

JOÃO HENRIQUE FARYNIUK

**A IMPORTÂNCIA DA VESTIBULOMETRIA NO PROGNÓSTICO E
TERAPÊUTICA DO EQUILÍBRIO CORPORAL NA ATAXIA
ESPINOCEREBELAR DOMINANTE**

**CURITIBA-PR
2015**

JOÃO HENRIQUE FARYNIUK

**A IMPORTÂNCIA DA VESTIBULOMETRIA NO PROGNÓSTICO E
TERAPÊUTICA DO EQUILÍBRIO CORPORAL NA ATAXIA
ESPINOCEREBELAR DOMINANTE**

Tese apresentada ao Programa de Mestrado e Doutorado em Distúrbios da Comunicação da Universidade Tuiuti do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Distúrbios da Comunicação.

Orientadora: Profa. Dra. Bianca Simone Zeigelboim.

**CURITIBA-PR
2015**

TERMO DE APROVAÇÃO

João Henrique Faryniuk

A IMPORTÂNCIA DA VESTIBULOMETRIA NO PROGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DO EQUILÍBRIO CORPORAL NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR DOMINANTE

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do grau de Doutor em Distúrbios da Comunicação no Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação da Universidade Tuiuti do Paraná.

Curitiba, 20 de março de 2015.
Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação
Universidade Tuiuti do Paraná

Profa. Dra. Bianca Simone Zeigelboim

Professora Adjunto do Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação da
Universidade Tuiuti do Paraná

Profa. Dra. Renata Rothenbuhler

Doutora em Engenharia da Produção pela UFSC
Professora Adjunto do Departamento de Fisioterapia da Universidade Tuiuti do Paraná

Prof. Dr. Jair Mendes Marques

Doutor em Ciências Geodésicas pela Universidade Federal do Paraná
Professor Adjunto do Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação da
Universidade Tuiuti do Paraná

Dra. Edna Márcia da Silva Abdulmassih

Doutora em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná
Fonoaudióloga do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital
Marcelino Champagnat

Dr. Paulo Breno Noronha Liberalesso

Doutor em Distúrbios da Comunicação pela Universidade Tuiuti do Paraná
Médico do Departamento de Neurologia Infantil do Hospital Pequeno Príncipe

DEDICATÓRIA

Aos **Eternos Amores, João e Marlene Faryniuk, Daniele Faryniuk, Marcos Roberto Faryniuk** e, em especial à minha filha **Yasmin Karam Faryniuk**, esta que me ensinou o verdadeiro dom do amor e da vida e pelas alegrias do dia a dia, te amo minha filha.

Ao meu amor **Sheila Dorothy Miranda Ribeiro**, por seu carinho, amizade, cumplicidade, incentivo, apoio nos momentos difíceis e compreensão durante a minha ausência.

AGRADECIMENTOS

A Deus, do qual todas as coisas dependem, pela Sua presença constante na minha vida, pelo auxílio nas minhas escolhas e por sua infinita bondade.

Em especial a minha orientadora, **Prof^a. Dra. Bianca Simone Zeigelboim** a quem devoto a mais sincera e efusiva admiração, pelos importantes ensinamentos tanto científicos quanto profissionais e pessoais, pela amizade, pelo incentivo e apoio, indicando sempre a direção a ser tomada nos momentos de maior dificuldade, principalmente pela paciência, por seus conhecimentos repassados durante o desenvolvimento desse trabalho, bem como pela confiança depositada.

Ao **Prof. Sydnei Lima Santos**, meu eterno mentor e exemplo de dedicação, superação, conhecimento, crescimento, entusiasmo e de promoção humana. Obrigado por ter possibilitado meu crescimento profissional e pessoal e por desfrutar e compartilhar de sua amizade eterna.

*Ao **Prof. Dr. Ari Leon Jurkiewicz**, meu eterno mestre, obrigado pelos ensinamentos tanto na vida profissional como pessoal e por ter permitido desfrutar e compartilhar de sua amizade eterna.*

*Ao **Prof. Dr. Jair Mendes Marques**, obrigado por me auxiliar com seus ensinamentos na área de Estatística e incentivar sempre, prestativo, atencioso e amigo.*

*Ao **Professor Henrique Michels Filho**, meu mentor e exemplo de dedicação ao magistério, obrigado por sua amizade, orientação e ensinamentos ao longo desses anos.*

*Ao Professor **Alcides Floriani**, obrigado por seu incentivo, sua amizade e seus conhecimentos ao longo desses anos.*

Aos meus amigos e colegas de trabalho, obrigado pela amizade, companheirismo, dedicação, paciência e por fazer parte de suas vidas.

A Universidade Tuiuti do Paraná, Instituição de Ensino Superior que sempre teve e tem atitude humanística e responsabilidade social, contribuindo para o desenvolvimento da Educação de nosso País, por meio de sua Filosofia: Promoção Humana. Obrigado por permitir meu crescimento pessoal e profissional. Dedico todo meu apreço e carinho a UTP que me ensinou o verdadeiro papel do que é ser docente.

Enfim, **A Todos** que de alguma maneira contribuíram para a execução deste trabalho, seja pela ajuda constante ou por uma palavra de amizade!

Muito Obrigado!

EPÍGRAFE

Aprende que com a mesma severidade com que julgam, você será em algum momento condenado...

Aprende que o tempo não é algo que possa voltar para trás. E você aprende que realmente pode suportar.. .

Que realmente é forte, e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não se pode mais...

E que realmente a vida tem valor e que você tem valor diante da vida...

William Shakespeare

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE FIGURAS	XI
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIII
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO EQUILIBRIO CORPORAL	18
2.1.1 Anatomia do Sistema Vestibular	20
2.1.2 Fisiologia do Sistema Vestibular	25
2.1.3 Neurofisiologia	30
2.1.4 Cerebelo	36
2.1.5 Sistema Vestibular e Sistema Visual	38
2.1.6 Sistema Vestibular e Sistema Somatossensorial	40
2.1.7 Sistema Vestibular: relevância e considerações	41
2.2 ATAXIA ESPINOCEREBELAR	43
2.3 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES DOMINANTES	45
2.3.1 Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 (AEC 2)	46
2.3.2 Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 (AEC 3)	48
2.3.3 Ataxia Espinocerebelar Tipo 4 (AEC 4)	57
2.3.4 Ataxia Espinocerebelar Tipo 6 (AEC 6)	58
2.3.5 Ataxia Espinocerebelar Tipo 7 (AEC 7)	60
2.3.6 Ataxia Espinocerebelar Tipo 10 (AEC 10)	61
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	66
3.1 CASUÍSTICA	66
3.2 MÉTODO	68
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	71
4 RESULTADOS	72
5 DISCUSSÃO	76

6 CONCLUSÃO	82
7 REFERÊNCIAS	84
8 ANEXOS	102

LISTA DE ABREVIATURAS

ADRPL	Atrofia Dentato-Rubro-Pálido- Luysiana
AEC	Ataxia Espinocerebelar
AECs	Ataxias Espinocerebelares
AECT	Ataxia Espinocerebelar Total
AH	Anti-horário
ATTCT	Pentanucleotídeo
AVDs	Atividades de Vida Diárias
CAGs	Trinucleotídeos
DMJ	Doença de Machado-Joseph
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DVC	Disfunção Vestibular Central
DVP	Disfunção Vestibular Periférica
EIFO	Efeito Inibidor da Fixação Ocular
ENG	Eletronistagmografia
EVN	Exame Vestibular Normal
H	Horário
mm.	Milímetros
n	Número de Pacientes
NAF	National Ataxia Foundation
NE	Não Especificada
NGR	Neurograff
PCR	Reação em Cadeia da Enzima Polimerase
PDN	Preponderância Direcional do Nistagmo
PL	Predomínio Labiríntico
REM	Rapid Eye Moviment

RVE	Reflexo Vestibuloespinal
RVO	Reflexo Vestibulo-ocular
SCA	Spinocerebellar Ataxia
SNC	Sistema Nervoso Central
SV	Sistema Vestibular
VACL	Velocidade Angular do Componente Lenta
VENG	Vectoeletronistagmografia

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – LABIRINTO ÓSSEO E NERVO VESTIBULOCOCLEAR	21
FIGURA 2 – LABIRINTO ÓSSEO DIREITO (CÁPSULA ÓTICA), VISTA ÂNTERO-LATERAL	23
FIGURA 3 – LABIRINTO MEMBRANÁCEO DIREITO COM NERVOS, VISTA PÔSTERO-MEDIAL	25
FIGURA 4 – DESENHO ESQUEMÁTICO DO LABIRINTO MEMBRANOSO ...	29
FIGURA 5 – NÚCLEOS E VIAS VESTIBULARES	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ASPECTOS GENÉTICOS DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES	67
TABELA 2 – FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS EM 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR	72
TABELA 3 – ALTERAÇÕES MAIS EVIDENCIADAS NO EXAME VESTIBULAR EM 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR	73
TABELA 4 – FREQUÊNCIA DOS RESULTADOS DO EXAME VESTIBULAR EM 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR	75
TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR DE ACORDO COM O RESULTADO DO EXAME VESTIBULAR E SEXO	75

RESUMO

As ataxias espinocerebelares (AECs) são um grupo heterogêneo de enfermidades neurodegenerativas. Caracterizam-se pela presença de ataxia cerebelar progressiva, que tem como manifestações clínicas iniciais a deterioração do equilíbrio, da coordenação motora e distúrbios oculares. As AECs fazem parte de um rol de doenças que apresentam alterações importantes, envolvendo as diversas áreas da saúde e, mais especificamente, a multidisciplinaridade em Otoneurologia. **Objetivo:** Verificar as alterações por meio da vestibulometria e demonstrar a importância do exame labiríntico no prognóstico e terapêutica do equilíbrio corporal em pacientes portadores de AECs. **Método:** Foi realizado um estudo retrospectivo de corte transversal. Avaliaram-se 57 pacientes, 26 do gênero feminino e 31 do gênero masculino, na faixa etária entre 18 a 70 anos, média de idade de 42,7 anos e desvio-padrão de 8,4 anos, encaminhados do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas para avaliação no Setor de Otoneurologia da Universidade Tuiuti do Paraná com diagnóstico de AEC (14 AEC tipo 3, 10 AEC tipo 2, 1 AEC tipo 4, 2 AEC tipo 6, 2 AEC tipo 7 e 9 AEC tipo 10) e 19 encontram-se em investigação genética para saber o tipo de AEC dominante, e fazem parte do grupo de AEC não especificada. O diagnóstico da ataxia foi realizado por meio de teste genético com uso da técnica de Reação em Cadeia da enzima DNA Polimerase (PCR, Polymerase Chain Reaction). Os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos: anamnese, avaliação otorrinolaringológica e vestibular por meio da vectoeletronistamografia (VENG). **Resultado:** As queixas mais referidas na anamnese foram: desequilíbrio à marcha (71,9%), disartria (49,1%), tontura (43,8%) e disfagia (36,8%). No exame vestibular, o teste calórico (78,9%) os movimentos sacádicos lentos (61,4%) e o teste rotatório (49,1%) foram as provas que apresentaram maiores índices de anormalidades, com a predominância de disfunção vestibular do tipo central em 72,0% dos exames, sendo que 84,2% dos resultados do exames apresentam alterações. **Conclusão:** Por intermédio da história clínica do paciente, das provas oculomotoras alteradas no exame vestibular e de seu resultado, seja ele de origem periférica ou central, temos subsídios suficientes para saber qual protocolo personalizado a ser utilizado no paciente portador de vestibulopatia e desta forma, tornar a terapêutica mais eficaz, eficiente e efetiva, seja por protocolos convencionais ou por meio da realidade virtual. Diante disso, proporcionar aos portadores de AEC uma melhora da coordenação motora, equilíbrio corporal e desempenho de suas AVDs, permitindo independência e qualidade de vida aos pacientes tão sofridos por esta doença neurodegenerativa progressiva.

Palavras-chave: degeneração espinocerebelar, ataxia, doenças vestibulares, eletroneuristagmografia, testes de função vestibular, equilíbrio corporal, reabilitação.

ABSTRACT

The spinocerebellar ataxias (AEC) are a heterogeneous group hetero of neurodegenerative diseases. They are characterized for the ataxia presence to cerebelar gradual, that it has as initial clinical manifestations deterioration of the balance, the motor coordination and ocular riots. The AECs is part of a roll of illnesses that present important alterations, involving the diverse areas of the health and, more specifically, the multidisciplinary in Otoneurology. **Objective:** to verify changes through vestibulometry initial and to demonstrate to the importance of the labyrinthine examination in the prognostic and body therapy balance in carrying patients of spinocerebellar ataxias. **Method:** A retrospective study of transversal cut was carried through. 57 patients had evaluated themselves, 26 female sort and 31male, in the age band enters the 18 70 years, average of age of 42.7 years and shunting line-standard of 8.4 years, directed of the Department of Medical Clinic of the Hospital of Clinics for evaluation in the Sector of Otoneurology of the Tuiuti University of the Paraná with AEC diagnosis (14 AEC type 3, 10 AEC type 2, 1 AEC type 4, 2 AEC type 6, 2 AEC type 7 and 9 AEC type 10) and 19 meets in genetic inquiry to know the type of AEC dominant, and is part of the group of AEC not specified. The diagnosis of the ataxia was carried through by means of genetic test with use of the technique of Reaction in Chain of enzyme DNA Polimerase (PCR, Polymerase Chain Reaction). The patients had been submitted to the following procedures: anamnesis, otorhinolaringologyc evaluation and vestibular contest by means of the vectoeletronistamography (VENG). **Result:** The related complaints more in anamnesis had been: disequilibrium to the gait (71.9%), dysarthria (49.1%), giddiness (43.8%) and dysphagia (36.8%). In the examination initial, the test caloric (78.9%) the slow saccadics movements (61.4%) and the rotatory test (49.1%) had been the tests that had presented greater indices of abnormalitys, with the initial predominance of dysfunction of the central type in 72.0% of the examinations, being that 84.2% of the results of the examinations present alterations. **Conclusion:** For intermediary of the clinical history of the patient, of the modified oculomotors tests in the examination initial and of its result, either it of peripheral or central origin, we have subsidies enough in such a way to know which personalized protocol to be used in the carrying patient of vestibular and, to become therapeutical the more efficient, efficient one and accomplishes, either for conventional protocols or by means of the virtual reality. Ahead of this, to provide to the AEC carriers an improvement of the motor coordination, corporal balance and performance of its AVDs, allowing independence and quality of life to the patients so suffered by this gradual neurodegenerative illness.

Key-word: degeneration to spinocerebellar, ataxia, illnesses vestibular contests, eletronistagmografia, tests of initial function, corporal balance, whitewashing.

1 INTRODUÇÃO

As ataxias espinocerebelares (AECs) são um grupo heterogêneo de enfermidades neurodegenerativas, caracterizam-se pela presença de ataxia cerebelar progressiva, que tem como manifestações clínicas iniciais a deterioração no equilíbrio, na coordenação motora e distúrbios oculares (SOLODKIN e GÓMES, 2012; MATTILA-DUEÑAS *et al.*, 2012). As ataxias são classificadas em: sensitiva, frontal, vestibular e/ou labiríntica e cerebelar (PULST, 2003b).

As AECs podem ser encontradas em todas as gerações e em ambos os sexos, têm incidência em torno de 1 a 5 casos para 100.000 habitantes e apresentam como manifestações clínicas mais comuns a ataxia de marcha e também apendicular (dismetria, disdiadococinesia, tremor intencional), disartria, nistagmo, oftalmoplegia, disfagia, sinais piramidais, síndrome do neurônio motor inferior, disfunção cognitiva, epilepsia, desordens visuais (retinopatia pigmentosa), demência e distúrbios do movimento (incluindo parkinsonismo, distonia, mioclonia e coréia) (ARRUDA e CARVALHO NETO 1991; HAERER 1992; KLOCHGETER 2000a; PULST 2003a e TEIVE 2009a).

As AECs podem ser divididas de acordo com a herança genética em:

- a) ataxias hereditárias autossômicas recessivas;
- b) ataxias hereditárias autossômicas dominantes;
- c) ataxias hereditárias ligadas ao cromossoma "X";
- d) ataxias hereditárias mitocondriais.

A identificação de um paciente portador de AEC realiza-se pela multiplicidade de formas clínicas e associações frequentes que podem ocorrer na evolução da doença. Sua etiologia na maior parte é causada por mutações caracterizadas pela

presença de um trinucleotídeo (CAG), repetido, expansivo e instável na região codificada do gene avaliado. No Brasil, mais especificamente na região Sul, tem-se avaliado um grande número de famílias portadoras de AEC (PULST 2003; TEIVE, 2009a). A doença de Machado-Joseph (DMJ), conhecida por AEC 3, descrita inicialmente em açorianos, é a forma mais comum de ataxia hereditária com herança autossômica dominante encontrada nos principais estudos epidemiológicos mundiais e é a forma mais comum de AEC encontrada no Brasil (JARDIM *et al.*, 200a1; PULST, 2003b; TEIVE, 2009a).

As AECs possuem prevalência geográfica variável, a AEC 2 possui uma alta incidência em Cuba, Índia, Inglaterra, França e Estados Unidos, a AEC 3 em Portugal, Brasil, Alemanha, Japão e China, a AEC 4 está em investigação a sua prevalência geográfica, a AEC 6 possui uma alta incidência no Japão, Austrália e na Alemanha, a AEC 7 na Suécia, Finlândia, Estados Unidos e China e a AEC 10 no México e no Brasil (TEIVE, 2009b).

O equilíbrio pode ser definido como o processo pelo qual o sistema nervoso central (SNC) gera os padrões de atividade muscular necessários para regular a relação entre centro de massa e base de sustentação. Essa atividade é um processo complexo que envolve os esforços coordenados de mecanismos aferentes (visual, vestibular e proprioceptivo) e mecanismos eferentes (força muscular e flexibilidade articular) (BRAUER *et al.*, 1999; FREITAS *et al.*, 2006).

O equilíbrio corporal depende da integridade do sv (labirinto, nervo vestibulococlear, núcleos, vias e inter-relações no SNC) do sistema somatossensorial (receptores sensoriais localizados em tendões, músculos e articulações) e da visão. O labirinto é responsável pelo equilíbrio e posição do corpo no espaço. Tonturas e/ou desequilíbrio surgem quando algo interfere no

funcionamento normal do sistema de equilíbrio corporal podendo ser de origem periférica e/ou central (ZEIGELBOIM *et al.*, 2001). Portanto, qualquer distúrbio na função visual, vestibuloespinal, proprioceptivo-somatossensorial, cerebelar, ou músculo-esquelética pode levar ao desequilíbrio postural e às alterações dos movimentos como na ataxia que atualmente é definida como incoordenação dos movimentos seguida dos danos causados aos sistemas sensorial, vestibular e cerebelar, assim como patologias de nervos periféricos (ADAMS 1989; BASTIAN 1997), comprometendo de forma progressiva os movimentos voluntários coordenados de tronco, extremidades, olhos, fala e as fases do balanceio e apoio da marcha (UMPHRED, 1994).

Apesar de conhecidas as alterações oculomotoras em pacientes com disfunção cerebelar, sabe-se que o cerebelo influencia a manutenção da porção excêntrica do olhar, sendo responsável pelo movimento de perseguição lenta dos olhos, pela modulação da amplitude dos movimentos sacádicos e pela supressão visual do nistagmo calórico induzido (SOUSA *et al.*, 1998).

A vectoeletronistagmografia (VENG) tem permitido sensibilizar o estudo do labirinto e suas vias de relação com o SNC, possibilitando realizar o topodiagnóstico das labirintopatias periféricas e centrais. A exploração do SV é feita por meio de uma avaliação otoneurológica que consiste em um conjunto de procedimentos que permitem a exploração semiológica do SV e relacioná-lo com o SNC principalmente as inter-relações vestibulo-oculomotora, vestibulocerebelar, vestibuloespinal e vestibuloproprioceptivacervical, e desta forma, orientar ao profissional o tipo de terapêutica a ser realizada baseada em mecanismos centrais de neuroplasticidade conhecidos como adaptação, habituação e substituição para atingir a compensação

vestibular e melhora do equilíbrio corporal respeitando sempre a condição física do paciente (ZEIGELBOIM *et al.*, 2001).

