



INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
FACULDADE ITPAC CRUZEIRO DO SUL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MICHELI POLIANA BELTRAMIN DE CASTRO
RENATA MATIAS DE SOUZA PASCOA

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR EM
INDIVÍDUOS DA MESMA FAMÍLIA COM SUSPEITA CLÍNICA DA
DOENÇA

CRUZEIRO DO SUL
2024

MICHELI POLIANA BELTRAMIN DE CASTRO
RENATA MATIAS DE SOUZA PASCOA

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR EM
INDIVÍDUOS DA MESMA FAMÍLIA COM SUSPEITA CLÍNICA DA
DOENÇA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Faculdade ITPAC Cruzeiro do Sul, em
atendimento aos requisitos obrigatórios
para aprovação no Módulo de Trabalho de
Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elizabeth Amélia
Alves Duarte

Coorientador: Prof. Esp. Pedro Henrique
Souza Reis

CRUZEIRO DO SUL
2024

MICHELI POLIANA BELTRAMIN DE CASTRO
RENATA MATIAS DE SOUZA PASCOA

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR EM
INDIVÍDUOS DA MESMA FAMÍLIA COM SUSPEITA CLÍNICA DA
DOENÇA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Faculdade ITPAC Cruzeiro do Sul, em
atendimento aos requisitos obrigatórios
para aprovação no Módulo de Trabalho de
Conclusão de Curso II.

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth Amélia
Alves Duarte

Coorientador: Prof. Esp. Pedro Henrique
Souza Reis

Cruzeiro do Sul, 25 de junho de 2024.

BANCA EXAMINADORA


Orientador(a) - Prof(a). Dra. Elizabeth Amélia Alves Duarte
Membro da Banca 01 - Esp. Khemychaell de Azevedo Souza
Membro da Banca 02 - Esp. Aline Moreira Diniz

AGRADECIMENTOS

Eu, Renata, dedico este trabalho primeiramente a Deus. Agradeço também aos meus pais e irmãos por todo o apoio, especialmente à minha mãe (*in memoriam*), cujo exemplo de determinação e força, além de todo o incentivo que sempre me proporcionou, foi essencial. Dedico também à Michele por seu apoio e parceria, à nossa orientadora Elizabeth e ao nosso coorientador Pedro Henrique, bem como a todos os envolvidos nesta pesquisa.

Eu, Micheli, agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, que nos precedeu em cada dia deste trabalho. Dedico este trabalho especialmente ao meu esposo, meu filho, meus pais e meus irmãos, que sempre foram meus alicerces, incentivo e calma nos momentos em que eu mais precisava. Agradeço à nossa orientadora Dra. Elizabeth, que nos conduziu com maestria, sabedoria e muita paciência. Seu amor pela genética contagia a todos ao seu redor. Agradeço também ao nosso coorientador Dr. Pedro, que sempre nos ajudou com carinho. Minha gratidão à minha dupla, que enfrentou momentos difíceis, mas soube vencer com a graça de Deus.

Nosso muito obrigada aos nossos pacientes e à nossa banca de avaliação.

RESUMO

CASTRO, Micheli Poliana Beltramin de; PASCOA, Renata Matias de Souza. **Diagnóstico Molecular de Ataxia Espinocerebelar em Indivíduos da Mesma Família com Suspeita Clínica da Doença.** 2024. 51 f. Monografia (Graduação em Medicina) – Faculdade ITPAC Cruzeiro do Sul, Cruzeiro do Sul, 2024.

A ataxia, do grego ‘fora de controle’, classifica-se como uma doença neurodegenerativa de evolução progressiva que afeta inúmeros sistemas neurais, incluindo o cerebelo e suas ramificações, como a placa, o vestibulo e a medula cerebelar. Normalmente, a coordenação motora é a primeira a ser acometida. Há enorme heterogeneidade clínica e anatomopatológica nos diferentes tipos de ataxias, sejam hereditárias, congênitas associadas a outras síndromes metabólicas ou aquelas de origem autossômica, que são genericamente designadas como Ataxias Espinocerebelares (AEC) e seus subtipos. No Brasil, a AEC Tipo 3, ou Doença de Machado-Joseph (DMJ), é a mais comum, e o diagnóstico molecular (genético) é requerido devido ao elevado pleomorfismo, que dificulta e até limita o correto reconhecimento clínico. Neste contexto, o objetivo desta pesquisa é realizar o estudo e reconhecimento molecular de Ataxia Espinocerebelar em três indivíduos da mesma família que apresentam suspeita e prévio diagnóstico clínico para AEC Tipo 2. Por ser considerada uma doença crônica e incapacitante que causa prejuízos psicossociais, sua precisa identificação é fundamental para o devido acompanhamento e possíveis tratamentos do paciente por uma equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, nutricionista, psicólogo, geneticistas), pois as alterações físicas e mentais podem ser retardadas e suavizadas, propiciando qualidade de vida ao paciente. Sendo assim, este estudo tem a finalidade de analisar e discriminar dados clínicos de indivíduos que possuem ataxia molecular, com distinção genética do subtipo de ataxia para as devidas condutas terapêuticas, bem como contribuir cientificamente com o rastreamento de características moleculares e de patogenicidade em condições de doença de expansão. Esses estudos são fundamentais para os estudos pré-clínicos e o desenvolvimento de biomarcadores para avaliar a eficácia terapêutica, dentre as possibilidades de knockout gênico e RNA de interferência (RNAi), que despontam como potenciais terapêuticos nas doenças neurodegenerativas autossômicas.

Palavras-chave: ataxias cerebelares autossômicas dominantes; ACAD; doenças neurodegenerativas; doença rara.

ABSTRACT

CASTRO, Micheli Poliana Beltramin de; PASCOA, Renata Matias de Souza. **Molecular Diagnosis of Spinocerebellar Ataxia in Individuals from the Same Family with Clinical Suspicion of the Disease.** 2024. 51 f. Faculdade ITPAC Cruzeiro do Sul, Cruzeiro do Sul, 2024.

Ataxia, from the Greek 'out of control,' is classified as a neurodegenerative disease with progressive evolution that affects numerous neural systems, including the cerebellum and its branches, such as the plaque, vestibule, and cerebellar medulla. Normally, motor coordination is the first to be affected. There is enormous clinical and anatomopathological heterogeneity in the different types of ataxias, whether hereditary, congenital associated with other metabolic syndromes, or those of autosomal origin, which are generically designated as Spinocerebellar Ataxias (SCA) and their subtypes. In Brazil, SCA Type 3, or Machado-Joseph Disease (MJD), is the most common, and molecular (genetic) diagnosis is required due to the high pleomorphism, which complicates and even limits correct clinical recognition. In this context, the objective of this research is to conduct the study and molecular recognition of Spinocerebellar Ataxia in three individuals from the same family who present suspicion and previous clinical diagnosis for SCA Type 2. Being considered a chronic and disabling disease that causes psychosocial impairments, its precise identification is fundamental for the appropriate follow-up and possible treatments of the patient by a multidisciplinary team (physiotherapist, speech therapist, nutritionist, psychologist, geneticists), as the physical and mental alterations can be delayed and alleviated, providing quality of life to the patient. Thus, this study aims to analyze and discriminate clinical data of individuals who have molecular ataxia, with genetic distinction of the ataxia subtype for appropriate therapeutic measures, as well as to scientifically contribute with the tracking of molecular characteristics and pathogenicity in conditions of expansion diseases. These studies are fundamental for preclinical studies and the development of biomarkers to evaluate therapeutic efficacy, among the possibilities of gene knockout and RNA interference (RNAi), which emerge as potential therapeutics in autosomal neurodegenerative diseases.

Keywords: autosomal dominant cerebellar ataxias; ADCA; neurodegenerative diseases; rare disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frequência de Ataxia Espinocerebelar (AEC) nas Américas.	22
Figura 2 – Heredograma do efeito de herdabilidade da Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 com suspeita clínica de AEC.....	30

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Comparativo/descritivo da apresentação fenotípica e manifestações clínicas das Ataxias Tipo 2 e Tipo 3	29
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo Primário.....	12
2.2	Objetivos secundários	12
3	JUSTIFICATIVA.....	13
4	REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1	Contexto histórico das doenças raras	15
4.2	Ataxia Espinocerebelar	17
4.3	Manifestações clínicas da Ataxia Espinocerebelar (AEC).....	19
4.4	Epidemiologia das Ataxias Espinocerebelares.....	21
4.5	Diagnóstico e tratamento das ataxias espinocerebelares.....	23
4.6	Ataxia Espinocerebelar Tipo 2.....	24
5	METODOLOGIA	26
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32
	ANEXOS	37
	ANEXO 1 – Requerimento médico para diagnóstico molecular, CEGH-CEL.....	37
	ANEXO 2 – Coleta de material biológico para diagnóstico molecular, CEGH-CEL.....	38
	ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para testes genéticos, CEGH-CEL	39

1 INTRODUÇÃO

As doenças raras são consideradas problemas de saúde pública mundial, sobretudo diante das dificuldades de diagnóstico e tratamento para muitas doenças com baixa frequência na população (ABAHE, 2023). Alguns dados indicam que, na Europa, 30 milhões de pessoas sofrem com alguma doença rara. Já no Brasil, esse número é um pouco menor, entre 13 e 15 milhões de indivíduos. Há uma variedade de sinais e sintomas devido à variabilidade genética humana; a maioria desses sintomas é desencadeada geneticamente, enquanto o restante é causado por fatores ambientais, imunológicos e infecciosos (Iriart *et al.*, 2019).

