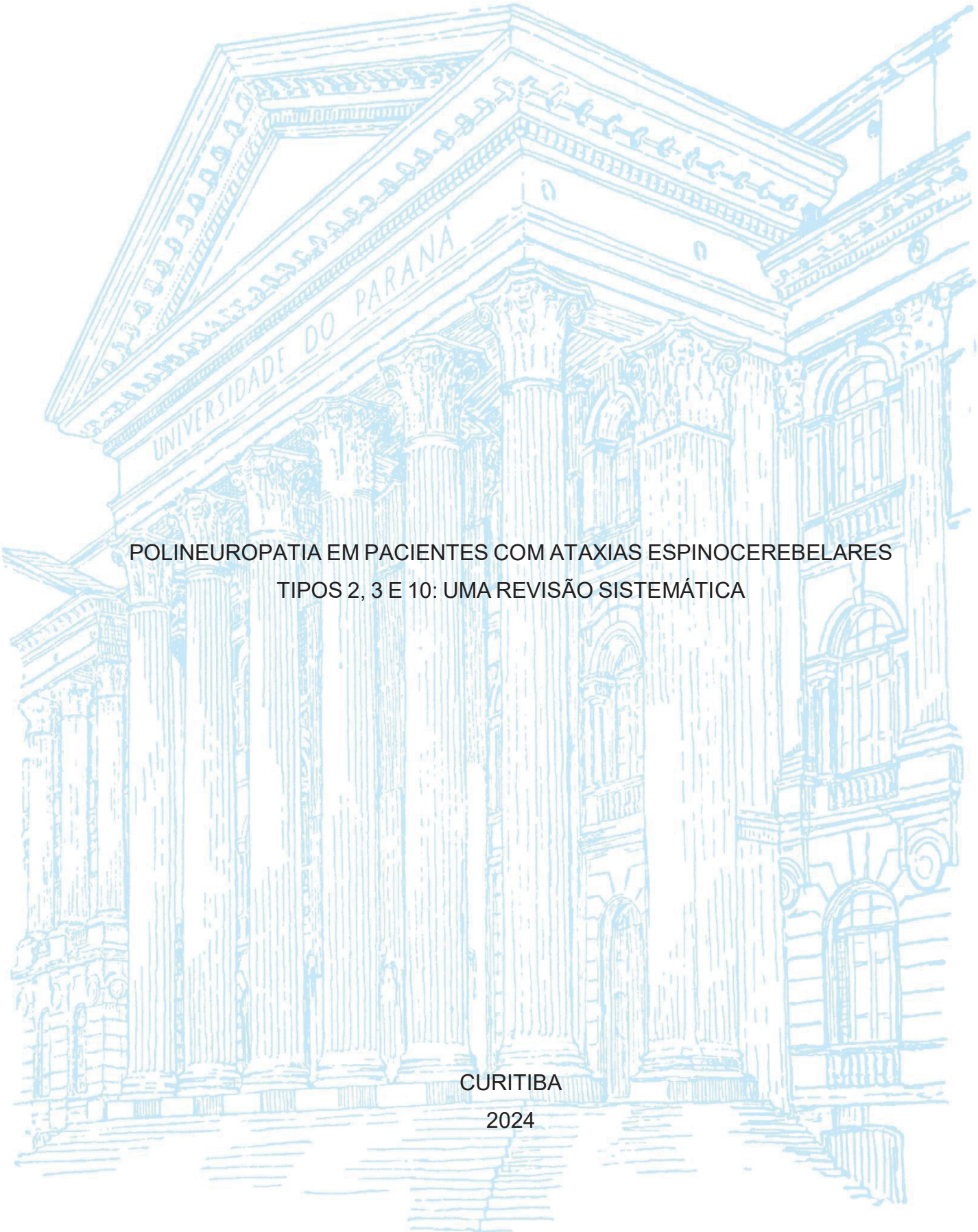
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDRÉ EDUARDO DE ALMEIDA FRANZOI



POLINEUROPATIA EM PACIENTES COM ATAXIAS ESPINOCEREBELARES TIPOS 2, 3 E 10: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2024

ANDRÉ EDUARDO DE ALMEIDA FRANZOI

POLINEUROPATIA EM PACIENTES COM ATAXIAS ESPINOCEREBELARES TIPOS 2, 3 E 10: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Co-orientador: Prof. Dr. Otto Jesus Hernandez Fustes

CURITIBA

2024

F837 Franzoi, André Eduardo de Almeida
Polineuropatia em pacientes com ataxias espinocerebelares tipos 2, 3 e 10: uma revisão sistemática [recurso eletrônico] / André Eduardo de Almeida Franzoi. – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive
Coorientador: Prof. Dr. Otto Jesus Hernandez Fustes

1. Polineuropatias. 2. Doenças genéticas inatas. 3. Ataxias espinocerebelares I.Teive, Hélio Afonso Ghizoni. II. Fustes, Otto Jesus Hernandez. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE. BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA JORDÃO CRB 9/991

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **ANDRÉ EDUARDO DE ALMEIDA FRANZOI** intitulada: ***Polineuropatia em Pacientes com Ataxias Espinocerebelares Tipos 2, 3 e 10: Uma Revisão Sistemática***, sob orientação do Prof. Dr. HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 19 de Julho de 2024.

Assinatura Eletrônica
25/07/2024 11:57:14.0
HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
25/07/2024 22:13:28.0
GUSTAVO LEITE FRANKLIN
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
31/08/2024 20:27:49.0
FERNANDO SPINA TENSINI
Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 383660
Para autenticar este documento/assinatura, acesse https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp e insira o codigo 383660

DEDICATÓRIA

Dedico todo esforço e trabalho, não apenas desta dissertação de mestrado, mas também de toda minha carreira como médico à minha família, a qual sempre me apoiou, sem medir esforços, para que eu pudesse me esforçar e alcançar cada uma de todas essas conquistas. Agradeço ainda aos meus dois orientadores e aos professores das disciplinas cursadas no mestrado. Por fim, também agradeço a toda equipe de secretaria do programa de pós-graduação da UFPR pela educação, respeito e atenção que disponibilizaram a mim em todo esse período, até a conclusão desta dissertação.

EPÍGRAFE

Em nosso meio acadêmico banhado de ego, prepotência e arrogância, faço aqui uma citação ao grande escritor Rubem Alves:

> O mundo está cheio de Narcisos. Vocês devem conhecer aquelas pessoas que, quando a gente conta uma coisa, não demonstram o menor interesse e vão logo dizendo: “Mas isso não é nada...” E com essas palavras jogam no lixo o que a gente falou e passam a falar sobre a única coisa que realmente importa: elas mesmas.
>
> Rubem Alves em ‘’A arrogância’’

Que possamos ser líderes e professores com titulações para agregar aos colegas e alunos, não apenas depreciando o trabalho alheio, mas também somando conhecimento, críticas construtivas e melhorias, e acima de tudo, com respeito (jamais com sarcasmo, arrogância ou ironia).

RESUMO

As ataxias espinocerebelares (SCA) são um grupo de atualmente 50 doenças hereditárias autossômicas dominantes de baixa prevalência. Essas doenças são neurodegenerativas e apresentam fenótipos diferentes com velocidade de progressão distinta entre seus tipos, além de manifestações clínicas com gravidades diferentes. Os tipos de SCA historicamente mais estudados no Brasil são, em ordem decrescente: 3, 2 e 10. Com o passar dos anos, coortes de pacientes com SCA em diferentes localidades no mundo foram descritas com diferentes tipos de comorbidades. A polineuropatia é relatada com alto potencial de sintomas desagradáveis experimentados pelos doentes, todavia, não há na literatura médica uma revisão que sumarize os achados dos estudos que avaliam polineuropatia nesses grupos de pacientes. Esse estudo tem como objetivo revisar sistematicamente os achados na literatura médica em diferentes bases de dados, a fim de descrever em seus resultados as principais características de polineuropatia, quando presente, nos pacientes com SCA 2, 3 e 10.

Palavras-chaves: doenças hereditárias, polineuropatia, neuropatia periférica, ataxia.

ABSTRACT

Spinocerebellar ataxias (SCA) are autosomal dominant hereditary diseases with low prevalence and with 50 types described. These diseases are neurodegenerative and present different phenotypes with different progression speeds between their types, in addition to clinical manifestations with different severity. The types of SCA historically most studied in Brazil are in descending order: 3, 2 and 10. Over the years, cohorts of patients with SCA in different locations around the world were followed and progressively described different comorbidities between the types of SCA. Among them, polyneuropathy began to be described with a high potential for unpleasant symptoms experienced by patients. However, there is no review in the medical literature that summarizes the findings of studies that evaluate polyneuropathy in these groups of patients. This study aims to systematically review the findings in the medical literature in different databases, in order to describe in its results the main characteristics of polyneuropathy, when present, in patients with SCA 2, 3 and 10.

Key words: hereditary diseases, polyneuropathy, peripheral neuropathy, ataxia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Resultado das buscas pelo protocolo PRISMA.....24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Amostra inicial.....29
Tabela 2 - Caracterização dos estudos.....34
Tabela 3 - Resultados de estudos de condução nervosa.....37
Tabela 4 - Resultados de eletromiografia.....44
Tabela 5 - Achados de repetições de CAG e neuropatia.....43

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AEC	Ataxia espinocerebelar
BVS	Biblioteca virtual em saúde
CAG	Citosina-adenosina-guanina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
ENMG	Eletroneuromiografia
GRADE	*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*
m	Média
M	Mediana
MSL	Movimentos oculares sacádicos lentos
NFF	Neuropatia de fibras finas
NOS	*Newcastle-Ottawa Scale*
PCR	*Polymerase chain reaction*
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
R	*Range* (abrangência do mínimo ao máximo)
SARA	*Scale for the assessment and rating of ataxia*

LISTA DE SÍMBOLOS

* Sem dados disponíveis ou sumarização não possível com dados disponíveis

A Na Tabela 3, o autor descreve as alterações na frequência (%) das alterações de amplitude no estudo da condução nervosa em pacientes com AEC2, suas médias e subgrupos por duração da doença. Este estudo não foi incluído no cálculo do resumo desta tabela devido à descrição numérica diferente de outras publicações

[ ] Descrição entre homens e mulheres nas tabelas (para estudos que descreviam essa informação)

> Maior que

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 JUSTIFICATIVA 20

3 PROBLEMA DE PESQUISA 21

4 OBJETIVOS 22

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO OU GERAL 22

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 22

5 MATERIAL E MÉTODOS 23

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA 23

5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 23

5.3 PROCEDIMENTOS DE PESQUISA 24

5.4 ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS 24

5.5 RISCO DE VIÉS 25

6 RESULTADOS 27

7 DISCUSSÃO 45

8 CONCLUSÃO 52

REFERÊNCIAS 53

1 INTRODUÇÃO

O termo ataxia significa “ausência de ordem”, refletindo uma síndrome de incoordenação, secundária a lesões em diversos sítios do sistema nervoso, particularmente o cerebelo. A síndrome de ataxia cerebelar compõe-se de manifestações clínicas heterogêneas, conforme o sítio cerebelar acometido, (MARSDEN, 2018; TEIVE; ASHIZAWA 2015; KLOCKGETHER *et al*., 2019; KUO, 2019; MANTO *et al.,* 2019; ALBIN, 2003), destacando-se:

- Vermis cerebelar: Ataxia da marcha, astasia/distasia, titubeação, movimentos sacádicos lentos (MSL), nistagmo e disartria.

- Hemisférios cerebelares: Ataxia apendicular ipsilateral, com tremor, dismetria e disdiadococinesia.

- Lóbulo floculonodular: Ataxia da marcha, astasia/distasia, decomposição de movimentos oculares, supressão e outras anormalidades do reflexo vestíbulo-ocular.

Ademais, há evidências crescentes de sintomas cognitivo-comportamentais desencadeados por anormalidades hemisféricas cerebelares. A chamada síndrome cerebelar cognitivo-afetiva inclui sinais e sintomas como disfunção executiva (redução de fluência verbal e memória de trabalho), dificuldade na determinação de aspectos visuoespaciais, e alterações linguísticas como disprosódia e agramatismo (MARSDEN, 2018; SCHMAHMANN *et al.,* 2019).

Dentre as possíveis etiologias para as ataxias cerebelares, destacam-se as de caráter heredodegenerativo, podendo apresentar os mais variados padrões de herança genética (autossômica dominante, autossômica recessiva, mitocondrial, ligada ao X, e esporádicas). As ataxias de padrão dominante, também chamadas genericamente ataxias espinocerebelares (AEC), representam o subgrupo mais comum, tratando-se de doenças altamente heterogêneas, mesmo entre pacientes com o mesmo genótipo. Foram cognominadas pela sigla SCA (do inglês ‘’*spinocerebellar ataxia’’*), sendo ordenadas de acordo com a ordem cronológica em que historicamente foram descritas, já tendo sido reportadas 50 variantes (KLOCKGETHER *et al.*, 2019; TEIVE; ASHIZAWA 2015; SOONG; MORRISON, 2018; ALBIN, 2003).

