÇÃO DE DADOS POLISSONOGRÁFICOS ENTRE PACIENTES COM AEC2 e CONTROLES

	PACIENTES n= 17	CONTROLES n= 17	p
Eficiência do sono (%) , média (± DP)	70,0 (± 21,7)	85,53 (± 7,58)	0,03
Latência do sono (min)			
Latência N 1, mediana (IQ)	32,5 (11,5-59,7)	3,0 (1,0 -9,2)	<0,001
Latência N 2, mediana (IQ)	33 (15,75-60,5)	4,5 (1,7-10,2)	<0,001
Latência N 3, média (± DP)	76,21 (± 57,5)	26,0 (±19,1)	0,01
Latência REM, média(±DP)	147,5 (± 94,5)	124 (± 64,7)	0,61
Número de Despertares (n ^o /hora), média (±DP)	7,53 (± 3,47)	10,94 (± 4,4)	0,20
Índice de Despertares Breves (n ^o /hora), mediana (IQ)	13,0 (9,3-19,3)	8,18 (3,7-9,8)	0,02
Proporção das fases do sono (%)			
N 1, %, mediana (IQ)	8,5 (3,3- 12,5)	1,0 (0,6-2,4)	0,24
N 2, %, média (± DP)	40,3 (± 9,5)	45,94 (± 6,3)	0,52
N 3, %, média (± DP)	28,6 (± 8,9)	31,11 (± 8,1)	0,41
REM, %, média (± DP)	12,5 (± 8,3)	21,62 (± 4,5)	<0,001
Quantificação das fases do sono (min)			
Tempo N1, média (± DP)	9,8 (± 10,1)	1,55 (± 1,2)	0,24
Tempo N2, média (± DP)	162,2 (± 52,0)	205,5 (± 41,6)	0,01
Tempo N3, média (± DP)	111,1 (± 27,2)	137,72 (± 34,7)	0,02
Tempo REM, média (± DP)	52,3 (± 38,1)	96,38 (± 22,4)	<0,001
Densidade de sono REM [MOR (n)/REM min, mediana (IQ)	0,0 (0,0 -0,3)	4,4 (3,0- 4,7)	<0,001
Índice de Apneia-Hipopneia mediana (IQ)	11,3 (5,5-25,9)	5,38 (1,6- 16,1)	0,11
Saturação mínima de oxi-hemoglobina (SaO ₂) média (± DP)	80,1 (± 19,3)	88,76 ± 6,4	0,22

REM= Sono com movimentos rápidos dos olhos

MOR= Movimento oculares rápidos

DP = desvio padrão, IQ= intervalo interquartil

Obs.: estão em destaque os dados com significância estatística.

TABELA 7. COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON EM RELAÇÃO A ESCALA SARA, NÚMERO DE REPETIÇÕES DE CAG, TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA

	ESCALA SARA			NÚMERO DE REPETIÇÕES DE CAG			TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA		
	r	p	IC (95%)	r	p	IC (95%)	r	p	IC (95%)
DREM	-0,6	0,00	-0,84 a -0,18	0,16	0,53	-0,34 a 0,59	-0,52	0,03	-0,80 a -0,06
ES%	-0,4	0,1	-0,74 a 0,09	-0,14	0,57	-0,58 a 0,35	-0,55	0,02	-0,81 a -0,10
Lat N1	0,50	0,03	0,03 a 0,79	-0,19	0,45	-0,61 a 0,31	0,42	0,08	-0,06 a 0,75
Lat N2	0,48	0,04	0,00 a 0,78	-0,18	0,48	-0,60 a 0,32	0,47	0,05	-0,01 a 0,77
Lat N3	0,58	0,01	0,14 a 0,83	-0,09	0,70	-0,55 a 0,40	0,37	0,13	-0,12 a 0,72
Lat REM	0,49	0,04	0,01 a 0,78	0,01	0,94	-0,46 a 0,49	0,31	0,21	-0,19 a 0,69
DP	0,005	0,98	-0,47 a 0,48	-0,17	0,51	-0,60 a 0,33	0,14	0,58	-0,36 a 0,58
IDB	0,28	0,27	-0,23 a 0,67	-0,12	0,63	-0,56 a 0,38	0,44	0,07	0,04 a 0,76
N1, %	-0,35	0,15	-0,71 a 0,14	0,42	0,09	-0,07 a 0,74	-0,12	0,64	-0,56 a 0,38
N2, %	0,03	0,90	-0,45 a 0,50	-0,10	0,67	-0,56 a 0,39	-0,06	0,81	-0,52 a 0,43
N3, %	0,23	0,35	-0,27 a 0,64	-0,29	0,24	-0,68 a 0,21	-0,03	0,88	-0,51 a 0,44
REM, %	-0,28	0,26	-0,67 a 0,22	-0,01	0,95	-0,49 a 0,46	-0,38	0,88	-0,51 a 0,45
N1	-0,36	0,14	-0,72 a 0,13	0,43	0,08	-0,06 a 0,7	-0,13	0,61	-0,57 a 0,37
N2	-0,03	0,88	-0,50 a 0,45	0,08	0,75	-0,41 a 0,54	-0,06	0,81	-0,52 a 0,43
N3	0,1	0,68	-0,39 a 0,55	-0,26	0,29	-0,66 a 0,24	-0,33	0,18	-0,70 a 0,17
REM	-0,29	0,25	-0,67 a 0,22	0,07	0,78	-0,42 a 0,53	-0,02	0,93	-0,49 a 0,46

DREM= densidade de REM; ES%= eficiência do sono; Lat= latência; DP= despertares; IDB= índice de breves despertares; N1%, N2%, N3% e REM%=quantidade percentual das fases do sono; N1, N2, N3, REM= tempo em minutos de cada estágio do sono.

Obs.: os dados com significância estatística foram destacados.