A principal característica consiste na incapacidade que a doença gera na pessoa e sua progressividade mais crônica, devido à alteração genética. O tratamento e o acompanhamento desse paciente são realizados por uma equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, nutricionista, psicólogo, geneticista), pois as alterações físicas e mentais podem ser retardadas e suavizadas (Iriart *et al.*, 2019).

Por se classificarem como um tipo de doença incurável, a Ataxia Espinocerebelar é categorizada como uma Distúrbio de Expansão de Repetição de Trinucleotídeo (TREDs), sendo considerada uma grande classe de doenças neurológicas hereditárias dominantes sem cura (Tang *et al.*, 2000). Existem seis síndromes incluídas nessa classificação de Doença de Poliglutamina (PolyQ), sendo estimuladas por uma amplificação de repetição CAG que codifica a poliglutamina. Assim, um longo fragmento de PolyQ desencadeia diversas sequências contínuas celulares que se desviam do normal, levando à morte celular neural e, consequentemente à degeneração (Orr, 2012).

Os microRNAs são minúsculas moléculas de RNA que controlam todo o processo de decodificação da informação genética de genes ativos, sendo considerados poderosos reguladores desse processo. Sua principal ação é a nível pós-transcricional, coibindo o processo de formação de proteínas que ocorre com ou sem degeneração da cópia (Koscianska, Wlodzimierz, 2014). Assim, esse minúsculo fragmento de RNA está engajado em diversas atividades patológicas e fisiológicas a nível celular, sendo importantíssimo na fisiopatologia da síndrome Ataxia Espinocerebelar (Koscianska, Wlodzimierz, 2014).

Um atributo que deve ser observado com muita atenção nas alterações genéticas que envolvem PolyQ é que a expansão de trinucleotídeos é variável e

aumenta consideravelmente ao longo do tempo, gerando um fenômeno chamado de 'antecipação'. Isso resulta na precocidade da idade de apresentação dos primeiros sintomas, bem como na gravidade e comprometimento nas gerações seguintes (Greenberg, 2023).

O principal problema deste trabalho foi realizar a pesquisa genética para esclarecer qual o tipo de Ataxia Espinocerebelar que acomete este grupo familiar. O teste genético é recomendado para confirmar ou excluir a Ataxia Espinocerebelar e identificar o tipo específico, especialmente quando uma pessoa também tem familiares com os mesmos sinais e sintomas. Adicionalmente, será um desafio realizar um exame físico e um exame neurológico detalhado. Exames de imagem, como tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, poderão ser incluídos para fechar o diagnóstico. Ambos os métodos de imagem podem ser usados para identificar anormalidades cerebrais encontradas em pessoas com SCA. Mas a principal pergunta que temos é: com o diagnóstico em mãos, esses familiares conseguirão adiar as manifestações da doença através de uma mudança no estilo de vida?

As principais hipóteses do trabalho são:

- a. O diagnóstico poderá ajudar essas pessoas a ter uma vida mais saudável e assim postergar a evolução da doença;
- b. Com a monitorização dos exames de imagem e exame físico, será possível diagnosticar precocemente as manifestações da AEC;
- c. A influência de uma alimentação e hábitos de vida saudáveis, associados a um equilíbrio mental, pode retardar a evolução e/ou as manifestações da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

- Realizar diagnóstico molecular de Ataxia Espinocerebelar em três indivíduos da mesma família que residem no município de Mâncio Lima, Acre, Brasil e, apresentam suspeita e diagnóstico clínico para AEC Tipo 2.

2.2 Objetivos secundários

- Obter diagnóstico molecular para AEC de laboratório terceirizado e consolidado em pesquisas de doenças raras no Brasil;
- Propor heredograma do efeito de herdabilidade da Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 neste grupo familiar (1º, 2º e 3º graus) com suspeita clínica de AEC;
- Apresentar resultados combinados de perfis genéticos e sintomatológicos como produto de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), contribuindo com elucidação desta doença rara, sobretudo quanto ao diagnóstico assertivo e direcionamento da conduta terapêutica aos indivíduos portadores.

3 JUSTIFICATIVA

A escolha deste trabalho tem como principal objetivo ajudar pessoas portadoras de doenças raras que ainda não foram diagnosticadas corretamente. Orientá-las sobre os benefícios disponíveis para portadores de doenças raras, como a Ataxia Espinocerebelar Tipo 2, elucidando, através da análise de material genético, se elas possuem ou não a chance de desenvolver essa patologia. Dessa forma, será possível que escolham um estilo de vida mais saudável, tentando postergar as manifestações que essa doença causa.

A prevalência geral de SCA é de 5-7/100.000 habitantes; no entanto, a incidência varia dependendo do tipo de ataxia e dos fenômenos genéticos de populações que ocorrem em regiões geográficas específicas (Velázquez *et al.*, 2009). Os estudos relatados no mundo mostram que o SCA3 é a ataxia mais comum, representando 21% do total de casos de SCA, seguido de SCA2 e SCA6 com 15% cada. Contudo, foi observado que SCA2 é a ataxia mais comum na Índia, Cuba e México (Velázquez *et al.*, 2009).

As Ataxias Espinocerebelares são consideradas doenças raras com prevalência mundial média de 2,7 casos a cada 100.000 indivíduos (Hernández, 2023). O Tipo 3, ou Doença de Machado-Joseph (DMJ), é a mais comum, manifestando entre 20% e 50% dos casos, seguida pelo Tipo 2 com 13% a 18% dos casos, a AEC6 com 13% a 15%, a AEC1 com 6% a 27% e a AEC7 com 3% a 5% (Moraes, 2022). Contudo, há grande limitação e subnotificação devido à complexidade no diagnóstico, somada ao custo dos exames genéticos e neurológicos.

No Brasil, a mais comum é a SCA3, também chamada de Doença de Machado-Joseph. As características clínicas dessa doença incluem: oftalmoparesia supranuclear associada à ataxia, piramidalismo, espasticidade, distonia, neuropatia periférica e parkinsonismo (Camargos *et al.*, 2012). Possuem o CID G11 Ataxia hereditária / CID G11.3 Ataxia cerebelar com déficit na reparação do DNA / CID G11.1 Ataxia cerebelar de início precoce / CID G11.2 Ataxia cerebelar de início tardio.

O diagnóstico é fundamental para uma melhor condição terapêutica e acompanhamento dos indivíduos acometidos pela ataxia, uma vez que fatores emocionais estão relacionados com a piora do caso, juntamente com a falta de fisioterapia e outros profissionais, como fonoaudiólogos, que formam uma equipe multidisciplinar que ajuda a conduzir a evolução da doença. O acompanhamento

psicológico também é de fundamental importância, já que é uma doença sem cura e pode ter uma evolução rápida, tirando toda a autonomia do paciente.

A relevância deste trabalho não se restringe ao estado do Acre, mas a todo o Brasil, pois, com o diagnóstico e o heredograma traçado para a doença e a respectiva classificação no âmbito desta família, será possível apresentar documentos e fundamentações acadêmicas e científicas às autoridades de saúde para uma melhor condução terapêutica dos familiares.

Para nós, acadêmicas de medicina, é uma oportunidade ímpar de estudar de forma mais profunda a fisiopatologia e os efeitos genéticos desta doença rara e nos prepararmos para enfrentamentos na nossa vida profissional.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Contexto histórico das doenças raras

As doenças raras são consideradas um problema de saúde pública. Na Europa, 30 milhões de pessoas sofrem com alguma doença rara, enquanto no Brasil, aproximadamente 15 milhões de indivíduos são acometidos por alguma doença rara (ABAHE, 2023). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece que uma doença rara acomete um número menor de 65/100.000 habitantes. Entre essas doenças estão a fibrose cística, a doença de Wilson, a fenilcetonúria, as ataxias, entre outras (Moreira *et al.*, 2018).

Nos Estados Unidos, na década de 1960, um impasse econômico deflagrou um embate político envolvendo as medicações devido ao seu alto custo e difícil acesso para uma minoria. Já na década de 1980, diversas associações de pessoas com enfermidades incomuns passavam despercebidas diante de todo um sistema sem equidade e respeito pelas diferenças. Decidiram, então, usar o termo "doenças raras" como um meio de promover a união desse conjunto de pessoas (Campos; Moreira; Nascimento, 2020).

Em alguns países desenvolvidos e no Brasil, considerando a experiência americana, passou-se a utilizar a expressão "doenças raras" a partir de 2009, com o advento do primeiro Congresso Brasileiro de Doenças Raras e, posteriormente, com a elaboração da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Amaral; Rego, 2020).

Em nosso país, existe a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras, resultado da articulação de pacientes com doenças dessa natureza que se uniram para formar associações e, assim, conseguir força para essa empreitada (Pascarelli; Pereira, 2022).

Há uma variedade de sinais e sintomas devido à variabilidade genética humana; a maioria desses sintomas é desencadeada geneticamente, enquanto o restante é causado por fatores ambientais, imunológicos e infecciosos. A principal característica dessas doenças é a incapacidade que geram na pessoa e sua progressividade crônica, devido à alteração genética.

O tratamento e o acompanhamento desses pacientes são realizados por uma equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, nutricionista, psicólogo,

geneticista), pois as alterações físicas e mentais podem ser retardadas e suavizadas (Iriart *et al.*, 2019).