As AECs mais prevalentes estão relacionadas a expansões de repetição instáveis nos segmentos codificantes (AEC tipos 1, 2, 3, 6, 7, 17, e atrofia denteado-

rubro-palido-luisiana), ou não codificantes (tipos 8, 10, 12, 31 e 36). O diagnóstico das formas relacionadas a expansão de repetição é determinado pelo estudo do DNA, por técnica de PCR (do inglês *"polymerase chain reaction"*), mediante sequenciamento gene a gene, ou mais comumente por meio de painéis gênicos pré-definidos. Nos casos não identificados, que habitualmente correspondem a aproximadamente 30% dos casos, o uso de técnicas de sequenciamento do exoma e genoma contribui para aprimorar a investigação diagnóstica (TEIVE, 2015; KLOCKGETHER *et al.,* 2019; NOVIS *et al*., 2012).

A AEC2 é causada por expansões de repetições de trinucleotídeos citosina-adenosina-guanina (CAG) na região codificante do gene ataxina-2, localizado no cromossomo 12q23-24.1 (GISPERT *et al*., 1993). As repetições consideradas normais em CAG nessa região se estendem usualmente por 14 a 31 repetições. Nos pacientes afetados por AEC2, essas expansões podem atingir até 200 ou mais repetições (PULST *et al.,* 1996). O comprimento anormal dessas repetições de CAG se correlaciona inversamente com a idade de início dos sintomas na AEC2, e quanto mais longas as repetições (CANCEL *et al.,* 1997), a tendência é de mais rápida progressão da doença (OROZCO *et al*., 1989). O fenótipo clínico dos pacientes com AEC2 é amplo. Sasaki e colaboradores (SASAKI *et al*., 1998) correlacionaram o número de repetições de expansões de CAG nos pacientes com AEC2 e os principais fenótipos apresentados, sendo eles: ataxia, tremor axial, tremor cerebelar, movimento sacádicos lentos, hiporreflexia, neuropatia periférica, síndrome demencial, coreia e MSL.

A ataxia genética mais comum no mundo, a AEC3 ou doença de Machado-Joseph, é também a ataxia genética mais comum no Brasil, representando de 69% a 92% das AEC. A primeira descrição da AEC3 remonta a 1972, em Massachusetts (Estados Unidos da América), em uma família descendente do imigrante açoriano William Machado. Em nosso meio, as primeiras famílias diagnosticadas, em Itajaí (Santa Catarina), compartilhavam a ascendência açoriana. Uma ampla gama de manifestações clínicas podem estar presentes, como ataxia cerebelar, sinais piramidais, neuropatia periférica com amiotrofia, anormalidades oculomotoras, "bulging eyes", bradicinesia, rigidez, distonia e distúrbios do sono (MENDONÇA *et al.,* 2018; SCOTT *et al.*, 2020; MEIRA *et al.*, 2020; MORO *et al.*, 2019; TEIVE *et al.*, 2019; TEIVE *et al.,* 2016; PEDROSO *et al*., 2012).

A segunda ataxia mais comum no Brasil, AEC10, foi relatada pela primeira vez em 1998, em quatro gerações de uma família de ascendência mexicana-americana, apresentando predominantemente fenótipo de Ataxia cerebelar pura. Estudos posteriores identificaram coexistência dos achados cerebelares com Epilepsia e Neuropatia periférica. Subsequentemente, foram identificadas as famílias brasileiras com AEC10, em particular nas terras do Sul do país, como Paraná e Santa Catarina. Concluiu-se que houve participação de ascendência belga-ameríndia nessa região, com rara ocorrência de epilepsia e neuropatia, em comparação com a variante mexicana (TEIVE *et al.,* 2015; TEIVE *et al.,* 2011; TEIVE *et al.,* 2019).

Considerando a existência frequente de neuropatia, mielopatia, epilepsia e alterações oculomotoras entre as AEC, naturalmente surgiram diversos estudos empregando métodos eletrofisiológicos, a fim de melhor caracterizar tais manifestações (LIANG *et al*, 2015; LIG *et al.*, 2018).

O termo "neuropatia de fibras pequenas" ou "neuropatia de fibras finas" (NFF) foi empregado pela primeira vez por Stewart e colaboradores (STEWART *et al*., 1992). Do ponto de vista clínico, a NFF é definida como uma síndrome que engloba manifestações sensoriais, ou combinadas sensoriais, e até autonômicas, em meio a um exame neurológico praticamente normal (exceto pela presença de alterações térmico-dolorosas e parestesias, na maioria das vezes distais), e mais raramente alterações exclusivas do envolvimento de pequenas fibras autonômicas (por exemplo, hipotensão ortostática) (STEWART *et al*., 1992).

As fibras finas do sistema nervoso periférico recebem essa denominação por serem pouco mielinizadas ou amielínicas (maioria). Tais fibras são responsáveis pela condução de estímulos como temperatura, sensação dolorosa, prurido, cócegas, toque grosseiro ou protopático, e até sensações sexuais, após estímulo na pele. Todas essas sensações carreadas do sistema nervoso periférico ao sistema nervoso central são enviadas aferentemente por uma velocidade de condução menor, justamente por apresentarem uma composição diferente das chamadas ‘’fibras grossas’’ da via “cordão posterior-lemnisco medial’’ (BERTHOLD *et al*., 2005).

As diferentes velocidades de condução de sinal nesses axônios e sua nomenclatura em ‘’fibras grossas’’ ou ‘’fibras finas’’ se dá por sua mielinização. É possível classificarmos os axônios que compõem as fibras do sistema nervoso periférico quanto aos graus de mielinização, sendo altamente, moderadamente e

finamente mielinizados (fibras Aδ), ou até completamente desprovidos de um envoltório de mielina, as chamadas fibras amielínicas ou tipo C (BERTHOLD *et al.*, 2005). As fibras amielínicas podem carrear sinais autonômicos (sinais viscerais eferentes) ou sensoriais (BERTHOLD *et al.,* 2005).

Quanto ao diagnóstico, os estudos mais comuns de condução nervosa e eletroneuromiografia (ENMG) são ineficazes para estabelecer o diagnóstico de NFF, pois não conseguem avaliar esses tipos de fibras nervosas (GONDIM *et al*., 2018). Nesses casos, destacam-se exames como: teste termorregulador de calor; teste de quantificação sensitiva e potencial evocado nociceptivo; teste quantitativo de reflexo axonal sudomotor; a avaliação de respostas simpáticas da pele; teste de enrugamento cutâneo; e a avaliação de variabilidade da frequência cardíaca ou intervalo R-R durante respiração profunda (GONDIM *et al*., 2018).

Por outro lado, as fibras grossas, altamente mielinizadas, são responsáveis pela sensação de vibração, propriocepção e aferência de reflexos miotáticos. Dessa forma, seu acometimento pode desencadear hiporreflexia e ataxia sensorial. Estas fibras também representam grande parte dos axônios motores, sendo um sinal de neuropatia a atrofia e fadiga muscular distal (ENGLAND; ASBURY, 2004). Portanto, uma maneira de avaliarmos é através de teste de propriocepção, tais como presença de ataxia quando com os olhos fechados ou localização de membros, além da mensuração da força e reflexos distais (KANJI *et al*., 2010).

Por definição, a polineuropatia tende a ser distal e simétrica, acometendo vários nervos simultaneamente de forma contígua em cada membro. Ela pode se manifestar com clínica de acometimento de fibras finas e/ou fibras grossas, sendo, na maioria das vezes, desencadeada por doenças de acometimento sistêmico, como a diabetes mellitus. Os sintomas iniciais, em geral, são representados por manifestações sensitivas, tais como dormência, parestesia e dor de difícil controle (fibras finas), sendo que, conforme a progressão da doença, há uma ascensão do acometimento das fibras, podendo evoluir para instabilidade da marcha devido à perda sensorial proprioceptiva e fraqueza dos músculos extensores das pernas (fibras grossas). Em estágios graves de polineuropatia, os pacientes podem necessitar de apoio constante para deambular, levando a um declínio na qualidade de vida e, em alguns casos, torna-se incapacitado (ENGLAND; ASBURY, 2004).

A prevalência de polineuropatia em estudos varia muito numericamente: de 0,8 a 32,5 por 1.000 (0,1–3,3%) pessoas em todas as idades (CRUZ *et al*., 1985; OSUNTOKUN *et al.,* 1987; CRUZ *et al.*, 1989; BHARUCHA *et al.,* 1991; Al RAJEH *et al.,* 1993; KANDIL *et al*., 2012). Quando apenas idosos são estudados, a prevalência varia de 18,8 a 200 por 1.000 pessoas (1,9–20%) (DEWHURT *et al*., 2013).

Estudos que relatam uma baixa prevalência de polineuropatia (0,8–2,5 por 1.000) são originários de países da África e do Oriente Médio, como Nigéria (OSUNTOKUN *et al*.,1987) e Arábia Saudita (Al RAJEH *et al.,* 1993). Nesses estudos, apenas 4 a 11% da população tem mais de 50 anos. Em contraste, em países europeus como a Espanha (CRUZ *et al,* 1989), onde a polineuropatia afeta 7,3 por 1000 pessoas, e na Albânia (KRUJA *et al*., 2012), onde a polineuropatia é relatada em 32,5 por 1000 pessoas, cerca de 30% dos pacientes estudados tem mais de 50 anos de idade.

A história e os achados clínicos fornecem os dados mais importantes para a classificação das polineuropatias (familiar ou esporádica, curso agudo ou crônico, presença de doenças concomitantes etc.). O exame eletrofisiológico de eletroneuromiografia (ENMG) é necessário para determinar o padrão de distribuição e o tipo de lesão (axonal versus desmielinizante), a fim de detectar padrões específicos de danos (por exemplo, bloqueios de condução) e avaliar o grau resultante de dano muscular ou denervação. Esse exame pode ser dividido em duas grandes partes: estudo de condução nervosa e eletromiografia (BURNS; MAUERMANN, 2011).

O teste de condução nervosa via ENMG é a medida mais objetiva, sensível e confiável da função nervosa periférica de fibras grossas, e tem sido usado em grandes estudos para avaliar ferramentas de triagem para neuropatia periférica (PERKINS; BRIL, 2003; DYCK *et al*., 1991). Essa avaliação é o padrão de referência recomendado por vários painéis de consenso para o diagnóstico da neuropatia periférica diabética. O uso do teste de condução nervosa como padrão de referência também seleciona pacientes com NFF, que geralmente apresentam resultados de teste normais (PERKINBS; BRIL, 2003; DYCK *et al*., 1991; KANJI *et al*., 2010).

A polineuropatia pode representar um grande desafio de diagnóstico, assim como impactar a qualidade de vida dos pacientes com AEC. A identificação da real frequência de polineuropatia é ainda incerta nas AEC tipos 2, 3 e 10. Até o momento,

nenhuma revisão descreveu os achados de estudos anteriores, avaliando polineuropatia em pacientes com tais AEC. Para suprir essa lacuna de conhecimento, e descrever a real qualidade de evidência disponível na literatura sobre esse tema, o presente estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura médica, e descrever as principais características da polineuropatia nesses pacientes.

2 JUSTIFICATIVA

Em nossa revisão preliminar, não foram encontradas revisões sobre o tema proposto, e muito menos estudos avaliando NFF nos três grupos de AEC supracitados. A despeito de existirem pesquisas demonstrando as alterações relativas a AEC2 e AEC3 (dentro da avaliação de fibras grossas apenas), não existem evidências quanto ao perfil eletrofisiológico da AEC10, tampouco estudos comparativos entre os três grupos.

Esses três grupos foram os selecionados para a presente pesquisa por serem os mais prevalentes no Brasil. Tais estudos podem contribuir para a melhor delimitação de lesões a nível de sistema nervoso periférico nas AEC, com possíveis repercussões sobre alternativas terapêuticas para esses pacientes.

Por fim, ainda não foi publicada revisão de literatura sumarizando dados sobre polineuropatia e neuropatia periférica nesses três grupos de AEC.

3 PROBLEMA DE PESQUISA

Existe polineuropatia nos pacientes portadores de AEC tipos 2, 3 e 10 no Brasil e no mundo?

