

# Ataxia espinocerebelar do tipo 2: aspectos clínicos, qualidade de vida, depressão e ansiedade em cinco portadores de uma família

## *Spinocerebellar ataxia type 2: clinical, quality life, depression and anxiety in five members of same family*

Fernanda de Oliveira Yamane<sup>1</sup>, Lorrana Maria Costa Mantovani<sup>2</sup>, Danillo Barbosa<sup>3</sup>, Thiago Franco Nasser<sup>4</sup>, Ana Paula Santos<sup>5</sup>

### RESUMO

A ataxia espinocerebelar do tipo 2 (SCA2) é uma das ataxias cerebelares autossômicas dominantes mais frequentes, resultando em significativo prejuízo funcional progressivo na vida dos portadores. Estudos relacionados à SCA2 no Brasil são escassos. O objetivo deste estudo foi descrever aspectos clínicos de cinco membros de uma mesma família portadores de SCA2 e correlacioná-los com qualidade de vida, depressão e ansiedade. Aspectos clínicos avaliados incluíram idade de início, tempo da doença e aplicação da Escala Cooperativa Internacional para Graduação de Ataxia (ICARS), além de avaliação de neuroimagem e tipos de tratamento. Para avaliação da ansiedade e depressão, foi utilizada a Escala de Beck, e para a qualidade de vida, a SF-36. Em relação ao estudo genético, foi avaliado o número de repetições do trinucleotídeo CAG. Análise estatística descritiva e inferencial foi realizada. As idades de início variaram de 14 a 30 anos e o tempo de doença variou de 8 a 27. A maior expansão de trinucleotídeo CAG foi 48, relacionada com a menor idade de início e pior ataxia. A caracterização clínica obtida por meio da ICARS foi variável e todos apresentaram diminuição da qualidade de vida, especialmente nos domínios: limitação por aspectos físicos, aspectos emocionais e capacidade funcional. A pontuação obtida pela Escala de Beck de depressão e ansiedade foi baixa em todos os indivíduos. Houve correlação, mas sem significância estatística, entre tempo de doença e capacidade funcional e entre tempo de doença e ICARS. Os indivíduos com SCA2 analisados neste estudo apresentaram achados clínicos variados e comprometimento das habilidades motoras e da qualidade de vida e não apresentaram depressão e ansiedade.

**Palavras-chave:** Ataxia, qualidade de vida, ansiedade, depressão.

### ABSTRACT

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is one of autosomal dominant cerebellar ataxias frequently, resulting in significant progressive functional impairment in the lives of carriers. Studies related the SCA2 in Brazil are scarce. The objective of this study was to describe clinical features of five members of same family with SCA2 and correlate them with the quality of life, depression and anxiety. Clinical aspects evaluated included age at onset, duration of disease and application of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), besides evaluation of neuroimaging and types of treatment. For assessment of anxiety and depression was used Beck Scale and for the quality of life was used SF-36. Regarding the genetic study was evaluated the number of repetitions of trinucleotide CAG. Analysis descriptive and inferential statistics was held. Early ages ranged from 14 to 30 years and duration of disease 8 to 27. The further expansion of trinucleotide CAG was 48 related to the lower age of onset and worse ataxia. Clinical characterization obtained by ICARS was variable and all showed a decrease in quality of life especially in the areas: limitations due to physical aspects, emotional aspects and functional capacity. The scores obtained by the Beck Scale for depression and anxiety were low in all individuals. There was correlation, but no statistical significance between disease duration and functional capacity and between disease duration and ICARS. Individuals with SCA2 analysed in this study had clinical variation, impairment of motor skills and quality of life and did not present depression and anxiety.

**Keywords:** Ataxia, quality of life, anxiety, depression.

<sup>1</sup> Mestre em Neurociências, professora do Centro Universitário do Sul de Minas Gerais (UNIS), Varginha, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Graduanda de Fisioterapia do UNIS, Varginha, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Doutor em Engenharia Biomédica, coordenador do curso de Fisioterapia do UNIS, Varginha, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Mestre em Patologia Experimental, coordenador do curso de Biomedicina do UNIS, Varginha, MG, Brasil.

<sup>5</sup> Doutora em Neurociências, professora adjunta da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina, MG, Brasil.