O objetivo do presente estudo foi verificar as alterações vestibulares por meio da vestibulometria e demonstrar a importância do exame labiríntico no prognóstico e terapêutica do equilíbrio corporal em pacientes portadores de AECs.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO EQUILIBRIO CORPORAL

De acordo com os autores Gazolla *et al.*, (2010) os componentes do sistema de controle postural incluem o componente sensorial, representado pelos sistemas visual, vestibular e somatossensorial (responsáveis por fornecer informações sobre a posição do corpo e sua trajetória no espaço); o componente efetor ou musculoesquelético (representado pela força muscular, amplitude de movimento, alinhamento biomecânico e flexibilidade; que juntos serão responsáveis pela execução de respostas motoras), e o processamento central representado pelo SNC, que deve determinar antecipadamente respostas efetivas e reguladoras no tempo, a serem executadas pelo sistema efetor.

O SV é considerado uma das estruturas fundamentais na manutenção do equilíbrio, já que é tido como referencial absoluto em relação aos outros que também participam desta função Gazolla *et al.*, (2010), acrescentam de forma relevante a essa afirmativa que dentre as principais alterações decorrentes do processo de envelhecimento humano, em se tratando de sistemas de controle postural, é enfatizado o SV, cujas alterações quando associadas às doenças crônicas no idoso podem provocar sérias disfunções no equilíbrio corporal, com prejuízo significativo à capacidade funcional.

Quando se refere a equilíbrio, especifica-se aquela situação na qual o corpo adota uma determinada posição em relação ao espaço, o qual a cabeça é dirigida para cima e a face para frente com a retificação do corpo todo com o intuito de posicionar a cabeça na parte alta, essa posição em pé é a posição ortostática ou

reta, sendo assim, mesmo um comportamento cotidiano como a manutenção da posição ereta, ao contrário do que parece, é uma tarefa complexa que envolve um complexo relacionamento entre informação sensorial e atividade motora (DOUGLAS, 2002).

Um sistema está em equilíbrio mecânico quando a somatória de forças que atuam sobre ele é igual a zero, entretanto essa não é uma tarefa fácil, assim afirmam Enoka e Bankof (2000). Os autores De Luca, Lefever, Mccue e Xenaki (1982) afirmam que, mesmo quando uma pessoa que procura manter-se em pé o mais estável possível sofre oscilações constantes para a manutenção da posição bípede, decorrentes da dificuldade em manter os muitos segmentos corporais alinhados entre si sobre uma base de suporte restrita, utilizando um sistema muscular esquelético que produz forças que variam ao longo do tempo, portanto os segmentos corporais controlados pela ação muscular são incapazes de permanecer em orientações constantes. Enoka e Bankof (2000) citam que também existe uma relação entre o equilíbrio e as posições posturais, onde a manutenção do equilíbrio corporal se modifica numa velocidade de milésimos de segundo, que em relação ao equilíbrio e manutenção do equilíbrio corporal postural, pequenas diferenças são significativas em função da oscilação, durante a marcha, a locomoção e também nas posturas estáticas.

A manutenção da postura vertical do corpo humano assemelha-se a um pêndulo invertido não sendo fácil equilibrá-lo, especialmente na presença de perturbações externas buscando mantê-lo em uma orientação contra o campo gravitacional, além disso, a postura ortostática é influenciada por diversos fatores fisiológicos, como a respiração, os batimentos cardíacos e retorno venoso. Para o equilíbrio corporal estático ser mantido, é necessário um conjunto de estruturas

funcionalmente entrosadas: o SV, os olhos e o sistema proprioceptivo. A manutenção do equilíbrio geral é realizada pelo SV, esse sistema detecta as sensações de equilíbrio, sendo composto de um sistema de tubos ósseos e câmaras na porção petrosa do osso temporal chamado de labirinto ósseo e dentro dele um sistema de tubos membranosos e câmaras chamadas de labirinto membranoso (ou membranáceo), que é a parte funcional do SV (GUYTON e ESBÉRARD, 1992).

2.1.1 Anatomia do Sistema Vestibular

O labirinto ósseo está contido na parte petrosa do osso temporal, de ambos os lados da cabeça, medindo cerca de 20 mm de comprimento no seu eixo maior, paralelo à face posterior da porção petrosa, e constitui o estojo que aloja o labirinto membranáceo é constituído por três partes: a cóclea, o vestíbulo e os canais semicirculares (DANGELO e FATTINI, 2002), sendo revestida por uma membrana fibrosa excessivamente fina, com sua superfície de inserção áspera, fibrosa e muito aderente ao osso, a sua superfície livre é lisa, pálida, revestida por uma camada de epitélio e secreta a perilinfa, um fluido pouco denso (GRAY, 1988).

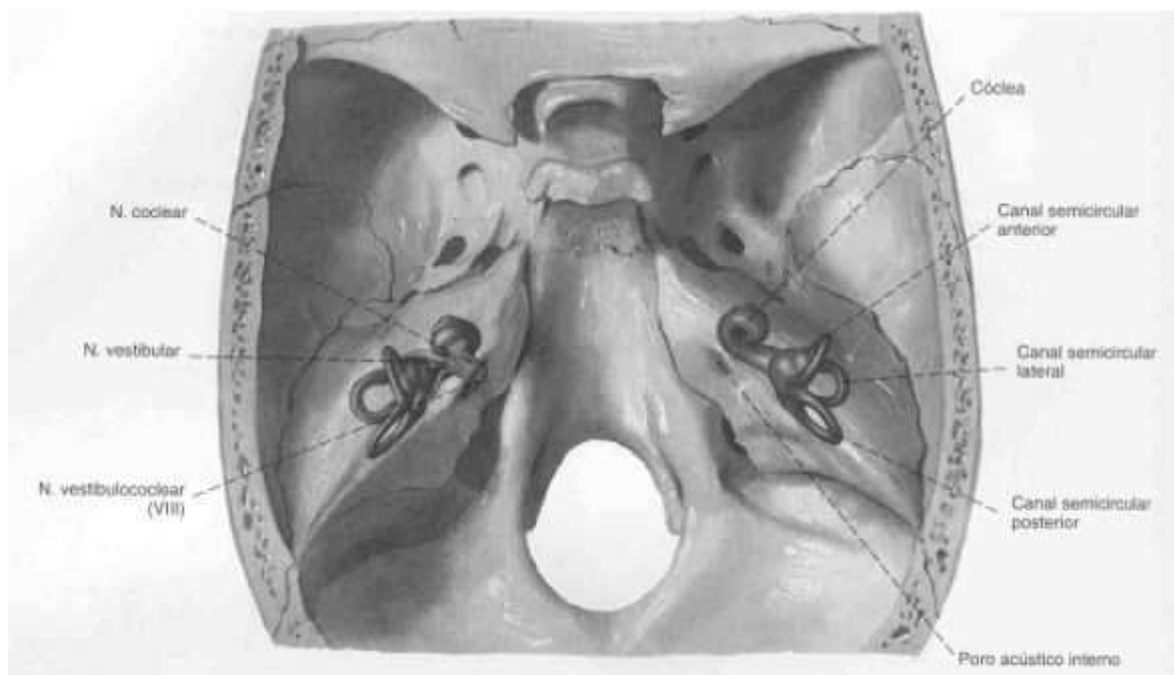


Figura 1. Labirinto ósseo e nervo vestibulo-coclear, modelo na sua posição natural, projetado sobre o osso temporal. Vista superior.
Fonte: Sobotta. *Atlas de Anatomia Humana*, 1993 p.376

Importante ressaltar que o labirinto ósseo ocupa a parte lateral da parte petrosa do osso temporal, sendo que suas paredes são feitas de osso mais denso do que o restante da parte petrosa do osso temporal e constitui a cápsula ótica, que é frequentemente ilustrada e identificada como sendo o labirinto ósseo, contudo, o labirinto ósseo é o espaço que contém líquido, que é envolvido pela cápsula ótica (MOORE, 1999). Sendo assim, o vestíbulo, a cóclea e os canais semicirculares constituem o labirinto ósseo, onde essas formações são cavidades escavadas nas substâncias dos ossos revestidos por perióstio, contendo um líquido claro (perilínfa), no qual o labirinto membranáceo está suspenso (GRAY, 1988).

Como citado por Moore (1999) o labirinto membranáceo contendo endolínfa está suspenso dentro do labirinto ósseo pela perilínfa e ambos os líquidos transportam ondas sonoras para os órgãos terminais para audição e equilíbrio.

O vestíbulo, é parte do labirinto ósseo, é uma câmara central de forma ovóide medindo cerca de 4 mm de diâmetro, sendo a parte mais volumosa do labirinto ósseo, situa-se entre a cóclea e os canais semicirculares e apresenta duas vesículas membranosas: o sáculo e o utrículo - que são partes do labirinto membranáceo (DANGELO e FATTINI, 2002).

A cóclea tem o aspecto de uma concha de caracol, consiste em um canal espiralado com aproximadamente 32 mm de extensão com duas voltas (giros) e meia ou duas voltas e três quartos, é a parte anterior do labirinto ósseo, perfurada por numerosas aberturas para a passagem de filetes da porção coclear do nervo vestibulococlear (GRAY, 1988). A cóclea contém o ducto coclear (parte relacionada com a audição) e o canal espiral da cóclea começa no vestíbulo e contorna o modíolo, que é um núcleo de osso esponjoso em forma de cone que contém canais para vasos sanguíneos e para a distribuição do nervo coclear (MOORE, 1999).

Outras estruturas que constituem o labirinto ósseo são os três canais semicirculares ósseos que contém três ductos semicirculares membranáceos. Os canais semicirculares estão arranjados em ângulos retos entre si, formando um canal semicircular anterior, um lateral e um posterior. Os canais semicirculares anteriores e posterior são verticais e o canal semicircular lateral é horizontal, cada ducto semicircular membranáceo apresenta uma dilatação chamada ampola membranácea contendo células receptoras que detectam as movimentações da cabeça captando informações referentes ao equilíbrio (SPENCE, 1991). Como os canais semicirculares ocupam os três eixos ortogonais do espaço, formando ângulos retos uns com os outros, permite a captação de informações referentes a movimentos da cabeça em todos os planos (BERNE e LEVY, 2000).

Gray (1988) afirma que o canal semicircular anterior é vertical, descreve quase dois terços de um círculo e a sua extremidade lateral é dilatada formando a ampola. Em relação ao canal semicircular posterior que é vertical (assim como o anterior), mede ente 18 e 22 mm de comprimento e seu ramo ampolar abre-se na parte inferior do vestíbulo. (GRAY, 1988) afirma também que o canal semicircular lateral é o mais curto dos três, medindo cerce de 12 a 15 mm, com seu arco dirigido horizontal e lateralmente.

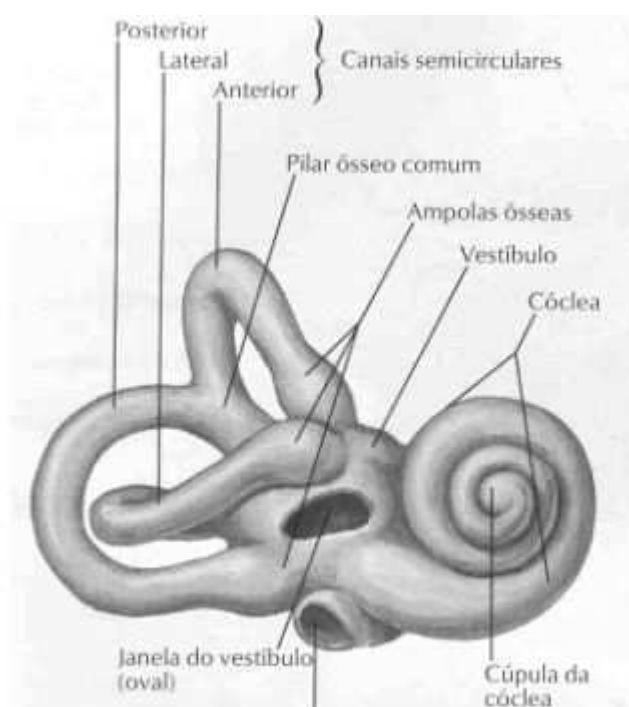


Figura 2. Labirinto ósseo direito (cápsula ótica), vista ântero-lateral: osso esponjoso circundante removido. **Fonte:** Netter. **Atlas de Anatomia Humana**, 2000 lâmina 90.

Como já descrito anteriormente, o labirinto membranáceo consiste em um composto de vesículas e ductos comunicantes que estão suspensos no labirinto ósseo, contém um líquido aquoso chamado endolinfa, diferente da perilinfa que é o líquido que preenche o restante do labirinto ósseo, como descrito por Moore (1999), que classifica o labirinto membranáceo em duas partes:

- a) O labirinto vestibular é constituído pelo utrículo e pelo sáculo (duas pequenas vesículas comunicantes situados no vestíbulo do labirinto ósseo) e três ductos semicirculares (situados nos canais semicirculares);
- b) A segunda parte do labirinto membranáceo que é o labirinto coclear é constituída pelo ducto coclear, situado na cóclea.

Dangelo e Fattini (2002) afirmam que o labirinto membranáceo, constituído pelo sáculo, utrículo e ductos semicirculares, está diretamente relacionado com o equilíbrio.

O utrículo é a maior das duas vesículas que ocupam o vestíbulo, sua porção sensorial é denominada mácula. Na porção ântero-medial do utrículo nasce um fino tubo, o ducto utrículo-sacular, que se interliga com o sáculo e com o ducto endolinfático. O sáculo é a menor das duas vesículas vestibulares, é esférico e sua cavidade não se comunica diretamente com a do utrículo, sua parede anterior apresenta um espessamento oval, que é a mácula (recepção sensorial) do sáculo, à qual os filamentos saculares do nervo vestibulococlear são distribuídos (GRAY, 1988).

Segundo Dangelo e Fattini (2002) os ductos semicirculares localizam-se dentro dos canais semicirculares e abre-se no utrículo, a extremidade que se abre no utrículo apresenta uma dilatação chamada ampola, nesta, situa-se um órgão sensorial específico que é denominado crista ampular.

Douglas (2002) descreve que um dos canais semicirculares está disposto num plano horizontal, onde seus receptores captam variações posturais na rotação da cabeça, outro canal semicircular se dispõe no plano frontal e que seu receptor capta

deslocamentos para direita ou para a esquerda e o terceiro canal, no plano sagital que tem seus receptores sensíveis à inclinação da cabeça para frente e para trás.

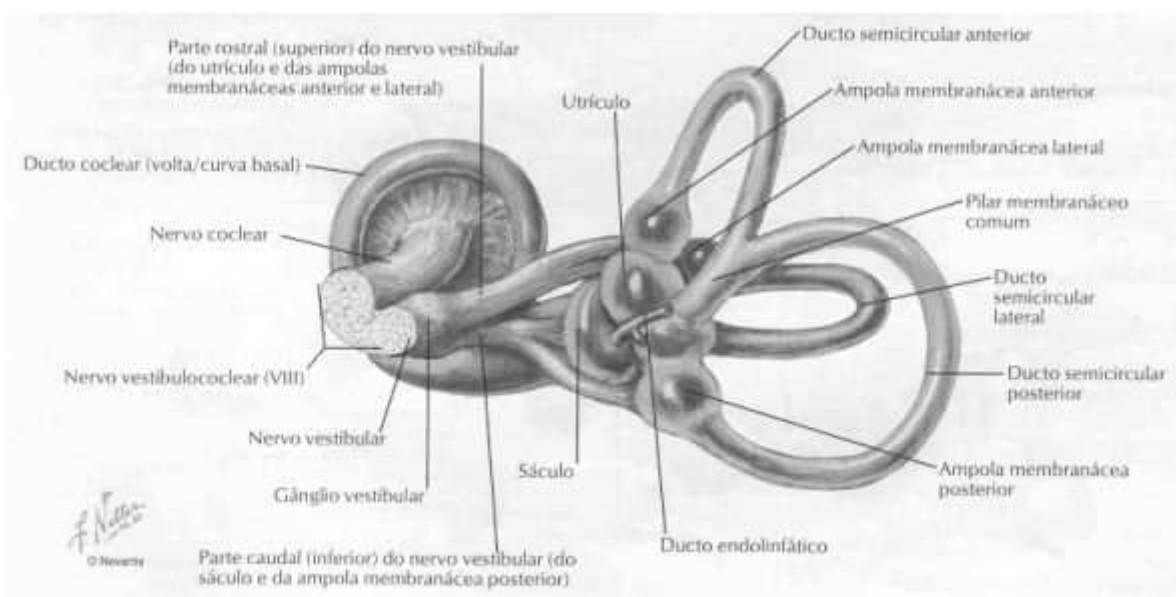


Figura 3. Labirinto membranoso direito com nervos; vista póstero-medial
Fonte: Netter. Atlas de anatomia humana, 2000 lâmina 90.

2.1.2 Fisiologia do Sistema Vestibular

Como descrito anteriormente, os três canais semicirculares, o utrículo e o sáculo formam o SV que é o sistema de equilíbrio (DOUGLAS, 2002). Friedman (1986) cita que o SV também chamado de labirinto, é a parte não acústica do ouvido interno, sendo responsável, em parte, da origem de atividades reflexas em relação à orientação do corpo no espaço durante o repouso e o movimento.

Existem células receptoras do SV que estão localizadas no sáculo, no utrículo e no interior das ampolas dos ductos semicirculares, onde mudanças na posição da cabeça afetam o equilíbrio estático e os movimentos da cabeça afetam o equilíbrio dinâmico (SPENCE, 1991).

O utrículo e o sáculo são chamados também de órgão otolíticos (BERNE e LEVY, 2000), ambos contém receptores que suprem informações sobre a posição da cabeça relativamente à direção das forças da gravidade e sobre qualquer aceleração linear da cabeça.

Vander, Sherman e Luciano (1981), referem que esses receptores são determinados de mácula, compostas por grupos de células pilosas cujos pêlos estão mergulhados numa substância gelatinosa. No interior desta estão minúsculas partículas de carbonato de cálcio denominadas otólitos, que tornam a substância gelatinosa mais pesada que a endolinfa que preenche o labirinto membranáceo, permitindo conforme a mudança de posição da cabeça, a mudança da direção da força da substância gelatinosa sobre as células pilosas, determinando a saída dos pêlos de sua posição normal (SPENCE, 1991).

Sendo assim, o utrículo está orientado de modo que, com qualquer inclinação da cabeça aciona a excitação de uma população de células ciliadas, ao mesmo tempo em que inibe outra, gerando um padrão específico de atividade aferente segundo Douglas (2002), o utrículo é importante para o reconhecimento da direção e orientação do movimento da cabeça no espaço. Tavares, Furtado e Santos (1984) citam que os estímulos para o utrículo são as acelerações gravitacionais e outros tipos de acelerações lineares.

Para Spence (1991) o utrículo é o órgão receptor principal e o papel do sáculo no homem ainda é desconhecido, mas (DOUGLAS, 2002) afirma que existem argumentos de que o sáculo poderia participar na manutenção do equilíbrio em condições de ausência da força gravitacional, como nas viagens de cosmonautas, para os quais, faltando gravidade, mantêm-se flutuando, mas conservando a cabeça

em certa posição elevada, que talvez pudesse ser determinada por reflexos posturais iniciados presumivelmente na mácula sacular. Caovilla, Ganança e Munhoz (1997a) supõem que o sáculo seria um órgão destinado à percepção de vibrações, funcionalmente mais relacionado com a audição do que ao equilíbrio corporal e que se sabe que sons explosivos muito intensos podem disparar um reflexo de sensação súbita de deslocamento no espaço, por excitação sacular.

Os canais semicirculares contêm os ductos semicirculares que apresentam certa dilatação chamada de ampola, e em cada uma existem as células receptoras ciliadas que juntamente com as células de sustentação formam a crista ampular como descrito por Tavares, Furtado e Santos (1984). Os autores afirmam que a cúpula gelatinosa é uma estrutura acessória que faz saliência no líquido e enche o interior da ampola e como a cúpula preenche a ampola, a endolinfa não flui ao redor dela e os esterocílios e os quinocílios das células da crista estão mergulhados na ampola.

Em relação a essas estruturas, Douglas (2002) cita que os cílios das células ampulares se orientam de forma paralela, estruturando uma disposição entrelaçada, correspondendo a dois tipos distintos: o quinocílio, que é uma estrutura única, mais alongada e com maior rigidez, e os esterocílios, são múltiplos, menores, paralelos na sua disposição quanto ao quinocílio e mais flexíveis.