GRÁFICO 1. GRÁFICOS DE PEARSON DREM E ESCALA SARA EM PACIENTES COM AEC2

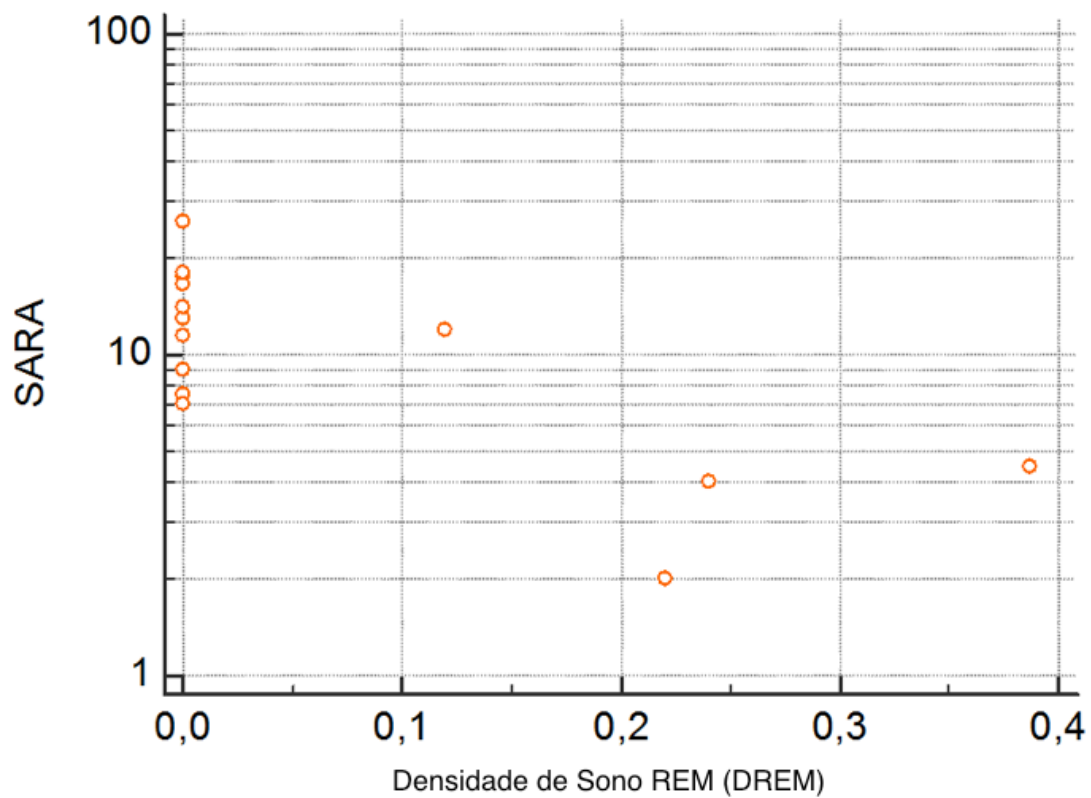
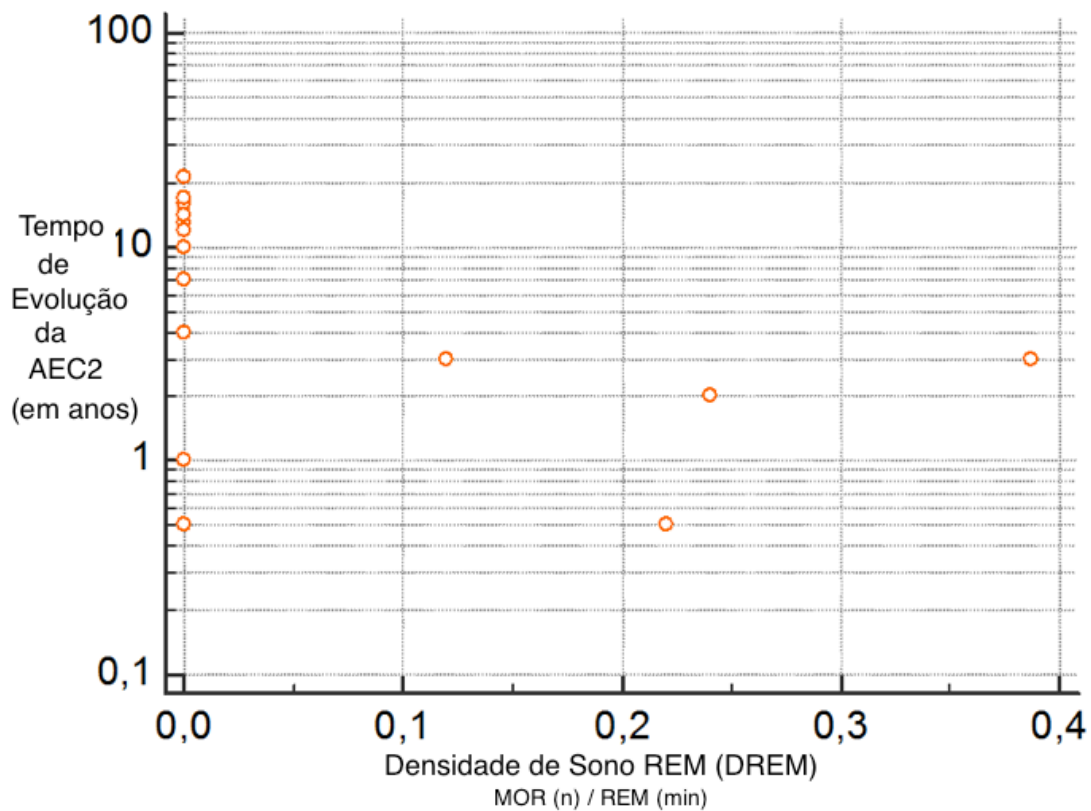


GRÁFICO 2. GRÁFICOS DE PEARSON DREM E TEMPO DE DOENÇA EM PACIENTES COM AEC2



5 DISCUSSÃO

De acordo com os nossos resultados na avaliação do sono em casos de AEC2 identificamos alterações na arquitetura do sono e distúrbios do sono que podem interferir diretamente na vida dos pacientes.

Apesar da maioria dos pacientes (88%) com AEC2 terem referido apresentar uma boa qualidade do sono encontramos importantes alterações tanto no sono REM quanto no sono NREM. Os parâmetros objetivos de avaliação como quantidade de sono REM, latência para o sono, índice de despertares breves e eficiência do sono estavam significativamente alterados em relação ao grupo controle; e, portanto, refletiram que a percepção subjetiva não constituiu um bom parâmetro de avaliação neste grupo. Velazquez-Pérez et al. (2011) também encontraram fragmentação do sono, mas, os dados de latência do sono diferentemente dos nossos achados foram normais.

Alterações na quantidade e na densidade do sono REM não têm sido descritas em outros tipos de AECs (BOESCH et al., 2006; PEDROSO et al., 2011), uma sugestão para explicar essas diferenças pode ser o fato de a AEC2 ser a única AEC que apresenta atrofia olivopontocerebelar importante, e que ocorre já em estágios iniciais da doença (ESTRADA et al., 1999). Pacientes com doença de Parkinson idiopática também podem apresentar redução na densidade do sono REM, essa alteração poderia levar a uma menor ativação do córtex motor durante o sono REM. Essas alterações podem estar em paralelo com a bradicinesia na qual ocorre uma menor ativação no córtex motor durante a vigília (SCHROEDER et al., 2016).

Além da diminuição da proporção do sono REM, o principal resultado deste estudo foi a ausência de MOR (movimentos oculares rápidos) durante o do sono REM em 13 casos (76,47%) e a importante redução dos MOR em 4 (23,5%) pacientes. Esse dado apresentou correlação positiva com o aumento nos escores da escala SARA e o tempo de evolução da doença.

Embora poucos estudos anteriores relatassem anormalidades na densidade do sono REM (TUIN et al., 2006; VELÁZQUEZ-PÉREZ et al., 2011). Nenhum deles mostrou o importante grau de redução dos MOR durante o sono REM em pacientes com pouco tempo de evolução da doença e que apresentavam leve comprometimento clínico. Raggi et al. (2009) concluíram

que a identificação de distúrbios do sono nas doenças neurodegenerativas poderia tornar o diagnóstico dessas doenças mais fácil e precoce. A fase pré-clínica das AECs é definida naqueles que sabidamente apresentam a mutação e baixos escores na escala SARA. No nosso estudo mesmo os pacientes sem sinais clínicos de síndrome cerebelar tiveram importante redução na densidade do sono REM (IIG et al., 2016). Essa alteração precoce poderia ser utilizada como um marcador em pacientes assintomáticos que tenham história familiar positiva de AEC2. Portanto, nossos resultados sugerem a importância da investigação do sono por meio da polissonografia em trazer subsídios não somente para o diagnóstico de alterações do sono, mas também para o auxílio no diagnóstico em pacientes de famílias com AEC2, que ainda não tenham sido submetidos a avaliação genética e até mesmo não apresentem os sinais clínicos da doença.

A fisiopatologia dessas alterações na motricidade ocular em relação ao sono foi sugerida por Estrada et al. (1999) quando descreveram dois pacientes com movimentos sacádicos normais, o que refletia estágio inicial da doença, ambos com marcada redução na contagem de neurônios dos núcleos pontinos, o que poderia explicar a redução precoce na densidade do sono REM em pacientes com poucos sinais e sintomas clínicos motores. Assim, anatomicamente a redução da densidade de sono REM no início do quadro clínico poderia estar associada a degeneração na ponte nos estágios incipientes da AEC2 (ESTRADA et al., 1999).

A perda progressiva dos neurônios pontinos influenciaria no sono REM devido a degeneração de parte do grupo de neurônios REM-on os quais participam do sistema colinérgico e apresentam tônus máximo durante o sono REM promovendo a ativação cortical e do sistema límbico (SIEGEL 2004). O cerebelo participa na atonia do sono REM, na atividade fásica dos músculos reto laterais dos olhos, na inibição de ondas deltas levando a dessincronização do sono REM e a vigília (GADEA-CIRIA e FUENTES 1976), assim a atrofia cerebelar contribuiria para a redução na quantidade do sono REM e dos MOR, e na ausência de atonia durante o sono REM (DELROSSO e HOQUE 2014). O cerebelo também se relaciona com a manutenção de um subsistema de sacadas eficiente que envolve aperfeiçoamento com erro e utiliza informações

visuais. Essa habilidade seria interrompida nas doenças cerebelares degenerativas (JUNG et al., 2012).