Trabalho desenvolvido no Centro Universitário do Sul de Minas, Varginha, MG, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Fernanda de Oliveira Yamane. Rua Tônico Xavier, 489, Bom Pastor – 37014-250 – Varginha, MG, Brasil. E-mail: fernanda.yamane@unis.edu.br

## INTRODUÇÃO

A ataxia refere-se à incoordenação motora caracterizada por déficits na velocidade, amplitude, precisão e força de movimento comprometendo a qualidade do movimento voluntário.<sup>1</sup> Atualmente, o termo “ataxia” indica um grupo de doenças específicas que comprometem o cerebelo e suas principais conexões, e o sinal clássico é a ataxia cerebelar.<sup>2</sup>

As ataxias hereditárias compreendem um grupo extenso e complexo de doenças neurodegenerativas.<sup>3</sup> Nos últimos anos, com o avanço na biologia molecular, a classificação genética permitiu a caracterização das ataxias autossômicas dominantes (ACAD – *autosomal dominant cerebellar ataxias*), também denominadas ataxias espinocerebelares (SCA – *spinocerebellar ataxias*), e a verificação de que muitas destas compartilham a mesma mutação. Mais de trinta tipos já foram identificados.<sup>4,5</sup> A prevalência das ACAD no mundo é estimada em 1-5/100.000; o tipo mais comum é a SCA3; também denominada doença de Machado-Joseph; seguido por SCA1, SCA2, SCA6 e SCA7.<sup>6</sup> No Brasil, a SCA3 é o tipo mais frequente, seguido de SCA1, SCA2, SCA6, SCA8 e SCA10.<sup>7</sup>

O espectro clínico das SCA é amplo, podendo apresentar envolvimento do cerebelo e de suas conexões aferentes e eferentes e, ainda, sinais não cerebelares indicando comprometimento de outras partes do sistema nervoso, como tronco encefálico, medula espinal, trato piramidal, nervos ópticos e nervos periféricos.<sup>4,8,9</sup>

A SCA do tipo 2 (SCA2), também chamada de “ataxia de Holguín” – por causa dos casos relatados na província de Holguín, em Cuba<sup>10</sup> –, foi descrita pela primeira vez na Índia.<sup>11</sup> Trata-se de uma doença ocasionada pela expansão de trinucleotídeos CAG, no cromossomo 12, no *locus* 12q23-24.1.<sup>12</sup>

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 (150KDa) e localizada no complexo de Golgi.<sup>13</sup> A proteína ataxina-2 se expressa em todas as células do organismo, porém é mais abundante nas células de Purkinje do cerebelo e substância negra.<sup>14</sup> Os achados anatomopatológicos na SCA2 evidenciam atrofia cerebelar, com perda das células de Purkinje e granulares,<sup>15</sup> neurônios da substância negra, neurônios olivares, células do corno anterior da medula espinhal do córtex cerebral.<sup>8,16</sup>

Alelos normais do gene da SCA2 possuem entre 15 e 32 repetições CAG, enquanto alelos mutantes apresentam de 33 a 64 repetições.<sup>17</sup> Há uma correlação inversa entre o número de repetição do trinucleotídeo CAG e a idade de início da doença, e uma correlação direta com o caráter de progressão da doença.<sup>18</sup> O início dos sintomas na SCA2 ocorre entre 30 e 50 anos de idade,<sup>8</sup> no entanto foram relatados casos em que os sintomas se iniciaram antes dos 20 e depois dos 60 anos de idade.<sup>18</sup> Em alelos expandidos, com mais de 200 repetições CAG, os sintomas se iniciaram na infância.<sup>19</sup>

O quadro clínico da SCA2 é progressivo, e a sobrevivência média é, em geral, de 10 a 20 anos após o início da doença.<sup>20</sup> As manifestações clínicas típicas são: ataxia cerebelar associada à disartria e dismetria, movimentos sacádicos lentos e reflexos tendinosos profundos diminuídos ou abolidos. Tremor postural e intencional, assim como fasciculação de face e dos membros, é evidente nesse tipo de ataxia. Sinais clínicos como disfagia e distúrbio de esfíncter aparecem com a evolução da doença.<sup>17,21,22</sup> A neuropatia periférica na SCA2 está associada com início precoce e gravidade da doença.<sup>23</sup> Distúrbios do movimento como distonia, coreia, parkinsonismo e mioclonia podem estar presentes nesse tipo de ataxia, especialmente em pacientes que apresentam grandes expansões.<sup>8,22</sup> Alterações cognitivas podem aparecer no curso da doença e estão relacionadas aos casos de início precoce.<sup>16,24</sup>