Como descrevem Vander, Sherman e Luciano (1981), toda vez que a cabeça é movida, a parede óssea do canal semicircular, o saco membranoso nele incluído e os corpos a eles ligados das células ciliadas, naturalmente movem-se junto, a endolinfa que não está unida ao crânio, devido à inércia, tende a manter sua posição original, pressionando contra a massa gelatinosa, incluindo os cílios no seu interior,

estimulando as células ciliadas, sendo assim a velocidade e a magnitude do movimento da cabeça determina a direção na qual os cílios serão inclinados e como e quanto às células ciliadas serão estimuladas.

Com todo esse processo descrito, como o quinocílio é pouco deformável, são os esterocílios que deslocam-se junto com a cúpula, nesse fato, aproximam-se ou afastam-se do quinocílio, que se mantém como um poste rígido de referência. Caso os esterocílios aproximem-se do quinocílio correspondente, ocorre um potencial gerador e posteriormente um potencial de ação, produzindo despolarização da célula receptora, determinando-se descarga de impulsos pelas células aferentes, já no caso de afastamento dos esterocílios em relação ao quinocílios produz-se uma hiperpolarização, diminuindo a frequência de descargas de impulsos - inibição (DOUGLAS, 2002).

Caovilla, Garança e Munhoz (1997a) citam que o deslocamento dos esterocílios na direção do quinocílio estimula a célula e o deslocamento na direção contrária inibe a célula, os autores referem que na crista ampular dos canais semicirculares laterais, todos os quinocílios estão localizados do lado do utrículo e na crista ampular dos canais superior e posterior os quinocílios estão localizados do lado oposto ao utrículo. As células ciliadas são semelhantes tanto nas cristas das ampolas dos ductos semicirculares, na mácula utricular e na mácula sacular, todas elas são os receptores sensoriais do sistema vestibular.

As células sensoriais ciliadas se diferenciam em dois tipos: tipo I e tipo II.

As células de tipo I: são piriformes, rodeadas por terminação nervosa essencialmente aferente em forma de cálice onde envolve a maior parte da célula,

existem botões sinápticos microvesiculosos encontrados no terminal em cálice que correspondem às fibras aferentes, como descritos por (CAOVILLA, GANANÇA e MUNHOZ 1997b).

As células do tipo II: são cilíndricas, com seu núcleo colocado a vários níveis, porém em geral mais centralmente do que na célula do tipo I. Esse tipo de célula contém botões sinápticos, que podem ser granulados ou não granulados, os granulados são considerados como derivados de fibras eferentes e os não granulados são aqueles de fibras aferentes que conduzem informações sensoriais para o SNC (GRAY, 1988).

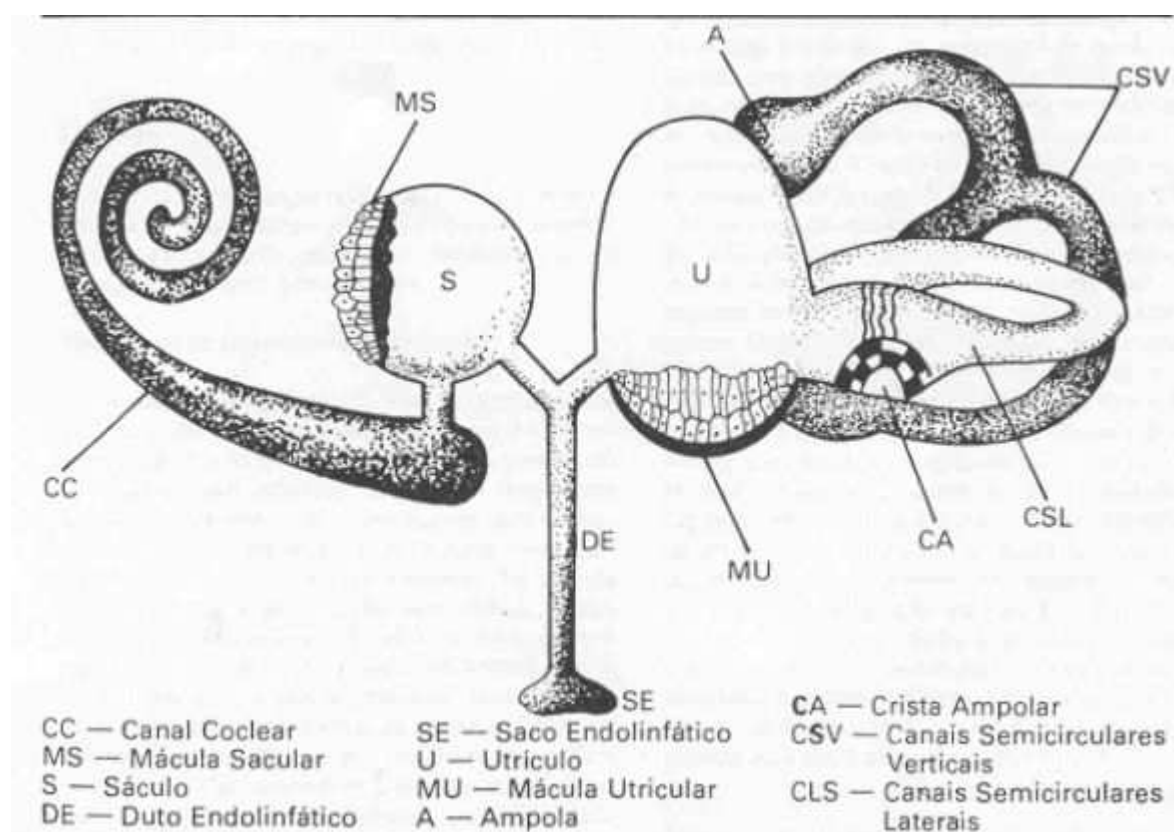


Figura 4. Desenho esquemático do labirinto membranoso. **Fonte:** Tavares, Furtado, Santos. Fisiologia humana, 1984, p.111.

2.1.3 Neurofisiologia

O SV tem um papel importante na manutenção do equilíbrio, com interação com o SNC, por meio das fibras nervosas aferentes que provém das cristas ampulares ou das máculas otolíticas, que atingem a cavidade craniana pelo meato acústico interno, onde se encontram os corpos celulares bipolares formando o gânglio de Scarpa ou gânglio vestibular, são essas fibras que vão formar a porção vestibular do oitavo par craniano (GRAY, 1988; DANGELO e FATTINI, 1998).

Caovilla, Ganança e Munhoz (1997) afirmam que o nervo vestibular superior é o que recebe as fibras dos ductos laterais e superiores, utrículo e sáculo, o nervo vestibular inferior é o que recebe fibras do sáculo e ducto semicircular posterior afirmam também que o nervo vestibular é constituído por 19 mil fibras nervosas (axônios de neurônios) de diâmetro variável, a maioria mielinizada.

O nervo vestibulococlear, também chamado de estatoacústico, é o VIII par craniano, divide-se num ramo anterior ou coclear e outro posterior ou vestibular, Paradiso (1998) afirma que os axônios vestibulares primários do VIII par craniano que faz conexão direta com os núcleos vestibulares, também recebem aferências de outras partes do sistema nervoso, incluindo o cerebelo, sistemas sensoriais somáticos e visuais.

As fibras aferentes do SV terminam nos núcleos vestibulares, localizados no bulbo rostral e na ponte caudal, os núcleos vestibulares incluem o superior, lateral, medial e inferior, sendo que as fibras ampulares aferentes terminam nos núcleos vestibular superior, lateral e medial, enquanto as fibras aferentes otolíticas terminam

nos núcleos laterais e inferiores, as fibras aferentes também geram colaterais para o cerebelo (BERNE e LEVY, 2000).

Tavares, Furtado e Santos (1984) descrevem que os núcleos vestibulares têm associações com os núcleos oculomotores, medulares e neurovegetativos. Em suma, os núcleos vestibulares são estações de integração das informações enviadas pelas estruturas envolvidas na manutenção do equilíbrio corporal, controlando os três reflexos fundamentais para o equilíbrio: o vestibulo-ocular, vestibuloespinal e vestibulo-cerebelar e também os demais reflexos oculares e espinhais coadjuvantes, é importante ressaltar que algumas fibras do nervo vestibular não se dirigem a estes núcleos e terminam diretamente no cerebelo, principalmente no lóbulo flóculo-nodular, constituindo a via vestibulo-cerebelar diretamente (CAOVILLA, GANANÇA e MUNHOZ, 1997b).

Guyton e Esbérard (1992) nomeiam os quatro núcleos vestibulares da seguinte forma: núcleo vestibular principal ou mediano (para o núcleo vestibular medial), núcleo vestibular descendente ou espinal (para o núcleo inferior), núcleo vestibular superior ou de Bechterew e núcleo vestibular lateral ou de Deiters. Guyton e Esbérard (1992) afirmam ainda que os núcleos vestibulares superiores e medial recebem informações provenientes principalmente dos canais semicirculares, enviam grande número de sinais nervosos para o fascículo longitudinal medial, para promover os movimentos de correção dos olhos, como também enviam sinal pelo feixe vestibulo espinal medial, para promover os movimentos adequados do pescoço e da cabeça, o núcleo vestibular lateral, que recebe sinais provenientes do utrículo e sáculo, transmitem sinais de saída para a medula espinal pelo feixe vestibuloespinal lateral, para controlar o movimento corporal e o núcleo vestibular

inferior, que recebe sinais dos canais semicirculares e do utrículo, envia sinais tanto para o cerebelo como para a formação reticular do tronco cerebral.

Caovilla, Garança e Munhoz (1997b) descrevem os núcleos vestibulares, resumidamente da seguinte forma: o núcleo vestibular superior recebe fibras das cristas ampulares, do núcleo fastígio e lobo flóculo-nodular do cerebelo, envia fibras ascendentes para os núcleos oculomotores e para outros núcleos do tronco encefálico, via fascículo longitudinal medial. O núcleo vestibular inferior recebe fibras das cristas ampulares e das máculas, do núcleo fastígio e vérmis cerebelar, da medula espinhal e das raízes posteriores cervicais, envia fibras para o flóculo e o nóculo cerebelar, constituindo o principal núcleo vestibular quanto à inter-relação com o cerebelo.

O núcleo vestibular lateral recebe a maioria das fibras nervosas provenientes do utrículo ipsilateral e do cerebelo, é um mediador da influência do cerebelo sobre os reflexos e o tônus muscular, é ativado por impulsos proprioceptores no sistema somato-sensorial (tendões, músculos e articulações) que chegam pelos tratos vestibuloespinhais (CAOVILLA, 2000).

Carpenter (1978) afirma que o núcleo vestibular medial contém células pequenas ou de tamanho médio e que partem fibras que se incorporam ao fascículo longitudinal medial. Caovilla, Garança e Munhoz (1997a) descrevem ainda que, ao atingir o fascículo longitudinal medial, as fibras vestibulares se bifurcam em vias ascendentes e descendentes, as ascendentes constituem as vias vestibulo oculomotoras, que geram movimentos compensatórios dos olhos (nistagmo) e as descendentes constituem as vias vestibuloespinhais, relacionadas com os reflexos posturais.

Machado (2003) descreve sobre as vias vestibulares conscientes e inconscientes dizendo que os receptores vestibulares são as cristas dos canais semicirculares e as máculas do utrículo e do sáculo, são considerados receptores proprioceptivos, pois assim como os fusos neuromusculares e órgãos tendinosos, informam sobre a posição no espaço da parte do corpo onde está localizada, no caso, a cabeça dividindo os neurônios em dois tipos:

1) Os neurônios I: são células bipolares localizados no gânglio de Scarpa e que seus prolongamentos periféricos pequenos, ligam-se aos receptores, e os prolongamentos centrais que são muito maiores, constituem a porção vestibular do nervo vestibulococlear, cujas fibras fazem sinapse com os neurônios II;

2) Os neurônios II: localizam-se nos núcleos vestibulares, onde a partir destes núcleos, considera dois trajetos:

A. Via consciente: apesar da controvérsia que existe sobre o trajeto da via consciente admite-se que quando se refere à localização da área vestibular no córtex, ela está localizada no lobo parietal próximo ao território da área somestésica correspondente à face, admite-se também a existência de outra área vestibular no lobo temporal próximo a área auditiva.

B. Via inconsciente: axônios de neurônios II dos núcleos vestibulares formam o fascículo vestibulo cerebelar que ganha o córtex do arquicerebelo, passando pela parte medial do pedúnculo cerebelar inferior, que constitui o chamado corpo justa-restiforme, fazem exceção apenas algumas fibras que vão diretamente ao cerebelo sem sinapse nos núcleos vestibulares.

O fascículo vestibulo-cerebelar é formado por fibras que terminam no córtex do arquicerebelo, esses impulsos provenientes do SV associam-se aos impulsos proprioceptivos da sensibilidade profunda e estímulos exteroceptivos e interoceptivos do organismo e deste modo, pela via cerebelo-vestíbulo-núcleo vestibular lateral espinhal o cerebelo mantém o tônus muscular adequado para conservar o equilíbrio e os movimentos (TAVARES, FURTADO e SANTOS, 1984).

O fascículo longitudinal medial é constituído em grande parte das fibras dos núcleos vestibulares, esse fascículo está envolvido em reflexos que permitem ao olho ajustar-se aos movimentos da cabeça, as informações sobre a posição da cabeça chegam ao fascículo longitudinal medial por meio de suas conexões com os núcleos vestibulares, Houssay (1984) afirma que as fibras desse fascículo terminam nos núcleos dos nervos oculomotores (III, IV, VI pares cranianos) do mesmo lado e do oposto e isto explicaria a aparição de transtornos oculares (nistagmo) na sintomatologia vestibular.

As fibras do tracto vestibuloespinhal levam impulsos aos neurônios motores da medula e são importantes para a manutenção do equilíbrio, os autores relatam que essa é a via dos impulsos labirínticos que regulam o tônus postural e produzem as reações estatocinéticas labirínticas e Tavares, Furtado e Santos (1984) descrevem que com o núcleo vestibular lateral recebe também fibras do cerebelo, estas estruturas podem regular o tônus muscular do pescoço, tronco e extremidades de ambos os lados.

As fibras vestibulo-talâmicas são as que levam impulsos ao tálamo, de onde vão ao córtex, sua localização e significado são discutidos, afirmam ainda que as

fibras se incorporem ao lemnisco medial, chegam ao tálamo oposto e daí ao córtex temporal contralateral (TAVARES, FURTADO e SANTOS, 1984).

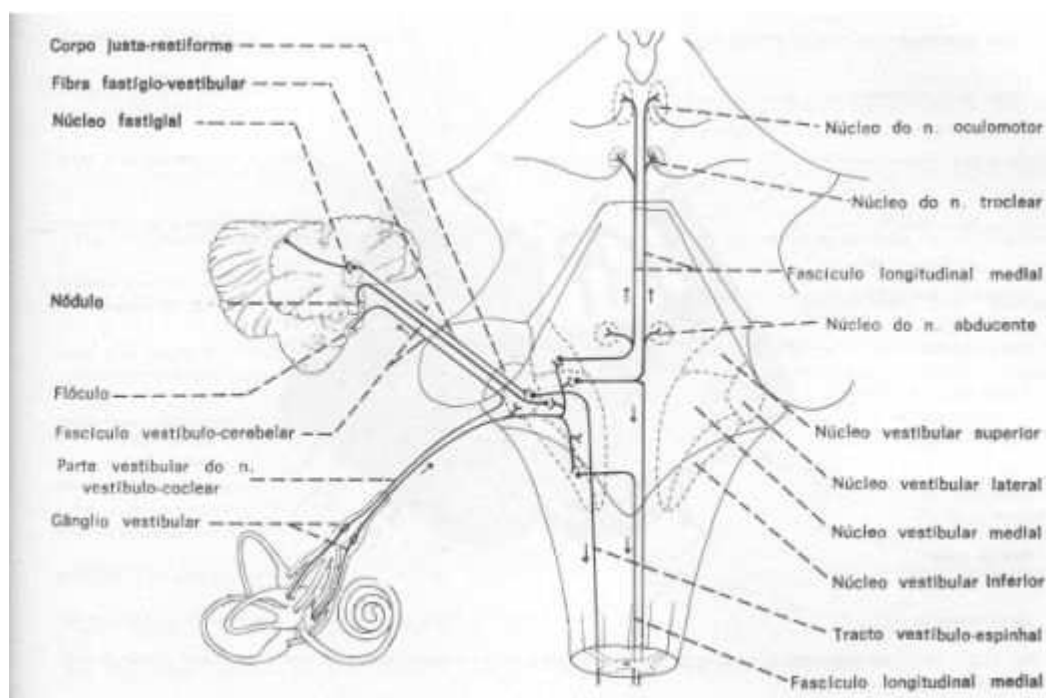


Figura 5. Núcleos e vias vestibulares. **Fonte:** Machado. Neuroanatomia funcional, 2003 p.173

As conexões neurovegetativas vestibulares se fazem com o núcleo vegetativo hipotalâmico, a substância reticular bulbar e mesencefálica e com o núcleo de pneumogástrico (vago). Náusea, alterações na pressão sanguínea, sudorese, palidez e vômito são os acompanhantes bem conhecidos de excessiva estimulação vestibular e, provavelmente, ocorrem devido a reflexos mediados através de conexões vestibulares no tronco encefálico, a vertigem é a sensação de se estar girando na ausência de rotação (GANONG, 1998).

A mais importante via consciente parece ser a que envia ao cerebelo, região talâmica e cortical, o impulso proveniente de estímulos proprioceptivos vestibulares e de sensibilidade profunda. Esses estímulos de sensibilidade profunda, devidos à contração muscular, estiramentos de tendões e posição das articulações informam

ao córtex as posições dos segmentos no espaço, sendo que a via vestibular informa a posição da cabeça, estática ou dinâmica no espaço devido a estímulos do sistema vestibular, todo o conjunto desses estímulos dá sensação de equilíbrio em posição estática ou dinâmica (TAVARES, FURTADO e SANTOS, 1984).

2.1.4 Cerebelo

Filogeneticamente o cerebelo possui três grandes divisões, o cerebelo vestibular, cerebelo espinhal e o cerebelo cerebral. O cerebelo vestibular de importância para nosso trabalho está relacionado com os núcleos vestibulares tendo uma relação fundamental para o controle dos movimentos e equilíbrio Guyton e Esbérard (1991). O cerebelo vestibular também é conhecido como vestibulocerebelo, arquicerebelo e correspondem ao lobo floclonodular e porções do vérmis (DOUGLAS, 2002).

O cerebelo exerce uma influência reguladora sobre a atividade muscular, recebendo impulsos originados em receptores das articulações, tendões, músculos, pele e também de órgãos terminais do sistema visual, auditivo e vestibular, sendo que esses impulsos não são conscientes, mas são estímulos essenciais para o controle do movimento (HERDMAN, 2002).

A manutenção do equilíbrio e da postura se faz basicamente pelo arquicerebelo e pela zona medial (vérmis), promovendo a contração dos músculos axiais e proximais dos membros mantendo o equilíbrio e a postura normal. Esta influência é transmitida aos neurônios motores pelos tractos vestibuloespinhal e retículo-espinhal (MACHADO, 2003).

Caovilla, Ganança e Munhoz (1997a) descrevem que as fibras vestibulares aferentes vão ao lobo flóculonodular, ao núcleo fastígio a ao vérmis cerebelar, o lobo flóculonodular é uma verdadeira área vestibular no cerebelo, pois a maioria de suas aferências é de origem vestibular, já as fibras cerebelares eferentes diretas (fascículo fastígio-bulbar direto) e cruzadas (fascículo uncinado cruzado) se dirigem aos núcleos vestibulares.

Guyton e Esbérard (1991) enumeram três funções do cerebelo: a do equilíbrio, do tônus postural e do movimento. A função do equilíbrio é desempenhada pelas partes do cerebelo que se diferenciam a partir das estruturas de função vestibular no bulbo: o lóbulo flóculonodular e, secundariamente, as regiões medianas do corpo do cerebelo (vérmis), esse com suas projeções, é responsável na participação da orientação do corpo no espaço e no seu equilíbrio. O tônus postural importante para um perfeito posicionamento do corpo no espaço está juntamente com a regulação do equilíbrio e o controle dos reflexos posturais, constitui-se em dois componentes, o monossimpático segmentar, representados pelos "reflexos tendinosos" e outro, do qual participa o tronco cerebral, ambos os componentes recebem importantes projeções cerebelares. O movimento também tem íntima relação com o cerebelo já que existe correlação clínica bastante definida entre determinados distúrbios do movimento e lesões de áreas cerebelares específicas.