A degeneração talâmica que ocorre no curso da AEC2 poderia contribuir para a progressão dos distúrbios do sono REM já que esta fase do sono está correlacionada com o aumento da atividade metabólica na ponte e no tálamo. Como os núcleos da rafe no tronco encefálico e o córtex cerebral são relativamente poupados no processo degenerativo há a preservação dos neurônios REM-off os quais são responsáveis por iniciar o sono NREM, o que possivelmente constitui uma das razões para o domínio deste estágio nas fases avançadas da AEC2 (TUIN et al., 2006).

O distúrbio do sono mais comum em nossa amostra foi a SAOS (82,35%). Apesar de grande parte dos pacientes com SCA2 apresentaram IAH aumentado, esse achado não foi estatisticamente significativo quando comparado ao grupo controle, o que pode ter ocorrido devido ao tamanho da amostra em relação a alta prevalência da SAHOS na população. VELÁZQUEZ-PÉREZ et al. (2011), em Cuba, encontraram um IAH significativamente maior nos pacientes em relação ao grupo controle. O ronco foi registrado na maioria dos casos estudados (88,23%). Nenhum paciente no nosso grupo apresentou critérios polissonográficos para o diagnóstico de MPM ou preencheu os critérios clínicos para a SPI e insônia, apenas três casos apresentaram evidência de discreta SED na escala específica.

Cinco pacientes relataram que já haviam se machucado durante o sono, contudo nenhum desses pacientes apresentou ausência de atonia durante o sono REM ou alteração comportamental no registro vídeo-polissonográfico. Fato que pode ter ocorrido pela importante redução na quantidade de sono REM que os pacientes apresentaram no estudo. Um fator limitador a ser considerado é termos realizado apenas um exame polissonográfico por paciente devido as dificuldades associadas ao transporte dos mesmos. No estudo de Tuin et al (2006) a evidência de TCSREM foi escassa, Velázquez-Pérez et al. (2011) encontraram aumento do tônus muscular durante o sono REM em cerca de 30% dos seus pacientes, no entanto, eles utilizaram critérios menos exigentes do que os atuais da AAMS.

Em relação aos outros tipos de AECs estudos mostram maior frequência de distúrbios do sono na AEC3, que incluem SPI, TCSREM, SED, apneia do

sono, e insônia (FRIEDMAN et al., 2003; D'ABREU et al., 2009). A AEC3 é uma doença neurodegenerativa que envolve a substância negra, lócus cerúleus, e outras estruturas de tronco encefálico e cerebelo, localizações tipicamente envolvidas nas desordens parkinsonianas, cuja associação com TCSREM é bem estabelecida (FRIEDMAN et al., 2003). Essa diferença no comprometimento anatomopatológico também poderia explicar porque na AEC2 há menos incidência de TCSREM.

Moro et al. (2017) estudando uma amostra de pacientes com AEC10 não encontraram TCSREM e SPI foi diagnosticada em apenas um paciente. London (2016) encontrou em seu estudo que os pacientes com AEC 10 apresentaram mais despertares em sono REM, maior índice de distúrbios respiratórios e maior latência para início de sono REM que os controles.

Não foi encontrada correlação positiva entre o número de repetições de CAG e os parâmetros do sono avaliados neste estudo. O tamanho da amostra pode ter influenciado na ausência de significado estatístico em alguns dos dados analisados. Rodriguez-Labrada et.al (2011) também não encontraram correlação entre as alterações do sono REM e o número de repetições de CAG.

Sabemos que na AEC2 quanto maior o número de repetições CAG, mais precoce o início dos sintomas. Entretanto, essa afirmação provém de estudos que têm como marco para o início da doença o início da ataxia. Além disso, a repetição do CAG determina 73% da idade de início da doença, sendo que fatores ambientais, como comportamentos ligados ao gênero (uso de tabaco e álcool maior por homens, por exemplo), e outros fatores modificadores genéticos como polimorfismos e interações gene-ambientais, são também responsáveis pela variação da idade de início da doença (FIGUEROA et al., 2017). Esses fatores ainda pouco estudados na AEC2 podem ser fonte para vários estudos da relação não somente do sono, mas de outros achados clínicos da doença com as alterações do genótipo.

Salientamos que apesar da raridade da AEC2, conseguimos uma amostra representativa para trazer novos achados importantes em relação ao sono nessa doença.

6 CONCLUSÕES

1. Pacientes portadores de AEC2 apresentam: apneia obstrutiva do sono; redução do sono REM e dos movimentos oculares rápidos do sono REM. Não houve casos de distúrbio comportamental do sono REM, insônia, SPI e MPM.
2. Os dados polissonográficos de pacientes com AEC2 estavam significativamente alterados em relação a eficiência do sono, latência para o sono, índice de despertares breves, tempo proporcional e total do sono REM, tempo de sono N2 e de sono N3, e densidade do sono REM em relação ao grupo controle.
3. Demonstrou-se uma correlação entre a progressão das alterações clínicas, por meio de dados da escala SARA, e uma menor densidade de sono REM.
4. Foi encontrado uma correlação significativa do tempo de evolução da doença com a diminuição da eficiência do sono e a redução da densidade do sono REM.
5. Não foi encontrado correlação significativa em relação ao número de repetições de CAG e os dados polissonográficos analisados.

7. REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**, 2007.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**, version 2.3, 2016.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed.** Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SONO. **Consenso Brasileiro de Insônia**, 1 rd ed, São Paulo: Omnifarma, 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SONO. **Consenso Brasileiro Síndrome das Pernas Inquietas**, 1 rd ed, São Paulo: Omnifarma, 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SONO. **Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono**, 1 rd ed, São Paulo: Lumiar, 2013.

AKBAR, U; ASHIZAWA, T. Ataxia. **Neurol. Clin.**, v. 33(1), p. 225-48, 2015.

BERTOLAZI, A. N.; SIMONE CHAVES FAGONDES, S. M.; HOFF, L.S.; V PEDRO, V.D.; SALDANHA, S.; BARRETO, M.; JOHNS, M.W. Portuguese-Language Version of the Epworth Sleepiness Scale: Validation for Use in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 35, p. 877–83, 2009.

BERTOLUCCI, P. H.; BRUCKI, S. M.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. O Mini-Exame Do Estado Mental Em Uma População Geral. Impacto Da Escolaridade. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 52 (1), p. 1–7, 1994.

BIRD, T.D. Hereditary Ataxia Overview. **GeneReviews**.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>

BOESCH, S.M.; FRAUSCHER, B.; BRANDAUER, E.; WENNING, G.K.; HÖGL, B.; POEWE, W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. **Mov. Disord.**, v. 10, p. 1751-1754, 2006a.

BOESCH, S.M.; FRAUSCHER, B.; BRANDAUER, E.; WENNING, G.K.; POEWE, W.; HÖGL, B. Restless legs syndrome and motor activity during sleep in spinocerebellar ataxia type 6. **Sleep Medicine**, v. 7, p. 529-532, 2006b

BRAGA-NETO, P.; GODEIRO-JUNIOR, C.; DUTRA, L. A.; PEDROSO, J. L.; BARSOTTINI, O. G. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of 58 the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 68, n. 2, p. 228-230, 2010.

BUYSSE, D.J.; REYNOLDS III, C.F.; MONK, T.H.; BERNAM, S.R., KUPFER, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatric Research**, v. 28(2), p. 193-213, 1989.

COCOZZA, S.; SACC, F.; CERVO, A.; MARSILI, A.; RUSSO, C. V.; GIORGIO, S. M. D. A.; DE MICHELE, G.; FILLA, A.; BRUNETTI, A.; QUARANTELLI, M. Modifications of Resting State Networks in Spinocerebellar Ataxia Type 2. **Movement Disorders**, v, 30, p. 1382–90, 2015.

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

DAY, J.W.; SCHUT, L.J.; MOSELEY, M.L.; DURAND, A.C.; RANUM, L.P. Spinocerebellar ataxia type 8: features in a large family. **Neurology**, v. 55(5), p. 649-57, 2000.

DELROSSO, L.M.; HOQUE, R. The cerebellum and sleep. **Neurol. Clin.**, v. 32(4), p. 893-900, 2014.

DEPOND, C.; DONATELLO, S.; RAI, M.; WANG, F.C.; MANTO, M.; SIMONIS, N.; PANDOLFO, M. MME Mutation in Dominant Spinocerebellar Ataxia with Neuropathy (SCA43). **Neurology Genetics**, v. 2, p. 1-6, 2016.