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO OU GERAL

Descrever se há polineuropatia nos pacientes portadores de AEC tipos 2, 3 e 10 no Brasil e no mundo, a partir dos dados presentes na literatura.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 - Descrever os padrões eletrofisiológicos nos pacientes portadores de AEC2, AEC3 e/ou AEC10.

4.2.2 - Descrever se há associação entre a gravidade da ataxia - aferida pela escala "*Scale for the assessment and rating of ataxia"* (SARA) - com os achados eletrofisiológicos.

4.2.3 - Descrever se há associação entre o número de repetições de trinucleotídeos CAG e polineuropatia nos pacientes com AEC2, 3 e 10.

4.2.4 - Verificar se há descrição de NFF (comprimento dependente ou não comprimento dependente) nos pacientes portadores de AEC2, AEC3 e/ou AEC10.

5 MATERIAL E MÉTODOS

O delineamento metodológico desta pesquisa caracteriza-se por ser uma revisão do tipo sistemática e sem meta-análise.

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por estudos com pacientes com diagnóstico clínico de ataxia cerebelar hereditária do tipo AEC, de ambos os gêneros. Não foram incluídos estudos em animais (pré-clínicos).

Foram considerados para inclusão:

- Estudos com pacientes com diagnóstico genético confirmado de AEC2, AEC3 e AEC10, em familiar de primeiro grau, apresentando fenótipo compatível e ausência de outra explicação plausível para as manifestações clínicas.
- Estudos com pacientes com diagnóstico genético confirmado de AEC2, AEC3 e AEC10 que tenham realizado estudo de ENMG.

Foram considerados para exclusão:

- Estudos com pacientes portadores de outros tipos de ataxias hereditárias (recessivas e mitocondriais, por exemplo).
- Estudos com pacientes que não realizaram ENMG.
- Estudos com pacientes portadores de artefato elétrico passível de mau funcionamento após estimulação elétrica na ENMG.

5.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo não acessou dados de prontuários eletrônicos de pacientes, e nem realizou experimento nos mesmos. Sendo apenas uma revisão sistemática da literatura médica, não houve necessidade de avaliação da nossa pesquisa em comitês de ética.

5.3 PROCEDIMENTOS DE PESQUISA

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações da declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE *et al*., 2020). Não havia protocolo anterior reportado, e o protocolo de revisão do nosso estudo foi registrado na plataforma PROSPERO, com código CRD42024506772.

Quanto à estratégia de busca, os autores André Eduardo de Almeida Franzoi e Otto Jesus Hernandez Fustes examinaram sistematicamente MEDLINE/PUBMED, LILACs/Scielo, EBSCO e EMBASE até o dia 13 de setembro de 2023, com as seguintes palavras-chave e operadores booleanos: 'Spinocerebellar ataxia type 2' OR 'SCA2' OR 'Spinocerebellar ataxia type 3' OR 'SCA3' OR 'Spinocerebellar ataxia type 10' OR 'SCA10' AND 'Neuropathy' OR 'Peripheral Nerve Disease' OR 'Polyneuropathy' AND 'Electromyography'. Todos os termos seguiram a busca pela descrição de termos em ciências da saúde (DeCS/MeSH), da biblioteca virtual em saúde (BVS), com termos originais em inglês.

Na plataforma LILACs/Scielo, os termos devem ser preenchidos a partir dos campos da própria plataforma, e então ficam entre parênteses. Já na plataforma EMBASE, os termos precisam ser inseridos em aspas simples (não aspas duplas). Nas demais, os termos podem ser inseridos com aspas duplas ou simples.

Nenhum filtro de ano foi aplicado na pesquisa, ou seja, nenhum limite de data de início de publicações foi inserido nas buscas como possível critério de exclusão de artigos. A estratégia de busca foi então seguida pela inclusão de artigos elegíveis a partir da análise com seleção por pares pela plataforma RAYYAN (OUZZANI *et al*., 2016).

5.4 ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Os critérios de elegibilidade abrangeram estudos que: (I) fossem publicados em inglês, português ou espanhol; (II) teve associação direta com AEC tipos 2, 3 e/ou 10; (III) avaliou polineuropatia em pacientes com AEC tipos 2, 3 e/ou 10; (IV) foram séries de casos, estudos de caso-controle, coorte e/ou ensaios clínicos prospectivos.

O presente trabalho não incluiu estudos que: (I) não foram indexados nas plataformas rastreadas; (II) apresentou outro desenho de estudo, como revisões, resumos em congressos ou relatos de casos; (III) não avaliou polineuropatia em pacientes com ataxia espinocerebelar.

Artigos encontrados em mais de uma plataforma foram contabilizados apenas uma vez. A plataforma RAYYAN detecta os artigos possivelmente duplicados de forma sistemática e fornece uma porcentagem de semelhança entre os textos. A partir disso, os autores conferem se o texto é realmente duplicado, e se sim, excluem o artigo em questão.

5.5 RISCO DE VIÉS

Os pesquisadores se cadastraram na plataforma RAYYAN (OUZZANI *et al.,2016*), e após aplicação da estratégia de busca, analisaram cada título e resumo disponível para selecionar ‘’SIM’’ ou ‘’NÃO’’ para a inclusão do artigo em questão.

Portanto, dois revisores independentes conduziram a pesquisa da literatura primária, usando os termos de pesquisa descritos na estratégia de busca do tópico ‘’6.3’’. Inicialmente, a etapa 1 de seleção consiste em: 1) avaliar os possíveis artigos duplicados apontados na plataforma RAYYAN, e identificar quais deles, de fato, são repetidos; 2) autores A e G avaliarem os títulos e resumos que foram triados com base nos critérios de elegibilidade.

Os artigos que foram incluídos passam então para a etapa 2 de seleção: os dois autores avaliam os textos dos artigos selecionados na íntegra. No caso de discordância entre o par de pesquisadores (um ‘’SIM’’ e um ‘’NÃO’’) na etapa 1, o artigo em questão passa para a avaliação na etapa 2 (ser analisado por ambos pesquisadores na íntegra). Se mesmo assim ainda houver discordância entre os pesquisadores A e G, um terceiro pesquisador mais experiente (OF) decide pela inclusão ou não daquele estudo após avaliação do texto por completo.

Para evitar o viés de seleção, nenhum dos pesquisadores pode visualizar a escolha do outro no decorrer do processo de seleção (do início até o fim). Para revisões sistemáticas, o grupo se propôs a avaliar o risco de viés com dois revisores independentes, avaliando o artigo selecionado de acordo com as diretrizes AMSTAR 2 (SHEA *et al*., 2017), enquanto os estudos observacionais foram analisados usando

a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), para avaliar a qualidade de estudos não randomizados em meta-análises (STANG, 2010).

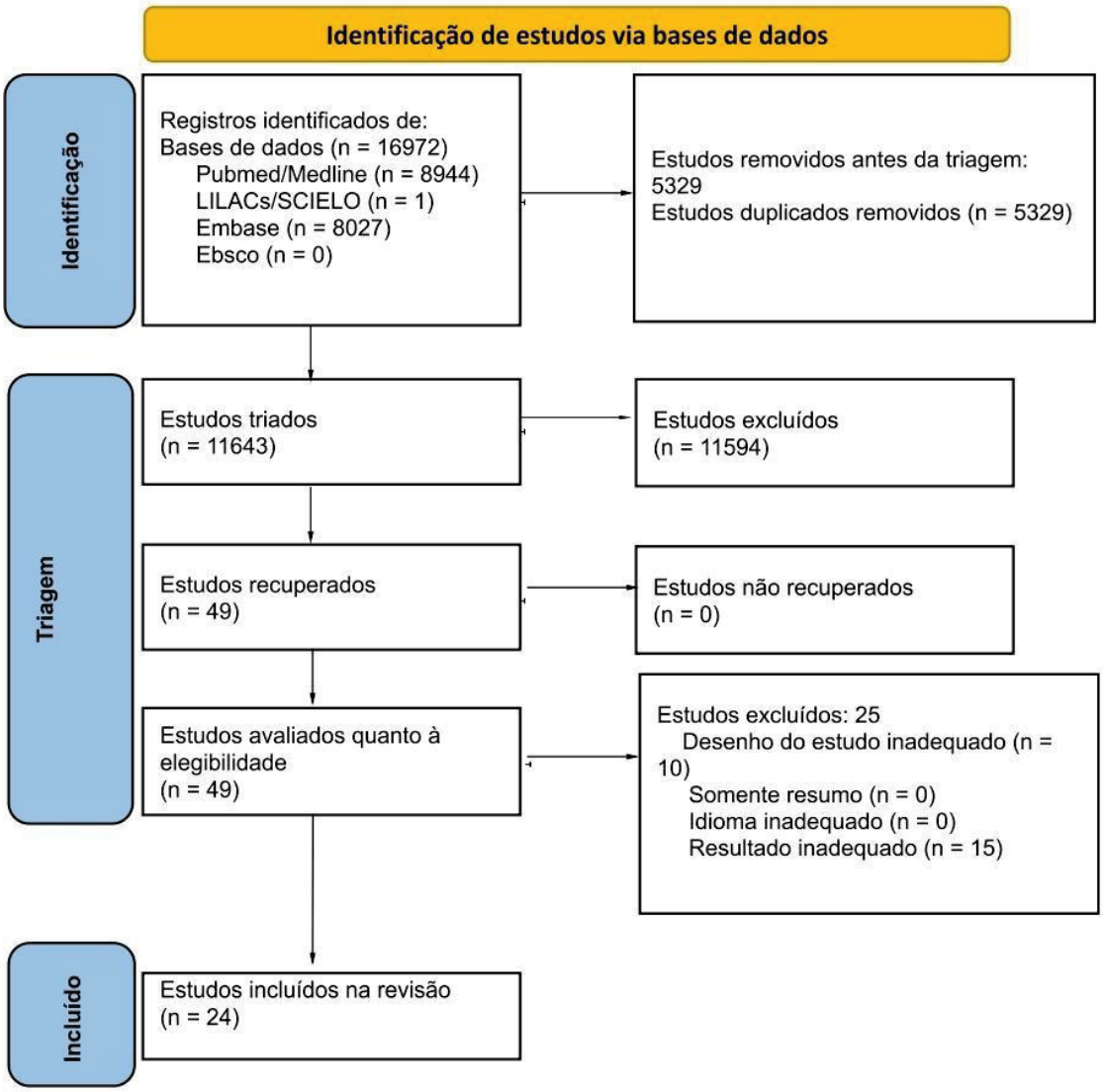
6 RESULTADOS

Utilizando essas palavras-chave, foram identificados 16.972 artigos nas bases de dados. Dentre estes, 5.329 artigos duplicados foram excluídos antes da triagem da etapa 1.

A etapa 1 consistiu no processo de revisão de títulos e resumos, envolvendo a avaliação de 11.643 estudos, dos quais apenas 49 foram selecionados para revisão de texto completo. Ressaltamos que a maioria dos estudos avaliados na etapa 1 foram excluídos por não preencher os critérios mínimos de inclusão desta revisão, como estudos envolvendo outras doenças não relacionadas ao escopo do nosso trabalho.

Os 49 artigos selecionados na primeira etapa seguiram então para a etapa 2 : análise na íntegra dos textos de cada artigo. Dentre os 49 escolhidos, foram incluídos 24 artigos ao final da etapa 2. Os detalhes do processo de seleção dos estudos são apresentados em fluxograma na figura 1.

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DO PROTOCOLO PRISMA



Fonte: O autor (2024).

Em relação à amostragem inicial, a Tabela 1 - que será apresentada a seguir - resume os principais dados clínicos e pacientes inicialmente incluídos em cada estudo, e apenas uma série de casos foi encontrada descrevendo neuropatia periférica em pacientes com AEC tipo 10. Esta foi uma série de casos mexicana que descreveu polineuropatia em 66% de 18 pacientes de quatro famílias mexicanas com AEC10. Os autores não descreveram o dispositivo utilizado, mas afirmaram que foram excluídas causas comuns de polineuropatia. No entanto, nenhuma informação detalhada adicional foi descrita (RASMUSSEN A. *et al.*, 2001).

Como apenas um estudo foi encontrado para AEC10, nós o descrevemos separadamente no texto dessa revisão. Os demais trabalhos (acerca de ACE tipos 2 e 3) foram sumarizados nas tabelas. No geral, nossa análise incluiu 364 pacientes com AEC2, e 440 pacientes com AEC3 (Tabela 1).