Vander, Shermam e Luciano (1981) descrevem sobre a relação das lesões cerebelares e seus distúrbios, citando que as lesões cerebelares proporcionam dificuldades para manter o equilíbrio e os movimentos desordenados podem se tornar tão grave que a pessoa é incapaz de caminhar ou parar em pé sozinha.

O núcleo vestibular na porção dorsal recebe aferência do cerebelo e da medula espinhal, envia projeções ipsilaterais ao corpo anterior da medula espinhal, por intermédio do tracto vestibuloespinhal lateral, essas projeções apresentam um feito facilitatório sobre motoneurônios alfa e gama que inervam os músculos dos membros exercendo uma excitação tônica sobre os músculos extensores dos membros inferiores que contribuem para manutenção da postura (GUYTON e ESBÉRARD, 1991) onde mostram a relação entre o SV, os núcleos vestibulares e o cerebelo. Os autores acima descritos afirmam que a via primária para os reflexos do equilíbrio começa nos nervos vestibulares, passando próximo aos núcleos vestibulares e ao cerebelo, então após um trajeto, em grande parte por duas vias de impulsos entre essas duas estruturas, os sinais são enviados aos núcleos reticulares do tronco encefálico, assim como inferiormente para a medula espinhal vias feixes vestibulo espinhal e retículo espinhal, os sinais para a medula controlam as ações entre a excitação e a inibição dos músculos extensores, controlando automaticamente o equilíbrio.

2.1.5 Sistema Vestibular e Sistema Visual

O SV é inervado por vias aferentes localizadas no gânglio de Scarpa, os prolongamentos centrais juntam-se aos axônios que se originam no gânglio espiral da cóclea, constituindo o nervo vestibulo-coclear, VIII par de nervos craniano. A porção vestibular projeta-se aos núcleos vestibulares, sendo que esses núcleos são compostos pela parte inferior, lateral, superior e medial (GUYTON e ESBÉRARD 1991). Através desta estrutura fisiológica o reflexo vestibulo-ocular é realizado, em que o SV mantém os olhos orientados para uma determinada direção, mantendo sua linha de visão firmemente fixa (PARADISO, 1998).

A informação visual parece ser a mais importante das informações relacionada ao equilíbrio, analisando pessoas cujo mecanismo vestibular foi totalmente destruído, foi possível verificar uma pequena inabilidade em suas AVDs. Essas pessoas não apresentam sérias dificuldades de equilíbrio, enquanto, o sistema visual, receptores das articulações e os cutâneos estão funcionando Vander, Sherman e Luciano (1981). Douglas (2002) afirma que o córtex visual sensibilizado determina modificações do tônus postural, no qual predominam modificações tônicas da musculatura antigravitatória.

Guyton e Esbérard (1991) referem que mesmo após uma destruição completa dos sistemas vestibulares, uma pessoa pode ainda utilizar de maneira efetiva os seus mecanismos visuais para a manutenção do equilíbrio, pois as imagens visuais auxiliam o indivíduo na manutenção do equilíbrio apenas por detecção visual de uma informação (visão) global e que muitas pessoas com destruição completa dos sistemas vestibulares apresentam equilíbrio quase normal quando estão com os olhos abertos ou quando executam movimentos lentos, mas na ausência da informação visual ou na execução de movimentos rápidos, perdem o equilíbrio.

Paradiso (1998) ressalta a importância de se obter uma visão precisa, onde é necessário que a imagem permaneça estável nas retinas, apesar do movimento da cabeça, cada olho pode ser movido por um conjunto de seis músculos extra-oculares, o reflexo vestibulo-ocular atua pela detecção das rotações da cabeça e imediatamente comanda um movimento compensatório dos olhos na direção oposta, o movimento ajuda a manter sua linha de visão firmemente fixa em um alvo visual, como o reflexo vestibulo-ocular é um reflexo disparado pela aferência vestibular, ele

opera surpreendentemente bem, inclusive mesmo no escuro ou quando os olhos estão fechados.

Esse movimento compensatório dos olhos é chamado nistagmo, sendo constituído por um conjunto de batimentos oculares com uma componente lenta (numa determinada direção) que pode originar-se do labirinto ou dos núcleos vestibulares e outra componente, a componente rápida, que consiste no retorno rápido dos olhos à posição anterior que seria produzida na formação reticular do tronco encefálico (CAOVILLA, GANANÇA e MUNHOZ 1997a).

2.1.6 Sistema Vestibular e Sistema Somatossensorial

Importantes para a manutenção do equilíbrio corporal também são as informações proprioceptivas, que segundo Ganong (1998) a orientação do corpo no espaço também depende de impulsos de proprioceptores nas cápsulas das articulações, que enviam dados sobre a posição relativa das várias partes do corpo e impulsos de exteroceptores cutâneos, especialmente os de tato e pressão. Por exemplo, os ajustamentos de equilíbrio adequado devem ser feitos sempre que o corpo se angula no tórax ou no abdome, ou em qualquer outro local, todas essas informações são algebricamente somadas no cerebelo e na substância reticular e núcleos vestibulares do tronco encefálico, determinando ajustes adequados nos músculos posturais.

Guyton e Esbérard (1992) descrevem também que as sensações exteroceptivas são importantes na manutenção do equilíbrio, por exemplo, as sensações de pressão das plantas dos pés podem expressar se o seu peso está distribuído de maneira igual entre os dois pés ou e se seu peso está mais para frente ou para trás em seus pés, a manutenção do equilíbrio quando uma pessoa está

correndo, a pressão do ar contra a parte anterior do seu corpo mostra que a força se opõe ao corpo em uma direção diferente da que é causada pela força gravitacional, como resultado, a pessoa inclina-se para frente para se opor a ela. Existe uma relação reflexa de sensibilidade, com a velocidade do olho durante os movimentos de condução das passadas na locomoção humana, estão diretamente ligadas também com a manutenção da postura corporal, onde informações provenientes de captos sensitivos externos, como os situados no pé são importantes para a manutenção do sistema tônico-postural (HORAK e SHUPERT, 2002).

A informação proprioceptiva mais importante, necessária à manutenção do equilíbrio, é a proveniente dos receptores articulares do pescoço, pois quando a cabeça é inclinada em determinada direção pela torção do pescoço, fazem com que o SV dê ao indivíduo uma sensação de desequilíbrio, isto se deve ao fato de eles transmitirem sinais exatamente opostos aos sinais transmitidos pelo SV, no entanto quando todo o corpo se desvia em uma determinada direção, os impulsos provenientes do SV não são opostos aos que se originam nos proprioceptores do pescoço, permitindo que nessa situação a pessoa tenha uma percepção de uma alteração de equilíbrio de todo o corpo (GUYTON e ESBÉRARD, 1992).

2.1.7 Sistema Vestibular: relevância e considerações

O aparelho vestibular, órgão localizado no ouvido interno é considerado um sensor da gravidade, constituindo uma das ferramentas mais importantes do sistema nervoso no controle da postura. Atua no controle do equilíbrio na posição ortostática e durante a locomoção (MUNIZ, OLIVEIRA e LIMA, 2003).

Segundo Horak e Shupert (2002) o papel do SV em uma determinada tarefa postural depende da natureza desta tarefa e das condições ambientais, sendo que quando a estabilização da cabeça for essencial para um bom desempenho, suas informações assumem uma função muito importante para o controle postural; fato que também ocorre quando as informações somatossensitivas e até mesmo as visuais não estão disponíveis, fazendo com que o SV seja mais exigido e tenha uma ação dominante.

As modificações que podem ocorrer na atividade neural devido à prática de uma habilidade ou exposição frequente a um estímulo são denominadas plasticidade neural. A neuroplasticidade baseada em mecanismos centrais, conhecidos como adaptação, habituação e substituição pode atuar no SV. Na adaptação, o SV aprende a receber e processar informações, mesmo que inadequadas ou incompletas, com adequação aos estímulos apresentados. Na habituação, processa-se a correção ou a diminuição das respostas inadequadas, quando o SV é estimulado e o organismo passa a responder de forma apropriada. A substituição é a priorização central da percepção sensorial, que pretende substituir as informações ausentes ou conflitantes, relacionadas ao equilíbrio corporal (HERDMAM, 2002). O SNC processa essas informações e gera respostas por meio de reflexos, dentre os quais ressaltam-se reflexos vestibulo-ocular (RVO) e o reflexo vestibuloespinal (RVE).

Assim, a neuroplasticidade refere-se à capacidade que o SNC possui em modificar algumas das suas propriedades morfológicas e funcionais, em resposta às alterações do ambiente e em resposta as alterações morfológicas e funcionais do próprio tecido cerebral.

2.2 ATAXIA ESPINOCEREBELAR

Ataxia do grego= *ataxis* falta de ordem, é um sinal e sintoma neurológico que consiste na incoordenação dos movimentos musculares, é uma manifestação clínica que implica na disfunção de áreas específicas do sistema nervoso como o cerebelo, que coordena o movimento. Desde o século XIX, tem sido utilizado o termo ataxia locomotora (HAERER 1992; KLOCKGHETER 2000a).

O cerebelo corresponde apenas 10% do volume total do encéfalo e, no entanto, contém mais da metade de todos os neurônios do SNC. É responsável pela coordenação dos movimentos e pelo equilíbrio, ajustando informações e recebendo aferências dos sistemas motores descendentes do cérebro, regulando o grau de contração do músculo em repouso e garantindo uma perfeita harmonia entre eles. Atualmente é considerado como um importante centro de integração de sensibilidades e coordenação de várias fases do processo cognitivo (HAERER 1992; SENS e ALMEIDA, 2007).

O cerebelo quando lesionado provoca os distúrbios da coordenação dos movimentos manifestando sinais como: anormalidades de equilíbrio, ataxia de marcha, titubeação e distúrbios do movimento ocular extrínseco (com os olhos abertos e fechados), ataxia apendicular, disartria, hipotonia muscular, fenômeno do rebote, distúrbios do movimento ocular (nistagmo, anormalidades dos movimentos sacádicos e de perseguição ocular), tremor (intencional e cinético) e presença de disfunção cognitiva, (TEIVE 2004).

De uma forma geral, as AECs podem ser separadas, de acordo com a herança genética em:

AECs Autossômicas Recessivas;

AECs Autossômicas Dominantes;

AECs ligadas ao cromossoma X;

AECs Mitocondriais.

Nos dias atuais, com o fantástico avanço das técnicas de genética molecular e com o uso da PCR vários *loci* genéticos, bem como genes, têm sido descobertos em cromossomas diferentes, permitindo desta forma a utilização de uma classificação mais racional, definida como clínico-genética (KLOCKGHETER 2000; PULST 2003; TEIVE 2009b; ARRUDA 1991).

A classificação genética tem propiciado um grande auxílio na avaliação dos pacientes das AECs, apesar da falta de tratamento específico destas doenças, bem como do custo dos exames de genética molecular, (SUBRAMONY e FILA, 2002) enfatizam as principais vantagens do teste genético nas diferentes AECs:

- 1) elimina a procura continua pelo diagnóstico (“shopping”);
- 2) permite o aconselhamento genético e a realização de testes preditivos;
- 3) permite a identificação de pacientes com tipos de AECs específico para estudo da história natural da doença, além de correlações genótipo-fenótipo, e prognóstico;
- 4) seria essencial para o desenvolvimento de tratamentos específicos baseados no melhor entendimento da mutação.

As AECs apresentam como manifestações clínicas mais comuns, a ataxia de marcha e também apendicular (dismetria, disdiadococinesia de membros, tremor intencional), disartria e nistagmo. Outras manifestações clínicas incluem oftalmoplegia, disfagia, sinais piramidais, síndrome do neurônio motor inferior, disfunção cognitiva, epilepsia, distúrbios visuais e distúrbios do movimento

(parkinsonismo, distonia, mioclonia e coréia) (HARDING 1984; ARRUDA 1991; KLOCKGETHER 2000; PULST 2003).

2.3 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES DOMINANTES

As AECs dominantes são transmitidas na família, podendo ser encontradas em todas as gerações e em ambos os sexos. Fazem parte de um grupo de doenças genéticas neurodegenerativas. Apresentam similaridade de quadro clínico e se caracterizam por uma perda progressiva dos neurônios do cerebelo, com comprometimento variável das células da base do cérebro e da medula espinhal (SILVEIRA, LOPES-CENDES e KISH 1996; TEIVE 2009c).

A frequência relativa de genótipo específico é variável em diferentes áreas geográficas e nas populações de origens étnicas diferentes (SILVEIRA, LOPES-CENDES e KISH, 1996; TEIVE, 2009c). É o gene dominante que irá determinar a característica (x) em questão. Os cromossomos são em pares, os indivíduos apresentam duas cópias de cada gene, um gene herdado pelo pai e outro gene herdado pela mãe. Representados sempre pela letra maiúscula (A), podendo ser dois alelos dominantes (AA), dominante homozigótico, ou um alelo dominante e um recessivo (Aa), dominante heterozigótico (GARDNER e SNUTAD, 1986). São descritos na literatura mais de trinta tipos diferentes de AEC, conhecidos como AEC 1 a AEC 30. Trinta genes cujas mutações causam as diferentes formas de AECs 1-3,5-8,10-15,17 e 27. As AECs do tipo 4, 18-23, 25, 26, 28, 29 e 30, são definidas por estudos de ligação, contudo os genes e mutações associadas a elas ainda não foram identificados (TEIVE, 2009).

A identificação de um paciente portador de AEC realiza-se pela multiplicidade de formas clínicas e associações frequentes que podem ocorrer na evolução da doença. Sua etiologia na maior parte é causada por mutações caracterizadas pela presença de um trinucleotídeo CAG, repetido, expansivo e instável da região codificada do gene avaliado (PULST, 2003; TEIVE, 2004). No Brasil, mais especificamente na região Sul, tem-se avaliado um grande número de famílias portadoras de AEC (PULST, 2001; TEIVE, 2009c). A doença de Machado-Joseph (DMJ), conhecida por AEC 3, descrita inicialmente em açorianos, é a forma mais comum de ataxia hereditária com herança autossômica dominante encontrada nos principais estudos epidemiológicos mundiais e é a forma mais comum de AEC encontrada no Brasil (JARDIM *et al.*, 2001a; PULST 2003b; TEIVE 2004)

As AECs possuem prevalência geográfica variável, a AEC 2 possui uma alta incidência em Cuba, Índia, Inglaterra, França e Estados Unidos, a AEC 3 em Portugal, Brasil, Alemanha, Japão e China, a AEC 4 está em investigação a sua prevalência geográfica, a AEC 6 possui uma alta incidência no Japão, Austrália e na Alemanha, a AEC 7 na Suécia, Finlândia, Estados Unidos e China e a AEC 10 no México e no Brasil (TEIVE, 2009).

A seguir, são explicitados os tipos de AECs encontradas no presente estudo no que concerne às principais características clínicas, neuroimagem, sistemas mais comprometidos e o padrão de herança genético específico (AECs 2, 3,4, 6, 7 e 10).

2.3.1 Ataxia Espinocerebelar Tipo 2 (AEC 2)

A AEC do tipo 2 é caracterizada por apresentar ataxia cerebelar associada a disartria, tremores, hipo/arreflexia profunda dos membros superiores e também nos

membros inferiores (definindo a presença de neuropatia periférica associada), fasciculações de face e de membros, e caracteristicamente pela presença de movimentos oculares sacádicos lentos (BÜRK e DICHGANS 2000; PULST 2003b).

AEC tipo 2 tem como principal característica clínica a associação de ataxia cerebelar, com atrofia do cerebelo nos exames de neuroimagem, e a presença de neuropatia periférica e de movimentos oculares sacádicos lentos. Outras manifestações clínicas são a presença de distonia, coréia, parkinsonismo, mioclonia e demência (SHAN *et al.*, 2001; FURTADO, FARRER e TSUBOI 2002; LU *et al.*, 2002; PULST 2003b).

Gwinn-Hardy, Singleton e O'Suilleabhain (2001) publicaram um estudo sobre uma família de origem chinesa, com quadro de parkinsonismo responsivo a levodopa, com provável herança autossômica dominante. A investigação complementar revelou tratar-se de AEC do tipo 2.

A doença foi descrita originalmente na Índia, por Wadia e Swami e posteriormente foi bastante estudada em Cuba por (OROZCO, WADIA e SWAMI, 1971; OROZCO *et al.*, 1990), estudaram por meio da análise molecular, 42 famílias indianas com AEC tipo 2 é a mais frequente, evidenciando inclusive a presença de uma mutação fundadora em comum investigando uma série de nove populações étnicas diferentes da Índia, concluíram ser a AEC tipo 2 a forma mais comum em seu meio (BASU, CHATTOPADHYAY e GANGOPADHAYA, 2000).

Velazquez-Perez *et al.*, (2001) avaliaram 125 famílias em Cuba e concluíram que este tipo é a forma mais comum (em 120 famílias), com alta prevalência na província de Holguin (70% dos pacientes), principalmente na cidade de Baguanos (com uma taxa de 129.2 casos por 100.000 habitantes), representando assim, uma das taxas mais altas de AEC de todo o mundo (VELAZQUEZ-PEREZ *et al.*, 2001). A

AEC tipo 2 também tem sido descrita em outros países, com freqüência variável (LORENZETTI, BOHLEGA e ZOGHBI 1997; RIESS, LACCONE e GISPERT *et al.*, 1997; SCHÖLS, GISPERT e VORGERD 1997).

Neuropatologicamente a AEC do tipo 2 é caracterizada por apresentar atrofia cerebelar, com redução das células de Purkinje e das células granulares, diminuição dos neurônios olivares, da substância negra e das células do corno anterior da medula espinhal (BÜRK e DICHGANS 2000; PULST 2013) .

O *locus* da AEC do tipo 2 está localizado no cromossoma 12, na posição 12q 23-24.1, e já se conhece a mutação genética responsável pela doença: trata-se de uma expansão de trinucleotídeo CAG, com repetições entre 34 e 59 nos pacientes afetados (NECHIPORUK e LOPES-CENDES, 1996; PULST 2013; BÜRK e DICHGANS, 2000). Entretanto, existe relato de caso de AEC tipo 2, com início tardio e com a presença de 33 repetições de CAG, suficientes para causar a doença (FERNANDEZ, MCCLAIN e MARTINEZ, 2000).

2.3.2 Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 (AEC 3)

Esta forma de ataxia hereditária autossômica dominante, conhecida como a doença de Machado-Joseph (DMJ), tem sido descrita como a forma mais comum de AEC encontrada nos diferentes estudos de genética molecular pelo mundo (SUBRAMONY e FILLA 2001; PAULSON e SUBRAMONY, 2002).

A DMJ foi originalmente descrita entre descendentes de portugueses açorianos, radicados nos Estados Unidos da América do Norte, no período entre 1972 e 1976, nos trabalhos de (NAKANO, DAWSON e SPENCE, 1972), a doença de Machado, descrita em descendentes de emigrantes portugueses família

Machado, radicados em Massachussets, Woods e Shaumburg (degeneração nigro-espino-denteada, com oftalmoplegia nuclear - descrita na família Thomas, de origem açoriana), e Rosemberg e colaboradores (degeneração estriatonigral autossômica dominante descrita na família Joseph, em verdade descendentes de José Bastiana, originário dos Açores) (NAKANO, DAWSON e SPENCE 1972; WOODS e SCHAUMBURG 1972; DAWSON 1977; ROMANUL *et al.*, 1977; ROSEMBERG *et al.*, 1978; FOWLER 1984).

Coutinho, Calheiros e Andrade (1977) publicaram uma nota, em uma revista médica do Porto/Portugal, sobre uma nova doença degenerativa do SNC transmitida de modo autossômico dominante e afetando famílias originárias dos Açores. Os autores concluíram que as famílias examinadas, em número de 15 (com 40 doentes), apresentavam um quadro clínico caracterizado por ataxia cerebelar, oftalmoplegia externa progressiva, síndrome piramidal, síndrome do neurônio motor inferior, com amiotrofias e síndrome extrapiramidal do tipo distônico-rígido. Em uma das ilhas dos Açores das Flores, esta doença era conhecida como “doença da Ponta Ruiva”, os autores concluíram que esta enfermidade seria a mesma que foi descrita previamente por outros vários autores.