O nome “Doenças Raras” já indica que um pequeno número de pessoas é acometido. São mais de 7000 doenças, e no Brasil estima-se que em torno de 15 milhões de pessoas têm alguma dessas patologias. Contudo, deve-se considerar que esse tipo de enfermidade tem características próprias, como a cronicidade, variadas deformidades, dependência e alto índice de mortalidade, todas de origem genética. É necessário dar destaque ao tratamento, que na maioria dos casos é de alto custo e específico, marcado por muita dificuldade e luta para que esses pacientes tenham acesso.

Nesse sentido, é possível dizer que as políticas públicas que afetam os pacientes com doenças raras são falhas e omissas, não havendo a incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) de todas as medicações necessárias (Dias, 2022). As associações de pacientes com doenças raras travam uma batalha judicial para ter acesso ao tratamento. A respeito do assunto, convém ressaltar que a saúde constitui direito fundamental do ser humano e dever do Estado, assegurado expressamente pela Constituição Federal de 1988 (Lima; Gilbert; Horovitz, 2018).

A OMS considera uma doença rara pelas manifestações clínicas que diversificam de paciente para paciente. A Portaria n. 199/2014 do Ministério da Saúde instaura a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, deixando esses pacientes amparados pelo SUS com suas diretrizes e fixando incentivos e custos financeiros (Brasil, 2014).

A cronicidade é uma característica importante e frequente das doenças raras, que pioram lentamente, tornando-se incapacitantes e, em sua maioria, degenerativas (Schaefer; Thompson, 2015). Estima-se que existam mais de 8 mil doenças raras.

Quanto ao grupo de doenças, há subdivisões em causas genéticas e não genéticas, sendo as genéticas classificadas em anomalias congênitas ou manifestações arrastadas, deficiência intelectual e erros inatos do metabolismo. O grupo de doenças não genéticas inclui doenças infecciosas, inflamatórias e autoimunes (Brasil, 2014).

4.2 Ataxia Espinocerebelar

A ataxia classifica-se como uma doença neurodegenerativa que afeta inúmeros sistemas neurais, incluindo o cerebelo e suas ramificações, como a placa, o vestibulo e a medula cerebelar. Normalmente, a coordenação motora é a primeira a ser acometida. As ataxias podem ser classificadas como adquiridas ou hereditárias, e essas últimas podem ser divididas em dominantes e recessivas (Ruano *et al.*, 2014). A degeneração do cerebelo é desencadeada por uma alteração genética devido à repetição do trinucleotídeo CAG (C: citosina, A: adenina, G: guanina). A coordenação motora, a atividade de aprendizado e a memória são comprometidas gradativamente (Guerrero; Gutiérrez; Gaxiola, 2016).

Os microRNAs são minúsculas moléculas de RNA que controlam todo o processo de decodificação da informação genética de genes ativos, sendo considerados os reguladores desse processo (Imbert *et al.*, 1996). Sua principal ação é a nível pós-transcricional, inibindo o processo de formação de proteínas que ocorre com ou sem degeneração da cópia. Esses pequenos fragmentos de RNA estão engajados em diversas atividades patológicas e fisiológicas a nível celular, sendo importantíssimos na fisiopatologia da síndrome Ataxia Espinocerebelar (Koscianska; Wlodzimierz, 2014).

A Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 (SCA2) é considerada uma patologia dominante e degenerativa progressiva. Pertence a um grupo heterogêneo de distúrbios neurodegenerativos. As principais manifestações clínicas são confusão ocular e desordem na coordenação e equilíbrio. Sua manifestação envolve múltiplas formas clínicas, que variam de acordo com a evolução da enfermidade (Zeigelboim, 2011).

Um estudo na população brasileira demonstrou que a maior prevalência de ataxia é a Tipo 3 (SCA3), onde a alteração dos genes desenvolve uma repetição anômala de uma parte específica do DNA, fazendo um alongamento desse gene. É impossível diferenciar as diversas ataxias existentes de forma clínica; por isso, a importância dos exames genéticos que detectam as mutações. Contudo, uma correlação dos casos é importante, especialmente quando há um histórico familiar da doença que indica uma transmissão genética autossômica (Ferraz *et al.*, 2011).

Pela sua classificação como doença degenerativa cerebelar, a coordenação motora, a atividade de aprendizado e a memória são comprometidas gradativamente.

O início das manifestações clínicas é percebido pela deficiência na marcha, seguida pela fala, que vai perdendo a clareza, e, por fim, pela perda dos movimentos finos das mãos. Em sequência, e com frequência, a visão é prejudicada de forma a limitar os movimentos dos olhos (Guerrero; Gutiérrez; Gaxiola, 2016).

Por ser uma afecção genética e neurodegenerativa de transmissão autossômica dominante, a principal característica da ataxia espinocerebelar é a perda gradativa dos neurônios. O principal meio de diagnóstico é por testes genéticos, que permitem extrair informações para classificar os genes da ataxia espinocerebelar hereditária. Cada uma das formas é desenvolvida por uma alteração genética específica, que pode ser detectada em diferentes localidades cromossômicas (Ferraz *et al.*, 2011).

São conhecidos diversos tipos dessa síndrome, sendo cada uma desencadeada por uma alteração súbita no genótipo, localizada nas mais diversas partes do cromossomo. As formas são categorizadas de acordo com a ordem em que foram identificadas, por exemplo: SCA1, SCA2, SCA3 e assim sucessivamente (Ferraz *et al.*, 2011). A variabilidade de como essa síndrome acomete a população mundial é diferente. É impossível diferenciar pela apresentação clínica somente; é obrigatório o uso de testes genéticos para a pesquisa das mutações em todas as pessoas que desenvolvam sinais e sintomas sugestivos, com um olhar diferenciado para famílias que já apresentam algum caso, lembrando que é uma herança autossômica (Jao *et al.*, 2019).

A ataxia foi descrita de maneira original na Índia por Wadia e Swami em 1971 e, posteriormente, em Cuba, mais especificamente em Holguín, por Orozco (Teive, 2004). A Atrofia Olivopontocerebelar (AOPC), como foi descrita inicialmente, refere-se ao primeiro sinal clínico como a lentidão das sacadas oculares – movimentos rápidos, bruscos e precisos que todo o conjunto ocular realiza para que o cérebro possa absorver as informações durante a leitura.

O professor Wadia, como era conhecido, relatou os achados encontrados em dezesseis pacientes de nove diferentes famílias indianas. Ele observou que essa síndrome apresentava uma alteração autossômica dominante nessas famílias, com destaque para as sacadas oculares lentas (Pulst, 2016).

Conforme surgiam novas gerações, observou-se que os sintomas se antecipavam na idade de acometimento, apresentando hiporreflexia e fortes sinais e sintomas de comprometimento dos nervos do sistema nervoso periférico. O

envolvimento do cerebelo foi proposto, mas não confirmado por exame histopatológico (Pulst, 2016).

O único exame realizado na época foi uma pneumoencefalografia, exame radiológico do encéfalo em que os tecidos intracranianos são tornados mais visíveis e transparentes após insuflação de ar ou de um gás nos ventrículos cerebrais e/ou nos espaços subaracnoides (Wadia, 1977). Sua grande estima pela ataxia gerou publicações, e em 1975 uma dessas publicações relatou os achados oculares de seus pacientes, subsequente correlacionando os sinais e sintomas até classificá-la como atrofia olivopontocerebelar (Tensini *et al.*, 2017).

Fortes indícios apontam que o primeiro caso brasileiro foi no estado do Ceará, em meados de 1820, em uma família onde o casal teve dez filhos. Esses nascimentos ocorreram todos até o ano de 1940. Por conseguinte, houve casamento entre primos de primeiro grau, onde começaram a aparecer os casos de ataxia nessa família (Ferraz *et al.*, 2011).

4.3 Manifestações clínicas da Ataxia Espinocerebelar (AEC)

O cerebelo pode ser acometido por diversas doenças neurológicas, e a ataxia é uma das consequências da lesão do cerebelo. O termo “ataxia” deriva da palavra grega “taxis”, que significa ordem, e “a” que significa ausência. Portanto, ataxia significa ausência de ordem. Pacientes com ataxia exibem disfunção da coordenação motora, afetando a marcha, a fala, os movimentos oculares e o equilíbrio. Lesões dos tratos espinocerebelares, do cordão posterior da medula e dos nervos periféricos também causam ataxia. As duas últimas provocam ataxia sensitiva por perda da sensibilidade profunda. Existe, ainda, a ataxia por lesão do lobo frontal (Bertolucci *et al.*, 2021).

O equilíbrio consiste em manter o corpo em estabilidade e orientado em relação ao espaço externo. Ele depende de outros mecanismos, como visão, sistema labiríntico, sensorial somático e a ligação do tronco cerebral com o cerebelo (Trott; Maris; De Miranda, 2010).

Alterações no equilíbrio comprometem as vias centrais e periféricas vestibulares e, no cerebelo, atacam as vias sensoriais responsáveis pelo reconhecimento da localização espacial do corpo, posição e orientação, a força

exercida pelos músculos e a posição de cada parte do corpo em relação às demais, sem o uso da visão (Kumar; Abbas; Aster, 2016).

Quando essas vias apresentam alguma alteração repentina, geralmente resultam em ataxia ou vertigem. A ataxia é classificada como uma desordem de movimentos que não são desencadeados por fraqueza muscular. O paciente começa a não conseguir falar corretamente, perdendo a articulação das palavras, apresenta alteração de marcha e postura, e movimentos considerados simples já não são mais executados com facilidade (Greenberg; Aminoff; Simon, 2014).