TABELA 1 – AMOSTRA INICIAL

REFERÊNCIA	Número de pacientes por tipo de AEC (Homens/Mulheres)	Idade (anos)	Idade de início dos sintomas (anos)	Tempo total de doença (anos)	Pontuação na escala SARA (pontos)	Repetições CAG
Alvarenga M. et al. (2022)	AEC2: 5 (3/2) AEC3: 107 (45/62)	*	m: 23 (r: 20–25) m: 40.7 (r: 11–69)	*	AEC3 m: 14 (r: 2-37)	AEC2 ‘’> 32’’ AEC3 m: 65 (r: 50-78)
Alvares-Paradelo S, et al. (2010)	AEC2: 10 (3/7) AEC3: 12 (9/3)	m: 48.3 (r: 35.6-61) m: 43.6 (r: 31.9-55.3)	*	m: 9.8 (r: 5.5-14.1) m: 7.3 (r: 1.5-13.1)	*	r: 35-44 r: 67-79
Bezerra M. et al. (2013)	AEC3: 26	m: 46.8 (r: 30-69)	m: 38.9 (DP: 8.3)	m: 8.3 (DP: 3.28)	*	m: 70.7 (r: 63-76)
Bezerra M. et al. (2016)	AEC2: 31 (16/15) Controles saudáveis: 20 (8/12)	m: 40.1 (DP: 13.9) m: 41.0 (DP: 14.09)	m: 31 (r: 15-50)	m: 9 (r: 2-21)	m: 17 (DP: 10.9)	m: 42 (r: 36-50)
Chakravorty S. et al. (2020)	AEC2: 3 (2/1)	m: 16 (r: 14-17)	m: 8 (r: 4-10)	m: 8 (7-10)	*	*
Crum B. et al. (2006)	AEC2: 6 (6/0)	*	m: 31 (r: 8-51)	m: 8.3	*	m: 42 (r: 36-53)

TABELA 1 – AMOSTRA INICIAL

REFERÊNCIA	Número de pacientes por tipo de AEC (Homens/Mulheres)	Idade (anos)	Idade de início dos sintomas (anos)	Tempo total de doença (anos)	Pontuação na escala SARA (pontos)	Repetições CAG
Degardin A. et al. (2012)	AEC2: 9 AEC3: 3	*	*	*	*	*
França Jr. M. et al. (2009)	AEC3: 48 (30/18) Controles saudáveis: 20 (12/8)	m: 47.3 (r: 21-73) m: 54.3	m: 35.5 (r: 10-55)	m: 11.3 (r: 2-46)	*	m: 66 (r: 59-75)
França MC Jr, et al. (2008)	AEC3: 50 (29/21) Controles saudáveis: 50 (26/24)	m: 46.3 (10-73) m: 47.5 (29-71)	m: 35	m: 11.2	*	m: 66 (r: 59-75)
Gitaí L. et al. (2021)	AEC3: 40 (19/21) Controles saudáveis: 40 (18/22)	m: 45.7 (r: 19-73) m: 43.9 (r: 18-76)	*	*	*	*
Klockgether T. et al. (1999)	AEC3: 58 (27/31) Controles saudáveis: 91 (44/47)	m: 46.8 (DP: 12.1) m: 45.9 (DP: 16.0)	m: 37.8 (DP: 11.3)	m: 9.1 (DP: 5.9)	*	m: 73.6 (r: 63-82)
Myftiu B. et al. (2018)	AEC2: 4 (1/3) AEC3: 3 (1/2) Controles saudáveis: 31 (20/11)	m: 46.7 (r: 36-62) m: 45.3 (r: 35-55) m: 36.7 (r: 22-58)	*	m: 12 (r: 11-13) m: 5 (r: 1-10)	*	*
Pedroso J. et al. (2011)	AEC3: 26	*	*	*	*	*
Pelosi L. et al. (2019)	AEC2: 27 (10/17) Controles saudáveis: 43 (19/24)	m: 52.5 (DP: 16.0) m: 52.3 (DP: 18.4)	m: 36 (r: 20-52)	m: 15.1 (r: 5-30)	m: 17.1 (2-28)	m: 42.1 (r: 36-50)

TABELA 1 – AMOSTRA INICIAL

REFERÊNCIA	Número de pacientes por tipo de AEC (Homens/Mulheres)	Idade (anos)	Idade de início dos sintomas (anos)	Tempo total de doença (anos)	Pontuação na escala SARA (pontos)	Repetições CAG
Pulido-Valdeolivas I, et al. (2016)	AEC3: 17 (12/5)	M: 46 (r: 18-73)	M: 38 (r: 12–61)	M: 8 (r: 0–29)	M: 11 (r: 4-27.5)	M: 68 (r: 50-75)
Sakakibara R. et al. (2004)	AEC3: 24 (13/11)	m: 52 (r: 18-61)	*	m: 10 (r: 2-25)	*	r: 58-76
Soong BW, et al. (1998)	AEC3: 4 (2/2)	m: 33 (r: 24-66)	r: 18-44	r: 4-22	*	m: 72 (r: 64-78)
Sumarização AEC2	AEC2: 364 (199/165)	39.6	31.3	9.3	13.2	41.3
Sumarização AEC3	AEC3: 440 (173/267)	46.2	37.9	9.7	14	67.6
Sumarização Controles saudáveis	Controles saudáveis: 413 (224/189)	43.7	*	*	*	*
Van de Warrenburg BPC et al. (2004)	AEC2: 3 (3/0) AEC3: 8 (3/5)	M: 48.3 (r: 43-58) M: 56.1 (r: 40-66)	M: 33.0 (r: 25-39) M: 47.0 (r: 38-56)	M: 15.3 (r: 5-23) M: 9.1 (r: 1-21)	*	M: 40.5 (r: 38-43) M: 67.9 (r: 61-72)
Velázquez Pérez et al. (2007)	AEC2: 82 (52/30) Controles saudáveis: 80 (58/22)	m: 43 (r: 15-80 and DP: 13.3)	m: 29.7 (r: 8-80 and DP: 12.4)	m: 13.3 (r: 1-42 e DP. 7.9)	*	m: 40 (r: 34-50 e DP: 3)

TABELA 1 – AMOSTRA INICIAL

REFERÊNCIA	Número de pacientes por tipo de AEC (Homens/Mulheres)	Idade (anos)	Idade de início dos sintomas (anos)	Tempo total de doença (anos)	Pontuação na escala SARA (pontos)	Repetições CAG
Velázquez Pérez et al. (2010)	AEC2: 21 (8/13) Controles saudáveis: 19 (14/5)	m: 24.8 (r: 7-49) m: 25.3 (r: 9-50)	*	*	m: 17.3 (DP: 11.01)	m: 41.48 (r: 34-57)
Velázquez-Pérez et al. (2014)	AEC2: 21 (8/13) Controles saudáveis: 19 (5/14)	m: 24.81 (DP: 12.3) m: 25.35 years (DP: 12.6)	*	*	*	m: 41.48 (DP: 5.33)
Yadav R. et al. (2012)	AEC2: 16 (14/2) AEC3: 17 (11/6)	m: 35.2 (r: 25.5-42) m: 38.1 (r: 31-48)	m: 29.1 (r: 19.5-29.5) m: 34.2 (r: 24.5-45)	m: 6.1 (r: 2.2-10.7) m: 4.4 (r: 2.5-5.5)	*	*
Yang L. et al. (2021)	AEC2: 135 (73/62) Controles saudáveis: 104 (N/A)	*	m: 32.6 (DP: 11.9)	m: 6.3 (DP: 4.8)	m: 10.9 (DP: 4.0)	m: 41.8 (r: 35-54)

FONTE: O autor (2024).

Conforme mostrado na Tabela 1, alguns dos estudos careciam de algumas informações importantes (espaços preenchidos com asterisco), apresentavam informações menos detalhadas (apenas a média ou abrangência entre os valores de mínimo e máximo), e/ou não seguiam um método uniforme de apresentação de seus dados. O método de apresentação dos dados mais utilizado foi a média, seguida da informação de abrangência de mínimo-máximo de cada variável. No entanto, alguns estudos utilizaram medianas e desvio padrão (DP). Portanto, para garantir a uniformidade, calculamos a média ponderada das informações válidas dispostas de maneira uniforme, a partir dos estudos que forneceram tais variáveis para cada coluna da Tabela 1.

No geral, a nossa revisão mostrou que, dos 199 homens (54,6%) e mulheres (45,3%) com AEC2, a idade média era de 39,6 anos. Além disso, a média de idade

de início dos sinais e sintomas relacionados com a AEC foi de 31,3 anos, enquanto a duração média total da doença foi de 9,3 anos. Para o AEC2, a pontuação média na escala SARA foi de 13,2 pontos, e o número médio de expansões CAG foi de 41,3 repetições (Tabela 1).

Para os pacientes com AEC3, verificamos que, entre os 173 homens (39,3%) e 267 mulheres (60,6%), a média de idade foi de 46,2 anos, e a média de idade de início dos sinais e sintomas da doença foi de 37,9 anos. A duração média da doença foi de 9,7 anos, e a pontuação média na escala SARA foi de 14 pontos. Por fim, o número médio de expansões CAG foi de 67,6 repetições (Tabela 1).

Assim, conforme será apresentado na Tabela 2, a maioria dos artigos foi composta de delineamento transversal e de série de casos (16 estudos, representando 70% do total). Os demais estudos foram do tipo coorte (7 estudos ou 30% do total). Em relação à qualidade da evidência, utilizamos o sistema GRADE para classificar os estudos observacionais com notas I, II, III e IV, indicando qualidades alta, moderada, baixa e muito baixa, respectivamente (Balshem H. *et al.*, 2011).

Todos os estudos transversais de séries de casos foram classificados como IV (qualidade muito baixa). Portanto, dos estudos incluídos em nossa revisão sistemática, 16 foram classificados como grau IV, e apenas 7 como grau III (Tabela 2). Por fim, consideramos o estudo de Rasmussen *et al.* como grau IV nessa mesma graduação, por se tratar de uma série de casos com poucos pacientes e dispor de poucas informações eletrofisiológicas (Rasmussen A. *et al.*, 2001). Como esse foi o único estudo em AEC10, nós o descrevemos separadamente no texto e sumarizamos os dados de AEC tipos 2 e 3 nas tabelas 1 a 5.

TABELA 2 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

REFERÊNCIA	Delineamento	País	Descrição do padrão clínico de neuropatia periférica?	Descrição do exame físico?	Descrição do aparelho de ENMG?	Foram excluídos diagnósticos diferenciais de polineuropatia?	Algum tratamento foi testado? Se sim, foi repetida ENMG?	Qualidade de evidência pela escala GRADE
Alvarenga M. et al. (2022)	Coorte	Brasil	Não	Não	Não	Não	Não	IV
Alvares-Paradelo S, et al. (2010)	Transversal	Espanha	Não	Não	Não	Não	Não	IV
Bezerra M. et al. (2013)	Transversal	Brasil	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	III
Bezerra M. et al. (2016)	Transversal	Brasil	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	III
Chakravorty S. et al. (2020)	Transversal	Estados Unidos da América	Não	Sim	Não	Sim	Não	IV
Crum B. et al. (2006)	Transversal	Estados Unidos da América	Sim	Sim	Não	Sim	Não	IV
Degardin A. et al. (2012)	Coorte	França	Não	Não	Não	Sim	Não	III
França MC Jr, et al. (2008)	Coorte	Brasil	Não	Não	Sim	Não	Carbamazepina para 15 pacientes com cãibra / Não	IV
França MC Jr, et al. (2009)	Coorte	Brasil	Não	Não	Sim	Sim	Não	III

TABELA 2 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

REFERÊNCIA	Delineamento	País	Descrição do padrão clínico de neuropatia periférica?	Descrição do exame físico?	Descrição do aparelho de ENMG?	Foram excluídos diagnósticos diferenciais de polineuropatia?	Algum tratamento foi testado? Se sim, foi repetida ENMG?	Qualidade de evidência pela escala GRADE
Gitaí L. et al. (2021)	Transversal	Brasil	Sim	Sim	Não	Sim	Não	IV
Klockgether T. et al. (1999)	Transversal	Alemanha	Não	Não	Não	Não	Não	IV
Myftiu B. et al. (2018)	Transversal	Turquia	Não	Sim	Não	Não	Não	IV
Pedroso J. et al. (2011)	Transversal	Brasil	Não	Não	Sim	Sim	Não	IV
Pelosi L. et al. (2019)	Transversal	Itália e Nova Zelândia	Sim	Sim	Sim	Não	Não	IV
Pulido-Valdeolivas I, et al. (2016)	Transversal	Espanha	Sim	Sim	Não	Não	Não	IV
Sakakibara R. et al. (2004)	Transversal	Japão	Não	Sim	Não	Não	Não	IV
Soong BW, et al. (1998)	Transversal	China	Não	Não	Não	Não	Não	IV
Van de Warrenburg BPC, et al. (2004)	Transversal	Holanda	Não	Sim	Sim	Não	Não	IV
Velázquez Pérez et al. (2007)	Transversal	Cuba	Não	Sim	Sim	Não	Não	IV

TABELA 2 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

REFERÊNCIA	Delineamento	País	Descrição do padrão clínico de neuropatia periférica?	Descrição do exame físico?	Descrição do aparelho de ENMG?	Foram excluídos diagnósticos diferenciais de polineuropatia?	Algum tratamento foi testado? Se sim, foi repetida ENMG?	Qualidade de evidência pela escala GRADE
Velázquez Pérez et al. (2010)	Coorte	Cuba	Sim	Sim	Sim	Não	Não	III
Velázquez Pérez, et al. (2014)	Coorte	Cuba	Sim	Sim	Sim	Não	Não / Sim	III
Yadav R. et al. (2012)	Transversal	Índia	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	III
Yang L. et al. (2021)	Coorte	China	Sim	Sim	Não	Não	Não	IV

FONTE: O autor (2024).