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.<sup>25,26</sup> Estudos com portadores de SCA2 no Brasil são escassos e não há estudos que verifiquem os aspectos clínicos associados aos aspectos emocionais.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi descrever aspectos clínicos de cinco membros de uma família do Sul de Minas portadores da SCA2 e correlacioná-los com qualidade de vida, depressão e ansiedade.

## MÉTODOS

Este estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas (Fepesmig) e aprovado conforme o Parecer nº 983.792 e CAAE 41087515.9.0000.5111.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participaram deste estudo cinco membros de uma família brasileira, residente no Sul de Minas, portadora da SCA2. Os participantes apresentavam diagnóstico clínico e molecular para SCA2 e não tinham qualquer outra doença associada. Aspectos clínicos relacionados a idade de início, tempo da doença e estudo genético, além de diagnóstico de imagem e tipos de tratamento, foram coletados. Todos foram avaliados pela Escala Cooperativa Internacional para Gradação da Ataxia (ICARS)<sup>27,28</sup> – que contém 19 itens, distribuídos dentro de quatro subdivisões (postura e distúrbio da marcha; função cinética; distúrbios de linguagem; e desordens oculomotoras), e cuja soma determina uma pontuação total que varia de 0 a 100. Quanto maior for essa pontuação, maior é a gravidade da incapacidade, ou seja, mais grave é a ataxia. Além disso, os indivíduos responderam às Escalas de Ansiedade e de Depressão de Beck<sup>29</sup> – cujo escore total permite classificar, respectivamente, os níveis de intensidade da ansiedade e da depressão; quanto maior o valor, pior a classificação – e ao Questionário SF-36 para avaliar a qualidade de vida em

oito dimensões: capacidade funcional, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, saúde mental, vitalidade e estado geral de saúde – quanto maior o escore obtido, melhor a qualidade de vida.<sup>30</sup>

Para análise dos dados foi utilizado o programa estatístico Minitab13. A estatística foi feita por meio de análise descritiva e inferencial, esta com nível de significância  $p \leq 0,05$ . Após a verificação da normalidade das variáveis (teste Shapiro-Wilk), o coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman foi calculado para avaliar a correlação entre as variáveis: idade de início, tempo de doença, expansão CAG, ICARS, SF-36, depressão e ansiedade de Beck. Foram considerados apenas os coeficientes maiores que 0,50 (correlação alta).

## RESULTADOS

Todos os indivíduos apresentaram história familiar positiva para SCA2 em duas ou mais gerações. O indivíduo III é tio dos indivíduos I e II e pai dos indivíduos IV e V (Figura 1). As características clínicas dos cinco indivíduos estão discriminadas na tabela 1.

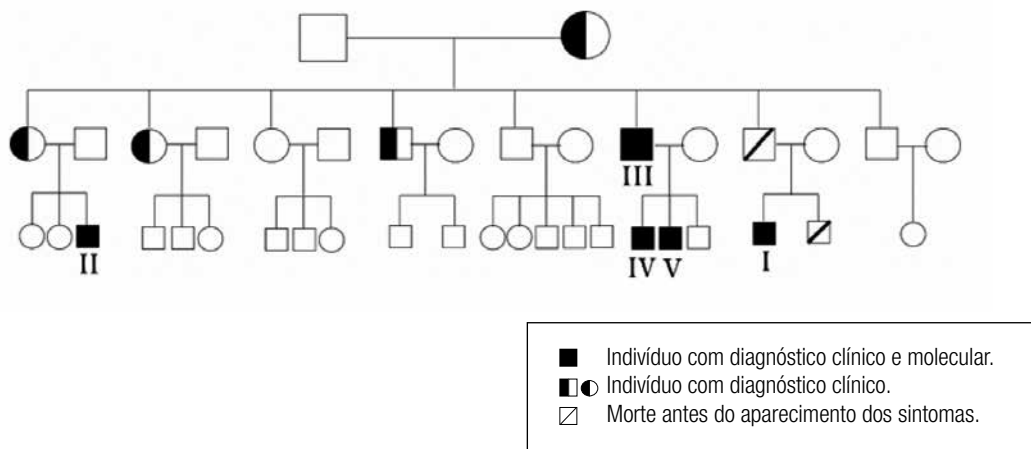


Figura 1. Heredograma da família estudada.

Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos com SCA2

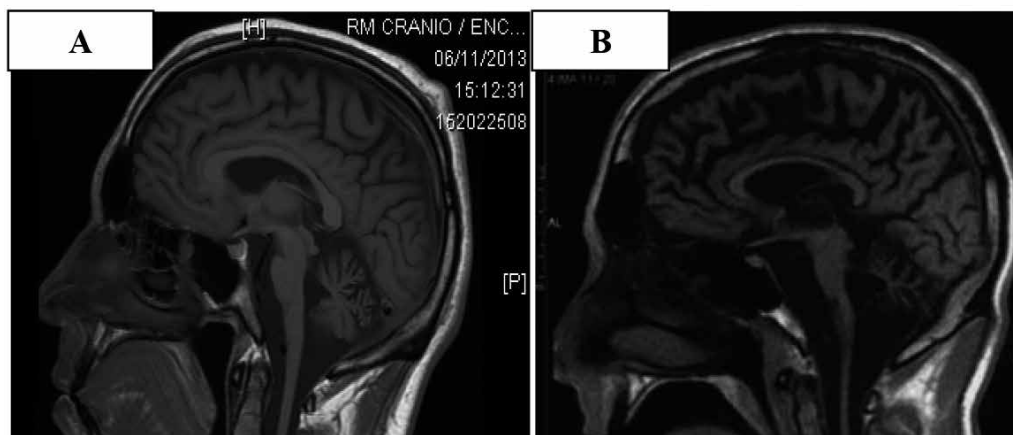
| Indivíduo | Gênero | Idade | Estudo genético* | Início das MC | Tempo de doença | ICARS |
|-----------|--------|-------|------------------|---------------|-----------------|-------|
| I         | M      | 35    | 21 e 42          | 21            | 14              | 73    |
| II        | M      | 38    | 21 e 40          | 30            | 8               | 25    |
| III       | M      | 55    | 22 e 40          | 28            | 27              | 89    |
| IV        | M      | 25    | 21 e 40          | 20            | 5               | 41    |
| V         | M      | 31    | 22 e 48          | 14            | 17              | 95    |

\*: expansão do trinucleotídeo CAG na região codificadora do gene ATXN2; M: masculino; MC: manifestações clínicas; ICARS: Escala Cooperativa Internacional para Gradação da Ataxia – 0 a 100.<sup>27,28</sup>

Apenas os indivíduos I e V apresentaram alterações importantes no diagnóstico de imagem (ressonância magnética). O indivíduo I apresentou atrofia do vérmis cerebelar e pedúnculos cerebelares médios e superiores e o indivíduo V, atrofia do cerebelo e tronco encefálico (Figura 2). Todos tiveram como quadro clínico inicial alteração do equilíbrio evidenciada principalmente na marcha, e hoje dois indivíduos estão restritos à cadeira de rodas (III e V). Em relação aos sinais e sintomas, todos os indivíduos apresentaram: dismetria, tremor, disartria, nistagmo e atasia e abasia (indivíduos III e V) ou marcha atáxica (sinais cerebelares). Entre os sinais não cerebelares, houve a presença de disfagia e abolição dos reflexos profundos dos membros superiores e inferiores em todos os indivíduos. Os indivíduos I, III e V apresentaram atrofia muscular. Não houve sinais de demência em nenhum dos in-

divíduos e apenas o indivíduo V apresentou quadro de incontinência urinária. Os tipos de tratamentos utilizados pelos indivíduos estudados encontram-se na tabela 2.