No exame clínico, deve-se distinguir a ataxia de outros motivos que afetem a coordenação motora e o equilíbrio (Fuller, 2021). O médico neurologista deve diferenciar a ataxia sensitiva, que é a perda da propriocepção (quando o paciente usa a visão e o tato, como o simples fato de olhar para baixo, melhorando o equilíbrio, profundidade e marcha), da ataxia cerebelar (onde, independente de usar mecanismos de olhar para baixo ou para frente, o paciente continua atáxico), para instituir uma análise exata (Bickley; Zilagy; Hoffman, 2022).

As variações que a síndrome apresenta estão intimamente relacionadas com as diferentes partes do cerebelo que podem ser afetadas. O cerebelo está localizado na parte inferior do cérebro, acima do tronco cerebral, sendo dividido em três partes:

- a. Hemisférios cerebelares: responsáveis pelas habilidades de movimentar os membros ou manusear objetos com eles;
- b. Verme cerebelar (região média que faz a conexão com as partes cerebelares): responsável pela marcha e outras funções ligadas ao equilíbrio e coordenação motora axial;
- c. Lobo floculonodular: conecta-se com o sistema vestibular e é referente à motricidade ocular e ao equilíbrio grosseiro (Bertolucci *et al.*, 2021).

O cerebelo é de fundamental importância para o Sistema Nervoso Central (SNC). Sua função inclui a coordenação motora, tônus muscular e equilíbrio, sendo indispensável nas atividades que exigem uma resposta muscular rápida, além de estar intimamente ligado ao aprendizado e à correção motora (Campbell; Barohn, 2021). Lesões que afetam esse órgão desenvolvem defeitos na força, velocidade e amplitude do movimento.

Pacientes que têm essa área comprometida podem apresentar incoordenação motora (Martins *et al.*, 2021). A ataxia é uma patologia que compromete o cerebelo. Os portadores dessa alteração neurodegenerativa apresentam uma clínica com queda

na postura, associada a alterações na fala, dificuldade para deglutir, sinais piramidais e extrapiramidais. Alguns sinais como hipotonia muscular, ataxia e tremor involuntário também estão presentes (Leonardi *et al.*, 2009).

4.4 Epidemiologia das Ataxias Espinocerebelares

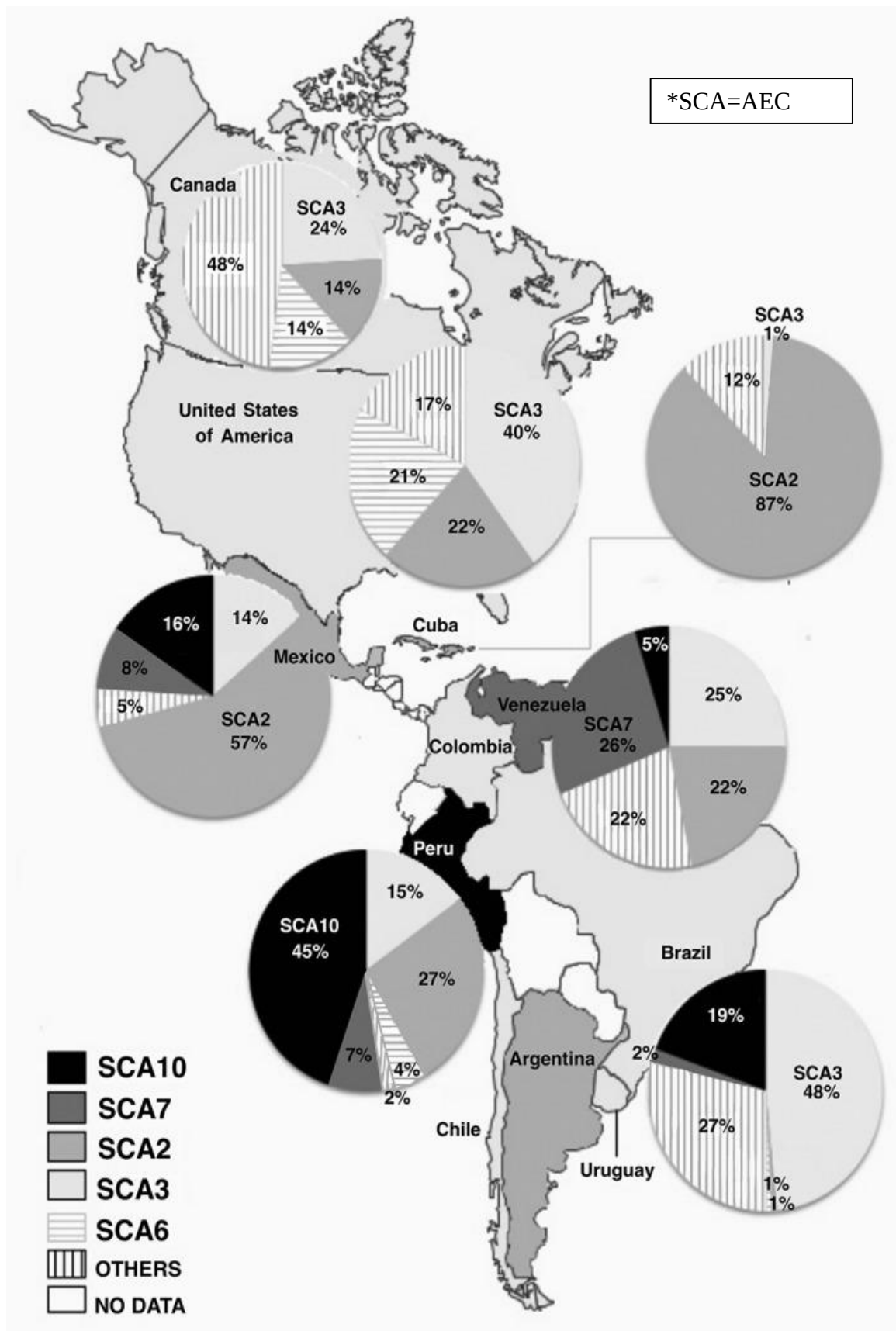
As Ataxias Espinocerebelares (AECs) são consideradas doenças raras, com uma prevalência mundial média de 2,7 casos a cada 100.000 indivíduos (Hernández, 2023). O Tipo 3, ou Doença de Machado-Joseph, é a mais comum, manifestando-se em 20% a 50% dos casos, seguida pelo Tipo 2 com 13% a 18% dos casos, AEC6 com 13% a 15%, AEC1 com 6% a 27% e AEC7 com 3% a 5% (Moraes, 2022).

A distribuição epidemiológica das AECs é bastante delimitada pelas disposições geográficas. Nas Américas, por exemplo, a AEC2 é o tipo mais prevalente em Cuba e no México, enquanto a AEC7 é o tipo mais frequente na Venezuela (Zonta; Santos; Teive, 2018). No Brasil, dada sua amplitude geográfica, os dados são mapeados por grandes centros de referência em ataxias hereditárias presentes no sul e sudeste do país. Assim, os estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná e São Paulo reportam a prevalência de AEC3/DMJ e a presença de famílias com AEC10 (Moraes, 2022).

Algumas regiões do Brasil são sub-representadas nos dados epidemiológicos. Os primeiros dados epidemiológicos da AEC com base em exames de biologia molecular esboçam a prevalência de AEC3 em 5,6/100.000 habitantes e 0,2 casos de outras AECs a cada 100.000 habitantes no Rio Grande do Sul (Cintra *et al.*, 2014).

A menor proporção de relatos de casos no nordeste do país em estudos nacionais evidencia uma subnotificação, tanto pela falta de divulgação na literatura científica quanto pelo acesso limitado ao diagnóstico molecular. Isso ocorre porque os maiores centros de neurogenética estão localizados nas regiões sul e sudeste (Moraes, 2022).

Figura 1 – Frequência de Ataxia Espinocerebelar (AEC) nas Américas.



Fonte: Teive, 2004.

4.5 Diagnóstico e tratamento das ataxias espinocerebelares

O diagnóstico é primordial tanto para o acompanhamento quanto para a definição de metas para o tratamento do indivíduo. Ele pode ser realizado através de avaliação clínica, na qual são avaliados sintomas como alterações no tônus muscular, coordenação motora inadequada, controle postural deficiente, incluindo alterações na locomoção, nistagmo/problemas visuais, disartria, sinais piramidais, extrapiramidais, oftalmoplegia progressiva e comprometimento cognitivo, entre outros (Zonta; Santos; Teive, 2018; Appelt *et al.*, 2021). Também podem ser utilizados exames de neuroimagem, como a Ressonância Magnética (RMI), que mostram a atrofia do cerebelo e/ou do tronco cerebral, além da confirmação genética por testes moleculares (Appelt *et al.*, 2021).

O tratamento das Ataxias Espinocerebelares é limitado, não havendo um tratamento disponível que possa adiar ou evitar a evolução da doença, que em alguns casos leva à morte. Contudo, técnicas de silenciamento genético têm se mostrado promissoras em estudos pré-clínicos. O silenciamento poderia ser feito no alelo específico, sendo a forma mais correta para o tratamento de AECs (Prudencio *et al.*, 2020).

A terapia gênica é uma promessa para o tratamento de patologias que afetam o (SNC), mas existe o empecilho da barreira hematoencefálica, que dificulta a entrada e/ou passagem de genes administrados. A utilização de vetores virais modificados facilita e aumenta as chances de o tratamento ser efetivo ao adentrar o SNC (Puhl; D'Amato; Gilbert, 2019). Embora a terapia gênica esteja mostrando bons resultados, ainda há poucos estudos, o que a torna não totalmente confiável (Souza *et al.*, 2022).