Ainda na Tabela 2, observa-se que o padrão clínico de neuropatia foi descrito em dez estudos (43% do total), além disso, o exame físico e os dispositivos de ENMG foram descritos em 15 (65%) e 11 (48%) estudos, respectivamente. Um total de 9 estudos (39%) descartaram o diagnóstico diferencial de neuropatia. Por fim, um estudo (6%) descreveu uma tentativa de tratamento de cãibra e ausência de ENMG subsequente (Tabela 2).

Os dados da ENMG foram divididos em duas partes: estudo de neurocondução (Tabela 3) e eletromiografia (Tabela 4). Apenas uma pequena proporção do total de pacientes inicialmente incluídos no estudo (Tabela 1) foi submetida à ENMG. Para neurocondução (Tabela 3), o exame foi realizado em 240 pacientes com AEC2, e em 359 pacientes com AEC3. No geral, na amostra inicial (Tabela 1), 65,9% dos pacientes com AEC2 e 81,5% dos pacientes com AEC3 foram submetidos a exame neurofisiológico de ENMG. A razão para esta diferença não foi descrita nos estudos.

TABELA 3 – ACHADOS DE ESTUDO DE CONDUÇÃO NERVOSA

REFERÊNCIA	Número de pacientes que realizou estudo de condução	Neuropatia presente (%)	Diagnóstico ou menção à polineuropatia	Padrão neurofisiológico da neuropatia (Distal)	Outro padrão considerado como neuropatia	Envolvimento sensitivo	Envolvimento motor	Envolvimento misto
Alvarenga M. et al. (2022)	AEC3: 55	41 (74.5%)	28	Axonal: 26 Desmielinizante: 2	*	6	0	22
Alvares-Paradelo S, et al. (2010)	AEC2: 9 AEC3: 12	AEC2: 8 (88%) AEC3: 2 (16%)	AEC3: 2	AEC2: axonal 8 AEC3: axonal 2	*	AEC2: 8 AEC3: 2	0	0

TABELA 3 – ACHADOS DE ESTUDO DE CONDUÇÃO NERVOSA

REFERÊNCIA	Número de pacientes que realizou estudo de condução	Neuropatia presente (%)	Diagnóstico ou menção à polineuropatia	Padrão neurofisiológico da neuropatia (Distal)	Outro padrão considerado como neuropatia	Envolvimento sensitivo	Envolvimento motor	Envolvimento misto
Bezerra M. et al. (2013)	AEC3: 26	11 (42.3%)	11	Axonal: 2	Neuronopatia sensitiva: 7 Neuronopatia motora: 2	9	2	0
Bezerra M. et al. (2016)	AEC2: 31	26 (83.8%)	26	Axonal: 1	Neuronopatia: 25	5	*	19
Chakravorty S. et al. (2020)	AEC2: 3 [2/1]	3 (100%) [2/1]	3 [2/1]	*	*	*	*	*
Crum B. et al. (2006)	AEC2: 6 [6/0]	5 (83.3%) [5/0]	*	Desmielinizante: 1	Neuronopatia sensitiva: 1	1	0	1
Degardin A. et al. (2012)	AEC2: 9 AEC3: 3	AEC2: 5 (55%) AEC3: 1 (33.3%)	*	AEC2: 3 axonal e 2 desmielinizante AEC3: axonal em 1	*	AEC2: 4 AEC3: 0	AEC2: 0 AEC3: 0	AEC2: 1 AEC3: 1
França MC Jr, et al. (2008)	AEC3: 50	AEC3: 30 (60%)	*	*	*	*	*	*
França Jr. M. et al. (2009)	AEC3: 48	26 (54.1%) [21/5]	*	Axonal: 5	Neuronopatia sensitiva: 12 Neuronopatia motora: 1 Neuronopatia sensitivo-motora: 8	12 [10/2]	1 [0/1]	13 [11/2]
Gitaí L. et al. (2021)	AEC3: 25	6 (24%)	6	Axonal: 6	*	0	0	6

TABELA 3 – ACHADOS DE ESTUDO DE CONDUÇÃO NERVOSA

REFERÊNCIA	Número de pacientes que realizou estudo de condução	Neuropatia presente (%)	Diagnóstico ou menção à polineuropatia	Padrão neurofisiológico da neuropatia (Distal)	Outro padrão considerado como neuropatia	Envolvimento sensitivo	Envolvimento motor	Envolvimento misto
Klockgether T. et al. (1999)	AEC3: 58	58 (100%)	*	Axonal: 58	*	0	0	58
Myftiu B. et al. (2018)	AEC2: 4 EC3: 3	AEC2: 3 (80%) AEC3: 2 (75%)	AEC2: 3 AEC3: 2	AEC2: axonal 3 AEC3: axonal 2	*	AEC2: 3 AEC3: 2	0	0
Pedroso. et al. (2011)	AEC3: 26	9 (34.6%)	9	*	*	*	*	*
Pelosi L. et al. (2019)	AEC2: 27	20 (74%)	4	Axonal: 5	Neuronopatia: 15	20	0	0
Pulido-Valdeolivas I, et al. (2016)	AEC3: 17	AEC3: 10 (58%) [7/3]	10 [7/3]	Axonal: 10 [7/3]	*	*	*	*
Sakakibara R. et al. (2004)	AEC3: 7	4 (57.1%) [2/2]	*	Axonal: 4 [2/2]	*	4 [2/2]	0	0
Soong BW, et al. (1998)	AEC3: 4	AEC3: 3 (75%) [2/1]	*	Axonal: 3 [2/1]	*	0	1 (20%) [1/0]	2 (50%) [1/1]
Sumarização AEC2	AEC2: 240	AEC2: 196 (81.7%)	AEC2: 36 (15%)	*	*	AEC2: 149 (62.1%)	AEC2: 3 (1.3%)	AEC2: 35 (14.6%)
Sumarização AEC3	AEC3: 359	AEC3: 226 (63%)	AEC3: 68 (18.9%)	*	*	AEC3: 44 (12.3%)	AEC3: 4 (1.1%)	AEC3: 116 (32.3%)
Van de Warrenburg BPC, et al (2004)	AEC2: 3 AEC3: 8	AEC2: 3 (100%) AEC3: 7 (87%)	*	AEC2: 0 AEC3: axonal em 4	AEC2: Neuronopatia sensitiva em 3 AEC3: neuronopatia sensitivo-motora em 3	AEC2: 3 AEC3: 0	AEC2: 0 AEC3: 0	AEC2: 0 AEC3: 7

TABELA 3 – ACHADOS DE ESTUDO DE CONDUÇÃO NERVOSA

REFERÊNCIA	Número de pacientes que realizou estudo de condução	Neuropatia presente (%)	Diagnóstico ou menção à polineuropatia	Padrão neurofisiológico da neuropatia (Distal)	Outro padrão considerado como neuropatia	Envolvimento sensitivo	Envolvimento motor	Envolvimento misto
Velázquez Pérez L, et al. (2007)	AEC2: 82	AEC2: 72 (87%)	*	Axonal: 72	*	70	2	*
Velázquez Pérez L. et al. (2010)	AEC2: 21	r: 20%-80%**A**	*	*	*	*	*	*
Velázquez-Pérez, et al. (2014)	AEC2: 21	AEC2: 15 (71%)	*	Axonal: 15	*	15	*	*
Yadav R. et al. (2012)	AEC2: 16 AEC3: 17	AEC2: 14 (87.5%) AEC3: 16 (94.1%)	*	AEC2: axonal em 14 AEC3: axonal em 12 e misto em 4	*	AEC2: 5 AEC3: 9	AEC2: 1 AEC3: 0	AEC2: 8 AEC3: 7
Yang L. et al. (2021)	AEC2: 29	22 (75.8%)	*	Desmielinizante: 2 Axonal: 20	*	15	*	6

FONTE: O autor (2024).

Conforme mostrado na Tabela 3, 196 (81,7%) pacientes com AEC2 apresentaram neuropatia periférica. Por outro lado, no grupo AEC3, 226 (63%) pacientes apresentaram neuropatia periférica. A minoria dos estudos relatou a proporção entre os sexos masculino e feminino (apenas 6 de 23 estudos). É digno de nota que, em um estudo, os autores descreveram as informações apenas em porcentagens e relataram uma diferença estatisticamente significativa, sugerindo que os homens tinham maior probabilidade de ser diagnosticados com neuropatia periférica do que as mulheres (93,8% vs. 53,8%, P = 0,03) (Yang L. *et al.,* 2021).

O termo polineuropatia foi descrito em apenas 10 dos 24 estudos (41,6%) incluídos na revisão. Em relação aos padrões neurofisiológicos, nós os dividimos como axonal, desmielinizante e axonal-desmielinizante. O padrão de polineuropatia mais característico no estudo de condução foi de gradiente distal. Se o artigo analisado fornecia informações sobre predominância distal, relatamos esse padrão (quinta coluna da Tabela 3).

Porém, se outro padrão foi reportado no artigo (como neuronopatia ou dano predominantemente proximal), foi descrito na Tabela 3 (somente quando há alteração na ENMG, e a alteração se enquadra no conceito de neuropatia periférica). No geral, 19 estudos descreveram essa informação (82,6%). Para os pacientes com AEC2 que foram submetidos a estudo de condução e apresentaram neuropatia periférica (196 pacientes), os dois padrões predominantes foram o padrão axonal distal, seguido pelo padrão de neuronopatia (Tabela 3). No total, apenas 5 pacientes apresentaram padrão desmielinizante.

Dos 226 pacientes com AEC3 com neuropatia periférica (Tabela 3), a maioria apresentou padrão axonal distal no estudo de condução, seguido por 46 pacientes que apresentaram padrão de neuronopatia. Apenas 2 pacientes com AEC3 apresentaram padrão desmielinizante. Os demais pacientes com AEC3 com neuropatia periférica apresentavam outros padrões descritos nos artigos, e não foram incluídos como neuropatia periférica em nosso estudo.

Os dados disponíveis dos estudos sobre envolvimento sensitivo, motor ou misto são apresentados na Tabela 3. Ressalta-se que existem vários estudos com informações imprecisas, como pode ser observado nas colunas de envolvimento sensitivo, motor ou misto do primeiro trabalho na Tabela 3. Yang *et al.* descreveram 22 pacientes com neuropatia periférica com os padrões desmielinizante (2) e axonal (20), entretanto, o envolvimento (motor, sensorial ou misto) é descrito apenas para 21 pacientes. O paciente restante pode ter tido envolvimento motor isolado, mas o artigo não deixa isso claro (YANG L. *et al.,* 2021).

Vale ressaltar que no estudo de Bezerra *et al.*, dos 26 pacientes com AEC2 com diagnóstico de neuropatia periférica, os autores descreveram dados de envolvimento sensitivo e sensitivo-motor de 24 pacientes. Todavia, nenhuma informação foi fornecida para os outros dois pacientes, não ficando claro se os dois pacientes restantes com neuropatia tiveram envolvimento motor (Bezerra MLE. *et al.,* 2016). Em outros estudos, foram relatados outros padrões, portanto, o número total

de pacientes foi menor no momento da descrição do envolvimento sensitivo, motor ou sensitivo-motor (CRUM BA, JOSEPHS KA. 2006).