O pior escore obtido na SF-36 foi o relativo ao domínio: limitação por aspectos físicos; todos os indivíduos pontuaram zero. Os domínios aspectos emocionais e capacidade funcional foram os seguintes, com médias de respectivamente: 25 e 30. O melhor domínio encontrado foi o referente à dor: 73, seguido do domínio vitalidade e saúde mental, com escores médios de 71; estado geral de saúde, com 70, e aspectos sociais, com 63. Todos os indivíduos apresentaram intensidade mínima de sintomas de depressão e ansiedade, e esta apresentou pontuação um pouco maior em relação àquela (média: 6,8 e 3,5, respectivamente). Na tabela 3 constam as correlações entre as variáveis estudadas.



**Figura 2.** Imagens de ressonância magnética, cortes sagitais T1, dos indivíduos I (A) e V (B), evidenciando atrofia cerebelar (vérmis e hemisférios – A e B) e atrofia do tronco encefálico (B).

**Tabela 2.** Tratamentos utilizados e o tempo em que foram realizados

| Indivíduo | Medicamentoso | Fisioterapia | Natação | Fonoaudiologia | Equoterapia | Pilates |
|-----------|---------------|--------------|---------|----------------|-------------|---------|
| I         | Sim*          | 72 (1)       | 24 (1)  | 36 (1)         | 24 (1)      | 24 (1)  |
| II        | Não           | 36 (1)       | 36 (3)  | Não            | 6 (1)       | Não     |
| III       | Não           | 72 (3)       | Não     | 72 (1)         | Não         | Não     |
| IV        | Não           | 12 (1)       | Não     | 12 (1)         | Não         | Não     |
| V         | Não           | 48 (1)       | Não     | 6 (1)          | 6 (1)       | Não     |

\*: coenzima Q10 (500 mg/dia) e vitamina D (400 mg/dia); tempo: em meses (frequência por semana).

**Tabela 3.** Correlação entre as variáveis estudadas

| Variável             | Variável             | Coefficiente de Spearman |
|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Expansão             | ICARS                | 0,67                     |
| Expansão             | Depressão            | 0,77                     |
| Expansão             | Ansiedade            | 0,77                     |
| Expansão             | Idade de início      | - 0,67                   |
| Idade de início      | ICARS                | - 0,60                   |
| Tempo de doença      | Ansiedade            | 0,68                     |
| Tempo de doença      | Capacidade funcional | - 0,82                   |
| Tempo de doença      | ICARS                | 0,82                     |
| Capacidade funcional | ICARS                | - 0,73                   |

ICARS: Escala Cooperativa Internacional para Gradação da Ataxia. Os resultados mostram apenas a magnitude da correlação.

## DISCUSSÃO

A SCA2 pertence ao grupo de SCA causadas por expansão de poliglutamina e é uma das mais frequentes no Brasil e no mundo.<sup>6,7,31</sup> A caracterização clínica de indivíduos com SCA2 pode ser realizada por meio de escalas de avaliação que frequentemente são utilizadas para quantificar e monitorar a doença. A ICARS, utilizada neste estudo, além de ser uma ferramenta útil e confiável na mensuração da ataxia cerebelar<sup>27</sup> – objeto deste estudo –, é sensível em evidenciar a progressão da doença e correlaciona-se bem com instrumentos de medidas específicos para marcha, caracterizando adequadamente a marcha e o equilíbrio de indivíduos com disfunções cerebelares degenerativas.<sup>32</sup> Após caracterização clínica dos indivíduos estudados, nossos resultados corroboram as descrições da literatura sobre variabilidade fenotípica mesmo dentro da mesma mutação.<sup>5,7</sup>

O início dos sintomas da SCA2 pode ser correlacionado com o número de expansões CAG.<sup>33</sup> Neste estudo o indivíduo V chama atenção pelo início dos sintomas (14 anos), justificado pela análise genética que verificou expansão de 48 repetições de CAG; os outros indivíduos com expansões entre 40-42 iniciaram seus sintomas mais tarde. A gravidade da doença obtida por meio da ICARS para esse indivíduo foi a pior encontrada, enquanto no indivíduo II, cujo início se deu com 30 anos, foi verificada ataxia leve pela ICARS, e, nos demais, que iniciaram o quadro clínico entre 20 e 28 anos, a ataxia foi classificada entre moderada e grave. Esse achado condiz com as características descritas na literatura, em que a idade de início da doença é determinada pelo tamanho da

repetição CAG, que também determina a taxa de progressão da doença, ou seja, a gravidade da doença.<sup>34</sup>

A ataxia da marcha, na maioria dos casos, é o primeiro sinal clínico da SCA2.<sup>35</sup> Os cinco indivíduos estudados tinham como queixa inicial dificuldades em manter o equilíbrio, com quedas frequentes ao andar. O quadro clínico da SCA2 é progressivo, e a maioria dos pacientes fica confinada à cadeira de rodas por volta de 15 anos após o início da doença.<sup>36</sup> Em nosso estudo os indivíduos III e V, respectivamente com 27 e 17 anos de doença, estão restritos à cadeira de rodas.