Atualmente, não há um tratamento específico para AEC2. Os tratamentos disponíveis visam proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente e aliviar os sintomas (Rocha, 2022; Rosa, 2022). O riluzol, um derivado de benzotiazol que modula a atividade glutamatérgica, suprimindo a excitotoxicidade, é utilizado no tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e está sendo empregado também no tratamento da AEC2 (Bertolucci *et al.*, 2021).

A vareniclina mostrou grande melhora na marcha, no equilíbrio postural e na caminhada cronometrada de 25 passos, mas não melhorou a função apendicular, exceto para movimentos alternados rápidos, em adultos com Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 geneticamente confirmada. No entanto, essa medicação não é bem tolerada.

O ácido docosaexaenoico (600 mg/dia) é eficaz para a Ataxia Espinocerebelar, onde o metabolismo da gordura poli-insaturada é alterado. A fisioterapia tem alcançado melhorias na marcha e no equilíbrio. A estimulação transcraniana com corrente contínua cerebello-espinal direta é uma nova opção potencial para as ataxias neurodegenerativas (Goldman; Schafer, 2022).

Por não possuir um tratamento específico, são empregadas algumas classes de fármacos, entre eles ansiolíticos, antiparkinsonianos, relaxantes musculares, inibidores de colinesterases, antidepressivos, entre outros, com o intuito de minimizar os sintomas, embora não apresentem resultados clínicos expressivos. Para os Tipos 1 e 2, podem ser utilizados acetazolamida, além de buspirona, levodopa, baclofeno para tratar a espasticidade, piridostigmina para tratar a disfagia, toxina botulínica para tratar a distonia associada e o chamado cocktail de Botez (vitamina B1, amantadina e antidepressivo tricíclico), embora esses também não apresentem resultados clínicos significativos. Existe ainda a andospirona, disponível apenas no Japão (Zonta; Santos; Teive, 2018).

4.6 Ataxia Espinocerebelar Tipo 2

A Ataxia Espinocerebelar Tipo 2, também chamada de ataxia de Holguín devido aos primeiros casos relatados na província de Holguín em Cuba (Pulst *et al.*, 1996), é uma doença ocasionada pela expansão de trinucleotídeos CAG no cromossomo 12, no locus 12q23-24.1. A expansão responsável pela SCA2 ocorre no éxon 1 do gene ATXN2, que contém 25 éxons e codifica uma proteína denominada ataxina-2, formada por 1.313 aminoácidos e localizada no complexo de Golgi. A proteína ataxina-2 se expressa em todas as células do organismo, sendo predominante nas células de Purkinje do cerebelo e na substância negra. Relatos anatomopatológicos na SCA2 evidenciam atrofia cerebelar, com perda das células de Purkinje e granulares, neurônios da substância negra, neurônios olivares, células do corno anterior da medula espinhal e do córtex cerebral (Oliveira *et al.*, 2016).

Alelos normais do gene da SCA2 possuem entre 15 e 32 repetições CAG, enquanto alelos com mutações apresentam de 33 a 64 repetições. Há uma correlação inversa entre o número de repetições do trinucleotídeo CAG e a idade de início da ataxia, e uma correlação direta com a progressão da doença. O início dos sintomas

na SCA2 ocorre entre os 30 e 50 anos de idade, com alguns relatos de casos que iniciaram antes dos 20 e depois dos 60 anos de idade (Alvarenga *et al.*, 2022).

O quadro clínico da SCA2 apresenta-se de forma progressiva e a sobrevida em geral é de 10 a 20 anos após o início da doença. As manifestações clínicas típicas incluem: ataxia cerebelar associada à disartria e dismetria, movimentos sacádicos lentos e reflexos tendinosos profundos diminuídos ou abolidos. Tremor postural e intencional, assim como fasciculações na face e nos membros, são evidentes nesse tipo de ataxia. Com a evolução da doença, aparecem sinais clínicos como disfagia e distúrbios esfinterianos (Oliveira *et al.*, 2016).

A neuropatia periférica na SCA2 está associada com o início precoce e a gravidade da doença. Distúrbios do movimento, como distonia, coreia, parkinsonismo e mioclonia, podem estar presentes na Ataxia Espinocerebelar Tipo 2, especialmente em pacientes que apresentam grandes expansões. Complicações cognitivas podem surgir no curso da doença, especialmente em casos de início precoce. Os tratamentos disponíveis não são eficazes, e a repercussão da perda das capacidades funcionais sobre as atividades de vida diária pode comprometer a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Estudos com portadores de SCA2 no Brasil são raros e não há estudos que correlacionem aspectos clínicos com aspectos emocionais (Oliveira *et al.*, 2016).

5 METODOLOGIA

Participantes do estudo

O diagnóstico molecular foi realizado para três indivíduos da mesma família, todos maiores de idade: a filha, a neta e a bisneta de genitores já falecidos, cuja mãe apresentava sintomas e comorbidades para Ataxia Espinocerebelar. Este casal gerou dez filhos, sendo quatro do sexo feminino e seis do sexo masculino.

Foram consideradas para esta pesquisa:

- a. Primeira filha do casal, de 64 anos, que apresenta sintomas de AEC desde os 30 anos;
- b. Neta do casal, de 42 anos, que não apresentava sintomas até o início desta pesquisa;
- c. Bisneta do casal, de 25 anos, que também não apresentava sintomas até o início desta pesquisa.

Diagnóstico molecular para Ataxia Espinocerebelar

Foi realizada a coleta de material biológico (sangue) com a única e exclusiva finalidade de promover o teste genético para diagnóstico molecular de Ataxia Espinocerebelar (AEC), inexistindo armazenamento de material biológico em bancos de material biológico no Brasil e/ou no exterior. Sendo assim, todo o procedimento de coleta foi realizado com extrema e rigorosa observância das recomendações do Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco (CEGH-CEL) (<https://genoma.ib.usp.br/>), conforme os documentos anexos: Requerimento médico para diagnóstico molecular no CEGH-CEL (Anexo 1); Coleta de material biológico para diagnóstico molecular no CEGH-CEL (Anexo 2) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para testes genéticos no CEGH-CEL (Anexo 3).

Cabe registrar que as participantes da pesquisa são aptas para a coleta de sangue (flebotomia): Micheli Poliana Beltramin de Castro, biomédica, CRBM 1126/4ª Região e Renata Matias de Souza Pascoa, enfermeira, COREN-AC 489652. Ambas atuam em serviço laboratorial e hospitalar no Vale do Juruá, Acre, Brasil (local da pesquisa).

O CEGH-CEL procedeu com a investigação de genes associados às ataxias espinocerebelares por metodologia de PCR fluorescente, utilizando um painel de

código SCA-exp. A investigação abrangeu as seguintes doenças: Ataxia Espinocerebelar Tipo 1, Ataxia Espinocerebelar Tipo 2, Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 e Ataxia Espinocerebelar Tipo 6, com análise de repetições CAG nos genes/regiões: ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A.

Os resultados foram enviados pelo respectivo laboratório em formulário próprio para o médico requisitante, Prof. Dr. Pedro Henrique Souza Reis, CRM/AC 3021/RQE 1014, neurologista e membro da equipe deste projeto.

Aspectos éticos

O Projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), com nº CAAE: 77314724.0.0000.9667 e parecer nº: 6.737.003. Foi conduzido em consonância aos aspectos legais vigentes estabelecidos pela Resolução CNS n. 466/2012, incluindo-se o Termo de Sigilo e Confiabilidade. Os participantes foram incluídos na pesquisa após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que também era uma exigência do laboratório, conforme supramencionado e apresentado na íntegra no Anexo 3.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O painel genético para investigação de genes associados a ataxias espinocerebelares Tipos 1, 2, 3 e 6, realizado na paciente E.O.D, 64 anos, detectou a presença de um alelo de ATXN2 com aproximadamente 41 repetições de CAG. Essa expansão é responsável pela Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 (SCA2), com esse resultado descarta-se as suspeitas de Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 (ATX3), associadas ao provável parentesco desta família estudada com pessoas diagnósticas com ATX3 no Ceará, somadas manifestações clínicas comuns a ambas as ataxias Tipo 2 e Tipo 3 apresentadas na Tabela 1.

O resultado do painel para Ataxia Espinocerebelar tipo 2 das pacientes E.D.O.D., 42 anos e K.M.D.A., 25 anos, respectivamente neta e bisneta não identificou expansão no gene responsável pela forma SCA2 de ataxia espinocerebelar. Dessa forma o resultado exclui o diagnóstico de SCA2 em ambas as pacientes.

Com efeito, as ataxias são condições raras e não existem estudos sobre a população de pessoas que possuem ataxias no Brasil. A ABAHE classifica seus quase 2.000 associados pelo tipo de ataxia por eles relatada e este é o único registro de atáxicos que se conhece o Brasil (ABAHE, 2020). Segundo Moraes (2022) as ataxias espinocerebelares possuem uma prevalência média mundial de 2,7 casos a cada 100.000 habitantes e com uma grande diferença geográfica.

No Brasil há aproximadamente 328 pessoas com Ataxia Espinocerebelar, afetando um total de 90 famílias, desse montante apenas 6% possuem a Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 (SCA2). Na região Norte incluindo os estados do Acre e Pará existem cerca de 23 pessoas com Ataxia Espinocerebelar, 15 famílias, especificamente com SCA2 são 6,7%, já com Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 (SCA3) são 53,3% e não diagnosticadas 40% (Moraes, 2022).

A paciente da presente pesquisa apresenta as seguintes manifestações clínicas:

- Sácades lentas;
- Oftalmoparesia;
- Sinais extrapiramidais (tremor, distonia, rigidez).