Romanul *et al.*, (1977) descreveram famílias de ancestrais portugueses (açorianos), com quadro progressivo de ataxia cerebelar, associado a sinais parkinsonianos, distúrbios da motilidade ocular extrínseca, fasciculações musculares, como a perda dos reflexos profundos, nistagmo e respostas cutâneo-plantares extensoras. Os exames neuro-patológicos demonstraram perda neuronal e gliose na substância negra, núcleos pontinos, núcleo vestibular, colunas de Clarke e cornos anteriores da medula espinhal. Os autores propuseram então que a doença por eles estudada seria a mesma descrita, estudada e pesquisada anteriormente por

outros vários autores, como entidades diferentes, representando desta forma entidade genéticas única com expressão fenotípica variável, e denominaram-na doença açoriana do sistema nervoso.

Nos anos seguintes estudos trouxeram maiores esclarecimentos sobre o entendimento clínico desta enfermidade com vários trabalhos publicados por (COUTINHO e ANDRADE, 1978; COUTINHO, ALMEIDA e ANDRADE, 1980; LIMA e COUTINHO, 1980), enfatizando sempre que a doença seria uma enfermidade única, com expressão fenotípica variável. A doença foi então referida como degeneração sistêmica autossômica dominante em famílias portuguesas das ilhas dos Açores: uma nova desordem genética envolvendo os sistemas cerebelar, piramidal, extrapiramidal e da medula espinhal; doença do sistema motor autossômico dominante dos portugueses; ataxia de causa desconhecida hereditária autossômica dominante dos portugueses; doença de Joseph; doença açoriana de Machado-Joseph e finalmente ficou conhecida como doença de DMJ (COUTINHO e ANDRADE 1978; LIMA e COUTINHO 1980; SACHEDV, FORNO e KANE 1982; ROSEMBERG e GROSSMAN 1988).

Outra contribuição importante foi a de Barbeau, Roy e Cunha (1984) com a avaliação da história natural da DMJ, a partir da análise de 138 casos examinados pessoalmente pelos autores, e redefinindo critérios diagnósticos.

No Brasil, a DMJ foi descrita inicialmente em uma família Lisboa e Mariotto (1984), sem, contudo, uma correta definição da doença. A primeira publicação da DMJ no Brasil coube a Teive, Arruda e Trevisol (1991), com a descrição de cinco pacientes de uma mesma família.

Na atualidade, tem-se observado a presença da DMJ em diferentes etnias, como a japonesa, chinesa, africana, indiana, espanhola, francesa, inglesa, alemã,

italiana, australiana, judia, portuguesa, não açoriana e brasileira, sendo que em muitos desses países tornou-se a AEC mais comumente encontrada (HEALTON *et al.*, 1980; LIMA e COUTINHO 1980; SAKAI, FORNO e KANE 1982; COOPER *et al.*, 1983; YUASA *et al.*, 1986; BHARUCHA *et al.*, 1986; POU-SERRADEL *et al.*, 1987; CUNHA, GONÇALVES e DINIS 1988; TAKIYAMA *et al.*, 1989; JAIN e MAHESHAWARI 1990; SUDARSKY, CORWIN e DAWSON 1992; BURT, BLUMBERGS e CURRIE 1993; GOLDBERG-STERN *et al.*, 1994; STEVANIN, CASSA e CANCEL 1995; GIUNTI, SWEENEY E HARDING, 1995; SILVEIRA e LOPES-CENDES, 1996; LIMA *et al.*, 1997; SOONG *et al.*, 1997; LEGGO, DALTON e MORRISON 1997; LOPES-CENDES, TEIVE e CALCAGNOTTO, 1997a; CARVALHO, 1999; DURR e BRICE, 2000; KLOCKGHETER, 2000; SCHÖLS, PAULSON e RIESS, 2000; JARDIM *et al.*, 2001; SUBRAMONY *et al.*, 2002; MARUYAMA, IZUMI e MORINO, 2002; PULST, 2003a) . Essa nova situação motivou uma acirrada discussão sobre a presença de uma mutação isolada na DMJ (*founder mutation*), com difusão da doença pelos portugueses, na época das grandes navegações, ou a presença de várias mutações em diferentes países (LIMA *et al.*, 1997; GASPAR, LOPES-CENDES e HAYES, 2001).

Em termos neuropatológicos ocorre perda neuronal associada à gliose reacional nas seguintes estruturas: substância negra, núcleo denteado do cerebelo, núcleo rubro, núcleos dos nervos pontinos e de outros nervos motores cranianos, colunas de Clarke, células dos cornos anteriores da medula espinhal, tratos espinocerebelares, podendo acometer o globo pálido. Não é comum o acometimento das olivas bulbares e do córtex cerebelar (COUTINHO, 1992; SCHÖLS, PAULSON e RIESS , 2000; PAULSON e SUBRAMONY, 2003). No Brasil existe, até o momento, um único relato de necrópsia em paciente com DMJ (TEIVE *et al.*, 1994a)

poucos estudos têm investigado as alterações musculares na (DMJ) quem cita isso é (WERNECK *et al.*, 1992).

Os estudos com neuro-imagem demonstram a presença de atrofia cerebelar, pontina, geralmente sem o comprometimento das olivas, contudo, um estudo de Murata *et al.*, (1998) utilizaram ressonância magnética, demonstrando a presença de atrofia cerebelar, pontina, dos globos pálidos, e dos lobos frontais e temporais (MURATA *et al.*, 1998; SCHÖLS *et al.*, 2000; PAULSON e SUBRAMONY, 2003).

A DMJ apresenta, de maneira variável, ataxia cerebelar, associada a sinais piramidais, amiotrofia periférica, nistagmo, com oftalmoparesia e retração palpebral (“bulging eyes”, chamado também de sinal de Collier), fasciculações de face, lingual eventualmente de membros, com a presença de distonia e parkinsonismo (LIMA e COUTINHO, 1980; DAWSON *et al.*, 1982; COUTINHO, 1992; SCHÖLS, *et al.*, 2000; JARDIM *et al.*, 2001b; PAULSON e SUBRAMONY, 2003).

Subramony, Hernandez e Adam (2002) avaliaram a expressão fenotípica da DMJ em diferentes pacientes com origem africana e caucasiana. Os autores observaram que a presença do fenótipo com parkinsonismo foi bem mais comum em pacientes de origem africana, sendo raro em pacientes com descendência européia. A DMJ é uma forma de AEC que não apresenta demência, contudo tem sido descrita a presença de algumas disfunções cognitivas, do tipo disfunção executiva e bem como disfunção emocional em alguns pacientes (MARUFF *et al.*, 1996; ZAWACKI *et al.*, 2002; ISHIKAWA, YAMADA e MAKINO, 2002).

Outras manifestações mais raras seriam a presença de síndrome das pernas inquietas, parkinsonismo (sem ataxia), polineuropatia periférica sensitivo-motora axonal, distonia palpebral e retinopatia (maculopatia atrófica), distúrbio comportamental do sono REM, paralisia de corda vocal e tremor de membros inferior

(COUTINHO 1992; TUIE *et al.*, 1995; ISHIDA, SAKAJIRI e YOSHIKAWA, 1998; CARDOSO *et al.*, 2000; ABELE *et al.*, 2001; VAN ALFEN *et al.*, 2001; GWINN-HARDY *et al.*, 2001; ISASHIKI *et al.*, 2001; ISOZAKI *et al.*, 2002; FRIEDMAN, 2002).

Lima e Coutinho (1980) propuseram os seguintes critérios diagnósticos para a DMJ:

- a) herança autossômica dominante;
- b) sinais neurológicos maiores: ataxia cerebelar, sinais piramidais, extrapiramidais e amiotrofia;
- c) sinais neurológicos menores: oftalmoplegia externa progressiva, distonia, fasciculações e “bulging eyes”.

Coutinho (1992) propôs os seguintes critérios para a DMJ:

- transmissão autossômica dominante;
- início na idade adulta;
- presença de ataxia, oftalmoparesia supranuclear, sinais piramidais, extrapiramidais, com acometimento do sistema nervoso periférico;
- sinais menores: fasciculações, retração palpebral;
- preservação das funções corticais superiores;
- sobrevida média de 21 anos.

Coutinho (1992) referiu uma revisão acerca da variação de expressão da DMJ com a progressão da doença e da idade do paciente. Ela definiu que os sinais cerebelares e a oftalmoplegia podem aparecer em qualquer faixa etária, contudo os sinais piramidais e extrapiramidais tendem a ser menos frequentes com o avançar da idade do paciente, enquanto os sinais de comprometimento periférico aumentam, quanto maior for à faixa etária dos pacientes. Outro aspecto ainda a se considerar é

a possibilidade de variação fenotípica intrafamiliar, encontrando-se muitas vezes vários subtipos da doença na mesma família (COUTINHO, 1992).

Teive *et al.*, (1997) propôs outro critério para o diagnóstico da DMJ, que utiliza as formas DMJ Definida, Provável e Possível:

- Na forma definida existe a confirmação do diagnóstico pelo estudo de genética molecular;
- Na forma provável, utilizam-se os critérios de Coutinho modificados em:
 - herança autossômica dominante;
 - início na idade adulta;
 - presença de ataxia, oftalmoparesia, sinais piramidais, distonia, parkinsonismo e amiotrofia;
 - sinais menores: fasciculações fácio-linguais e retração palpebral;
 - ausência de demência;
 - variação fenotípica intrafamiliar;
 - etnia português-açoriana.
- Na forma possível da DMJ, coloca-se qualquer tipo de ataxia hereditária, com herança autossômica dominante. A doença pode ser classificada em cinco principais tipos clínicos:

Tipo 1: caracterizada pela presença de síndrome piramidal associada à extrapiramidal, particularmente distonia e eventualmente parkinsonismo, com oftalmoplegia externa progressiva;

Tipo 2: caracterizada pela associação de sinais piramidais e ataxia cerebelar;

Tipo 3: com síndrome cerebelar associado a amiotrofia periférica, (LIMA e COUTINHO, 1980; COUTINHO, 1992). Posteriormente, dois outros tipos foram acrescentados:

Tipo 4: com síndrome parkinsoniana associada à neuropatia periférica descrita por Rosemberg;

Tipo 5: com paraplegia espástica predominante descrita por Sakai e colaboradores Rosemberg e Grossman (1989); Sakai e Kawakami (1996); Teive *et al.*, (2001); Ishikawa *et al.*, (1996); publicaram um caso de DMJ, geneticamente comprovado, com quadro clínico de ataxia cerebelar “pura”. Outro relato de ataxia cerebelar “pura” como manifestação clínica da DMJ foi feito por Ogawa *et al.*, (2001). A doença é caracterizada pela presença de uma expansão de um triplete CAG, localizado no cromossoma 14, na posição q24.3-q31, numa faixa entre 56 a 86 repetições de trinucleotídeos, (SCHÖLS *et al.*, 2000a; MACIEL, COSTA e FERRO, 2001; PAULSON e SUBRAMONY 2003).

Entretanto, Van Alfen *et al.*, (2001) publicaram um estudo, em que descrevem casos de DMJ com fenótipo anormal (com síndrome das pernas inquietas, início precoce, e polineuropatia sensitivo-motora axonal e fasciculações), associados à presença de expansões de triplet CAG com repetições intermediárias (entre 53 e 54) Schöls *et al.*, (1998) publicaram, um interessante e polêmico estudo sobre distúrbio do sono em AEC, interrogando a possibilidade de que a mutação da AEC tipo 3 poderia ser a causa da síndrome das pernas inquietas. Lopes-Cendes *et al.*, (1997b) através de um estudo publicado, avaliaram as características moleculares da mutação da DMJ em 25 novas famílias brasileiras.

Lopes-Cendes *et al.* (1997a) encontraram alelos expandidos variando entre 66 e 78 CAGs, com uma média de 71.5 CAGs, existindo uma correlação negativa significativa entre a idade de início da DMJ e o tamanho da expansão (CAG). Jardim *et al.*, (2001b) publicaram um estudo sobre os achados neurológicos na DMJ, relacionando a duração da doença com os seus subtipos e com a expansão CAG.

Entre as várias conclusões, os autores observaram que a presença de síndrome piramidal e distonia correlacionaram-se com expansões CAG de maior tamanho. Stevanin, Sousa e Cancel (1994) publicaram uma série de pacientes (de origem não portuguesa-açoriana) com AEC, definida como tipo 3, com *locus* localizado no cromossoma 14, com mutação definida, e localizada no mesmo *locus* da DMJ, mas que os autores definiram como fenotipicamente diferente da DMJ (ausência de distonia, fasciculações fácio-linguais e de “bulging eyes”), (STEVANIN *et al.*, 1994) .

Na classificação das AEC persistiu a terminologia AEC do tipo 3/DMJ, colocando-se as duas entidades na mesma posição da classificação, mas separadas fenotipicamente (Twist *et al.*, (1995); Matilla *et al.*, (1995); Higgins *et al.*, (1996), definiram claramente que as duas entidades representavam, em verdade, a mesma doença, com a mesma mutação, apenas com variações fenotípicas. Os mecanismos responsáveis pela variação fenotípica que ocorre na AEC do tipo 3, ou seja, a DMJ, são variados, sendo considerados os seguintes fatores:

- 1) o número de repetições de trinucleotídeos (quanto maior o número, o início será mais precoce e o quadro clínico pode ser mais grave);
- 2) as características do alelo normal, quanto ao número de repetições do trinucleotídeo;
- 3) o fenômeno do “imprinting” (transmissão paternal ou maternal);
- 4) mosaïcismo somático (diferenças entre os números de CAG repetidos nos diferentes tecidos);
- 5) o papel dos genes modificadores;
- 6) o polimorfismo do alelo afetado (diferentes códonos);
- 7) possíveis fatores ambientais;
- 8) presença de homozigozidase.

Silveira *et al.*, (1996), publicaram uma grande série de pacientes com AEC, incluindo casos do tipo 1, DMJ, a ADRPL, e observaram que do total de 92 pacientes, 41% apresentavam mutação para a DMJ (84% no grupo de pacientes de origem portuguesa e 17% no grupo de origem não-portuguesa) (SILVEIRA *et al.*, 1996). Teive *et al.*, (2004a) em diferentes estudos realizados sobre as AEC no Brasil, encontraram que a DMJ é a forma de ataxia cerebelar autossômica dominante mais comumente encontrada, representando uma frequência média de 40% dos casos (TEIVE *et al.*, 2004b). Lopes-Cendes *et al.*, (1997b) relataram a frequência de diferentes mutações causadoras de AEC (dos tipos 1, 2, 3, e ADRPL) num grupo de 328 pacientes brasileiros, pertencentes a 90 famílias não relacionadas. A DMJ foi a AEC mais encontrada (30%) entre todos os pacientes e em 44% dos casos com herança autossômica dominante. Na série publicada por Jardim *et al.*, (2001) com estudo de 66 casos de AEC, representando 52 famílias do sul do Brasil, a proporção de casos da DMJ foi muita alta, correspondendo a 92% dos casos.

2.3.3 Ataxia Espinocerebelar Tipo 4 (AEC 4)

A AEC tipo 4 representa uma forma muito rara de AEC caracterizada pela associação de ataxia cerebelar com neuropatia periférica (sensitiva axonal) e envolvimento do trato piramidal. Existe comprometimento da sensibilidade profunda (neuronopatia sensitiva), como uma forma de ataxia mista. Associados existem disartria, arreflexia profunda e, por vezes, resposta plantar extensora (FU *et al.*, 2000; MIZUSAWA 2003).

O gene responsável por esta enfermidade foi localizado no cromossoma 16 (16q221), em uma família originária da Escandinávia, mas residindo nos estados de Utah and Wyoming/EUA. Contudo, ainda não foi encontrada a mutação responsável pela doença. Os estudos de neuropatologia revelam redução das células de Purkinje do cerebelo e das células ganglionares da raiz dorsal e da coluna dorsal da medula espinhal (MIZUSAWA, 2003). Existem descrições prévias na literatura mundial sobre esta doença, antigamente referida como ataxia de Biemond (*“la forme radiculo-cordonnale postérieure des dégénéscences spino-cérébelleuses”*, 1954). Nachamanoff *et al.*, publicaram (1997), uma forma de ataxia hereditária com neuropatia sensitiva: ataxia de Biemond, com estudo de anatomia-patológica demonstrando atrofia acentuada do cerebelo e da medula espinhal, em particular da coluna posterior, definindo como provável AEC do tipo 4 (BIEMOND 1954; NACHAMANOFF 1997; MIZUSAWA 2003).

Nagaoka *et al.*, (2000) publicaram um estudo sobre seis famílias japonesas com ataxia cerebelar autossômica dominante pura, sendo que o *locus* está localizado na mesma região da AEC tipo 4. Os autores questionam se as duas entidades seriam alélicas, e não há ainda consenso sobre este achado.

2.3.4 Ataxia Espinocerebelar Tipo 6 (AEC 6)

Clinicamente esta forma de AEC caracteriza-se por apresentar ataxia cerebelar “pura”, podendo estar associados disartria, nistagmo, disfagia e mesmo comprometimento da sensibilidade profunda e distonia, (SETHI e JANKOVIC 2002; JEN, 2003). Muitos pacientes apresentam episódios vertiginosos intensos, precedendo o início da ataxia, e em outros casos paralelamente ao quadro de ataxia

cerebelar lentamente progressivo há episódios de ataxia intermitentes (semelhantes à ataxia episódica tipo 2) (BALOH e JEN, 2000). De uma forma geral, a AEC apresenta evolução lentamente progressiva, com início dos sintomas clínicos ao redor dos 50 anos de idade (JEN, 2003).

Os estudos por neuroimagem revelam atrofia cerebelar, e o exame anatomopatológico demonstra redução das células de Purkinje do córtex cerebelar e também gliose do complexo olivar inferior. Ishikawa *et al.*, (2001) descreveram a presença de agregados de poliglutamina nas células de Purkinje, em nível nuclear e citoplasmático, em pacientes com AEC tipo 6. Em termos de genética molecular, esta AEC caracteriza-se pela presença de uma expansão de um CAG repetido (entre 21 a 31) no gene responsável pelo canal de cálcio, voltagem dependente, denominado alfa 1A (CACNA1A4), que foi mapeado no cromossoma 19p13 (IKEUCHI *et al.*, 1997; MATSUMURA *et al.*, 1997; JEN 2003). A AEC do tipo 6 incide entre 10 e 30% de todas as AEC, o que representa em várias séries, como, por exemplo, no Japão, a segunda forma de AEC mais comum (MATSUURA *et al.*, 1997; IKEUCHI *et al.*, 1997; DICHGANS *et al.*, 1999; SOONG *et al.*, 2001). Entretanto, em algumas regiões específicas do Japão, como o distrito de Kinski, a AEC tipo 6 é a forma mais encontrada (MATSUURA *et al.*, 2003). Do ponto de vista clínico é extremamente importante ressaltar que a mutação da AEC é alélica com a AEC episódica ou esporádica do tipo 2 e da enxaqueca hemiplégica (BALOH e JEN 2000; JEN 2003).

2.3.5 Ataxia Espinocerebelar Tipo 7 (AEC 7)

Nesta forma de AEC encontra-se a associação de ataxia cerebelar com déficit visual progressivo, decorrente de degeneração da retina (degeneração macular progressiva). Podem estar associados sinais piramidais, oftalmoplegia, parkinsonismo e particularmente movimentos sacádicos lentos (STEVANIN, DÜRR e BRICE 2000; OH *et al.*, 2001; LEBRE *et al.*, 2003). Do ponto de vista neuropatológico existe degeneração olivopontocerebelar associada à redução das células ganglionares da retina e distrofia pigmentar da mácula. O *locus* desta forma de AEC foi mapeado no cromossoma 3, na posição 3p14-p21.1 por David *et al.*, (1996). Uma das famílias estudadas por David *et al.*, (1996) é oriunda da região de Crateús, no Ceará, Brasil (STEVANIN *et al.*, 2000; LEBRE *et al.*, 2003). Os alelos patológicos contêm entre 36 a 306 repetições de CAG. A proteína mutante, chamada de ataxina 7 de função desconhecida, expressa-se em muitos tecidos, incluindo o SNC, provocando a morte neuronal seletiva somente no encéfalo. O quadro clínico pode aparecer desde a infância precoce até os 60 anos de idade, com uma progressão muito mais rápida quando do início mais precoce. O fenômeno da antecipação pode estar presente nestas famílias Lebre *et al.*, (2003); Kim *et al.*, (2002) descreveram um caso comprovado de AEC tipo 7 sem a presença de degeneração de retina. Esta forma de AEC tem distribuição em vários países, sendo uma forma menos comum de AEC, mas na Suécia e na Finlândia tem sido definida como a AEC mais frequentemente encontrada (GU *et al.*, 2000; STEVANIN *et al.*, 2000; MODI *et al.*, 2000; JONASSON *et al.*, 2000).