A ausência de tratamentos farmacológicos que minimizem a progressão da doença dificulta o plano terapêutico na SCA2, por essa razão tratamentos não medicamentosos, como a fisioterapia, em indivíduos com SCA são uma estratégia de reabilitação útil nos comprometimentos motores ocasionados pela doença.<sup>37</sup> A fisioterapia é indicada para essa população pelos benefícios promovidos com a melhora dos sintomas dos pacientes.<sup>38</sup> Em nosso estudo, todos os indivíduos realizavam fisioterapia, e os indivíduos I, II e IV apresentavam marcha funcional. Nesse aspecto destaca-se o indivíduo I, que, apesar de apresentar ataxia grave, deambula com apoio mesmo em ambiente externo, possivelmente por causa das diversas estratégias terapêuticas (equoterapia, pilates, natação), além da fisioterapia, que enfatizam o controle postural, o equilíbrio e a coordenação motora, características fundamentais na manutenção do movimento voluntário. Entretanto, há de se considerar que ele é o único indivíduo que utiliza medicamento – coenzima Q10 – com ação antioxidante e de otimização da função bioenergética das células do músculo cardíaco e esquelético, utilizado em alguns tipos de ataxia.<sup>39,40</sup> Nas SCA a coenzima Q10 relaciona-se com melhores achados clínicos na SCA1 e 3, porém evidências recentes não encontraram influência na evolução clínica de pacientes com SCA1, 2, 3 e 6 em dois anos de estudo.<sup>40</sup>

Nosso estudo revelou que os indivíduos com SCA2 tem sua qualidade de vida prejudicada, especialmente nos domínios limitação por aspectos físicos, capacidade funcional e aspectos emocionais. Esse resultado era esperado, pois a ataxia dificulta o desempenho funcional do indivíduo, ocasionando frustração. Nesse sentido, e de acordo com descrições sobre maior presença de ansiedade e depressão em indivíduos com SCA em relação à popula-

ção geral,<sup>41</sup> eram esperados níveis de intensidade de ansiedade e de depressão mais expressivos, entretanto os indivíduos analisados neste estudo apresentaram níveis mínimos. Como o número de estudos direcionados à análise desses transtornos é limitado e neste estudo houve análise de apenas cinco indivíduos, esses achados tornam-se ainda pouco consistentes. Mais estudos direcionados à ansiedade e depressão, assim como à qualidade de vida nos indivíduos com SCA, são necessários. A correlação entre as SCA e a presença de depressão e ansiedade é mais forte no grupo cuja causa é expansão de poliglutamina (SCA1, 2, 3, 6, 7 e 17), e entre elas a SCA3 é a que apresenta maior associação.<sup>41</sup> Várias teorias tentam explicar as causas dos sintomas psiquiátricos na SCA com expansão de poliglutaminas; uma delas aponta que o caráter progressivo da doença ocasiona incapacidades relevantes. Essa hipótese sugere que indivíduos com ataxia grave são os mais propensos à depressão.<sup>42</sup> Outra hipótese sustenta que os sintomas depressivos resultam do processo degenerativo que acomete o sistema nervoso.<sup>43</sup> Independentemente da teoria, um melhor entendimento sobre as alterações psiquiátricas presentes na SCA pode levar a avanços no conhecimento sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes às alterações genéticas.<sup>41</sup>

Estudos referentes à análise da percepção de indivíduos com SCA sobre sua qualidade de vida são escassos. Em pacientes com SCA1, 2, 3 e 6, foi encontrado comprometimento da qualidade de vida devido a prejuízos na mobilidade em atividades habituais.<sup>44</sup> A qualidade de vida em indivíduos com SCA2 foi verificada somente relacionada à análise dos efeitos de um possível tratamento medicamentoso.<sup>45</sup> Neste estudo foi observada a relação inversa entre o domínio capacidade funcional da SF-36 e o tempo de doença e a ICARS, demonstrando a possível influência negativa do tempo de doença sobre a qualidade de vida do indivíduo; além da constatação de que quanto pior é a ataxia, pior a percepção da qualidade de vida no domínio correspondente à função.