Com relação aos efeitos provocados pela doença, a cidadã externa grande comprometimento dos seus afazeres diários, precisando ser acompanhada em todos eles, tais como higiene pessoal, alimentação, locomoção de curta distância entre os

cômodos do imóvel etc. Por outro lado, a parte cognitiva está totalmente preservada, e embora não esteja acamada, passa grande parte do dia sentada ou acomodada em sua rede.

Dessa forma, subsiste o registro do diagnóstico molecular da paciente descendente de uma mãe que, antes de vir a óbito, manifestava sinais e sintomas da Ataxia Espinocerebelar. Devido às extremas e numerosas dificuldades, atualmente ainda não se possui um diagnóstico certo e preciso para essa condição.

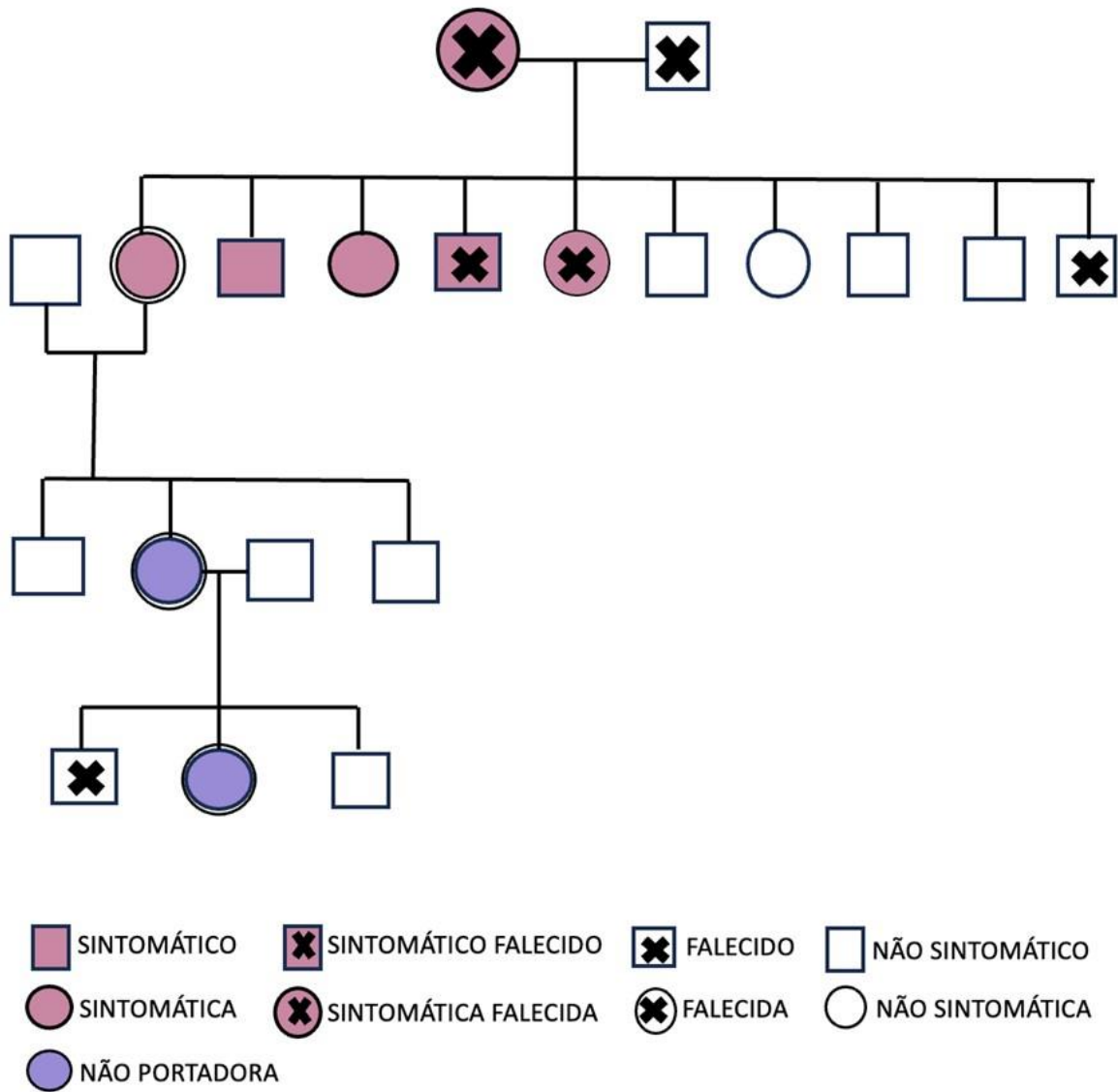
Diante do histórico e relatos de manifestações clínicas dos familiares da paciente submetida ao teste molecular, foi proposto o provável heredograma familiar quanto um perfil fenótipo e o padrão de herança familiar para ATX2 (Figura 2).

Tabela 1 – Comparativo/descritivo da apresentação genotípica e fenotípica e manifestações clínicas das Ataxias Tipo 2 e Tipo 3

ATAXIA ESPINOCEREBELAR	ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 2 / SCA2	ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 /SCA3
Outras nomenclaturas	Ataxia de Holguín	Doença de Machado-Joseph (DMJ)
Gene / Lócus	ATXN2 / 12q23-24.1	ATXN3 / 14p24.3-q31
Codificação gênica	Processamento do RNA	Enzima de ubiquitinação
Proteína codificada / Mutação:	Ataxina-2/35-59 repetições CAG	Ataxina-3/62-82 repetições CAG
Herança / Transmissão	Ataxia cerebelar autossômica dominante	
Manifestações Clínicas:	Sácades lentas, oftalmoparesia, sinais extrapiramidais, arreflexia, neuropatia periférica, demência	Sinais piramidais e extrapiramidais, amiotrofia, fasciculações da língua e face, sinal de Coillier
Evolução Clínica	Ataxia cerebelar associada à disartria e dismetria, movimentos sacádicos lentos e reflexos tendinosos profundos diminuídos ou abolidos. Tremor postural e intencional, assim como fasciculações de face e dos membros.	Início dos sintomas entre os 32 e os 40 anos. ataxia, disartria, disfagia com uma expressão clínica heterogênea e manifestações clínicas abrangendo múltiplos sistemas neurológicos como as vias piramidais e extrapiramidais, a sensibilidade e o neurônio motor inferior.
Expectativa de vida	Curso progressivo com sobrevida média após início da doença entre 10 a 20 anos	Curso progressivo com sobrevida média após o início da doença até 21 anos

Fonte: Guerrero; Gutiérrez; Gaxiola (2016), Bertolucci *et al.* (2021), Donis (2015).

Figura 2 – Heredograma do efeito de herdabilidade da Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 com suspeita clínica



Fonte: Elaboração própria.

7 CONCLUSÃO

O diagnóstico molecular é tão importante e indispensável quanto o exame clínico. Sem ele, não é possível documentar e comprovar de forma eficaz qual o tipo de ataxia. A partir do diagnóstico formalmente registrado, com dados e detalhes pertinentes, existe a possibilidade de se estabelecer um tratamento esclarecido, com reais e concretos benefícios aos envolvidos.

Os dados analisados e ponderados revelam a existência de um conjunto de medidas e esforços que devem ser adotados pelos profissionais de saúde. Esses esforços devem ser realizados sem menosprezo ou indiferença, e com a junção das informações técnicas e científicas, propiciando um contexto seguro para um diagnóstico detalhado e a adoção de providências pertinentes e eficazes.

Além disso, é fundamental fornecer um esclarecimento íntegro ao próprio paciente sobre a evolução da doença, seu acompanhamento e eventual orientação genética ao grupo familiar. Isso garante que os pacientes estejam cientes das particularidades da condição, permitindo-lhes tomar decisões informadas sobre seu tratamento e manejo da doença, bem como sobre as implicações genéticas para seus familiares.

REFERÊNCIAS

ABAHE. **Cartilha das Ataxias**. São Paulo, Associação Brasileira de Ataxias Hereditárias e Adquiridas, 2020. Disponível em: <https://abahe.org.br/cartilha-das-ataxias/index.html>. Acesso em: 18 jun. 2023.

ALVARENGA, M. P. *et al.* Ataxia Espinocerebelar em uma Coorte de Pacientes do Rio de Janeiro. **Neurological Science**, n. 43, p. 4997-5005, 2022.

AMARAL, M. B.; REGO, S. Doenças Raras na Agenda da Inovação em Saúde: Avanços e Desafios na Fibrose Cística. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 12, 2020.

APPELT, P. A. *et al.* Effect of Stem Cell Treatment on Functional Recovery of Spinocerebellar Ataxia: Systematic Review and Meta-Analysis. **Cerebellum Ataxias**, v. 8, n. 8, 2021.

BERTOLUCCI, P. H. F. *et al.* **Neurologia: Diagnóstico e Tratamento**. Barueri: Editora Manole, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555765854/>. Acesso em: 28 fev. 2023.

BICKLEY, L. S.; SZILAGYI, P. G.; HOFFMAN, R. M. B. **Propedêutica Médica**. São Paulo: Grupo GEN, 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738484/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS**. Brasília, DF, Ministério da Saúde, 2014.

CAMARGOS, Sarah *et al.* **Manual para Diagnóstico de Distúrbios de Movimento**. 1. ed. São Paulo: Omnifarma, 2012.

CAMPBELL, W. W.; BAROHN, R. J. **O Exame Neurológico**. São Paulo: Grupo GEN, 2021. em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738415/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

CAMPOS, D. de S.; MOREIRA, M. C. N.; NASCIMENTO, M. A. F. do. Navegando em Águas Raras: Notas de uma Pesquisa com Famílias de Crianças e Adolescentes Vivendo com Doenças Raras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 421-428, 2020.