DIDONNA, A.; OPAL, P. 2016. Advances in Sequencing Technologies for Understanding Hereditary Ataxias. **JAMA Neurology**, v. 17, p.1–6. 2016.

DUCE, B.; REGO, C.; MILOSAVLJEVIC, J.; HUKINS, C.. “The AASM Recommended and Acceptable EEG Montages Are Comparable for the Staging of Sleep and Scoring of EEG Arousals. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v., 10 (7), p. 803–9, 2014.

DURR, A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. **Lancet Neurol**, v. 9, p. 885-894, 2010.

ESTRADA, R.; GALARRAGA, J.; OROZCO, G; NODARSE, A.; AUBURGER, G. Spinocerebellar Ataxia 2 (SCA2): Morphometric Analyses in 11 Autopsies. **Acta Neuropathologica**, v. 97 (3), p. 306–10, 1999.

FERNANDES, R.M.F. O Sono Normal. In: Rente, P.; Pimentel, T., editors. A Patologia Do Sono, 1rd edition, São Paulo **Lidel**, p.157–68, 2006

FIGUEROA, K.P.; COON, H.; SANTOS, N. VELAZQUEZ, L.; MEDEROS, L.A.; PULST, S.M. Genetic analysis of age at onset variation in ataxia spinocerebellar type 2. **Neurol. Genet.**, v. 3(3):e155, 2017.
doi: 10.1212/NXG.000000000000155.

FOLSTEIN M.F., FOLSTEIN S.E., McHUGH P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiatr.**

Res.;12:189–198, 1975

FRIEDMAN J.H., FERNANDEZ H.H., SUDARSKY L.R. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3). **Mov. Disord.**, v.18, p.1520-1522, 2003

FRÖHLICH, A. C.; ALAN LUIZ ECKELI, ANDREA BACELAR, DALVA POYARES, DANIELA VIANNA PACHITO, FERNANDO GUSTAVO STELZER, FERNANDO MORGADINHO, et al.. “**Brazilian Consensus on Guidelines for Diagnosis and Treatment for Restless Legs Syndrome,**” 2014.

FULLER, P. M; GOOLEY, J.J.; SAPER, C.B. Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. **Sleep**, v. 6, p. 482–93, 2006.

GAALLEN, J. VAN; GIUNTI, P.; VAN DE WARRENBURG, B.P. Movement Disorders in Spinocerebellar Ataxias. **Movement Disorders**, v. 26 (5), p. 792–800, 2011.

GADEA-CIRIA, M.; FUENTES, J. Analysis of phasic activities in the lateral rectus muscle of the eyes (PALRE) during paradoxical sleep in chronic cerebellectomized cats. **Brain Res.**, v. 111(2), p. 416-25,

ILG, W.; FLESZAR, Z.; SCHATTON, C.; HENGEL, H.; HARMUTH, F.; BAUER, P.; TIMMANN, D.; GIESE, M.; SCHÖLS, L.; SYNOFZIK, M. Individual Changes in Preclinical Spinocerebellar Ataxia Identified via Increased Motor Complexity. **Movement Disorders**, v. 31 (12), p. 1891–1900, 2016.

JACOBI, H; DU MONTCEL, ST; BAUER, P; GIUNTI, P; COOK, A; LABRUM, R; PARKINSON, MH; DURR, A; BRICE, A; CHARLES, P; MARELLI, C; MARIOTTI, C; NANETTI, L; PANZERI, M; RAKIWICZ, M; SULEL, A; SOBANSKA, A; SCHIMTZ-HUBSCH, T; HENGEL, H; BALIKO, L; MELGH, B; ANTENORA, A; INFANTE, J; BERCIANA, J; VAN DE WARRENGURG, BP; TIMMANNA, D; et al. Long-Term Disease Progression in Spinocerebellar Ataxia Types 1, 2, 3, and 6: A Longitudinal Cohort Study. **Lancet Neurol**, v. 14, p. 1101-08, 2015

JONES, B. E. From Waking to Sleeping: Neuronal and Chemical Substrates. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 26 (11), p. 578–86, 2005.

JOHNS M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v.14, p. 540–545, 1991

JUNG, B. C.; CHOI, S.I., DU, A. X.; CUZZOCREO, J.L.; YING, H.S.; A. LANDMAN, B. L.; PERLMAN, S. L.; BALOH, R.W.; ZEE, D.D.; TOGA, A.W.; PRINCE, J.L.; YING, S.H. MRI shows a region specific pattern of atrophy in spinocerebellar ataxia type 2. **Cerebellum**, v.11(1), p. 272-9, 2012

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

LAPIERRE, O.; MONTPLAISIR, J. Polysomnographic Features of REM Sleep Behavior Disorder: Development of a Scoring Method. **Neurology**, v. 42, p. 1371–74, 1992.

LONDON, E. **Distúrbio do sono na Ataxia Espinocerebelar Tipo 10**. Curitiba, 2016. <http://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/46348>

MACHADO DE CASTILHOS, R; FURTADO, GV; GHENO, TC; SCHAEFFER, P; RUSSO, A; BARSOTTINI, O; PEDROSO, JL; SALARINE, DZ; VARGAS, FR; LIMA, MAFD; GODEIRO, C; SANTANA-DA-SILVA, LC; TORALLES, MBP; SANTOS, S; VAN DER LINEN JR, H; WANDERLEY, HY; MEDEIROS, PFV; PEREIRA, ET; RIBEIRO, E; SARAIVA-PEREIRA, ML; JARDIM, LB. Spinocerebellar Ataxias in Brazil—Frequencies and Modulating Effects of Related Genes. **Cerebellum**, v. 13, p. 17-28, 2014.

MARGOLIS, R L. Dominant Spinocerebellar Ataxias : A Molecular Approach to Classification , Diagnosis , Pathogenesis and the Future. **Expert. Rev. Mol. Diagn.**, v. 3(6), p. 715–32, 2003.

MITTERLING, T; HÖGL, B; SCHÖNWALD, SV; HACKNER, H; GABELIA, D; BIERMAYR, M; FRAUSCHER, B. Sleep and Respiration in 100 Healthy Caucasian Sleepers — A Polysomnographic Study According to American Academy of Sleep Medicine Standards. **Sleep**, v. 38(6), p. 867–75, 2015.

MORO, A., MUNHOZ, R.P.; MOSCOVICH, M.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; SILVEIRA-MORIYAMA, L.; ASHIZAWA, T.; TEIVE, H.A.G. Nonmotor Symptoms in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 10. **The Cerebellum**, v. 6, 2017. doi: 10.1007/s12311-017-0869-2.

NAITO, H; TAKAHASHI, T; KAMADA, M; MORINO, H; YOSHINO, H; HATTORI, N; MARUYAMA, H; KAWAKAMI, H; MATSUMOTO, M. First Report of a Japanese Family with Spinocerebellar Ataxia Type 10 : The Second Report from Asia after a Report from China. **PLoS ONE**, v.10, p. 1–11, 2017.

OROZCO, G; ESTRADA, R; PERRY, TL; ARAÑA, J; FERNANDEZ, R; GONZALEZ-QUEVEDO, A; GALARRAGA, J; HANSEN, S. Dominantly Inherited Olivopontocerebellar Atrophy from Eastern Cuba. Clinical, Neuropathological, and Biochemical Findings. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 93(1), p. 37–50, 1989.

PEDROSO, J.L.; BRAGA-NETO, P.; FELÍCIO, A.C.; AQUINO, C.H.C.; DO PRADO, L.B.F, DO PRADO, G.F., BARSOTTINI, O.G.P. Sleep disorders in cerebellar ataxias. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 69, p. 253-257, 2011

PULST, S. M; NECHIPORUK, A.; NECHIPORUK, T.; GISPERT, S.; CHEN,X.N.; I LOPES-CENDES, I.; PEARLMAN, S. et al. Moderate Expansion of a Normally Biallelic Trinucleotide Repeat in Spinocerebellar Ataxia Type 2. **Nature Genetics**, v. 14 (3), p. 269–76,1996.

PULST, S. M. Degenerative Ataxias, from Genes to Therapies. **Neurology**, v. 86 (24), p. 2284–90, 2016.

RAGGI, A.; FERRI, R. Sleep Disorders in Neurodegenerative Diseases. **European Journal of Neurology**, v. 17 (11), p. 1326-38, 2010.