TABELA 4 – ACHADOS DE ESTUDO DE ELETROMIOGRAFIA

REFERÊNCIA	Número de pacientes que realizou eletromiografia	Denervação (%)
Alvares-Paradelo S, et al. (2010)	AEC2: 10 AEC3: 22	*
Bezerra M. et al. (2013)	AEC3: 26	Denervação difusa em2 pacientes (7.6%)
Bezerra M. et al. (2016)	AEC2: 32	Denervação crônica difusa em 21 pacientes (67.7%)
Crum B. et al. (2006)	AEC2: 5 [5/0]	Denervação em 3 pacientes (60%)
França MC Jr, et al. (2008)	AEC3: 50	*
França Jr. M. et al. (2009)	AEC3: 48	*
Myftiu B. et al. (2018)	AEC2: 4 AEC3: 3	Denervação em 3 pacientes com AEC3 (100%)
Pedroso J. et al. (2011)	AEC3: 26	*
Pulido-Valdeolivas I, et al. (2016)	AEC3: 17	*
Soong BW, et al. (1998)	AEC3: 4	Denervação aguda em 2 pacientes (50%)[1/1]
Van de Warrenburg BPC, et al. (2004)	AEC2: 3 AEC3: 8	*
Velázquez Pérez L, et al. (2007)	AEC2: 82	*
Velázquez-Pérez, et al. (2014)	AEC2: 40	*

FONTE: O autor (2024).

Quanto à eletromiografia (Tabela 4), 176 pacientes com AEC2 e 204 pacientes com AEC3 foram efetivamente submetidos a essa parte do exame de ENMG. Em vários desses artigos, essa informação é apenas mencionada nos métodos, e nenhuma informação adicional é descrita. Isso representa apenas 48,3% dos pacientes com AEC2, e 46,3% dos pacientes com AEC3 na amostra inicial da Tabela 1. O motivo dessa redução não foi descrito nem nos métodos, nem nos resultados dos artigos. Nenhuma informação adicional significativa foi descrita nos poucos estudos que relataram achados eletromiográficos. Para os artigos que forneceram descrições, resumimos os dados na Tabela 4, sendo o padrão mais descrito o de denervação.

Observamos na Tabela 3 que relativamente poucos estudos descrevem a distribuição por sexos masculino e feminino dos pacientes submetidos à ENMG, assim como se houve diferença estatisticamente significativa na neuropatia periférica entre os dois sexos. Além disso, apenas onze estudos forneceram informações sobre as repetições CAG, e se houve associação estatística com a neuropatia periférica descrita (Tabela 5), destes estudos, oito não relataram associação estatística entre repetições CAG e neuropatia periférica. Outros três estudos relataram uma associação estatística entre o número de repetições CAG, e a presença de neuropatia periférica em pacientes com AEC tipos 2 e 3: um em AEC2, e dois em AEC3 (Tabela 5).

TABELA 5 – REPETIÇÕES CAG E ACHADOS DE NEUROPATIA

REFERÊNCIA	**Número de pacientes que realizou estudo de condução**	**Presença de neuropatia (%)**	**Associação entre o número de expansões de CAG e os achados de neuropatia no estudo de condução**
Alvares-Paradelo S, et al. (2010)	AEC2: 9 AEC3: 12	AEC2: 8 (88%) AEC3: 2 (16%)	**Não**
Bezerra M. et al. (2013)	AEC3: 26	11 (42.3%)	**Não**
Bezerra M. et al. (2016)	AEC2: 31	26 (83.8%)	**Não**

TABELA 5 – REPETIÇÕES CAG E ACHADOS DE NEUROPATIA

REFERÊNCIA	Número de pacientes que realizou estudo de condução	Presença de neuropatia (%)	Associação entre o número de expansões de CAG e os achados de neuropatia no estudo de condução
França Jr. M. et al. (2009)	AEC3: 48	26 (54.1%)	**Sim**; Pacientes com neuropatia tiveram repetições CAG menores (64,6 vs. 67,8, P<0,001)
Klockgether T. et al. (1999)	AEC3: 58	58 (100%)	**Não**
Pedroso J. et al. (2011)	AEC3: 26	9 (34.6%)	**Não**
Pelosi L. et al. (2019)	AEC2: 27	20 (74%)	**Não**
Soong BW, et al (1998)	AEC3: 4	AEC3: 3 (75%)	**Sim**; Ambos os pacientes 1 e 2 apresentaram maior número de repetições CAG: 78 repetições CAG no paciente 1 e 75 repetições CAG no paciente 2. Essa associação é sugerida pelo coeficiente de Pearson nesse estudo.
Velázquez Pérez et al. (2010)	AEC2: 21	r: 20%-80%**A**	**Sim**; Pacientes com numerosas expansões (≥40 unidades CAG) apresentaram rápida evolução da neuropatia sensitiva, refletindo um dano axonal mais grave, enquanto os pacientes com expansões CAG abaixo de 40 apresentaram alta variabilidade das anormalidades sensitivas.
Yadav R. et al. (2012)	AEC2: 16 AEC3: 17	AEC2: 14 (87.5%) AEC3: 16 (94.1%)	**Não**; Os autores não descreveram no artigo o número de expansões CAG, muito menos a abrangência entre mínimo-máximo delas. Contudo, no final da discussão, descreveram que o estudo confirmou as observações de que a neuropatia em AEC 2 e 3 não se correlaciona com o número de repetições de trinucleotídeos.
Yang L. et al. (2021)	AEC2: 29	22 (75.9%)	**Não**

FONTE: O autor (2024).

Por fim, não foram encontrados estudos calculando ou descrevendo associação estatística entre a pontuação da escala SARA com neuropatia periférica, assim como avaliando NFF de forma objetiva nesses três grupos de AEC.

7 DISCUSSÃO

A forma como a neuropatia periférica começou a ser estudada em pacientes com AEC ao longo do tempo merece destaque. Estudos da década de 1980 descreveram os achados de neuropatia periférica na AEC3 com base na anamnese, exame físico e análise histopatológica após biópsia do nervo. Em 1984, Fowler HL. publicou diversas descrições presentes na literatura médica até então, relatando inclusive que a neuropatia periférica seria uma complicação tardia comum dentro das síndromes descritas na AEC3 (Fowler HL. 1984).

Em 1986, o estudo pioneiro de Coutinho P. e colaboradores, com 11 pacientes com AEC tipo 3, descreveu a avaliação anatomopatológica de pacientes com neuropatia periférica nessa doença neurodegenerativa. Desde então, vários outros estudos começaram a avaliar esses achados através de estudos eletrofisiológicos (Coutinho P. *et al.,* 1986). Portanto, no nosso atual processo de revisão sistemática de artigos publicados na literatura, foi crucial nos atentarmos a ler tais artigos integral e minuciosamente, do contrário, seria possível incluir erroneamente na revisão artigos que nem sequer realizaram ENMG nos pacientes, o que prejudicaria a sumarização dos dados finais.

Outro destaque que chama a atenção é que, a amostra inicial descrita pela soma dos pacientes dos estudos resumidos na Tabela 1 foi maior que o número de pacientes submetidos ao exame ENMG. No entanto, essa redução drástica não é explicada na leitura dos estudos. O tamanho aparente da amostra de cada estudo até é descrito nas seções iniciais de cada texto, entretanto, a partir da leitura detalhada das tabelas e dos resultados eletrofisiológicos, percebemos que o número real de pacientes que realizaram ENMG foi menor em muitos estudos. Ou seja, a proporção de pacientes submetidos à ENMG nem sempre foi de 1:1 com a amostra inicial descrita em cada estudo. Como tal, a nossa amostra final de pacientes que preencheram os critérios de inclusão desta revisão incluiu 240 pacientes com AEC2, e 359 pacientes com AEC3 (Tabela 3). O nosso papel como pesquisadores realizando uma revisão sistemática não é lamentar essa ocorrência, mas sim reportar objetivamente o que tais artigos publicaram.

Em nossa coleta de dados dos artigos selecionados para a etapa 2, outro ponto importante foi a falta de uniformidade na descrição dos dados eletrofisiológicos entre os diferentes artigos. Em estudo realizado em 2001, Velázquez Pérez L. *et al.*

(2001) descreveu alterações apenas no reflexo H em 52 pacientes com AEC2, em Cuba (Velázquez Pérez L. *et al.,* 2001), não atendendo aos critérios mínimos para descrição de neuropatia periférica e polineuropatia.

Ao avaliarmos alguns dos estudos na íntegra, apesar de termos como "neuropatia periférica" terem sido mencionados (por exemplo, nos resumos), alguns dos estudos não realizaram estudo eletrofisiológico, ou não forneceram detalhes mínimos sobre informações relacionadas ao exame. Um exemplo é um estudo brasileiro que descreve a AEC mais prevalente no Brasil (tipos 3, 10 e 2, respectivamente). O estudo em questão descreve em seus métodos que todos os pacientes incluídos foram submetidos a diversos exames complementares, como a eletroneuromiografia. Os autores descrevem a seguinte amostra de pacientes: 12 com AEC2, 101 com AEC3, e 27 com AEC10. Entretanto, o percentual de neuropatia periférica não está descrito, e muito menos o padrão dos achados eletrofisiológicos, deste modo, o estudo descreveu apenas dados clínicos e genéticos. Portanto, este estudo não pôde ser incluído em nossos resultados (Teive, H. A. G. *et al.,* 2012).

Por outro lado, destacamos o importante artigo de Velázquez Pérez L. *et al.* em 2010, o qual não cita dados sobre média de idade, duração total da doença e repetições CAG do número total de pacientes com AEC2, mas descreve esses dados detalhadamente em subgrupos por idade e outras variáveis, de acordo com a progressão da doença ao longo do tempo do estudo de coorte. Esse estudo foi incluído em nossos resultados, e foi o estudo com melhor desenho metodológico para avaliação eletrofisiológica na AEC2 entre todos os artigos dessa revisão. Esse é um excelente estudo, porém, exemplifica como alguns autores descrevem seus dados numéricos de forma diferente de outros estudos, e isso torna impossível sumarizar todos os dados juntos para uma meta-análise (Velázquez-Perez L. *et al.*, 2010).

As publicações do grupo de Velázquez-Pérez L. *et al.* se acumulam com vários artigos publicando dados epidemiológicos importantes sobre a AEC2 em Cuba. No artigo publicado por Velázquez-Pérez L. *et al.* (2020), os autores descreveram um estudo epidemiológico robusto com 848 pacientes com AEC2, e 20 pacientes com AEC3 em Cuba. No estudo, os autores descrevem neuropatia periférica em 54,5% dos pacientes com AEC2, e até 91,7% dos pacientes com AEC3. Contudo, o estudo é descritivo e apenas coletou dados de consultas médicas de prontuário e/ou ligações telefônicas, sem mencionar a realização de eletroneuromiografia ou informações relacionadas ao exame eletrofisiológico. Como as informações sobre neuropatia

periférica não eram minimamente detalhadas, e o artigo não atendia aos nossos critérios de inclusão (realização de ENMG), foi decidido por unanimidade em não incluí-lo nos resultados dessa revisão sistemática (Velázquez-Perez L. *et al.,* 2020).

É possível que alguns desses artigos provavelmente não descreveram mais informações sobre o estudo eletrofisiológico, pois focaram sua análise em outros parâmetros da AEC, como a genética. Um artigo publicado em 2020 descreveu as características clínicas e genéticas de pacientes homozigotos com AEC3. Neste trabalho, os autores tiveram como foco metodológico a análise genética dos pacientes incluídos. Os mesmos descreveram que 5 pacientes apresentavam neuropatia periférica, porém, de forma superficial e sem mencionar nos métodos o estudo eletrofisiológico desses pacientes. Aparentemente, infere-se que os dados de ENMG foram extraídos de dados descritivos de prontuários ou consultas médicas, e não fica claro se mais pacientes da amostra realmente realizaram o exame (de uma amostra total de 49 pacientes). O estudo também não descreve o padrão clínico de neuropatia (por exemplo, polineuropatia), se foram excluídos diagnósticos diferenciais de neuropatia, bem como o dispositivo utilizado ou outros dados associados (Li QF. *et al.,* 2020).

Além disso, é importante mencionar que uma série de casos no México descreveu polineuropatia em 66% de 18 pacientes de quatro famílias mexicanas com AEC10 (Rasmussen A. *et al.*, 2001). A AEC10 representa uma forma rara de AEC, descrita na América Latina (principalmente no México, Brasil, Argentina e Venezuela). Essa doença é autossômica dominante, causada pela expansão de repetições instáveis de ATTCT. Nesse estudo de 2001, os autores realizaram diversas análises de diferentes exames complementares, todavia, infelizmente, esse estudo não detalhou a ENMG com o estudo de condução nervosa ou a eletromiografia. Rasmussen A. e colaboradores realizaram aferições dos nervos cubital e mediano nos membros superiores, bem como dos nervos tibial, fibular e sural dos membros inferiores. As descrições eletrofisiológicas foram superficiais, e a polineuropatia sensitivo-motora foi descrita como a mais frequente nos pacientes dessa pequena amostra (Rasmussen A. *et al.*, 2001).