2.3.6 Ataxia Espinocerebelar Tipo 10 (AEC 10)

Grewal *et al.*, (1998) descrevem o primeiro relato sobre esta forma de AEC, analisando 11 pacientes de uma família mexicana que apresentava ataxia cerebelar (com disartria, ataxia de marcha e apendicular e nistagmo), com herança autossômica dominante, caracterizada como tipo III da classificação de Harding (ataxia cerebelar “pura”), sendo que dois pacientes apresentavam também epilepsia. Nenhum dos pacientes apresentava sinais piramidais ou de comprometimento do tronco encefálico. O exame de ressonância magnética do encéfalo revelou a presença de atrofia cerebelar com relativa preservação do tronco encefálico. A análise da idade de início através das múltiplas gerações sugeriu a ocorrência de antecipação. Após a análise de mutação genética ter excluído os tipos de AEC 1, 2, 3, 6, e 7 e após a análise genética com estudos de ligação ter também excluído as AEC tipos 4 e 5, os autores concluíram que se tratava de uma forma geneticamente distinta de AEC, com um fenótipo caracterizado por sinais e sintomas cerebelares predominantes, (GREWAL *et al.*, 1998), mapearam o *locus* desta nova forma de AEC no cromossoma 22q13 (ZU *et al.*, 1999). Os autores identificaram uma família norteamericana de origem mexicana, que apresentava uma nova forma de ataxia espinocerebelar caracterizada por ataxia de marcha e apendicular, disartria e com a presença de nistagmo. Dois pacientes apresentavam também epilepsia. O estudo de ligação identificou uma região de 15-cM no cromossoma 22q13, com um *Lod score* de 4.3 obtido para D22S928 e D22S1161. O fenômeno de antecipação foi observado entre as diferentes gerações sugerindo que a doença poderia estar relacionada com um mecanismo de mutação decorrente da expansão repetida de trinucleotídeos. Esta forma distinta de AEC foi então reconhecida como AEC tipo 10.

Matsuura *et al.*, (1999), mapearam um gene para uma nova forma de AEC, caracterizada pela presença de sinais cerebelares puros associados com epilepsia. Os autores examinaram quatro gerações de uma família hispânica de origem mexicana com AEC. Foram excluídas por estudo genético as AEC tipo 1, 2, 3, 6, 7, bem como as AEC tipo 4 e 5, além da atrofia dentatorubropalidoluysiana. Dos 12 pacientes afetados, (67%) tinham história de epilepsia generalizada e 18% tinham crises epilépticas tipo parcial complexa. Os estudos de ligação detectaram o *locus* da doença no cromossoma 22q13-qtr, em uma região de 8.8 cM entre D22S1177 e D22S1160, ou seja, na mesma localização descrita por Zu *et al.*, (1999), que já haviam caracterizado este *locus* como o da AEC tipo 10, e o de Matsuura *et al.*, (1999) investigaram se as duas famílias descritas com AEC tipo 10, de forma independente, tinham, em verdade, um ancestral em comum, já que a origem étnica era a mesma, mexicana, e concluíram que está hipótese seria verdadeira. No ano 2000 os dois grupos em conjunto descobriram que a mutação genética responsável pela AEC tipo 10 se tratava de uma grande expansão de um pentanucleotídeo repetido ATTCT, localizado no intron 9 do gene AEC 10, em 5 famílias de origem mexicana com AEC tipo 10. O gene denominado E45L, tem função desconhecida e apresenta a repetição ATTCT expandida e localizada em um íntron.

Matsuura e Ashizawa (2003) observaram uma correlação inversa entre o tamanho da expansão e a idade de início da doença. A análise de 562 cromossomas de indivíduos não afetados de várias origens étnicas (incluindo 242 cromossomas de pessoas com origem mexicana) demonstrou uma faixa de 10 a 22 repetições ATTCT, sem evidência de expansão.

Rasmunssen *et al.*, (2001) publicaram um estudo seminal, com a análise clínica e genética de quatro famílias mexicanas com AEC do tipo 10. Os pacientes

afetados tinham uma idade média de início da doença de 26,7 anos (variando de 14 a 44 anos de idade) e o número de repetições de ATTCT variou de 920 a 4140. Os autores não observaram antecipação significativa ou correlação entre a idade de início da doença e o número de repetições ATTCT. Os dados clínicos incluíam, além de ataxia cerebelar e epilepsia (encontrada em 72,2% dos casos), polineuropatia periférica em 66% dos casos (confirmada por exame de condução nervosa), atrofia cerebelar predominante nos exames de ressonância magnética, e em alguns casos foram observados sinais piramidais leves, discinesia ocular, disfunção cognitiva e/ou transtornos comportamentais, além de disfunção hepática, cardíaca e hematológica.

Grewal, Achari e Matsuura (2002) avaliaram duas grandes famílias com AEC tipo 10, com um total de 22 pacientes estudados. Os autores encontraram a presença de epilepsia com uma frequência de 25 % na família 1 e de 80 % na família 2. Desta forma os autores concluíram que a presença de epilepsia é parte integral do fenótipo da AEC tipo 10. Desta forma, a AEC tipo 10 ficou caracterizada clinicamente pela presença de ataxia pan-cerebelar associada com epilepsia.

Segundo Rasmussen *et al.*, (2001); Grewal *et al.*, (2002) esta forma de AEC, descrita em famílias de origem mexicana, teria características clínicas bem definidas, quais sejam:

- 1) todos os pacientes são de origem mexicana;
- 2) os pacientes apresentam uma síndrome cerebelar “pura” frequentemente acompanhada de convulsões epiléticas e;
- 3) existe o fenômeno da antecipação.

A AEC tipo 10 havia sido encontrada até então somente em pacientes com descendência mexicana. Diante disso, Matsuura *et al.*, (2002) pesquisaram a presença da mutação da AEC tipo 10 em outras populações que não a mexicana

(pacientes brancos norte-americanos, franco-canadenses, italianos, espanhóis e japoneses), e não encontraram quaisquer casos adicionais (ASHIZAWA e MATSUURA 2001; MATSUURA *et al.*, 2002). Da mesma forma, Fujigasaki *et al.*, (2002) não conseguiram detectar a presença da mutação da AEC tipo 10 em pacientes originários da França. O teste de genética molecular (DNA) para a AEC tipo 10 define que o tamanho dos alelos expandidos pode variar entre 800 ATTCT e 4500 ATTCT, com 100% de sensibilidade e especificidade (com análise por PCR e Southern Blot). De uma forma geral, demonstra-se uma correlação inversa entre a idade de início da AEC tipo 10 e o tamanho da repetição expandida ATTCT (MATSUURA e ASHIZAWA 2003).

Os estudos de neuroimagem, em particular, a ressonância magnética do encéfalo demonstram a presença de atrofia pan cerebelar, sem anormalidades em outras regiões. Os estudos neurofisiológicos podem mostrar anormalidades no eletroencefalograma (disfunção cortical, com ou sem descargas epileptiformes focais) e no estudo de condução nervosa (diminuição da velocidade de condução nervosa sensitiva, ou mesmo diminuição da amplitude ou perda dos potenciais de ação sensitivos). Não existe dado publicado sobre estudos neuropatológicos na AEC tipo 10, bem como não existem ainda estudos com modelos experimentais, e desta forma o mecanismo da doença com a expansão ATTCT ainda é totalmente desconhecido (MATSUURA e ASHIZAWA 2003).

Recentemente Matsuura *et al.*, (2004) publicaram estudo sobre a instabilidade somática e germinativa da repetição ATTCT na AEC tipo 10. Os autores concluíram que as repetições expandidas ATTCT são muito instáveis quando há transmissão paterna, enquanto na transmissão materna existem pequenas alterações no tamanho da repetição. Além disso, foram observados graus variáveis de mosaicismos

na expansão ATTCT, e o fenômeno de antecipação está algumas vezes associado com contração intergeracional, ao invés de expansão da repetição ATTCT. Até o momento tem sido publicados, no total, estudos sobre seis famílias mexicanas com AEC tipo 10, e todos os pesquisadores consideram que a presença de crises epiléticas é parte integral do fenótipo da AEC tipo 10, com morbidade e mortalidade documentadas, sendo que fatores de risco familiares devem alterar a frequência do fenótipo convulsivo, (GREWAL *et al.*, 2002; MATSUURA e ASHIZAWA 2003).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 CASUÍSTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional parecer nº. 058/2008 e autorizado pelos pacientes pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foi realizado um estudo retrospectivo de corte transversal. Avaliaram-se 57 pacientes (26 do gênero feminino e 31 do gênero masculino) encaminhados do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas para avaliação no Setor de Otoneurologia da Universidade Tuiuti do Paraná especificada de AEC (14 AEC tipo 3, 10 AEC tipo 2, 1 AEC tipo 4, 2 AEC tipo 6, 2 AEC tipo 7 e 9 AEC tipo 10). O diagnóstico da ataxia foi realizado por meio de teste genético com uso da técnica de Reação em Cadeia da enzima DNA Polimerase (PCR, Polymerase Chain Reaction) (SCHÖLS *et al.*, 2004; PEARSONS, EDAMURA e CLEARY 2005; DUENAS, GOOLD e GIUNTI, 2006). Dezenove pacientes encontram-se em investigação genética para saber o tipo de AEC, e fazem parte do grupo de AEC não especificada, porém com características dominantes.

A faixa etária dos pacientes variou de 18 a 70 anos, média de idade de 42,7 anos e desvio-padrão de 8,4 anos. O tempo de doença foi de um a 18 anos, média de tempo de 12,4 anos e desvio-padrão de 4,1 anos, conforme mostra a Tabela 1.

TABELA 1 – ASPECTOS GENÉTICOS DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES.

CASO	IDADE (anos)	SEXO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DURAÇÃO DA DOENÇA (anos)	CROMOSSOMO	GENE	MUTAÇÃO	PROTEINA
1	42	M	SCA3	12	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
2	48	F	SCA3	15	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
3	43	M	SCA3	12	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
4	41	M	SCA3	8	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
5	48	F	SCA3	10	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
6	53	M	SCA3	13	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
7	50	F	SCA3	8	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
8	30	F	SCA3	9	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
9	42	M	SCA3	10	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
10	45	M	SCA3	15	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
11	51	M	SCA3	7	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
12	45	M	SCA3	3	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
13	32	F	SCA3	5	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
14	46	F	SCA3	11	14q32.1	ATAXIN3	CAG	Ataxin3
15	49	M	SCA2	11	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
16	42	F	SCA2	8	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
17	54	F	SCA2	11	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
18	38	M	SCA2	8	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
19	41	M	SCA2	12	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
20	36	M	SCA2	3	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
21	18	M	SCA2	2	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
22	44	F	SCA2	3	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
23	30	F	SCA2	10	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
24	42	M	SCA2	12	12q24.1	ATAXIN2	CAG	Ataxin2
25	43	M	SCA4	5	16q24.qter	SCA4	PLEKHG4?	-
26	59	M	SCA6	13	19q13.1	CACNA1A	CAG	CACNA1A
27	57	F	SCA6	5	19q13.1	CACNA1A	CAG	CACNA1A
28	49	M	SCA7	13	3p14.1	ATAXIN7	CAG	Ataxin7
29	47	F	SCA7	10	3p14.1	ATAXIN7	CAG	Ataxin7
30	52	F	SCA10	16	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
31	30	M	SCA10	4	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
32	37	F	SCA10	3	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
33	49	F	SCA10	6	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
34	46	M	SCA10	10	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
35	27	F	SCA10	3	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
36	70	M	SCA10	13	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
37	54	M	SCA10	11	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
38	56	F	SCA10	12	22q13.3	ATAXIN10	ATTCT	Ataxin10
39	63	F	n.d.	10	-	-	-	-
40	48	M	n.d.	18	-	-	-	-
41	58	F	n.d.	10	-	-	-	-
42	35	F	n.d.	5	-	-	-	-
43	45	F	n.d.	9	-	-	-	-
44	24	M	n.d.	2	-	-	-	-
45	27	M	n.d.	7	-	-	-	-
46	20	M	n.d.	1	-	-	-	-
47	32	M	n.d.	5	-	-	-	-
48	22	M	n.d.	8	-	-	-	-
49	22	M	n.d.	7	-	-	-	-
50	62	M	n.d.	3	-	-	-	-
51	66	M	n.d.	12	-	-	-	-
52	18	F	n.d.	4	-	-	-	-
53	23	M	n.d.	1	-	-	-	-
54	37	F	n.d.	9	-	-	-	-
55	48	F	n.d.	8	-	-	-	-
56	48	F	n.d.	8	-	-	-	-
57	51	F	n.d.	7	-	-	-	-

Nota: NE: não especificada; AEC 3: ataxia espinocerebelar tipo 3; AEC 2: ataxia espinocerebelar tipo 2; AEC 4: ataxia espinocerebelar tipo 4; AEC 7: ataxia espinocerebelar tipo 7; AEC 6: ataxia espinocerebelar tipo 6; AEC 10: ataxia espinocerebelar tipo 10; M: masculino; F: feminino.

Foram excluídos da pesquisa pacientes que apresentaram alteração na inspeção otoscópica e comprometimentos psicológicos e musculoesqueléticos importantes que impossibilitaram a realização do exame labiríntico.

3.2 MÉTODO

Os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos:

Anamnese

Aplicou-se um questionário com ênfase aos sinais e sintomas otoneurológicos.

Avaliação Otorrinolaringológica

Realizada com o objetivo de excluir qualquer alteração que pudesse interferir no exame.

Avaliação Vestibular

Os pacientes foram submetidos às seguintes provas que compõem o exame vestibular: Inicialmente, pesquisou-se a vertigem e os nistagmos de posição/posicionamento, espontâneo e semiespontâneo sem registro.

A seguir, foi realizada uma limpeza na região periorbitária com álcool e os eletrodos foram fixados por uma fita adesiva contendo uma pasta para condução do sinal elétrico. Os eletrodos 1 e 2 foram colocados no canto externo dos olhos direito e esquerdo, o eletrodo 6 foi fixado na fronte de modo a formar um triângulo isósceles com ângulo de 30° , que permitiu a identificação dos movimentos oculares horizontais, verticais e oblíquos e, principalmente para possibilitar o cálculo da velocidade angular da componente lenta do nistagmo (VAACL).

Um eletrodo terra foi fixado previamente na região frontal para evitar possíveis interferências nos registros.

Para a realização da vectoeletronistagmografia (VENG) utilizou-se um aparelho termossensível, com três canais de registro, da marca Berger, modelo VN316. Utilizou-se uma cadeira rotatória pendular decrescente da marca Ferrante, um estimulador visual modelo EVVEC e um otocalorímetro a ar modelo NGR 05, ambos da marca Neurograff.

Realizaram-se as seguintes provas oculares e labirínticas à VENG, de acordo com critérios propostos por Mangabeira-Albernaz, Ganança e Pontes (1976).

- ◆ Calibração dos movimentos oculares, nesta etapa do exame, o aspecto clínico avaliado foi à regularidade do traçado, tornando as pesquisas comparáveis entre si.

- ◆ Pesquisa dos nistagmos espontâneo (olhos abertos e fechados) e semiespontâneo (olhos abertos). Nesse registro avaliaram-se a ocorrência, direção, efeito inibidor da fixação ocular (EIFO) e o valor da VACL máxima do nistagmo.

- ◆ Pesquisa do rastreo pendular para a avaliação da ocorrência e do tipo de curva.

- ◆ Pesquisa do nistagmo optocinético, à velocidade de 60° por segundo, no sentido anti-horário e horário, na direção horizontal. Avaliaram-se a ocorrência, direção, VACL máxima às movimentações anti-horária e horária do nistagmo e calculou-se a relação de preponderância direcional do nistagmo pela fórmula:

$$PDN = \frac{VACL\ AH - VACL\ H}{VACL\ AH + VACL\ H} \times 100\%$$

PDN = Preponderância direcional do nistagmo; **AH** = anti-horária; **H** = horária

◆ Pesquisa dos nistagmos pré e pós-rotatórios à prova rotatória pendular decrescente, estimulando-se os ductos semicirculares laterais, anteriores e posteriores. Para a estimulação dos ductos semicirculares laterais (horizontais) a cabeça foi fletida 30° para frente. Na etapa seguinte, para a sensibilização dos ductos semicirculares anteriores e posteriores (verticais) o posicionamento da cabeça foi de 60° para trás e 45° à direita e, a seguir, 60° para trás e 45° à esquerda, respectivamente. Observaram-se a ocorrência, direção, freqüência às rotações anti-horária e horária do nistagmo e o cálculo da PDN empregando-se a mesma fórmula aplicada à pesquisa do nistagmo optocinético;

◆ Pesquisa dos nistagmos pré e pós-calóricos realizadas com paciente posicionado de forma que a cabeça e o tronco estivessem inclinados 60° para trás, para estimulação adequada dos ductos semicirculares laterais. O tempo de irrigação de cada orelha com ar a 42°C e 20°C foi de 80 segundos para cada temperatura e as respostas foram registradas com os olhos fechados e a seguir, com os olhos abertos para a observação do EIFO. Nesta avaliação observaram-se a direção, os valores absolutos da VACL e o cálculo das relações da preponderância direcional e predomínio labiríntico do nistagmo pós-calórico, através das fórmulas:

$$PDN = \frac{((A + D) - (B + C))}{A + B + C + D} \times 100\%$$

$$PL = \frac{((A + C) - (B + D))}{A + B + C + D} \times 100\%$$

PDN = Preponderância direcional do nistagmo; **PL** = Predomínio labiríntico; **A e B, C e D** correspondem ao valor da VACL máxima a 42°C na orelha direita e esquerda, e 20°C nas orelhas direita e esquerda, respectivamente.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Aplicou-se o Teste de Diferença de Proporções com a finalidade de verificar os sintomas mais relevantes, verificar quais foram às provas que ocorreram maior número de alteração, comparar os resultados do exame vestibular (analisando os resultados normais e alterados e a variável sexo). Fixou-se 0,05 ou 5% o nível de rejeição na hipótese de nulidade.

4 RESULTADOS

As queixas mais referidas na anamnese foram: desequilíbrio à marcha (71,9%), disartria (49,1%), tontura (43,8%) e disfagia (36,8%), como demonstra a Tabela 2.

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS EM 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR

SINTOMAS	NÚMERO DE PACIENTES	FREQUENCIA (%)
Desequilíbrio à marcha	41	71,9
Disartria	28	49,1
Tontura	25	43,8
Disfagia	21	36,8
Disfonia	19	33,3
Perda auditiva	18	31,5
Cefaléia	14	24,5
Queda	14	24,5
Formigamento de extremidade	14	24,5
Diplopia	13	22,8
Zumbido	13	22,8
Depressão	12	21,0
Ansiedade	11	19,2
Dor irradiada para ombros e/ou braços	10	17,5
Visão borrada	10	17,5
Tremor	9	15,7
Dificuldade no movimento do pescoço	9	15,7
Insônia	8	14,0
Fadiga	8	14,0
Enxaqueca	5	8,7

Fonte: Dados de pesquisa. Nota: AEC: ataxia espinocerebelar.

O teste de diferença de proporção revelou que o sintoma de desequilíbrio à marcha apresentou uma proporção de casos superior aos demais sintomas apresentando significação estatística ($p= 0,0142^*$).

Na avaliação da função vestibular, o teste calórico, os movimentos sacádicos, os nistagmos posicional, espontâneo, semiespontâneo, optocinético e rotatório estiveram alterados nas AECs, conforme mostra a Tabela 3.