ROSENBERG, R. N. Machado-Joseph Disease: An Autosomal Dominant Motor System Degeneration. **Movement Disorders**, v. 7 (3), p. 193–203, 1992.

RODRÍGUEZ-LABRADA, R.; VELÁZQUEZ-PÉREZ, L.; CANALES OCHOA, N.; GALICIA POLO, L.; HARO VALENCIA, R.; SÁNCHEZ CRUZ, G.; MEDRANO MONTERO, J.; LAFFITA MESA, J.M.; MEDEROS, L.E.A.; ZALDIVAR, Y.G.; PARRA, C.T.; ACOSTA, A.P.; MARINO, T.C. **Movement Disorders**, v. 26(2), p. 347-50.

RÜB, U.; BÜRK, K.; SCHÖLS, L.; BRUNT, E.R.; DE VOS, R.A.; DIAZ, G.O.; GIERGA, K.; GHEBREMEDHIN, E.; SCHULTZ, C.; DELTURCO, D.; MITTEBRONN, M.; AUBURGER, G.; DELLER, T.; BRAAK, H. Damage to the Reticulotegmental Nucleus of the Pons in Spinocerebellar Ataxia Type 1, 2, and 3. **Neurology** , v. 63 (7) p. 1258–63, 2004.

RUEDA, A. D.; PEDROSO, J. L.; TRUKSINAS, E; PRADO,G. F.; COELHO, F.M; BARSOTTINI, O.G. Polysomnography findings in spinocerebellar ataxia type 6. **J. Sleep. Res**, 2016. DOI: 10.1111/jsr.12439.

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

SCHROEDER, L.A.; RUFRA, O.; SAUVAGEOT, N.; FAYS, F.; PIERI, V.; DIEDERICH, N.J. Reduced Rapid Eye Movement Density in Parkinson Disease: A Polysomnography-Based Case-Control Study. **Sleep**, v. 39(12), p. 2133-2139, 2016.

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

SCHÖLS, L.; LINNEMANN, C.; GLOBAS, C. Electrophysiology in Spinocerebellar Ataxias: Spread of Disease and Characteristic Findings. **Cerebellum**, v. 7 (2), p. 198–203, 2008.

SCHENCK, C.H.; BUNDLIE, S.R.; ETTINGER, M.G.; MAHOWALD, M.W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, v. 9, p. 293-308, 1986.

SHAKKOTTAI, V. G.; FOGEL, B.L. Clinical Neurogenetics: Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia. **Neurologic Clinics**, v. 31(4), p. 987-1007, 2013.

SIEGEL, J.M. The neurotransmitters of sleep. **J. Clin. Psychiatry.**, v. 65(16), p. 4-7, 2004.

1	
---	--

SOONG, B.W.; PAULSON, H.L. Spinocerebellar ataxias: an update. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 20, p. 438-446, 2007.

TEIVE, H.A.G.; ROA, B.B.; RASKIN, S.; FANG, P.; ARRUDA, W.O.; CORREA NETO, Y.; GAO, R.; WERNECK, L.C.; ASHIZAWA, T. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. **Neurology**, v. 63, p. 1509-1512, 2004.

TEIVE, H.A. Spinocerebellar ataxias. **Arq Neuropsiquiatr**, v.67, p. 1133-1142, 2009.

TEIVE, H.A.; MUNHOZ, R.P.; ARRUDA, W.O.; LOPES-CENDES, I.; RASKIN, S.; WERNECK, L.C.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxias: genotype-phenotype correlations in 104 Brazilian families. **Clinics**, v. 67, n.5, p. 443-449, 2012.

TEIVE, H.A.; ASHIZAWA, T. Primary and Secondary ataxias. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 28, p.413-422, 2015.

TROTT, A; JARDIM, LB; LUDWIG, HT; SAUTE, JAM; ARTIGALÁS, O; KIELING, C; WANDERLEY, HY; RIEDER, CR; MONTE, TL; SOCAL, M; ALONSO, I; FERRO, A; CARVALHO, T; DO CÉU MOREIRA, M; MENDONÇA, P; FERREIRINHA, F; SILVEIRA, I; SEQUEIROS, J; GIUGLIANI, R; SARAIVA-PEREIRA, ML. Spinocerebellar Ataxias in 114 Brazilian Families: Clinical and Molecular Findings. **Clinical Genetics**, v. 70(2), p. 173–76; 2006.

TUIN, I.; U. VOSS, J; KANG, S.; KESSLER,L.; RÜB, U; NOLTE, D.; LOCHMÜLLER, H. Stages of Sleep Pathology in Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2). **Neurology**, v. 67, p. 1966–72, 2006.

VELÁZQUEZ-PÉREZ, L.; VOSS, U.; RODRÍGUEZ-LABRADA, R.; AUBURGER, G.; CANALES OCHOA, N.; SÁNCHEZ CRUZ, G.; GALICIA POLO, L.; HARO VALENCIA, R.; AGUILERA RODRÍGUEZ, R.; MEDRANO MONTERO, J.; LAFFITA MESA, J.M.; TUIN, I. Sleep disorders in spinocerebellar ataxia type 2 patients. **Neurodegenerative Dis**, v. 8, p. 447-454, 2011.

VELÁZQUEZ-PÉREZ, L.; RODRÍGUEZ-LABRADA, R.; CANALES OCHOA, N.;

MEDRANO MONTERO, J.; SÁNCHEZ CRUZ, G.; AGUILERA RODRÍGUEZ, R.; ALMAGUER-MEDEROS, L.E.; LAFFITA-MESA, J.M. Progression of Early Features of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Individuals at Risk: A Longitudinal Study. **The Lancet Neurology**, v. 13, p. 482-89, 2014.

VINTHER-JENSEN, T.U.A.; EK, J. ; DUNO, M.; SKOVBY, F.; LENA E HJERMIND, L.E.; NIELSEN, J.E.; AND NIELSEN, T.T. Germ-Line CAG Repeat Instability Causes Extreme CAG Repeat Expansion with Infantile-Onset Spinocerebellar Ataxia Type 2. **European Journal of Human Genetics**, v. 21 (6), p. 626–29, 2013.

WADIA, N.H.; SWAMI, R.K. A New Form of Heredo-Familial Spinocerebellar Degeneration with Slow Eye Movements (Nine Families). **Brain**, V. 94 (3), p. 359–74, 1971.

WANG, K.; MCFARLAND, K.N.; ZENG, D.; LANDRIAN, I.; JIN, M.; MULLIGAN, C.J. SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE 10 IN CHINESE HAN. **Neurology Genetics**, V.10, P. 4–7, 2015.

WARRENBURG, B.P.; SINKE, R.J.; VERSCHUUREN-BEMELMANS, C.C.; SCHEFFER, H.; BRUNT, E.R.; IPPEL, P.F.; MAAT-KIEVIT, J.A.; DOOIJES, D.; NOTERMANS, N.C.; LINDHOUT, D.; KNOERS, N.V.; KREMER, H.P. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age on onset variance analysis. **Neurology**, v. 58, p. 702-708, 2002.

ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Ana Chrystina de Souza Crippa, Alessandra Zanatta, Patrícia Coral Rodrigo Sfredo Kruger, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando (o Senhor, a Senhora, você) paciente dos ambulatórios de ataxias do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR a participar de um estudo intitulado “Distúrbios do sono em pacientes com doenças neurológicas”.

O objetivo desta pesquisa é identificar os distúrbios do sono mais frequentes, relacioná-los com a evolução da doença e verificar a possível associação com diferentes queixas.

Caso você participe da pesquisa, no momento da sua consulta de rotina será necessário responder a questionários para avaliar a qualidade do seu sono, as suas queixas relacionadas ao sono, queixas relacionadas ao seu estado de humor, sintomas associados a distúrbios autonômicos como tontura, sudorese e palpitações. Dependendo do seu quadro você poderá necessitar realizar alguns exames. Para tanto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas no dia e horário agendado para realização do seu exame. Quando necessário cada exame complementar será feito uma única vez durante a realização do estudo.

Este estudo poderá ajudar o seu médico a identificar e tratar os distúrbios do sono associados ao seu quadro e os sintomas relacionados. Poderá ainda contribuir para melhor compreensão da evolução da sua doença o que pode beneficiar você e outros pacientes.