Nenhum outro estudo com neuropatia periférica foi publicado desde então na AEC10, sendo assim, a neuropatia periférica não parece ser uma manifestação clínica frequente nesse tipo de AEC. No México e no Brasil, por exemplo, a AEC10 representa o segundo tipo mais comum de ataxia cerebelar autossômica dominante. O fenótipo

mais descrito no México é caracterizado pela associação de ataxia cerebelar com epilepsia, enquanto que no Brasil o fenótipo predominante de AEC10 é caracterizado por ataxia cerebelar pura (Teive HA. *et al.,* 2011).

A nossa revisão mostra explicitamente que a falta de informações clínicas e eletrofisiológicas mais detalhadas é muito comum em muitos estudos que descrevem neuropatia periférica e/ou polineuropatia nas AEC, como pode ser observado nos espaços preenchidos com asteriscos nas tabelas 3 e 4. Ao coletarmos dados para uma revisão sistemática, a quantidade máxima de informações é crucial para determinar se uma meta-análise pode ser realizada. Devido à falta de uniformidade na forma como os artigos apresentavam as informações, só foi possível resumir alguns dados em média ponderada, e após isso, sumarizar os dados que foram possíveis de extração em média.

Outra questão importante é que os estudos incluíram pacientes de idades e durações de doença muito diferentes em um mesmo grupo. Pode ser benéfico para estudos futuros apresentar suas amostras em diferentes faixas etárias para permitir comparações mais robustas da duração da doença. Assim, é possível levantar a hipótese de que pacientes mais jovens possam apresentar um fenótipo mais grave na progressão dos sinais e sintomas da doença, o que poderia resultar em menor duração da doença, maiores pontuações na escala SARA, maior disfunção, e potencialmente maior envolvimento na neuropatia periférica. Contudo, considerando o delineamento dos estudos disponíveis, e a qualidade das evidências, a literatura atual não fornece dados suficientes para excluir ou confirmar essa hipótese.

Para nós, o desenho de coorte prospectiva é o desenho de estudo ideal para avaliar a neuropatia periférica e polineuropatia nos tipos 2, 3 e 10 de AEC. Sugerimos que estudos futuros possam incluir esses três tipos de AEC em pacientes com diagnóstico genético confirmado de AEC sem manifestações clínicas de neuropatia periférica, bem como um grupo controle de indivíduos saudáveis. Idealmente, a ENMG deverá ser realizada em todos os participantes para excluir possível neuropatia periférica subclínica, e esses grupos deverão então ser monitorados por consultas regulares, utilizando escalas padronizadas para avaliação dos pacientes, como a escala SARA, e escalas de avaliação de neuropatia. Testes laboratoriais regulares devem ser realizados nesses pacientes pelo menos uma vez por ano, para descartar outras doenças que possam causar neuropatia periférica. À medida que a coorte avançar, e os pacientes começarem a apresentar manifestações clínicas compatíveis

de polineuropatia e outras neuropatias periféricas, os exames ENMG devem ser repetidos para avaliar objetivamente a neuropatia e seus padrões detalhados.

É de extrema importância que estudos futuros descrevam os protocolos detalhados adotados para o exame de nervos e músculos, os equipamentos utilizados e, preferencialmente, a experiência do examinador responsável pelo exame, pois a ENMG é um exame operador-dependente. Também é crucial descrever clinicamente o fenótipo do paciente, tanto para os sinais e sintomas de AEC, como para a neuropatia periférica (por exemplo, se for compatível com polineuropatia).

É também essencial descrever o padrão (desmielinizante, axonal, desmielinizante e axonal) e o envolvimento (motor, sensorial ou misto). O mesmo número de pacientes submetidos ao estudo de condução também deverá idealmente ser submetido ao estudo eletromiográfico, para garantir melhor uniformidade dos dados e auxiliar na investigação diagnóstica. Também salientamos que embora a proporção entre os sexos seja considerada uma informação básica, a proporção de homens e mulheres que realizaram exames de ENMG não foi comumente descrita pelos estudos incluídos nessa revisão. Como tal, atualmente não é possível inferir se existem diferenças na neuropatia periférica entre homens e mulheres nesses tipos de AEC.

Além disso, os dados atuais relativos à possível associação estatística entre a presença de neuropatia periférica e o número de repetições CAG são conflitantes (Tabela 5). Ressalta-se que outros estudos mais antigos relataram que a presença de neuropatia periférica na AEC3 foi associada a um menor número de expansões de CAG, como o estudo de Yoritaka A. *et al.,* em 1999. Os autores descreveram que seus achados em uma família com AEC tipo 3 estavam de acordo com esta observação, porém enfatizamos que vários desses estudos consideraram a neuropatia periférica com base no exame físico e nas queixas clínicas dos pacientes até então (Yoritaka A. *et al.,* 1999). Portanto, é necessário ler esses estudos integralmente e ter cuidado em concluir essa plausível associação estatística, principalmente porque tais estudos apresentam muitas limitações sérias em métodos diagnósticos, número de suas amostras e delineamento metodológico.

Entre os estudos que utilizaram a escala SARA, não é possível determinar até o momento se houve associação estatística entre a presença de neuropatia periférica, resultando em maior pontuação na escala SARA, ou bidirecionalmente, se uma pontuação maior nesta escala indica maior risco de desenvolver neuropatia.

Velázquez Pérez L. *et al.* (2010) descreveu (em uma análise de regressão simples no grupo de pacientes com AEC2) uma correlação positiva significativa entre velocidades de progressão de anormalidades de amplitude e da pontuação SARA, para nervos sural e mediano em pacientes com AEC2. Este foi um dos poucos estudos que avaliou essa possível associação, mas considerando apenas dois nervos no estudo eletrofisiológico, o que também é uma limitação quanto ao diagnóstico de polineuropatia (Velázquez Pérez L. *et al.,* 2010)

Desse modo, destacamos que a análise multimodal é crescente no diagnóstico de neuropatia periférica e polineuropatia. Nesse sentido, ressalta-se que outros exames complementares podem ser valiosos para aumentar a sensibilidade diagnóstica da neuropatia periférica em pacientes com AEC, como mostra o estudo realizado por Pelosi L. com ultrassonografia nervosa em pacientes com AEC2 (Pelosi L. *et al.,* 2019). Nesse estudo, a combinação de ENMG com a ultrassonografia sugere um aumento na sensibilidade do diagnóstico de neuropatia nos pacientes com AEC2. Enfatizamos que esse é outro exame operador-dependente, e mais estudos são necessários para validar a uniformização do seu uso nesse cenário. É possível que inicialmente apenas centros bem capacitados com treinamento adequado possam adicionar essa técnica ao arsenal diagnóstico de neuropatia periférica nesse grupo de pacientes.

Nenhum dos estudos incluídos nesta revisão realizou exames complementares objetivando a investigação de NFF nos tipos 2, 3 e 10 de AEC. Acreditamos que a avaliação do NFF deve primeiro envolver uma ENMG normal (descartando o envolvimento de fibras grossas), para após isso, métodos específicos serem usados para avaliar fibras finas (como variabilidade R-R, teste de inclinação da mesa, ou do inglês ‘*’tilt table test’’,* e teste de enrugamento cutâneo) (Gondim FAA. *et al.,* 2018).

Por fim, é notório que muitos estudos descreveram o termo ‘’neuropatia periférica’’, sem detalhar o padrão clínico em questão (mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatia). Ao realizar essa revisão, este foi um ponto levado em consideração pelos autores, para não deixar de incluir artigos importantes sobre o tema, e isso só reforça que descrições clínicas mais detalhadas são necessárias em estudos futuros. Até o momento, não é possível confirmar uma associação de causa e efeito entre AEC e neuropatia periférica, embora seja possível levantar a hipótese que a neurodegeneração no sistema nervoso central leva à

degeneração dos neurônios da substância cinzenta da medula espinhal e, subsequentemente, a neuropatia periférica (por exemplo, no padrão de neuronopatia).

Essa foi a primeira revisão sistemática sobre polineuropatia nesses três tipos de AEC, todavia, esperamos que com novos estudos metodologicamente melhores, e corrigindo as limitações apontadas na discussão da atual revisão, novas revisões sistemáticas poderão incluir no futuro estudos com melhor qualidade e maior nível de evidência, para possivelmente confirmar hipóteses ainda em aberto até esse momento na literatura estudada.

8 CONCLUSÃO

Nossa revisão sugere a existência de neuropatia periférica, e provavelmente no fenótipo de polineuropatia nas AEC tipos 2 e 3. O padrão de lesão axonal é o padrão mais relatado em ambos os tipos de AEC, no entanto, o envolvimento sensitivo é o mais frequente na AEC2, enquanto o envolvimento sensitivo-motor é o mais descrito na AEC3. Também é possível que exista neuropatia periférica em pacientes com AEC10, como demonstrado por apenas uma série de casos no México citada nessa revisão. No entanto, a maioria dos estudos publicados sobre esta doença descreveu ataxia cerebelar pura e/ou epilepsia nessa doença.

A qualidade das evidências apresentadas na literatura é predominantemente muito baixa, com sérias limitações na maioria dos estudos que objetivaram avaliar a neuropatia periférica nesses grupos de pacientes. Mais estudos são necessários para investigar neuropatia periférica e polineuropatia em pacientes com AEC tipos 2, 3 e 10.

É digno de nota que a investigação e a descrição da possível associação estatística entre repetições CAG, ou pontuação na escala SARA com a presença de neuropatia periférica, são importantes, mas ainda são controversas e escassas até agora. Além disso, nenhum estudo avaliou objetivamente NFF em pacientes com AEC tipos 2, 3 e 10 até o momento.

Portanto, essa revisão descreve rigorosamente as publicações feitas até o presente sobre esse tópico, e sugere como estudos futuros poderiam ser melhor conduzidos para avaliar, tanto a neuropatia periférica de fibras grossas, como NFF nesses pacientes. Novos estudos detalhando melhor os termos clínicos fenotípicos de neuropatia periférica (mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatia) são essenciais a partir desse momento.

REFERÊNCIAS

AL RAJEH, S. et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. **Neuroepidemiology**, Bathesda, v. 12, n. 3, p. 164–178, 1993. DOI: 10.1159/000110316.

ALBIN, R. L. Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. **Curr Opin Neurol**, Bathesda, v. 16, p. 507-514, 2003. DOI: 10.1097/01.wco.0000084230.82329.d5.

ALVARENGA, M. P. et al. Spinocerebellar ataxia in a cohort of patients from Rio de Janeiro. **Neurol Sci.**, [s. l.], v. 43, n. 8, p. 43:4997–5005, 2022. DOI: 10.1007/s10072-022-06084-x

ÁLVAREZ-PARADELO S. et al. Multimodal neurophysiological study of SCA2 and SCA3 autosomal dominant hereditary spinocerebellar ataxias. **Neurologia**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 26:157–65, 2011. DOI: 10.1016/j.nrl.2010.09.012

BALSHEM H. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **J Clin Epidemiol**., [s. l.], v. 64, n. 4, p. 401–406, 2011. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015

BERTHOLD, C. H. et al. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. In: DYCK, P. J.; THOMAS, P. K. **Peripheral neuropathy**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Sauders; 2005. vol. 1, p. 35-91.

BEZERRA, M. L. E. et al. Pattern of peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxia Type 2: a neurophysiological assessment. **Cerebellum**, [s. l.], v. 15, n. 6, p.767–773, 2016. DOI: 10.1007/s12311-015-0753-x

BHARUCHA, N. E.; BHARUCHA, A. E.; BHARUCHA E.P. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. **Neurology**, [s. l.], v. 41, n. 8, p.1315–1317, 1991. DOI: 10.1212/WNL.41.8.1315.

BURNS, T. M.; MAUERMANN, M. L. The evaluation of polyneuropathies. **Neurology**, [s. l.], v. 76, n. 7 Suppl. 2, S6–S13, 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820c3622.

CANCEL, G. et al. Molecular and clinical correlation in spinocerebelar ataxia 2. **Hum Mol Genet.**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 709-15, 1997. DOI: 10.1093/hmg/6.5.709.

CHAKRAVORTY, S. et al. Expanding the genotype-phenotype correlation of childhood sensory polyneuropathy of genetic origin. **Sci Rep.**, v. 10, n. 16184, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-73219-5

COUTINHO, P. et al. The peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. **Acta Neuropathol.**, [s. l.], v. 71, n. 1-2, p. 119-24, 1986. DOI: 10.1007/BF00687972.

CRUM, B. A.; JOSEPHS, K. A. Varied electrophysiologic patterns in spinocerebellar ataxia type 2. **Eur J Neurol.**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 194-7, 2006. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01166.x

CRUZ, GUTIERREZ-DEL-OLMO, M.; SCHOENBERG, B. S; PORTERA-SANCHEZ, A. Prevalence of neurological diseases in Madrid, Spain. **Neuroepidemiology**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 43-47, 1989. DOI: 10.1159/000110164.