CINTRA, V. P. *et al.* Mutational Screening of 320 Brazilian Patients with Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia. **Journal of the Neurological Sciences.**, v. 347, p. 375-379, 2014.

DIAS, L. A Complexidade das Doenças Raras. **Nursing**, São Paulo, v. 25, n. 286, p. 7325-7327, 2022.

DONIS, Karina Carvalho. **História Natural da Ataxia Espinocerebelar Tipo 3/Doença de Machado-Joseph com Início na Infância**. 2015. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

FERRAZ, R. R. N. *et al.* Ataxia Espinocerebelar (Doença de Machado-Joseph): Três Relatos de Caso. **ConScientiae Saúde**, v. 10, n. 2, p. 346-355, 2011.

FULLER, G. **Exame Neurológico Simplificado**. São Paulo: Grupo GEN, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158337/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

GEINER, A. K. *et al.* The Neuroanatomical Basis of Slow Saccades in Spinocerebellar Ataxia Type 2 (Wadia-Subtype). **Progress in Brain Research**, Elsevier, v. 171, p. 575-581, 2008.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Goldman-Cecil. Medicina**. São Paulo: Grupo GEN, 2022. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159297/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

GREENBERG, D. A.; AMINOFF, M. J.; SIMON, R. P. **Neurologia Clínica**. São Paulo: Grupo A, 2014. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580553550/>. Acesso em: 28 fev. 2023.

GUERRERO, Jesús Martínez; GUTIÉRREZ, Jorge Paz; GAXIOLA, Selene Berenice Vega. Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. **Archivos de Neurociencias**, v. 21, n. 1, p. 73-79, 2016.

HERNÁNDEZ, L. M. M. *et al.* Caracterización Clínica Epidemiológica de Pacientes con Ataxia Hereditaria en Villa Clara. **Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía**, Cuba, v. 12, n. 3, 2023.

IMBERT, G. *et al.* Clonagem do Gene para a Ataxia Espinocerebelar2 Revela um Locus com Alta Sensibilidade a Repetições Expandidas de CAG/Glutamina. **Nature Genetics**, v. 14, n. 3, p. 285-291, 1996.

IRIART, J. A. B. *et al.* Da Busca pelo Diagnóstico às Incertezas do Tratamento: Desafios do Cuidado para as Doenças Genéticas Raras no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 3637-3650, 2019.

JAO, Chi-Wen *et al.* Alterações da Conectividade Intra e Intermodular na Rede Estrutural Cerebral da Ataxia Espinocerebelar Tipo 3. **Entropy**, v. 21, n.3, 2019.

KOSCIANSKA, E.; WLODZIMIERZ, J. K. Current Understanding of the Role of Micrnas in Spinocerebellar Ataxias. **Cerebellum & Ataxias**, v. 1, n. 7, 2014.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. **Bases Patológicas das Doenças**. São Paulo: Grupo GEN, 2016. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150966/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

LEONARDI, Marisa Maia *et al.* Impacto do Desequilíbrio Estático e Dinâmico no Risco de Quedas em Indivíduos com Ataxia Espinocerebelar. **Revista Neurociências**, v. 17, n. 2, p. 178-182, 2009.

LIMA, M. A. de F. de; GILBERT, A. C. B; HOROVITZ, D. D. G. Redes de Tratamento e as Associações de Pacientes com Doenças Raras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3247-3256, 2018.

MARTINS, M. de A. *et al.* **Semiologia Clínica**. Barueri: Editora Manole, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555765250/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

MORAES, D. B. V. **Perfil Epidemiológico e Clínico das Ataxias Espinocerebelares no Estado de Alagoas**. 2022. Dissertação (Mestrado em Doenças Crônico-Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

MOREIRA, M. C. N. *et al.* Quando ser raro se torna um valor: o ativismo político por direitos das pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, 2018.

OLIVEIRA, Y. de *et al.* Ataxia Espinocerebelar do Tipo 2: Aspectos Clínicos, Qualidade de Vida, Depressão e Ansiedade em Cinco Portadores de uma Família. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 51, n. 4, 2016.

ORR, H.T. Cell Biology of Spinocerebellar Ataxia. **Journal of Cell Biology**, v. 197, n. 2, p. 167-177, 2012.

- PASCARELLI, D. B. M.; PEREIRA, E. L. Pereira. Doenças Raras no Congresso Nacional Brasileiro: Análise da Atuação Parlamentar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 6, 2022.
- PRUDENCIO, M. *et al.* Toward Allele-Specific Targeting Therapy and Pharmacodynamic Marker for Spinocerebellar Ataxia Type 3. **ScienceTranslational Medicine**, v. 12, n. 566, 2020.
- PUHL, D. L.; D'AMATO, A. R., GILBERT, R. J. Challenges of Gene Delivery to the Central Nervous System and the Growing Use of Biomaterial Vectors. **The Brain Research Bulletin.**, v. 150, p. 216-230, 2019.
- PULST, S M *et al.* Moderate Expansion of a Normally Biallelic Trinucleotide Repeat in Spinocerebellar Ataxia Type 2. **Nature Genetics**, v. 14, n. 3, p. 269-276, 1996.
- PULST, S. M. Degenerative Ataxias, From Genes to Therapies. The 2015 Cotzias Lecture. **Neurology**, v. 86, n. 24, p. 2284-2290, 2016.
- ROCHA, M.B. V. C. **Doença de Machado-Joseph: Abordagem Terapêutica e de Terapia Génica.** 2022. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal, 2022.
- ROSA, A. R. T. **Visando a Autofagia como Estratégia Terapêutica para Ataxia Espinocerebelar Tipo 2.** 2022. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal, 2022.
- RUANO, L. *et al.* The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. **Neuroepidemiology**, v. 42, n. 3, 2014.
- SCHAEFER, G. B.; THOMPSON, J. **Genética Médica.** Porto Alegre: Artmed, 2015. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580554762/>. Acesso em: 19 jun. 2023.
- SOUZA, R. A. de *et al.* Gene Therapy in Advancing the Treatment of Spinocerebellar Ataxia. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 12, p. 78229-78242, 2022.
- TANG, B. *et al.* Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG Trinucleotide Repeat Expansion in Patients with Hereditary Spinocerebellar Ataxia from Chinese Kindreds. **Archives of Neurology**, v. 57, n. 4, 2000.

TEIVE, H. A. G. **Avaliação Clínica e Genética de Oito Famílias Brasileiras com Ataxia Espinocerebelar Tipo 10**. 2004. Tese (Doutorado em Medicina Interna) – UFPR, Paraná, 2004.

TENSINI, F. S. *et al.* Professor Wadia's Contributions to Neurology and Spinocerebellar Ataxia Type 2. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 4, p. 255-257, 2017.

TROTT, A.; MARIS, A. F.; DE MIRANDA, G. B. Ataxias Espinocerebelares Causadas por Expansão de Poliglutamina: Uma Revisão. **Revista Neurociências**, v. 18, n. 4, p. 512-522, 2010.

VELÁZQUEZ, P. L. *et al.* Molecular Epidemiology of Spinocerebellar Ataxias in Cuba: Insights Into SCA2 Founder Effect in Holguin. **Neuroscience Letters**, v. 454, n. 2, 2009.

WADIA, N. H. Heredo: Familial Spinocerebellar Degeneration with Slow Eye Movements: Another Variety of Olivopontocerebellar Degeneration. **Neurol India**, v. 25, n. 3, p. 147-160, 1977.

ZEIGELBOIM, B. S. *et al.* Ataxia Espinocerebelar Tipo 7. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 23, p. 183-186, 2011.

ZONTA, M. B.; SANTOS, L. H. C.; TEIVE, H. A. G. **Reabilitação nas Ataxias: Orientação Multiprofissional aos Pacientes, Cuidadores e Profissionais**. Curitiba, UFPR, 2018.

ANEXOS

ANEXO 1 – Requerimento médico para diagnóstico molecular, CEGH-CEL



Laboratório de Testes Genéticos (LabTEG)
http://laboratorio.genoma.ib.usp.br/

FORMULÁRIO PARA REQUERIMENTO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR 2023 - v01.1



Nome completo: Nome da mãe (se menor): Nome do pai (se menor): Telefone: () Email:		Data de nascimento: Sexo: () feminino () masculino Obs. Se possível, enviar cópia de um documento de identificação
Médico responsável: Instituição: Telefone: Endereço completo:		CRM: Email: Assinatura e carimbo:
Exame solicitado (Código):		
Para indivíduo <u>COM</u> sintomas: Suspeita diagnóstica: Descrição clínica resumida (sinais/sintomas): Histórico: () caso isolado () caso familiar Há consanguinidade: () sim () não Padrão de Herança: () AD () AR () ligado ao X () desconhecido/outro		Para indivíduo <u>SEM</u> sintomas (cl clinicamente normal): () Triagem de mutações associadas a doenças recessivas (aconselhamento genético) Razão de encaminhamento: () Pesquisa de doença pré-existente na família Qual a doença e/ou mutação já identificada: Grau de parentesco com o(s) indivíduo(s) afetado(s): Padrão de Herança: () AD () AR () ligado ao X () desconhecido/outro
Exames adicionais (teste genético prévio, dosagens enzimáticas, ENMG, RM, EEG, RX, biópsia, USG, etc): Genealogia (marque o indivíduo a ser investigado com uma seta) e outras informações pertinentes:		Por favor, assinalar: ☐ Material biológico enviado, conforme instruções; ☐ Termo de consentimento preenchido e assinado ☐ Comprovante de pagamento (enviar uma cópia junto com o formulário de requerimento de exame); ☐ Email do médico solicitante para entrega de resultados (Caso o médico trabalhe em um hospital ou universidade, certifique-se de nos enviar um telefone ou email de seu departamento ou consultório e não o contato geral do hospital). ATENÇÃO: O resultado do exame será entregue ao médico solicitante por email. De acordo – assinatura: _____
Algum membro da família já foi investigado em nosso laboratório ou outro serviço de genética: () não () sim		
Nome: Registro CEGH-CEL:	Data de nascimento: Parentesco:	

CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL / Genoma USP)
 DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA – INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 Rua do Matão, travessa 13 nº 106 – Cidade Universitária – SP – CEP: 05508-090
 Telefones: (55 11) 3091-7968 ou 3091-0878 WhatsApp: (55 11) 2648-8358
 e-mail: genoma@ib.usp.br http://laboratorio.genoma.ib.usp.br/ http://www.genoma.ib.usp.br

ANEXO 2 – Coleta de material biológico para diagnóstico molecular, CEGH-CEL



Fevereiro 2018



Normas para requisição de diagnóstico molecular no Centro de Estudos do Genoma Humano (CEGH-CEL):

1. Requerimento de exames:

- a. Os exames devem ser requeridos através do Formulário para Diagnóstico Molecular. Para evitar erros no processamento do pedido, o formulário deve ser preenchido por completo, de maneira clara e sem rasuras. O pedido deve sempre ser realizado pelo médico responsável pelo paciente.
- b. Deverá também ser encaminhado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente (ou responsável) e pelo médico solicitante.
- c. Em caso de coleta de sangue feita no CEGH-CEL, o paciente deverá trazer o formulário e o TCLE preenchidos e assinados.
- d. O CEGH-CEL pode negar-se a realizar um exame caso o requerimento não contenha as informações suficientes que atendam aos padrões de qualidade do laboratório. Neste caso, o CEGH-CEL entrará em contato com o médico requerente imediatamente.

2. Amostras:

- a. **Sangue coletado no CEGH-CEL**
Agendar coleta (11 3091-7966 ou 3091-0878) - não é necessário jejum.
- b. **Sangue enviado pelo correio:**
 - i. Aproximadamente 8 ml de sangue devem ser coletados e divididos em 2 tubos com EDTA 5% (tampa roxa) identificados com o nome do paciente, sua data de nascimento e a data da coleta. Em caso de crianças com menos de 1 ano, cerca de 4 ml de sangue, preferencialmente divididos em 2 tubos (com EDTA 5% - tampa roxa), são suficientes. Em caso de envio de menor volume de sangue ou outro tipo de material, entre em contato previamente;
 - ii. As amostras devem ser armazenadas e transportadas em temperatura ambiente, em caixa de isopor, protegendo os tubos contra batidas com papel picado ou isopor. Não há necessidade de colocar gelo no recipiente. O tempo entre a coleta e a entrega do material não deve ultrapassar 72 hs. Caso isto aconteça, não será possível garantir a quantidade ideal de DNA extraído da amostra. Nova amostra pode ser solicitada e os custos de seu processamento serão cobrados do requerente.
 - iii. A entrega deve ser efetuada de segunda à quarta-feira das 9:00 às 16:00 hs.
OBS.: Caso o volume de sangue seja inferior ao solicitado ou não haja DNA suficiente para a realização do exame, o CEGH-CEL pode solicitar uma nova coleta de sangue. Neste caso, o prazo de entrega do resultado será contado a partir da data da segunda coleta.

3. Considerações importantes:

- a. Todas as atividades de coleta, armazenamento e transporte que antecedem o recebimento da amostra não são de responsabilidade do CEGH-CEL;
- b. Tubos sem identificação não serão processados;
- c. Um formulário de requerimento de exames deve ser completado para cada indivíduo e entregue juntamente com a amostra;
- d. Material enviado sem o formulário corretamente preenchido não será processado.

4. Endereço para entrega de material:

Deverá ser encaminhado por SEDEX ou entregue em mãos:

Centro de Estudos do Genoma Humano
Rua do Matão, travessa 13 N° 106
Cidade Universitária, Butantã, São Paulo
CEP: 05508-090

5. Pagamento de exames:

Por favor entre em contato com a secretaria do CEGH-CEL (genoma@ib.usp.br ou 11 3091-7966 ou 3091-0878) para informações sobre formas de pagamento.

As amostras somente serão processadas mediante apresentação do comprovante de pagamento. Este comprovante deve ser anexado ao formulário de requerimento de exame.

kmr080218

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para testes genéticos, CEGH-CEL



Laboratório de Testes Genéticos (LabTEG)
http://laboratorio.genoma.ib.usp.br/exames



TESTES GENÉTICOS Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Sua finalidade é:

- ☐ teste diagnóstico / indivíduo sintomático (esclarecer a causa de quadro clínico ou doença já estabelecida).
- ☐ teste preditivo / indivíduo assintomático (avaliar risco para doença genética previamente identificada na família; disponibilizado a indivíduos saudáveis, com idade superior a 18 (dezoito) anos).

Eu, _____, residente e domiciliado(a)
(nome completo e profissão)

na _____, portador(a) da cédula de identidade
(logradouro, número, complemento, cidade - estado)

RG _____, nascido(a) em ____/____/____, abaixo assinado(a),

concordo voluntariamente que seja feita:

☐ coleta do meu sangue.

☐ coleta do sangue do meu(minha) _____
(grau de parentesco) (nome completo)

nascido(a) em ____/____/____,

Para extração de DNA e realização de teste genético para _____
(nome do teste / doença)
_____, de código _____
(código do teste CEGH-CEL)

Estou ciente de que:

Os testes genéticos a serem realizados têm a finalidade de esclarecimento diagnóstico e/ou aconselhamento genético e que os mesmos poderão ou não ser conclusivos.

Um diagnóstico clínico incorreto em um membro da família pode resultar em um diagnóstico molecular incorreto para outros indivíduos.

Ao final do teste, será confeccionado um relatório contendo as variantes identificadas em genes diretamente associados ao quadro clínico apresentado pelo paciente, segundo recomendações específicas para as diferentes condições.

No caso específico de testes por NGS, serão reportadas apenas alterações patogênicas / provavelmente patogênicas já descritas na literatura especializada ou variantes de significado clínico indeterminado (VUS) com fortes indícios de patogenicidade*: **Importante** O relatório não incluirá variantes de sequência consideradas não patogênicas até a data de emissão do mesmo ou não relacionadas ao teste solicitado.

* de acordo com Richards et al 2015 - Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

No caso específico de painéis NGS, se houver interesse do paciente, uma reanálise poderá ser solicitada futuramente, à luz de novos dados apresentados na literatura específica. Essa reanálise implica custo adicional e sugere-se que seja



Laboratório de Testes Genéticos (LabTEG)
<http://laboratorio.genoma.ib.usp.br/exames>



solicitada entre um a três anos após a emissão do laudo. O relatório é documento confidencial e será enviado por e-mail ao paciente (ou seu responsável legal) e ao médico / profissional da saúde indicado.

- A entrega do resultado deverá ser acompanhada de aconselhamento genético realizado por profissional da saúde habilitado, responsável por transmitir ao paciente ou seu responsável legal os esclarecimentos necessários para a completa compreensão de seu relatório.
- O DNA extraído será utilizado somente para o teste solicitado e/ou testes confirmatórios. Para a realização de novos testes será obrigatória nova requisição médica e a assinatura de um novo termo de consentimento.
- O CEGH-CEL não oferece serviço de armazenamento de material biológico, desta forma, a amostra de DNA pode não estar disponível (ou não preencher critérios de qualidade) para estudos futuros.
- Os dados gerados referentes ao teste solicitado serão armazenados em nosso laboratório pelo período mínimo de 6 (seis) meses.
- Enquanto estes dados estiverem sob o domínio do CEGH-CEL, serão armazenados em nossos servidores com chaves de identificação para anonimização das amostras (em acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados). Esses dados poderão ser estudados de forma completamente anônima em pesquisas genéticas ou de bioinformática pelo CEGH-CEL. Não haverá possibilidade de disponibilizar ao paciente as informações geradas por essas análises, uma vez que os dados serão anonimizados. Os resultados destas análises poderão ser publicados em revistas científicas e/ou depositados em bancos públicos de variantes genéticas, a fim de contribuir com o crescimento científico.

IMPORTANTE: O paciente (ou responsável legal) pode solicitar, a qualquer momento, o descarte do material biológico e/ou retirar sua autorização para inclusão de seus dados em estudos científicos. Essa solicitação deverá ser feita por escrito.

Considerações sobre testes preditivos:

- Este exame informa se a alteração genética responsável pela doença existente na família está presente ou não no indivíduo testado. Em caso de presença de mutação, não será possível determinar com que idade os sintomas se manifestarão e qual a velocidade de progressão da doença.
- Para diversas doenças de início tardio, a confirmação de que o indivíduo é portador de mutação não possibilita até o presente momento, qualquer tratamento que impeça o início ou a progressão dos sintomas, devendo o consulente prosseguir seu acompanhamento regular de saúde e considerar a necessidade de apoio psicológico.

Diante dos esclarecimentos, declaramos ciência das informações acima na presente data ____/____/____:

Paciente ou responsável:

(assinatura)

Médico solicitante:

(nome legível, assinatura e número de registro no conselho regional)