A pesquisadora (Ana Chrystina Crippa, médica, pos doutora pela McGill, telefone (41) 33602800 Ramal: 6583, anacrippa@ufpr.br), responsáveis por este estudo poderão ser contatados (local – endereço comercial, horário, e-mail, telefone) para esclarecer eventuais dúvidas que (o Sr., a Sra. , ou você) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos. A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o
TCLE _____

As informações associadas ao estudo serão conhecidas apenas pelos pesquisadores.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)
Local e data

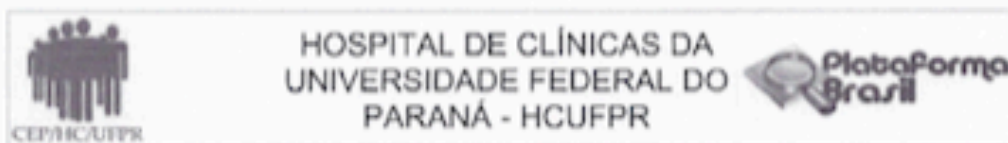
(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)
Local e data

Rubricas: Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

ANEXO 2. PARECER DO COMITÊ DE ENSINO E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISTÚRBIOS DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Pesquisador: Ana Chrystina Crippa

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45013415.0.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.198.947

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo com os pacientes que acompanham no Ambulatório de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR para identificação dos distúrbios do sono presentes nesta população.

Serão elegíveis ao estudo todos os pacientes do ambulatório de Neurologia do HC-UFPR que realizam acompanhamento por doença Neurológica Crônica.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem por objetivo identificar os distúrbios do sono associados as doenças neurológicas crônicas e/ou progressivas, mais especificamente a Ataxias, Demências,

Acidente Vascular Cerebral, Cefaléias, Doenças Neuromusculares, Parkinson, Epilepsia, Dor crônica e a Esclerose Múltipla, e suas principais consequências clínicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A autora refere que não há riscos referentes aos exame de polissonografia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e os documentos foram apresentados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE foi adequado as pendências.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.000-900

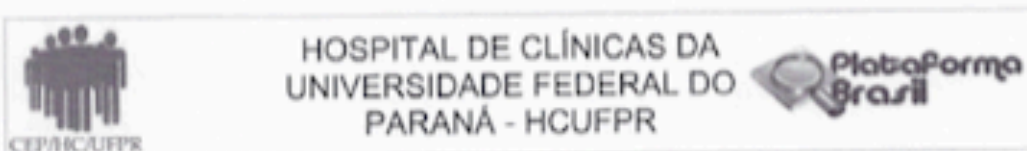
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.utpr.br



Continuação do Parecer: 1.198.947

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via 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:

Pendências atendidas adequadamente.

Projeto aprovado.

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 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, 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. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO DE PESQUISA2.docx	17/02/2015 11:49:28		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	22/03/2015 20:20:09		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_468857.pdf	22/03/2015 20:37:12		Aceito
Outros	Declaracao do orientador.pdf	10/05/2015 23:02:28		Aceito
Outros	Autorizacao do Serviço de Neurologia.pdf	10/05/2015 23:03:26		Aceito
Outros	Termo de confidencialidade.pdf	10/05/2015 23:04:31		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.198.947

Outros	Declaracão de tomar publico os resultados.pdf	10/05/2015 23:05:06		Aceito
Outros	Declaracão de uso específico do material ou dados coletados.pdf	10/05/2015 23:05:33		Aceito
Outros	Termo de compromisso para utilização de dados de arquivos.pdf	10/05/2015 23:06:11		Aceito
Outros	Declaracão de compromisso dos pesquisadores.pdf	10/05/2015 23:07:33		Aceito
Outros	Termo de responsabilidade com a pesquisa.pdf	10/05/2015 23:08:31		Aceito
Outros	QUALIFICACÃO DE TODOS OS PESQUISADORES.pdf	10/05/2015 23:09:02		Aceito
Outros	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	10/05/2015 23:09:35		Aceito
Outros	Autorizacão Serviço Eletroencefalograma.pdf	10/05/2015 23:11:43		Aceito
Outros	Ofício do Pesquisador.pdf	10/05/2015 23:11:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	11/05/2015 16:50:43		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_468857.pdf	11/05/2015 16:51:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ATUALIZADO.pdf	12/07/2015 09:44:05		Aceito
Outros	carta esclarendo as pendências do CEP.pdf	12/07/2015 09:44:48		Aceito
Outros	carta referente aos custos do projeto para o CEP.pdf	12/07/2015 09:45:01		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_468857.pdf	12/07/2015 09:47:05		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_468857.pdf	31/07/2015 12:18:48		Aceito
Outros	CEP - 05ago15 Ana Crippa.doc	06/08/2015 12:06:17		Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ATUALIZADO 12ago15-1.docx	12/08/2015 10:35:47		Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Aço da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



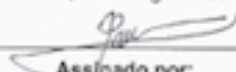
CEP/HC/UFPR

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.196.947

CURITIBA, 25 de Agosto de 2015


Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 3. ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA)

ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA)

1) MARCHA

O paciente é solicitado (1) a andar em uma distância segura paralela a uma parede e dar uma meia-volta (meia-volta para a direção oposta da marcha) e (2) andar pé-ante-pé sem apoio.

0 normal, sem dificuldades para andar, virar-se ou andar na posição pé-ante-pé (até um erro aceito).

1 Discretas dificuldades, somente visíveis quando anda 10 passos consecutivos na posição pé-ante-pé.

2 Claramente anormal. Marcha na posição pé-ante-pé impossível com 10 ou mais passos.

3 Consideravelmente cambaleante, dificuldades na meia-volta, mas ainda sem apoio.

4 Marcadamente cambaleante, necessitando de apoio intermitente da parede.

5. Gravemente cambaleante, apoio permanente de uma bengala ou apoio leve de um braço.

6 Marcha < 10m somente possível com apoio (2 bengalas especiais ou andador ou um acompanhante).

7 Marcha < 10m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante).

8 Incapaz de andar mesmo com apoio.

2) POSTURA

O paciente é solicitado a permanecer (1) na posição natural (2) com os pés juntos e em paralelo (dedões juntos) e (3) em pé-ante-pé (ambos os pés em uma linha, sem espaço entre os tornozelos e os dedos). Deve-se retirar os sapatos e os olhos permanecem abertos. Para cada condição três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.

0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé-ante-pé por > 10 segundos.

1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvio, mas não na posição de pé-ante-pé por > 10 segundos.

2 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos, mas somente com desvios.

3 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos.

4 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos na posição natural com apoio intermitente.

5 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos na posição natural com apoio constante de um braço.

6 Incapaz de permanecer em pé por > 10 segundos mesmo com apoio constante de um braço.

3) SENTAR

O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.

0 Normal, sem dificuldades de sentar > 10 segundos.

1 Discretas dificuldades, desvios leves.

2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10 segundos sem apoio.

3 Capaz de sentar > 10 segundos somente com apoio intermitente.

4 Incapaz de sentar > 10 segundos sem apoio constante.

4) DISTÚRPIO DA FALA

A fala é avaliada durante uma conversa normal.

0 Normal.

1 Sugestivo de alteração na fala.

2 Alteração na fala, mas fácil de entender.

3 Ocasionalmente palavras difíceis de entender.

4 Muitas palavras difíceis de entender.

5 Somente palavras isoladas compreensíveis.

6 Fala ininteligível / anartria.

5) TESTE DE PERSEGUIÇÃO DO DEDO

Cada lado é avaliado isoladamente. O paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente ao paciente e realiza 5 movimentos consecutivos inesperados e rápidos de apontar em um plano frontal, a mais ou menos 50% do alcance do paciente. Os movimentos deverão ter uma amplitude de 30 cm e uma frequência de 1 movimento a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índice, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.

0 Ausência de dismetria.

1 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 5cm.

2 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 15cm.

3 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo > 15cm.

4 Incapaz de realizar os 5 movimentos.

6) TESTE ÍNDEX-NARIZ

Cada lado é avaliado isoladamente. O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu índice em seu nariz para o dedo do examinador, que está a cerca de 90% do alcance do paciente. Os movimentos são realizados a uma velocidade moderada. A execução do movimento é graduada de acordo com a amplitude do tremor de ação.