CRUZ, M. E. et al. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. **Neuroepidemiology**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 108-116, 1985. DOI: 10.1159/000110221.

DEGARDIN, A. et al. Spinocerebellar ataxia: a rational approach to aetiological diagnosis. **Cerebellum**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 289-299, 2012. DOI: 10.1007/s12311-011-0310-1.

DEWHURST, F. et al. The prevalence of neurological disorders in older people in Tanzania. **Acta Neurol Scand.**, [s. l.], v. 127, n. 3, p. 198-207, 2013. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01709.x.

DYCK, P. J. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. **Neurology**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 799-807, 1991. DOI: 10.1212/wnl.41.6.799.

ESCÓRCIO BEZERRA, M. L. et al. Pattern of peripheral nerve involvement in Machado-Joseph disease: neuronopathy or distal axonopathy? A clinical and neurophysiological evaluation**. Eur Neurol.**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 129-133, 2013. DOI: 10.1159/000345274.

FOWLER, H. L. Machado-Joseph-Azorean disease. A ten-year study. **Arch Neurol.**, [s. l.], v. 41, n. 9, p. 921-925, Sep. 1984. DOI: 10.1001/archneur.1984.04050200027013.

FRANÇA Jr., M. C. et al. Prospective study of peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. **Muscle Nerve**, v. 40, n. 6, p. 1012-8, 2009. DOI: doi.org/10.1002/mus.21396.

FRANÇA Jr., M. C. et al. Muscle excitability abnormalities in Machado-Joseph disease. **Arch Neurol.**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 525-9, 2008. DOI: 10.1001/archneur.65.4.525

GISPERT, S. et al. Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24.1. **Nat Genet.**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 295-9, 1993. DOI: 10.1038/ng0793-295.

GITAÍ, L. L. G. et al. Which factors in spinocerebellar ataxia Type 3 Patients Are Associated with restless legs syndrome/Willis-Ekbom Disease? **Cerebellum**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 21-30, 2021. DOI: 10.1007/s12311-020-01170-2.

GONDIM, F. A. A. et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr.**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 200-208, 2018. DOI: 10.1590/0004-282x20180015.

KANDIL, M. R. et al. A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. **Neurol Res.**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 960-966, 2012. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000099.

KANJI, J. N. et al. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? **JAMA**, [s. l.], v. 303, n. 15, p. 1526-32, 2010. DOI: 10.1001/jama.2010.428.

KLOCKGETHER, T. et al. Age related axonal neuropathy in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease (SCA3/MJD). **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 222-4, 1999. Doi: 10.1136/jnnp.66.2.222.

KLOCKGETHER, T.; MARIOTTI, C.; PAUSON, H. L. Spinocerebellar ataxias. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 5, n. 24, p. 1-21, 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3.

KRUJA, J. et al. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. **Neuroepidemiology**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 138-147, 2012. DOI: 10.1159/000336348.

KUO, S. H. Ataxia. **Continuum: Lifelong learning in neurology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 1036-1054, 2019. DOI: 10.1212/CON.0000000000000753.

LI, Q. F. et al. Clinical characteristics and genetic characteristics of homozygous spinocerebellar ataxia type 3. **Mol Genet Genomic Med.**, [s. l.], v. 8, n. 9, 2020. DOI: 10.1002/mgg3.1314. Epub 2020 Jul 9.

LIANG, L.; CHEN, T.; WU, Y. The electrophysiology of spinocerebellar ataxias. Clinical **Neurophysiology**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 27-34, 2016. DOI: 10.1016/j.neucli.2015.12.006.

LIG, W. et al. Consensus paper: Neurophysiological assessments of ataxias in daily practice. **The Cerebellum**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 628-653, 2018. DOI: 10.1007/s12311-018-0937-2.

MANTO, M. et al. Cerebellar ataxias: na update. **Curr Opin Neurol.**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 150-160, 2020. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000774.

MARSDEN, J. F. Cerebellar ataxia. In: DAY B L.; LORD, S. R. (Eds). **Handbook of Clinical Neurology**. v,159. Oxford, United Kingdom: Elsevier, 2018.

MEIRA, A. T. et al. Reconstructing the history of Machado-Joseph disease. **Eur Neurol.**, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 99-104, 2020. DOI: 10.1159/000507191.

MENDONÇA, N. et al. Clinical Features of Machado-Joseph Disease. In: NÓBREGA, C.; ALMEIDA, L. P. (Eds). **Polyglutamine Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 1049. Philadelfia: Springer, 2018.

MORO, A.; MOSCOVICH, M.; FARAH, M. Nonmotor symptoms in spinocerebellar ataxias (SCAs). **Cerebellum Ataxias**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. 1-8, 2019. DOI: 10.1186/s40673-019-0106-5.

MORO, A. et al. Spinocerebellar ataxia type 3: subphenotypes in a cohort of Brazilian patients. **Arq. Neuropsiquiatr.**, [s. l.], v. 72, n. 9, p. 659-662, 2014. DOI: 10.1590/0004-282x20140129.

MYFTIU, B.; BASLO, M. B.; KOCASOY ORHAN, E. Electrophysiological study of patients with spinocerebellar and Friedreich's ataxia. **Neurol Sci Neurophysiol.**, [s. l.], v. 35, v. 3, p. 138-144, 2018. DOI: 10.5152/NSN.2018.11239

NOVIS, L. E. et al. Evidence and practices of the use of next generation sequencing in patients with undiagnosed autosomal dominant cerebellar ataxias: a review. **Arq Neuropsiquiatr.**, [s. l.], v. 78, v. 9, p. 576-585, 2020. DOI: 10.1590/0004-282x20200017.

OROZCO, G. et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. **J Neurol Sci.**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 37- 50. DOI: 10.1016/0022-510x(89)90159-7.

OSUNTOKUN, B. O. et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. **Acta Neurol Scand.**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 13-21, 1987. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb07883.x.

OUZZANI, M. et al. Rayyan a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev.**, [s. l.], v. 5, n. 210, 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [s. l.], v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PEDROSO, J. L. et al. Is neuropathy involved with restless legs syndrome in Machado-Joseph disease? **Eur Neurol.**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 200-203, 2011. DOI: 10.1159/000331008.

PEDROSO, J. L. et al. Machado-Joseph disease in Brazil: from the first descriptions to the emergence as the most common spinocerebellar ataxia. **Arq Neuropsiquiatr.**, [s. l.], v. 70, n. 8, p. 630-632, 2012. DOI: 10.1590/S0004-282X2012000800013.

PELOSI, L. et al. Spinocerebellar ataxia type 2-neuronopathy or neuropathy? **Muscle Nerve**, [s. l.], v. 60, n. 3m p. 271-278, 2019. DOI: 10.1002/mus.26613.

PERKINS, B. A; BRIL V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. **Clin Neurophysiol.**, [s. l.], v. 114, n. 7, p. 1167-1175, 2003. DOI: 10.1016/s1388-2457(03)00025-7.

PULIDO-VALDEOLIVAS, I. et al. Patterns of motor signs in spinocerebellar ataxia type 3 at the start of follow-up in a reference unit. **Cerebellum Ataxias**, [s. l.], v. 3, n. 4, 2016. DOI: 10.1186/s40673-016-0042-6

PULST, S. M. et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. **Nat Genet.**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 1196-269, 1996. DOI: 10.1038/ng1196-269.

RASMUSSEN, A. et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. **Ann Neurol.**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 234-9, 2001. DOI: 10.1002/ana.1081.

SAKAKIBARA, R. et al. Lower urinary tract dysfunction in Machado-Joseph disease: a study of 11 clinical-urodynamic observations. **J Neurol Sci.**, [s. l.], v. 218, n. 1-2, p. 67-72, 2004. DOI: 10.1016/j.jns.2003.11.002

SASAKI, H. et al. Phenotype variation correlates with CAG repeat length in SCA2-a study of 28 Japanese patients. **J Neurol Sci**., [s. l.], v. 159, n. 2, p. 202-208, 1998. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00166-x.

SCHMAHMANN, J. D. et al. The theory and neuroscience of Cerebellar Cognition. **Annual Review of Neuroscience**, [s. l.], v. 42, p. 337 – 364, 2019. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070918-050258.

SCOTT, S. S. O. et al. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: Insights from the first description to nowadays. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 417, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117082.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, [s. l.], v. 358, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

SOONG, B. W.; LIN, K. P. Correlation of peripheral nerve fiber loss and trinucleotide repeats in Machado-Joseph disease. **Can J Neurol Sci.**, v. 25, n. 1, p. 59-63, 1998. DOI: 10.1017/S0317167100033503.

SOONG, B. W.; MORRISON, P.J. Spinocerebellar ataxias. In: MANTO, M.; HUISMAN, T. A. G. M. (Eds). **Handbook of Clinical Neurology**. v. 155. Oxford: Elsevier, 2018

STANG, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. **Eur J Epidemiol.**, [s. l.], v. 25, n. 9, p. 603-605, 2010. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.

STEWART, J.D.; LOW, P.A.; FEALEY, RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. **Muscle Nerve**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 661-665, 1992. DOI: 10.1002/mus.880150605.

TEIVE, H. A. G.; MORO, A.; MOSCOVICH, M. Spinocerebellar ataxia type 10 in the south of Brazil: the Amerindian-Belgian connection. **Arq Neuropsiquiatr.**, [s. l.], v. 73, n. 8, p. 725-727, 2015. DOI: 10.1590/0004-282X20150086.

TEIVE, H. A. G. et al. Spinocerebellar ataxias: genotype-phenotype correlations in 104 Brazilian families. **Clinics**, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 443–449, 2012. DOI: 10.6061/clinics/2012(05)07.

TEIVE, H. A. G.; ASHIZAWA, T. Primary and secondary ataxias. **Curr Opin Neurol.**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 413-422, 2015. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000227.

TEIVE, H. A. G. et al. The geographic diversity of spinocerebellar ataxias (SCAs) in the Americas: A systematic review. **Mov Disord Clin Pract.**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 531-540, 2019. DOI: 10.1002/mdc3.12877.

TEIVE, H. A. G. et al. Itajaí, Santa Catarina – Azorean ancestry and spinocerebellar ataxia type 3. **Arq Neuropsiquiatr.**, [s. l.], n. 74, n. 10, p. 858-860, 2016. DOI: 10.1590/0004-282X20160125.

TEIVE, H. A. G.; MUNHOZ, R. P.; ARRUDA, W. O. Spinocerebellar ataxia type 10: A review. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 655-661, 2011. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.04.001.

VAN DE WARRENBURG, B. P. C. et al. Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. **Arch Neurol.**, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 257-261, 2004. DOI: 10.1001/archneur.61.2.257.

VELÁZQUEZ PÉREZ, L. et al. Spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. A study of the electrophysiological phenotype and its correlation with clinical and molecular variables. **Rev Neurol.**, [s. l.], v. 33, n. 12, p. 1129-1136, 2001.

VELÁZQUEZ PÉREZ, L. et al. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. **J Neurol Sci.**, [s. l.], v. 263, n.1-2, p. 158-164, 2007. DOI: 10.1016/j.jns.2007.07.013.

VELÁZQUEZ-PÉREZ, L. et al. Cuban Hereditary Ataxias Network. Hereditary Ataxias in Cuba: A Nationwide Epidemiological and Clinical Study in 1001 Patients. **Cerebellum**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 252-264, 2020. DOI: 10.1007/s12311-020-01107-9.

VELÁZQUEZ-PEREZ, L. et al. Progression markers of Spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. **J Neurol Sci.**, [s. l.], v. 290, n. 1-2, p. 22-26, 2010. DOI: 10.1016/j.jns.2009.12.013.

VELÁZQUEZ-PÉREZ, L. et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. **Lancet Neurol.**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 482-489, 2014. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70027-4. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24657153.

YADAV, R. et al. Electrophysiological evaluation of spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3. **J Neurol Sci.**, [s. l.], v. 312, n. 1-2, p. 142-145, 2012. DOI: 10.1016/j.jns.2011.07.051.

YANG, L. Genetic profile and clinical characteristics of Chinese patients with spinocerebellar ataxia type 2: A multicenter experience over 10 years. **Eur J Neurol.**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 955-964, 2021. DOI: 10.1111/ene.14601

YORITAKA, A. et al. A large Japanese family with Machado-Joseph disease: clinical and genetic analysis. **Acta Neurol Scand.**, [s. d.], v. 99, n. 4, p. 241-244, 1999. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb07354.x.