Este estudo buscou caracterizar clinicamente cinco indivíduos de uma família do Sul de Minas Gerais, portadores de SCA2, e verificar e correlacionar aspectos relacionados a qualidade de vida, ansiedade e depressão. Mesmo observando grande magnitude de correlação entre algumas variáveis do estudo, infelizmente o número reduzido de indivíduos pode ter influenciado os resultados sem significância estatística.

Entretanto, os achados encontrados continuam de grande valia, tendo em vista a falta de descrições envolvendo indivíduos com SCA2 no Brasil. O estudo, além de quantificar a clínica desses indivíduos, buscou dados referentes a diagnóstico genético e de imagem, além de tratamentos utilizados, e voltou-se para as percepções emocionais.

## CONCLUSÃO

Os indivíduos com SCA2 analisados neste estudo, mesmo sendo da mesma família, apresentam achados clínicos variados, com prejuízos nas habilidades motoras. Nesses indivíduos a SCA2 promoveu impacto negativo sobre a qualidade de vida e apresentou influência mínima sobre aspectos relacionados à depressão e à ansiedade.

## FINANCIAMENTO

Estudo desenvolvido sem auxílio financeiro.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há qualquer tipo de conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet.* 2007;71(1):12-24.
2. Kim JS, Cho JW. Hereditary cerebellar ataxias: a Korean perspective. *J Mov Disord.* 2015;8(2):67-75.
3. Arruda WO, Teive HAG. Ataxias cerebelares hereditárias. *Arq Neuro-psiquiatr.* 1997;55(3B):666-76.
4. Seidel K, Siswanto S, Brunt ER, den Dunnen W, Korf HW, Rüb U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathol.* 2012;124(1):1-21.
5. Stevanin G, Dürr A, Brice A. Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and pathophysiology. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(1):4-18.
6. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-83.
7. Cintra VP, Lourenço CM, Marques SE, de Oliveira LM, Tumas V, Marques W Jr. Mutational screening of 320 Brazilian patients with autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *J Neurol Sci.* 2014;347(1-2):375-9.
8. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2004;3(5):291-304.