0 Ausência de tremor.

1 Tremor com uma amplitude de < 2cm.

2 Tremor com uma amplitude de < 5cm.

3 Tremor com uma amplitude > 5cm.

4 Incapaz de realizar os 5 movimentos.

7) MOVIMENTOS ALTERNADOS E RÁPIDOS DAS MÃOS

Cada paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente realize 10 ciclos com alteração pronação e supinação em suas coxas o mais rápido e preciso possível. O movimento é demonstrado ao paciente a aproximadamente 10 ciclos em 7 segundos. O tempo exato para execução do movimento deverá ser obtido.

0 Normal, sem irregularidades (realiza < 10 segundos).

1 Discretamente irregular (realiza < 10 segundos).

2 Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza < 10 segundos.

3 Muito irregular, difícil de distribuir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza > 10 segundos.

4 Incapaz de completar 10 ciclos.

8) MANOBRA CALCANHAR-JOELHO

Cada lado é avaliado isoladamente. O paciente deita na cama de exame, sem conseguir visualizar suas pernas. É solicitado que levante uma perna, aponte com o calcânhar no outro joelho, deslize pela tíbia até o tornozelo e retorne a perna em repouso na cama. A tarefa é realizada 3 vezes. O movimento de deslizamento deverá ser feito em 1 segundo. Se o paciente deslizar sem o contato com a tíbia em todas as três tentativas, gradue como 4.

0 Normal

1 Discretamente anormal, contato com a tíbia mantido.

2. Claramente anormal, saída da tíbia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos.

3 Gravemente anormal, saída da tíbia 4 ou mais vezes durante 3 ciclos.

4 Incapaz de realizar a tarefa.

ANEXO 4. ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

Horário habitual de dormir:.....

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

Número de minutos.....

3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?

Horário habitual de despertar:.....

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)

Horas de sono por noite:.....

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

a. não conseguia dormir em 30 minutos

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

e) Tossia ou roncava alto

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

f) Sentia muito frio

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

g) Sentia muito calor

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

h) Tinha sonhos ruins

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

i) Tinha dor

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

j) outra razão (por favor, descreva)

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

muito bom	bom	ruim	muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- mora só
 mora acompanhado, dorme em outro quarto
 divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
 divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele (a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

ANEXO 5. ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações? Situações:	Chance de cochilar 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

0 - Nenhuma Chance de Cochilar

1 - Pequena Chance de Cochilar

2 - Moderada Chance de Cochilar

3 - Alta Chance de Cochilar

ANEXO 6. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS - CONSENSO BRASILEIRO-2013
(Adaptado do IRLSSG,2011)

Critérios diagnósticos essenciais que devem estar presentes para o diagnóstico de Síndrome de Pernas Inquietas.

(1) Necessidade ou urgência de mover as pernas, geralmente acompanhada por desconforto ou incômodo.

(2) Sintomas pioram ou estão exclusivamente presentes em repouso ou inatividade: sentado ou deitado.

3) Os sintomas aliviam total ou parcialmente com o movimento.

(4) Os sintomas percebidos durante repouso e inatividade pioram ou ocorrem exclusivamente à noite.

(5) Os sintomas acima descritos não são melhor explicados por outras doenças ou condições.

Critérios de suporte para o diagnóstico de Síndrome de Pernas Inquietas

• **História familiar positiva.**

• **Resposta positiva a agonista dopaminérgico.**

• **Curso clínico.**

• **Índice elevado de PLM na PSG. Observações •**

Observações:

Eventualmente, a necessidade e/ou urgência de mover as pernas podem estar presentes sem os sintomas associados. • Acometimento de outras áreas do corpo, como os membros superiores. • Para crianças, a descrição desses sintomas deve ser feita por suas próprias palavras. • Quando os sintomas são muito acentuados, o alívio pela atividade pode não ser percebido, mas esteve previamente presente. • Quando os sintomas são muito intensos, a piora no período noturno pode não ser observada, mas esteve anteriormente presente. • Condições que frequentemente simulam SPI têm sido confundidas com esta síndrome, particularmente em levantamentos epidemiológicos; – A SPI também pode estar presente com elas. • O critério de evolução clínica não se aplica aos casos pediátricos e nem a alguns casos de SPI provocada, como na gestação ou induzida por drogas, nos quais a frequência pode ser alta, mas limitada à duração da condição predisponente.

IRLSSG: International Restless Legs Syndrome Study Group; PLM: Movimentos Periódicos dos Membros Inferiores; PSG: Polissonografia. Adaptado de International Restless Legs Syndrome Study Group, 20131.

ANEXO 7. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

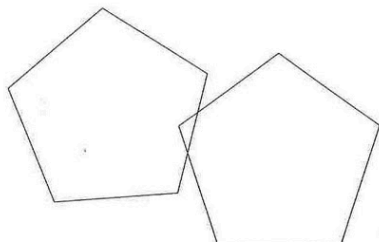
EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (____/30)



APÊNDICE 1. PROTOCOLO PARA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DA AEC 2

PROTOCOLO PARA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DA AEC 2

IDENTIFICAÇÃO:

Registro HC-UPPR:

data de nascimento:

NOME:

NOME DA MAE:

IDADE:

SEXO: FEMININO ()

MASCULINO ()

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E GENÉTICAS

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS:

DURAÇÃO DA DOENÇA:

HISTÓRIA FAMILIAR PRESENTE () SIM () NÃO

NÚMERO DE FAMILIARES AFETADOS:

NÚMERO DE REPETIÇÕES DE CAG:

ESCORE SARA:

QUADRO CLÍNICO:

ATAXIA DE MARCHA () SIM () NÃO

DISARTRIA () SIM () NÃO

DISMETRIA () SIM () NÃO

DISDIADOCOCINESIA () SIM () NÃO

QUEIXAS COGNITIVAS () SIM () NÃO

SINTOMAS EXTRAPIRAMIDAIS () SIM () NÃO

HISTORIA DE CRISES CONVULSIVAS () SIM () NÃO

ABUSO DE ALCOOL () SIM () NÃO

USO DE DROGAS ATUAL () SIM () NÃO

QUEIXAS DEPRESSIVAS () SIM () NÃO

USO DE MEDICAÇÕES () SIM () NÃO

QUAL:

HISTORIA DE TCE () SIM () NÃO

QUEIXAS GASTROINTESTINAIS () SIM () NÃO

TONTURA () () NÃO

PALPITAÇÕES () () NÃO

RELATO DE CAIMBRAS () SIM () NÃO

PARESTESIAS OU HIPOESTESIAS () SIM () NÃO

INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO SONO

HORÁRIO HABITUAL DE ADORMECER:

HORÁRIO HABITUAL DE DESPERTAR:

NÚMERO DE HORAS MÉDIA DE SONO:

APÊNDICE 2. DADOS CLÍNICOS E POLISSONOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCELEBELAR TIPO 2 (AEC2)

TABELA – DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM AEC2

Coluna1	IDADE	SEXO	ALTURA (m)	IMC Kg/m ²	CLA	PESO Kg	ANOS DE ESTUDO	IDADE NO INÍCIO DA DOENÇA (anos)
Paciente 1	47	M	1,61	32,41	Obeso	84	3	46
Paciente 2	48	M	1,64	34,58	Obeso	93	8	38
Paciente 3	45	M	1,72	34,46	Obeso	99	8	32
Paciente 4	50	F	1,6	23,44	Normal	60	15	49
Paciente 5	37	F	1,62	24,39	Normal	64	11	34
Paciente 6	30	M	1,65	38,57	Obeso	105	4	26
Paciente 7	44	M	1,7	30,1	Obeso	87	8	32
Paciente 8	59	F	1,58	26,04	Normal	65	8	42
Paciente 9	56	M	1,65	27,55	Sobrepeso	75	2	40
Paciente 10	32	F	1,51	29,8	Sobrepeso	68	7	32
Paciente 11	62	M	1,72	25,35	Normal	75	4	45
Paciente 12	66	F	1,65	22,77	Normal	62	11	52
Paciente 13	41	M	1,72	28,06	Sobrepeso	83	11	38
Paciente 14	44	M	1,72	21,97	Normal	65	11	30
Paciente 15	24	F	1,72	16,9	Abaixo	50	7	17
Paciente 16	51	F	1,6	27,34	Sobrepeso	70	4	49
Paciente 17	54	M	1,68	39,68	Obeso	112	8	33