TABELA 3 – ALTERAÇÕES MAIS EVIDENCIADAS NO EXAME VESTIBULAR EM 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR

DESCRIÇÃO	AEC 2		AEC 3		AEC 4		AEC 6		AEC 7		AEC 10		ND		AECT	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hiporreflexia vestibular bilateral	5	50,0	13	92,8	-	0,0	2	100,0	2	100,0	5	55,5	14	73,6	41	71,9
Movimentos sacádicos	7	70,0	9	64,2	-	0,0	1	50,0	1	50,0	6	66,6	11	57,8	35	61,4
Nistagmo rotatório ausente	5	50,0	9	64,2	-	0,0	1	50,0	2	50,0	2	22,2	9	47,3	28	49,1
Nistagmo rotatório semiespontâneo múltiplo	-	0,0	4	28,5	-	0,0	1	50,0	1	50,0	5	55,5	5	26,3	16	28,0
Nistagmo opotocinéticos assimétrico	2	20,0	8	57,1	-	0,0	-	0,0	2	100,0	2	22,2	2	10,5	16	28,0
Nistagmo semiespontâneo bidirecional	-	0,0	2	14,2	-	0,0	-	0,0	-	0,0	1	11,1	3	15,7	6	10,5
Nistagmo posicional	1	10,0	-	0,0	-	0,0	1	50,0	-	0,0	1	11,1	2	10,5	5	8,7
Nistagmo semiespontâneo unidirecional	2	20,0	1	7,1	-	0,0	1	50,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	4	7,0
Hiporreflexia vestibular unilateral	1	10,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	3	15,7	4	7,0
Nistagmo espontâneo com olhos abertos	-	0,0	1	7,1	-	0,0	1	50,0	-	0,0	-	0,0	1	5,2	3	5,2

Nota: AEC: ataxia espinocerebelar; NE: não especificada; AECT: ataxia espinocerebelar total; N: número de pacientes % frequência.

O teste de diferença de proporção revelou diferença significativa entre a hiporreflexia vestibular bilateral e a ausência de nistagmo rotatório ($p= 0,0138^*$). Comparando os movimentos sacádicos com a hiporreflexia vestibular bilateral ($p=0,2370$) e com a ausência de nistagmo rotatório ($p=0,1858$) não observou-se significância estatística.

Dentre as provas alteradas em todas as AECs, as maiores prevalências ocorreram no teste calórico (78,9%), o que demonstra uma hipofunção labiríntica, nos movimentos sacádicos (61,4%) que denota a dificuldade nos movimentos de perseguição, no teste rotatório (49,1%) o que demonstra uma ausência de resposta dos ductos semicirculares laterais, anteriores e posteriores e no nistagmo semi-espontâneo (45,5%), conforme se observa na Tabela 3.

Com relação ao resultado do exame vestibular, em 41 casos (71,9%) ocorreram disfunções vestibulares centrais, sendo 6 na AEC 2, 11 na AEC 3, 2 na AEC 6, 2 na AEC 7, 6 na AEC 10 e 14 na AEC não especificada. Em 7 casos (12,3%) ocorreram disfunções vestibulares periféricas, sendo 1 na AEC 2, 3 na AEC 3 e 3 na AEC não especificada. O exame vestibular foi normal em 9 casos (15,8%), sendo 3 na AEC 2, 1 na AEC 4, 3 na AEC 10 e 2 na AEC não especificada, conforme descrito na Tabela 4.

TABELA 4 – FREQUENCIA DOS RESULTADOS DO EXAME VESTIBULAR EM 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR.

EXAME VESTIBULAR	AEC 2		AEC 3		AEC 4		AEC 6		AEC 7		AEC 10		ND		AECT	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
D.V.C.	6	60,0	11	78,5	-	0,0	2	100,0	2	100,0	6	66,7	14	73,7	41	71,9
D.V.P.	1	10,0	3	21,5	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	3	15,8	7	12,3
E.V.N.	3	30,0	-	0,0	1	100,0	-	0,0	-	0,0	3	33,3	2	10,5	9	15,8

Nota: AEC: ataxia espinocerebelar; NE: não especificada; AECT: ataxia espinocerebelar total; n: número de pacientes; %: frequência; DVC: disfunção vestibular central; DVP: disfunção vestibular periférica; EVN: exame vestibular normal.

O teste de Diferença de Proporção revelou diferença significativa entre as disfunções vestibular central e periférica ($p = 0,0040^*$). Comparando o resultado do exame vestibular com variável sexo, observou-se significância em ambos, conforme demonstra a Tabela 5.

TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS 57 PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR DE ACORDO COM O RESULTADO DO EXAME VESTIBULAR E SEXO.

RESULTADO DO EXAME	MASCULINO		FEMININO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Alterado	27	87,0	21	81,0	48	84,2
Normal	4	13,0	5	19,0	9	15,8
Total	31	100,0	26	100,0	57	100,0

Nota: n: número de pacientes; %: frequência

O teste de Diferença de Proporção revelou diferença significativa entre o resultado do exame vestibular normal e alterado ($p = 0,0001^*$) e em ambos os sexos, masculino ($p=0,0025^*$) e feminino ($p=0,0004^*$)

5 DISCUSSÃO

Os sintomas das AECs mais referidos pelos pacientes também foram observados pelos autores Klockgether (2000); Pulst (2003) e Teive (2009). Devido a multidisciplinaridade de sua forma clínica, diversas manifestações podem ocorrer com a evolução da doença. Alterações de equilíbrio durante a deambulação, nistagmo, diminuição do tônus muscular, disartria, vertigem, disfagia, disfonia, são sintomas frequentes e descritos em diversos estudos (GLOBAS 2008; TEIVE 2009; YU-WAI-MAN 2009).

O cerebelo recebe aferências de estruturas visuais, auditivas, vestibulares, somatossensoriais do tronco encefálico e informações oriundas de receptores somatossensoriais dos membros e de áreas motoras, pré-motoras e pré-frontais do córtex cerebral. Apresenta três regiões anatômicas: zona medial (verme do cerebelo e núcleo do fastígio), a qual responde pelo controle da postura, equilíbrio e locomoção; zona intermediária (hemisfério intermediário e núcleo interpósito), responsável pelo controle de movimentos e reflexos discretos ipsilaterais dos membros; e zona lateral (hemisfério lateral e núcleo denteado) responsável pelo planejamento motor e pelos complexos movimentos dos membros guiados visualmente (ASANUMA, 1983). Vários estudos têm constatado o envolvimento específico do SV em AECs, (BUTTNER *et al.*, 1998; GIERGA *et al.*, 2005).

Os autores Nacamagoe *et al.*, (2000) referem que as combinações da disfunção vestibular com a presença da atrofia cerebelar podem contribuir de forma significativa no aparecimento da instabilidade à marcha, que é a sintomatologia inicial das AECs.

Com relação ao exame da VENG, observou-se maior prevalência de hipofunção vestibular (78,9%), alteração dos movimentos sacádicos (61,4%), do teste rotatório (49,1%), e do nistagmo semiespontâneo (45,5%) conforme observa-se na Tabela 3. Lesões do verme do cerebelo causam ataxia dos membros superiores, titubeação da cabeça, dismetria e tremor dos movimentos oculares e é essa parte anatômica que manifesta atividade elétrica na extensão dos músculos oculares e do pescoço.

Algumas evidências sugerem que lesões no verme do cerebelo causam dismetria vertical enquanto que lesões mais laterais ou paravermianas causam dismetria horizontal. Além disso, quanto mais anterior for à lesão a dismetria far-se-á mais intensa no olhar superior e quanto mais posterior for a lesão a dismetria será no olhar inferior (COGAN *et al.*, 1982).

As alterações mais evidenciadas por Zeigelboim *et al.*, (2001), foram a presença de nistagmo posicional, calibração irregular dos movimentos oculares, nistagmo espontâneo de rebote, semiespontâneo múltiplo, anormalidade optocinética, rastreo pendular, hipofunção vestibular e ausência do efeito inibidor da fixação ocular.

Dentre as estruturas neuronais danificadas, sabe-se da ocorrência da hipofunção vestibular, mas, pouco se sabe a respeito de quando e porque ela ocorre (MALLINSON *et al.*, 1986; GORDON, 2003). Os autores Yoshizawa *et al.*, (2004) avaliaram dois pacientes com SCA 3 após a confirmação genética da doença e no início dos sintomas da doença, ou seja, um ano no caso 1 e 3 anos no caso 2 e observaram que em ambos os casos não houve resposta a prova calórica. Estudos mostram que a degeneração espinocerebelar é uma das entidades clínicas de distúrbios do SV (TAKEGOSHI e MUROFUSHI 2000).

Yoshizawa *et al.*, (2003), referem uma redução do tamanho do tegmento da ponte e medula revelado no exame de ressonância magnética demonstrando dessa forma, que é nesta área onde estão os núcleos vestibulares, núcleos perihipoglossais (núcleo intercalado, núcleo prepósito e o núcleo de Roller) e neurônios do trato paramediano que possuem relação com o SV. A degeneração precoce dessas estruturas pode levar a uma atrofia de tronco encefálico.

Estudos de Zeigelboim *et al.*, (2001) referem que a perda de células ciliadas das cristas ampulares e das máculas, o declínio do número de células nervosas do gânglio vestibular (de Scarpa), a degeneração dos otolitos, a diminuição do fluxo sanguíneo labiríntico, a progressiva depressão da estabilidade neural, a redução na capacidade de compensação dos reflexos vestibulo-ocular e vestibuloespinal contribuem para a diminuição da velocidade dos movimentos de perseguição e rotatórios, bem como hipoatividade calórica do sistema vestibular periférico e central, características presentes nas AECS.

Na AEC 3, o exame de ressonância magnética, revela atrofia cerebelar, com ou sem comprometimento do tronco encefálico (atrofia olivopontocerebelar) (PULST 2003; SCHÖLS 2005; DUENAS 2006; TEIVE 2009).

Estudos anatomopatológicos do complexo vestibular e a associação de seus feixes de fibras realizado por Rub *et al.* (2004), em quatro pacientes portadores de AEC 3 revelaram que os cinco núcleos do complexo vestibular (intersticial, lateral, medial, inferior e superior), sofreram processos neurodegenerativos decorrentes da doença, demonstrando que todos os feixes de fibras relacionadas (trato ascendente de Deiters) corpo justarestiforme, trato vestibuloespinal medial e lateral, fascículo longitudinal medial, porção vestibular do oitavo nervo cranial, sofrem perda neuronal generalizada causando atrofia e desmielinização das estruturas. Estas lesões

podem explicar as alterações do tronco encéfalo, instabilidade postural com desequilíbrio, déficits oculomotores (déficits do nistagmo optocinético, movimentos sacádicos lentos do olho e resposta calórica ausente) e presença do reflexo vestibulo-ocular (VOR) patológico (BUTTNER *et al.*, 2007).

AEC 2 é caracterizada por atrofia cerebelar com uma perda de células de Purkinje e granular, neurônios olivary, substancia negra e célula do corno anterior da medula espinal (DUENAS *et al.*, 2006; SOONG 2007). O exame neurológico apresentou movimentos oculares sacádicos lentos, fasciculações da face e membros, disartria e ataxia.

A AEC 4 é uma forma rara de ataxia, caracterizada pela associação de ataxia cerebelar com neuropatia periférica e envolvimento do trato piramidal. Estudos neuropatológicos revelam redução das células de Purkinje e das células ganglionares da raiz dorsal e da coluna dorsal da medula espinal (MISUZAWA, 2003).

Os autores Hellenbroich *et al.*, (2006) após estudos *pós-mortem* em um caso de AEC 4 referiram severa perda neuronal na camada de células de Purkinje, no cerebelo, no núcleo do fastígio, nos núcleos rubro, troclear, vestibular lateral, e reticular lateral, o núcleo reticulotegmentar da ponte e o núcleo subhipoglossal (de Roller).

Tendo em vista o papel funcional dos núcleos afetados e feixes de fibras afins, explicam-se dessa forma os sintomas que ocorrem durante o curso da doença (ataxia, disartria, déficit somatossensorial, diplopia, nistagmo evocado, deficiências auditivas, potencial evocado auditivo alterado, perseguições sacádicas, funções somatossensorial depreciadas).

Segundo Ishikawa *et al.*, (2001) estudos revelam que na AEC 6 ocorre a redução das células de Purkinje e também gliose do complexo olivar inferior.

Harada *et al.*, (1998) relatam que os pacientes referem episódios vertiginosos intensos que precedem o início da ataxia, fazendo com que a presença do nistagmo espontâneo seja visto como um sinal predominante.

AEC 7 do ponto de vista neuropatológico existe degeneração olivopontocerebelar associada à redução das células ganglionares da retina e distrofia pigmentar da mácula, (LEBRE, STEVANIN, DÜRR e BRICE, 2000). Acompanha sinais piramidais, oftalmoplegia, parkinsonismo e movimentos sacádicos lentos em particular (SCHÖLS 2004; SOONG 2007).

AEC 10 estudos demonstram a presença de atrofia pan-cerebelar, sem anormalidades em outras regiões (MATSUURA, 2003) e a presença de nistagmo de direção e tipo variável (TEIVE, 2009).

AECs são genotípica e fenotipicamente muito heterogêneas. Vários autores têm sugerido que a análise detalhada de movimentos anormais dos olhos pode ajudar a identificar os principais AECs (tipos 2, 3 e 6). As anormalidades na alimentação, mudanças na amplitude e velocidade dos movimentos sacádicos, a presença de olhar evocado nistagmo e comprometimento do RVO, são mais comuns em certos tipos de AEC (SOONG, 2007).

As doenças degenerativas podem produzir uma variedade de achados anormais na VENG. Os autores Tsutsumi *et al.*, (2001) avaliaram 72 pacientes com degeneração cerebral e observaram uma alta incidência de perseguição sacádica e uma dismetria ocular para cima, observaram também incidências moderadas de dismetria ocular horizontal, olhar evocadas e rebote nistagmo, vertical nistagmo de posicionamento e supressão deficientes visuais parece refletir o grau de disfunção,

enquanto nistagmo optocinético parecia refletir tanto a presença de doença e sua gravidade.

Na literatura consultada, os estudos atuais utilizados na presente pesquisa, referiram alterações importantes nas provas que compõem o exame labiríntico, constatando alterações labirínticas que indicam disfunção do vestibular central em 71,9% e 12,3% de disfunção vestibular periférica, revelando uma diferença significativa entre as afecções. Em relação ao resultado do exame vestibular, dos 57 pacientes com AEC avaliados, 48 (84,2%), apresentaram resultado alterado, sendo 27 (87,0%) no sexo masculino e 21 (81,0%) no sexo feminino.

Com relação ao sexo, observou-se ausência de literatura para que pudéssemos confrontar nossos resultados, demonstrando a importância do referido estudo.

Diante do exposto, este estudo permite a possibilidade de realizar o topodiagnóstico das labirintopatias periféricas e centrais, ou seja, podemos estabelecer se existe comprometimento vestibular, de origem central ou periférica, se é uni ou bilateral, podendo nos ajudar no prognóstico da afecção labiríntica do paciente, na escolha da terapêutica e dos protocolos de reabilitação vestibular personalizada a ser utilizada, seja ele convencional ou por realidade virtual.

6 CONCLUSÃO

Evidenciou-se que as alterações na VENG estão relacionadas à severidade da AEC ou estágio clínico da doença. A existência da possível relação entre os achados com os sintomas vestibulares apresentados, apontou a relevância do exame labiríntico, concomitante ao clínico e genético.

Este estudo demonstrou que pacientes com AEC têm significativo comprometimento do equilíbrio dinâmico, que possui um impacto direto sobre a sua capacidade para a função, especialmente em relação ao autocuidado nas transferências e locomoções. Além disso, o equilíbrio e a capacidade de função foram influenciados pela gravidade da ataxia.

Por intermédio da história clínica do paciente, das provas oculomotoras alteradas no exame vestibular e de seu resultado, seja ele de origem periférica ou central, temos subsídios suficientes para saber qual protocolo personalizado a ser utilizado no paciente portador de vestibulopatia e desta forma, tornar a terapêutica mais eficaz, eficiente e efetiva, seja por protocolos convencionais ou por meio da realidade virtual.

Constata-se a necessidade de estimular por meio de exercícios, mecanismos centrais relacionados à neuroplasticidade, acelerando e estimulando desta forma, mecanismos naturais de compensação em razão da melhora da reabilitação labiríntica, decorrentes das adaptações neuronais multifatoriais, substituições sensoriais, recuperação funcional dos reflexos vestibulo-ocular (RVO) e vestibuloespinal (RVE), condicionamento global e alteração do estilo de vida, proporcionar aos portadores de AEC uma melhora da coordenação motora, equilíbrio corporal e desempenho de suas AVDs, permitindo independência e

qualidade de vida aos pacientes tão sofridos por esta doença neurodegenerativa progressiva.

7 REFERÊNCIAS

ABELE M., Burk K, Laccone F. *et al.* Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1,2 and 3. J. Neurol. 2001, n. 248, p.311-314.

ADAMS RD, Victor, MP. Neurologia, 6.ed., New York, McGraw-Hill inc. 1989.

ARRUDA WO. *et al.* Late onset autosomal dominant cerebellar ataxia a family description and linkage analysis with the hla system. Arq. Neuro-Psiquitr. São Paulo, v.49, n. 3, 1991. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>. Acesso em: 20 jan. 2015.

ASANUMA C, Thach WT, Jones EG. Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. Brain Res. 1983, v.286, n.3, p. 237-65.

ASHIZAWA T, Matsuura T. Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA 10): a disease caused by a novel pentanucleotide repeat expansion. Rinsho Shinkeigaku, n. 41, 2001, p. 1120-1122.

BALOH RW, Jen JC. Episodic ataxia type 2 and spinocerebellar ataxia type 6. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. Marcel Dekker, New York, 2000, p. 1120-1122.

BARBEAU A, Roy MCL *et al.* The natural story of Machado-Joseph disease: analysis of 138 personally examined patients. Can J. Neurol. Sci 1984, n. 11, p. 510-525.

BARELA JA, Estratégias de controle de movimentos complexos: ciclo percepção-ação no controle postural. Rev Paul de Educação Física, suplemento 3, 2000, p. 79-88.

BASTIAN AJ. Mechanism of ataxia. Phys Ther, v. 77, 1997, p. 672-675.

BASU P, Chattopadhyay B, Gangopadhaya PK, *et al.* Analysis fo CAG repeats in SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 6, SCA 7, and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA 1, SCA 2 and SCA 6 loci in nine ethnic populations of eastern India. Hum Genet. , n. 106, 2000, p. 597-604.

BERNE RM, Levy, MN. Fisiologia. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000.

BHARUCHA NE, Barucha EP, Bhabha SK. Machado-Joseph in India. Arch. Neurol, n. 43, 1986, p. 142-144.

BIEMOND A La forme radiculo-cordonnale posterieure des degenerescences spinocerebelleuse. Rev. Neurol, 1954, n. 91, p. 2-21.

BRANDT T., Daroff R. B. Physical therapy for benign paroxysmal positioning vertigo. Arch Otoralngol, v. 106, 1980, p. 484-485.

BRAUER S, Burns Y, Galley P. Lateral reach: a clinical measure of medio-lateral postural stability. Physiother res int. Pubmed, Us national library. V.4, n.2, 1999, p.81-88 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444759>. Acesso em: 20 jan. 2015.

BURK K, Dichgans J. Spinocerebellar ataxia type 2. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. New York, 2000, 363-384.

BURT T. Blumberg P, Currie B. A dominant hereditary ataxia resembling Machado-Joseph disease in Arhem Land, Australia, Neurology, n. 43, 1993, p. 1750-1752.

BUTTNER N. *et al.* Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. Arch Neurol. n. 55, 1998, p. 1353-1357.

CAOVILLA HH. A avaliação do equilíbrio corporal do paciente otoneurológico. In: Simpósio Satélite Janssen-Cilag "O Clínico-geral e as labirintopatias". São Paulo, Janssen-Cilag, 2000, p. 6-7.

CAOVILLA HH, Ganança MM, Munhoz MSL *et al.* Noções de neuroanatomofisiologia do sistema vestibular. Rev. Bras. Med. Otorrinolaring v. 4, n. 1, 1997a, p. 11-19.

CAOVILLA HH, Ganança MM, Munhoz MSL *et al.* O laboratório otoneurológico. Ver. Bras. Med. Otorrinolaring v.4, n. 3, 1997b, p.94-101.

CARDOSO F, Oliveira JT, Puccioni-Sohler M, *et al.* Eyelid dystonia in Machado-Joseph disease. Mov. Disord. N. 15, 2000, p. 1028-1030.
Carpenter, MB. Neuroanatomia humana. 7ed., Rio de Janeiro, Interamericana, 1978.

CARVALHO SMP, Doença de Machado-Joseph: estudo clínico e bioquímico. Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, 1999.

COGAN DG, Chu FC, Reingold DB. Ocular signs of cerebella disease. Arch Ophthalmol, n. 100, 1982, p. 755-760.

COOPER JÁ, Nakada T, Knight RT, Friedland RP. Autosomal dominant motor system degeneration in a black family. Ann Neurol, n. 14, 1983, p. 585-587.