9. Teive HAG. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2009;67(4):1133-42.
10. Orozco Diaz G, Nodarse Fleites A, Cordovés Sagaz R, Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology.* 1990;40(9):1369-75.
11. Wadia NH, Swami NH. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain.* 1971;94(2):359-74.
12. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet.* 1996;14(3):269-76.
13. Sahba S, Nechiporuk A, Figueroa KP, Nechiporuk T, Pulst SM. Genomic structure of the human gene for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) on chromosome 12q24.1. *Genomics.* 1998;47(3):359-64.
14. Huynh DP, Yang HT, Vakharia H, Nguyen D, Pulst SM. Expansion of the polyQ repeat in ataxin-2 alters its Golgi localization, disrupts the Golgi complex and causes cell death. *Hum Mol Genet.* 2003;12(13):1485-96.
15. Lastres-Becker I, Rüb U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum.* 2008;7(2):115-24.
16. Dürr A, Smadja D, Cancel G, Lezin A, Stevanin G, Mikol J, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain.* 1995;118 ( Pt 6):1573-81.
17. Fernandez M, McClain ME, Martinez RA, Snow K, Lipe H, Ravits J, et al. Late-onset SCA2: 33 CAG repeats are sufficient to cause disease. *Neurology.* 2000;55(4):569-72.
18. Dürr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):885-94.
19. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Patterson MC, Michels VV. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. *Am J Med Genet.* 1998;79(5):383-7.
20. Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2007;30:575-621.
21. Soong BW, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(4):438-46.
22. Cancel G, Dürr A, Didierjean O, Imbert G, Bürk K, Lezin A, et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):709-15.
23. Linnemann C, Tezenas du Montcel S, Rakowicz M, Schmitz-Hübsch T, Szymanski S, Berciano J, et al. Peripheral Neuropathy in Spinocerebellar Ataxia Type 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum.* 2015 [Epub ahead of print].
24. Mercadillo RE, Galvez V, Díaz R, Paredes L, Velázquez-Moctezuma J, Hernandez-Castillo CR, et al. Social and cultural elements associated with neurocognitive dysfunctions in spinocerebellar ataxia type 2 patients. *Front Psychiatry.* 2015;6:90.
25. Trott A, Maris AF, Miranda GB. Ataxias espinocerebelares causadas por expansão de poliglutamina: uma revisão. *Rev Neurocienc.* 2010;18(4):512-22.
26. Pérez-Avila I, Fernández-Vieitez JA, Martínez-Góngora E, Ochoa-Mastrapa R, Velázquez-Manresa MG. [Effects of a physical training program on quantitative neurological indices in mild stage type 2 spinocerebellar ataxia patients]. *Rev Neurol.* 2004;39(10):907-10.
27. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1997;145(2):205-11.
28. Yamane F. Contribuição da Escala Cooperativa Internacional de Avaliação da Ataxia (ICARS) e Escala de Avaliação para Ataxia de Friedreich (FARS) para a diferenciação da Ataxia de Friedreich (AF) das outras ataxias de início precoce [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento; 2008.
29. Cunha JA. Manual em português das escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
30. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
31. Storey E. Genetic cerebellar ataxias. *Semin Neurol.* 2014;34(3):280-92.
32. Morton SM, Tseng YW, Zackowski KM, Daline JR, Bastian AJ. Longitudinal tracking of gait and balance impairments in cerebellar disease. *Mov Disord.* 2010;25(12):1944-52.
33. Tezenas du Montcel S, Dürr A, Rakowicz M, Nanetti L, Charles P, Sulek A, et al. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. *J Med Genet.* 2014;51(7):479-86.
34. Smith DC, Bryer A, Watson LM, Greenberg LJ. Inherited polyglutamine spinocerebellar ataxias in South Africa. *S Afr Med J.* 2012;102(8):683-6.
35. Globas C, du Montcel ST, Baliko L, Boesch S, Depondt C, DiDonato S, et al. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord.* 2008;23(15):2232-8.
36. van de Warrenburg BP, Hendriks H, Dürr A, van Zuijlen MC, Stevanin G, Camuzat A, et al. Age at onset variance analysis in spinocerebellar ataxias: a study in a Dutch-French cohort. *Ann Neurol.* 2005;57(4):505-12.
37. Martins CP, Rodrigues EC, Oliveira LAS. Abordagem fisioterapêutica da ataxia espinocerebelar: uma revisão sistemática. *Fisioter Pesqui.* 2013;20(3):286-91.
38. Artigas NR, Ayres JS, Noll J, Peralles SRN, Borges MK, Brito CIB. Atendimento fisioterapêutico para indivíduos com ataxia espinocerebelar: uma revisão de literatura. *Rev Neurocienc.* 2013;21(1):126-35.
39. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, Crilley JG, Turner C, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol.* 2005;62(4):621-6.
40. Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, Lin CY, Perlman S, Wilmot G, et al. Coenzyme Q10 and spinocerebellar ataxias. *Mov Disord.* 2015;30(2):214-20.
41. Almeida-Silva UC, Hallak JEC, Marques JrW, Osório FL. Associação entre ataxias espinocerebelares causadas por expansão da glutamina e alterações psiquiátricas/neuropsicológicas – uma revisão da literatura. *Am J Neurodegener Dis.* 2013;2(2):57-69.
42. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, et al. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia – results from a European multicenter study. *Mov Disord.* 2012;25(5):587-95.
43. Orsi L, D'Agata F, Caroppo P, Franco A, Caglio MM, Avidano F, et al. Neuropsychological picture of 33 spinocerebellar ataxia cases. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011;33(3):315-25.
44. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, et al. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia – results from a European multicenter study. *Mov Disord.* 2010;25(5):587-95.
45. Saccà F1, Puorro G, Brunetti A, Capasso G, Cervo A, Coccozza S, et al. A randomized controlled pilot trial of lithium in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol.* 2015;262(1):149-53.