IMC= índice de massa corporal; M= masculino; F= feminino

TABELA – DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM AEC2

Coluna1	ANOS DE DOENÇA A	HISTÓRIA FAMILIAR	CAG	SAR A	ATAXIA	DISARTRIA	DISMETRIA	DISDIADO
Paciente 1	1	SIM	16/48	14	Não	Não	Não	Não
Paciente 2	10	SIM	20/46	13	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 3	13	SIM	22/40	17,5	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 4	0,5	SIM	21/38	7	Sim	Sim	Não	Não
Paciente 5	3	SIM	22/52	4,5	Sim	Não	Não	Não
Paciente 6	4	SIM	20/39	9	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 7	12	SIM	20/37	18	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 8	17	SIM	22/37	26	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 9	16	SIM	20/48	7,5	Sim	Sim	Não	Não
Paciente 10	0,5	SIM	23/56	2	Sim	Não	Não	Não
Paciente 11	17	SIM	23/54	11,5	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 12	14	SIM	22/56	16,5	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 13	3	SIM	23/52	12	Sim	Sim	Sim	Não
Paciente 14	14	SIM	22/58	13	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 15	7	NI	21/47	26	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 16	2	SIM	20/36	4	Não	Sim	Não	Sim
Paciente 17	21	SIM	22/48	18	Sim	Sim	Sim	Sim

CAG= número de repetições do trinucleotídeo CAG; NI= não informou; DISDIADO= disdiadococinesia

TABELA – DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM AEC2

Coluna1	Coluna2	Coluna3	Coluna4	Coluna5	Coluna6	Coluna7
	TREMOR	ALT MOE	NISTAGMO	SINAIS PIRAMIDAIIS	ALT SENS	QX COGN
Paciente 1	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Paciente 2	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 4	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paciente 5	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paciente 6	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paciente 7	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 8	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 9	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paciente 10	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paciente 11	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 12	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 13	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 14	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 15	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 16	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Paciente 17	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não

ALT MOE=alterações da motilidade ocular extrínseca; ALT SENS= alterações de sensibilidade; QX COG= queixas cognitivas

TABELA - DADOS POLISSONOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM AEC2

Coluna1	Coluna2	Coluna3	Coluna4	Coluna5	Coluna6	Coluna7	Coluna8
	LATÊNCI A N1 (minutos)	LATÊNCI A N2 (minutos)	LATÊNCI A N3 (minutos)	LATÊNCI A REM (minutos)	TEMPO TOTAL DE REGISTR O (minutos)	TEMPO TOTAL DE SONO (minutos)	% N1
Paciente 1	10	11	16,5	63,5	435	359,5	3,1
Paciente 2	63,5	64	142	54	450,5	315	1,9
Paciente 3	32,5	33	39,5	77,5	452	316	2,3
Paciente 4	31,5	32	39	130,5	440,5	337	0,4
Paciente 5	56	57	58	137	495	409,5	0,7
Paciente 6	29,5	30	53,5	214,5	431	322	0,3
Paciente 7	9	9,5	58,5	141,5	469	373,5	0,8
Paciente 8	183,5	184	191	268	470,5	279,5	0,2
Paciente 9	17	17,5	31,5	56	462	364,5	2,7
Paciente 10	1	1,5	14,5	78,6	452,5	335	10,3
Paciente 11	8,5	25	38	68	530	392,5	3
Paciente 12	40,5	41,5	51,5	386,5	489	419	2
Paciente 13	13	14	27,5	175	479,5	422,5	1,7
Paciente 14	68,5	68,5	167	95	426,5	174,5	1,8
Paciente 15	33	33,5	139,5	208,5	520	373	2,4
Paciente 16	32,5	42	77,5	83,5	401,5	337	3,5
Paciente 17	127	145	150,5	270,5	430	175	4

TABELA - DADOS POLISSONOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM AEC2

Coluna1	Coluna2	Coluna3	Coluna4	Coluna5	Coluna6	Coluna7
	% N2	% N3	% REM	% VIGÍLIA	TEMPO N1 (minutos)	TEMPO N2 (minutos)
Paciente 1	31,3	28,7	22,5	15,5	13	131,5
Paciente 2	40,6	22,5	20	15	7	150,5
Paciente 3	26,6	33,8	21,4	16	8,5	100
Paciente 4	45,2	32,1	9	13,4	1,5	176
Paciente 5	33,3	35,2	24,9	25,5	3	145
Paciente 6	46,4	36,6	6	10,8	1	167,5
Paciente 7	37	28,6	15,2	18,5	3,5	169,5
Paciente 8	42,8	49,2	5,4	2,4	0,5	122,5
Paciente 9	41,8	23,5	15,1	16,9	12	183,5
Paciente 10	42,3	17,8	6,2	23,4	45	185
Paciente 11	30,1	18,2	27,7	20,9	15	149,5
Paciente 12	59,6	26,2	8,9	3,3	8,5	258,5
Paciente 13	50,3	29,7	8,9	9,4	8	234,45
Paciente 14	24,8	41,9	1,8	29,6	4,5	61,5
Paciente 15	51,4	23,7	1,3	21,2	11,5	243,5
Paciente 16	48,2	24,9	14,6	8,7	13	178
Paciente 17	33,8	14,9	5,1	42,2	12	102,5

TABELA - DADOS POLISSONOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM AEC2

Coluna1	Coluna2	Coluna3	Coluna4	Coluna5	Coluna6	Coluna7
	TEMPO N3 (minutos)	TEMPO REM (minutos)	TEMPO VIGILIA (minutos)	SATURAÇÃO MÍNIMA DA OXI- HEMOGLOBINA	EFICIÊNCIA DO SONO (%)	QUANTIDADE DESPERTARES
Paciente 1	120,5	94,5	61	80	82,64	3
Paciente 2	83,5	74	55,5	83	69,92	11
Paciente 3	127	80,5	60	87	69,91	9
Paciente 4	125	35	52	87	76,5	9
Paciente 5	153	108,5	25,5	96	82,72	5
Paciente 6	132	21,5	39	88	74,7	7
Paciente 7	131	69,5	85	77	79,63	11
Paciente 8	141	15,5	7	74	59,4	1
Paciente 9	103	66	74	61	78,89	12
Paciente 10	78	27	102,5	92	76,57	8
Paciente 11	90,5	137,5	104	89	74,05	8
Paciente 12	113,5	38,5	14,5	88	85,68	4
Paciente 13	138,5	41,5	44	92	88,11	5
Paciente 14	104	4,5	73,5	91	40,91	4
Paciente 15	112	6	100,5	94	71,7	13
Paciente 16	92	54	32	94	91,33	7
Paciente 17	45	15,5	128	76	57,76	11

TABELA - DADOS POLISSONOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM AEC2

Coluna1	Coluna2	Coluna3	Coluna4	Coluna5	Coluna6	Coluna7
	NÚMERO DE DESPERTARE S	SARA	ÍNDICE DE APNEIA- HIPOPNEI A	MOVIMENT O PERIÓDICO DE MEMBROS	DCSREM	ÍNDICE DE DESPERTARE S BREVES
Paciente 1	3	14	11,32	Não	Não	8,2
Paciente 2	11	13	38,67	Não	Não	21,3
Paciente 3	9	17,5	22,59	Não	Não	14,4
Paciente 4	9	7	6,76	Não	Não	14,6
Paciente 5	5	4,5	0,29	Não	Não	10,5
Paciente 6	7	9	5,96	Não	Não	12,9
Paciente 7	11	18	13,7	Não	Não	21,53
Paciente 8	1	26	38	Não	Não	19,7
Paciente 9	12	7,5	7,41	Não	Não	8,2
Paciente 10	8	1	6,09	Não	Não	19
Paciente 11	8	11,5	13,45	Não	Não	7,9
Paciente 12	4	16,5	2,72	Não	Não	13
Paciente 13	5	12	2,13	Não	Não	7,8
Paciente 14	4	13	29,23	Não	Não	13,4
Paciente 15	13	26	20,43	Não	Não	11,4
Paciente 16	7	4	5,16	Não	Não	10,5
Paciente 17	11	18	36	Não	Não	45,6

SARA= escala para avaliação e graduação de ataxia;

DCSREM= distúrbio comportamental do sono REM