COUTINHO, P. Aspectos clínicos, história natural e epidemiologia na doença de Machado-Joseph. In: Siqueiros J. O teste preditivo da doença de Machado-Joseph. Porto, Unigene, IBMC, 1996, p. 15-22.

COUTINHO P, Andrade C., Autosomal dominant system degeneration in portuguese families of the Azorean Islands: a new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal Cord motor functions. Neurology, n. 28, 1978, p. 703-709.

COUTINHO P, Doença de Machado-Joseph. Tentativa de definição. Tese de Doutorado. Porto, 1992.

COUTINHO P, Almeida R Andrade C. Estudo clínico e genético de 25 famílias dos Açores com uma forma particular de heredoataxia. Lisboa, Ed. Escola Nacional de Saúde Pública, 1980, p. 287-300.

COUTINHO P, Calheiros JM, Andrade C. Sobre uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossômico dominante e afectando famílias originárias dos Açores. O médico, n. 82, 1977, p. 446-448.

CUNHA L., Gonçalves A, Dinis M. *et al.* Dominantly inherited ataxias in Portugal. Can. J. Neurol. Sci, n. 15, 1988, p. 397-401.

DANGELO, JG & Fattini, CA. Anatomia básica dos sistemas orgânicos: com a descrição dos ossos, juntas, músculos, vasos e nervos. São Paulo, Atheneu, 2002.

DAVID G, Giunti P. Abbas N. *et al.* The gene for dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA 7 locus. Am J. Hum. Genet., n. 59, 1996, p. 1328-1336.

DAWSON DM. Ataxia in families from the Azores. N. Engl. J. Med. N. 296, 1977, p. 1529-1530.

DAWSON DM, Feudo P, Zubick HH, *et al.* Electro-oculographic findings in Machado-Joseph disease. *Neurology*, n. 32, 1982, p. 1272-1276.

DE LUCA CJ, Lefever RS, McCue MP, Xenakis AP. Behavior of human motor units in different muscles during linearly varying contractions *J. Physiol.*, n. 329, 1982, p. 113-128.

DICHIGANS M, Schöls L, Herzog J. *et al.* Spinocerebellar ataxia type 6: evidence for a strong founder effect among Germans families. *Neurology*, n. 52, 1999, p. 849-851.

DOUGLAS CR, *Tratado de fisiologia aplicada às ciências da saúde*. São Paulo, Robe editorial, 2002.

DUEÑAS AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Pubmed*, US national library, v.129, p. 6, p.1357-70, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444759>. Acesso em: 20 jan. 2015.

DURR e Brice A. Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Current opinion in Neurology*, n. 13, 2000, p. 407-413.

ENOKA RM.; Bankoff, ADP. *Bases neuromecânicas da cinesiologia*. 2.ed., São Paulo, Manole, 2000.

FERNANDEZ M, McClain ME, Martinez RA, *et al.* Late-onset SCA 2: 33 CAG repeats are sufficient to cause disease. *Neurology*, n. 55, 2000, p. 569-572.

FOWLER HI. Machado-Joseph-Azorean disease: a ten-year study. *Arch. Neurol.* n. 41, 1984, p. 921-925.

FREITAS EV. *et al.*, *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.

FRIEDMAN, JH. *Manual do diagnóstico em medicina interna*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1986.

FRIEDMAN JH,. Presumed rapid eye movement behavior disorder in Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia type 3). *Mov. Disord.*n. 17, 2002, p. 1350-1353.

FU YH, Abele M, Ptácek LJ. Spinocerebellar ataxia type 4. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. New York, Marcel Dekker, 2000, p. 425-433.

FUJIGASAKI H, Tardieu S, Camuzat A. *et al.* Spinocerebellar ataxia type 10 in the french population. Ann. Neurol. , n. 51, 2002, p. 408-409.

FURTADO S., Farrer, M. Tsuboi Y. *et al.* SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family. Clinical, genetic and pet findings. Neurology 2002; n. 59, p. 1625-1627.

GANANÇA CC, Souza JAC, Segatin LA. *et al.* Normal limits of parameters for evaluation with digital vectoelectronystagmography neurograff. Acta Awho, v. 19 n. 105, 2000.

GANONG W,F. Fisiologia médica. 19.ed. Rio de Janeiro, MacGraw-Hill, 1998.

GARDNER EJ,. Snutad, PD. Genética, 7 ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1986, p.8-9.

GASPAR C, Lopes-Cendes I, Hayes S, *et al.* Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: a worldwide haplotype study. Am J. Hum. Genet. N. 68, 2001, p. 523-528.

GAZZOLA JM, *et al.* Quedas em idosos com vertigem posicional paroxística benigna. Brazilian journal of otorhinolaryngology. Moema, SP, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, v. 76, n. 1, p.113-120, (jan. /fev. 2010).

GIERGA K, K Bürk, Bauer M. *et al.* O envolvimento dos nervos cranianos e seus núcleos em ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2). Acta Neuropathol 2005, p. 109.

GIUNTI P, Sweeney MG, Harding AE. Detection of the Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia three trinucleotide repeat expansion in families with autosomal dominant motor disorders, including the drew family of Walworth. Brain, n. 118, 1995, p. 1077-1085.

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, v.23 n.15, p.2232-8.

GOLDBERG-STERN H, D'Jaldetti R, Melamed E, Gadoth N. Machado-Joseph (Azorean) disease in a Yemenite Jewish family in Israel. *Neurology*, n. 44, 1994, p. 1298-1301.

GORDON CR, Josse V, Vainstein G, Gadoth N. Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, n. 74, 2003, p. 1403-1406.

GRAFFMAN, J. Conceptualizing functional neuroplasticity. *J. Commun. Disord.*,v.33, 2000, p. 346-356. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001161>

GRAY H., *Anatomia*. 29 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1988.

GREWAL RP, Tayag E, Figueroa KP, *et al*. Clinical and genetic analysis of a distinct autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurology*, n. 51, 1998, p. 1423-1426.

GREWAL RP, Achari M, Matsuura T, *et al*. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 1o. *Arch Neurol*, n. 59, 2002, p. 1285-1290.

GU W, Wang Y, Liu X, *et al*. Molecular and clinical study of spinocerebellar ataxia type 7 in Chinese kindreds. *Arch. Neurol.* , n. 57, 2000, p. 1513-1518.

GUYTON AC, Esbérard, CA. *Tratado de fisiologia médica*. 8.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992.

GWINN-HARDY K, Singleton A, O'Suilleabhain P, *et al*. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling Parkinson disease in a black family. *Arch. Neurol.*, n. 58, 2001, p. 296-299.

HAERER AF., *The neurologic examination*. 5.ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992, p.393-401.

HARADA H, Tamaoka A, Watanabe M, *et al*. Downbeat nystagmus in two siblings with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6). *J. Neurol Sci*, n. 160, 1998, p. 161-163.
HARDING AE., *The hereditary ataxias and related disorders*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984.

HEALTON EB, Brust JCM, Kerr DL, *et al*. Presumably Azorean disease in a presumably non-portuguese family. *Neurology*, n. 30, 1980, p. 1084-1089.

HELLENBROICH Y. *et al.* Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4): initial pathoanatomical study reveals widespread cerebellar and brainstem degeneration. *J. Neural Transm*, n. 113, 2006, p. 829-843.

HERDMAN SJ, Reabilitação vestibular. 2. ed. São Paulo: Manole; 2002.

HIGGINS JJ, Nee Le, Vasconcelos SE, *et al.* Mutations in American families with spinocerebellar ataxia (SCA) type 3: SCA 3 is allelic to Machado-Joseph disease. *Neurology*, n. 46, 1996, p. 208-213.

HORAK, F. B.; Shupert, C. Função do sistema vestibular no controle postural. In: Erdman, S.J. Reabilitação vestibular. 2.ed. São Paulo:Editora Manole, 2002 .

HOUSSAY, BA. Fisiologia humana. 7.ed. Buenos Aires, El Ateneo, 1984.

IKEUCHI T, Takano H, Koide R, *et al.* Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in @1A voltage-dependent calcium channel gene and clinical variations in Japanese population. *Ann Neurol*, n. 42, 1997, p. 879-884.

ISASHIKI, Y, Kii Y, Ohba N, Nakagawa M. Retinopathy associated with Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia 3) with CAG trinucleotide repeat expansion. *Am J Ophthalmol*, n. 131, 2001, 808-810.

ISHIDA C, Sakajiri K, Yoshikawa H, *et al.* Lower limb tremor in Machado-Joseph disease. *Neurology*, n. 51, 1998, p.1225-1226.

ISHIKAWA K, Owada K, Ishida K, *et al.* Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA 6 Purkinje cells. *Neurology*, n. 56, 2001, p. 1753-1756.

ISHIKAWA K, Owada K, Ishida K *et al.* Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA 6 Purkinje cells. *Neurol*.n. 56, 2003, p. 1753-1756.

ISHIKAWA K, Yamada M, Makino K, *et al.* Dementia and delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*, n. 59, 2002, p. 1804-1808.

ISOZAKI E, Naito R, Kanda T, Mizutani T, Hirai S. Different mechanism of vocal Cord paralysis between spinocerebellar ataxia (SCA 1 and SCA 3) and multiple system atrophy. *J. Neurol Sci*, n. 197, 2002, p. 37-43.

JAIN S, Maheshwari MC. Eight families with Joseph's disease in India. *Neurology*, n. 40, 1990, p. 128-131.

JARDIM LB. *et al.* A survey of spinocerebellar ataxia in south Brazil – 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. *J. Neurol.* V. 248, n. 10, 2001b, p.870-6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697524>. Acesso em: 20 jan. 2015.

JARDIM LB, *et al.* Neurologic findings in Machado-Joseph disease. Relation with disease duration, sybtypes, and (CAG)n. *Arch. Neurol.*n. 58, 2001a, p. 899-904.

JEN JC, Spinocerebellar ataxia 6 (SCA 6). In: Pulst SM. *Genetics of Movement disorders*. Amesterdam, Academic Press, 2003, p. 81-84.

JONASSON J, Juvonen V, Sistonen P, *et al.* Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA 7) founder mutation in Scandinavia. *Eur J. Hum Genet* , n. 12, 2000, p. 918-922.

JURKIEWICZ AL, Zeigelboim BS, Albernaz PLM, Alterações vestibulares em processos infecciosos do sistema nervoso central. *Revista distúrbios da comunicação*. Pubmed, US. national library V. 14, n. 1, 2001, p.27-48.

KIM BC, Kim MK, Cho KH, Jeon BS. Spinocerebellar ataxia type 7 without retinal degeneration: a case report. *J. Korean Med Sci*, n. 17, 2002, p. 577-579.

KLOCKGETHER, T, Clinical approach to ataxic patients. In: Klockgether, T. *Handbook of ataxia disorders*. New York, Marcel Dekker, 2000, p. 101-114.

KLOCKGETHER, T. Recent advances in degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol.*, Pubmed, US national library, v.13, n. 4, 2000, p.451-5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10970064>. Acesso em: 20 jan. 2015.

LEBRE AS, Stevann G, Brice A. Spinocerebellar 7 (SCA 7). In: Pulst SM. *Genetics of movement disorders*. Academic Press Amsterdam. 2003, p. 85-94.

LEGGO J, Dalton A, Morrison PJ, *et al.* Analysis of spinocerebellar ataxia types 1,2,3, and 6, dentatorubral-pallidoluysian atrophy, and Friedreich's ataxia genes in spinocerebellar ataxia patients in the UK. *J. Med. Genet.*, n. 34, 1997, p. 982-985.

LIMA L, Coutinho P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-azorean Portuguese family. *Neurology* n. 30, 1980, p. 319-322.

LIMA M, Mayer F, Coutinho P, Abade A. Prevalence, geographic distribution, and genealogical investigation of Machado-Joseph disease in the Azores (Portugal). *Hum Biol.*, n. 69, 1997, p. 383-391.

LISBOA MFS, Mariotto GSS. Síndrome de Joseph: observação de uma família. *Arq. Neuropsiquiatr*, (suplemento, resumo), 1984, p. 45.

LOPES-CENDES I, Teive Hag, Calcagnotto ME, *et al.* Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA 1, SCA 2, SCA 3/MJD and DRPLA) in a large group of brazilian patients. *Arqu. Neuropsiquiatr*, n. 55, 1997a, p. 519-529.

LOPES-CENDES I, Teive Hag, Cardoso F, *et al.* Molecular characteristics of Machado-Joseph disease mutation in 25 newly described Brazilian families. *Brazilian Journal of Genetics*, n. 20, 1997b, p. 717-724.

LORENZETTI D, Bohlega S, Zoghbi HY. The expansion of the CAG repeat in ataxin-2 is a frequent cause of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurology*, n. 49, 1997, p. 1009-1013.

LU CS, Chou W, Yen Tc, Tsai CH *et al.* Dopa-responsive parkinsonism phenotype os spinocerebellar ataxia type 2. *Mov. Disord*, n. 17, 2002, p. 1046-1051.

MACHADO, AMB. *Neuroanatomia funcional*. 2.ed., São Paulo, Atheneu, 2003.

MACIEL P, Costa MC, Ferro A, *et al.* Improvement in the molecular diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch. Neurol.*, n. 58, 2001, p. 1821-1827.

MALLINSON AL, Longridge NS, Mcleod PM. Machado-Joseph disease: the vestibular presentation. *J. Otolaryngol*, n. 15, 1986, p. 184-188.

MANGABEIRA-ALBERNAZ PL., Ganança MM., Pontes PAL. *Modelo operacional do aparelho vestibular*. 2.ed., São Paulo, Moderna, 1976, p. 29-36.

MANTO UM. Clinical and scientific observation. Episodic see-saw nystagmus ins spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Cerebellum*, n. 1, 2002, p. 1-91.

MARUFF P, Tyler P, Burt T, *et al.* Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol.* N, 40, 1996, p. 421-427.

MARUYAMA H, Izumi Y, Morino H, *et al.* Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J. Med Genet.* , n. 114, 2002, p. 578-583.

MATILLA T, McCall A, Subramony SH, Zoghbi HY. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar type 3 and Machado-Joseph disease. *Ann Neurol*, n. 38, 1995, p. 68-72.

MATILLA-DUEÑAS A, Corral-Juan M, Volpini V, Sanchez I. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Exp Méd Biol.* 2012;724:351-74.

MATSUURA T, Ashizawa T. Spinocerebellar ataxia 10 (SCA 10). In: Pulst SM. *Genetics of movement disorders.* Academic Press Amsterdam, 2003, p. 103-116.

MATSUURA T, Fang P, Lin X. *et al.* Somatic and germline instability of the ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Am J. Hum Genet*, n. 74, 2004, p. 1216-1224.

MISUZAWA H. Spinocerebellar ataxia 4 (SCA4). In: Pulst SM. *Genetics of movement disorders.* Academic Press Orlando, USA, 2003, p. 71-73.

MODI G, Modi M, Martinus I, *et al.* The clinical and genetic characteristics of spinocerebellar ataxia type 7 (SCA 7) in three Black South African families. *Acta Neurol. Scand*, n. 101, 2000, p. 177-182.

MOORE KL,. *Anatomia orientada para a clínica.* 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999.

MUNIZ, CJW, Oliveira, JSS, Lima, PP. *et al.* Reabilitação vestibular: um enfoque fisioterapêutico. *Artigo Científico (Graduação em Fisioterapia) - Universidade da Amazônia, Manaus, 2003, 17 p.*

MURATA Y, Yamaguchi S, Kawakami H. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol.*, n. 55, 1998, p. 33-37.

NACAMAGOE K, Iwamoto Y, Yoshida K. Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration. *Science*, n. 288, 2000, p. 857-859.

NACHAMANOFF DB, Segal RA, Dawson DM, *et al.* Hereditary ataxia with sensory neuropathy: Biemond's ataxia. *Neurology*, n. 48, 1997, p. 273-275.

NAGAOKA U, Takashima M, Ishikawa K, *et al.* A gene on SCA 4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology*, n. 54, 2000, p. 1971-1975.

NAKANO KK, Dawson DM, Spence A, Machado disease: a hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachussets. *Neurology*, n. 22, 1972, p. 49-55.

NECHIPORUK A, Lopes-Cendes I, Nechiporuk T, *et al.* Genetic mapping of the spinocerebellar ataxia type 2 gene on human chromossome 12. *Neurology*, n. 46, 1996, p. 1731-1735.

NETTER, Frank H. Atlas de anatomia humana. 5 ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2011, p. v. 1, 95.

OGAWA K, Suzuki Y, Oishi M, *et al.* A case of Machado-Joseph disease presenting pure cerebellar ataxia. *Rinsho Shikengaku*, n. 41, 2001, p. 512-514.

OH AK, Jacobson KM, Jen JC, *et al.* Slowing of voluntary and involuntary saccades: An early sign in spinocerebellar ataxia type 7. *Ann Neurol*, n. 49, 2001, p. 801-804.

OLIVEIRA LF, Imbiriba LA, Garcia MAC. Índice de estabilidade para avaliação do equilíbrio postural. *Ver Bras de biomecânica*, n. 1, Nov. 2000, p. 33-38

OROZCO G, Nodarse FA, Cordovés SR, Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology*, n. 40, 1990, p. 1369-1375.

PADOVAN I, Pansini M. New possibilities of analysis in electronystagmography. *Acta otolaryngol*, n. 73, 1972, p. 121-125.

PARADISO C,. *Fisiopatologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998.

PAULSON HL, Subramony SH. Ataxia: the whats and hows of acquired and genetic disease. American Academy of Neurology, Education Program Syllabus, Denver, 2002.

PAULSON HL, Subramony SH. Spinocerebellar ataxia 3-Machado-Joseph disease (SCA 3). In: Pulst SM. Genetics of Movement Disorders. Amsterdam, Academic Press, 2003, p. 57-70.

PEARSONS CE., Nichol Edamura K., Cleary J. D. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. Nat. Rev. Genet. Pubmed, US national library, v. 6, n. 10, 2005, p.729-42 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205713>. Acesso em: 20 jan. 2015.

POU-SERRADEL A, Russi A, Ferrer I, *et al.* Maladie de Machado-Joseph dans une famille d'origine espagnole. Rev Neurol, Paris, n. 143, 1987, p. 520-525.

PULST SM,. Introduction to medical genetics and methods of DNA testing. In: Pulst SM, Genetics of movement disorders. Academic Press, Orlando, 2003a, p. 01-18.

PULST SM,. Inherited ataxias: an introduction. In: Pulst SM. Genetics of movement disorders. Academic Press, Orlando, 2003b, p. 19-34.

PULST SM,. Spinocerebellar ataxia type 2. Utah, Department of Neurology University, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1275/>. Acesso em: 20 jan. 2015.

PULST SM,. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA 2). Genetics of Movement Disorders. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 45-56.

PULST SM,. Genetics of Movement Disorders. Amsterdam: Academic Press, 2003, p. 45- 56.

PUTZ R. Sobotta: atlas de anatomia humana. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, v.1, 1993, p. 376.

RADVANY, J, Fonseca NC, Camargo CHP. Doença de Machado-Joseph: descrição da terceira família no Brasil. Arq. Neuropsiquiatr, n. 48b, (suplemento, resumo), 1990, p. 423.

RASMUNSEN A, Matsuura T, Rurano L, *et al.* Clinical and genetics analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. Ann Neurol, n. 50, 2001, p. 234-239.

RIESS O, Laccone FA, Gispert S, *et al.* SCA 2 trinucleotide expansion in German SCA patients. *Neurogenetics*, n. 1, 1997, p. 59-64.

ROMANUL FCA, Fowler HL, Radavany J, *et al.* Azorean disease of the nervous system. *N. Eng J. Med.*, n. 296, 1977, p. 1505-1508.

ROSEMBERG RN, Nyham WL, Coutinho P, Bay C. Joseph's disease: an autosomal dominant neurological disease in the Portuguese of the United the States and the Azorean islands. *Adv Neurol.*, n. 21, 1978, p. 33-57.

ROSEMBERG, RN, Grossman A. Molecular genetics of Joseph disease. In: Rosemberg RN, Harding AE. *The molecular biology of neurological disease*. London, Butterworths, 1988, p. 153-162.

ROSEMBERG, RN, Grossman A. Hereditary ataxia. In: Johnson WG. *Neurologic Clinics Neurogenetic diseases*, 1989, p. 25-36.

RÜB U, Brunt ER *et al.* Degeneration of the central vestibular system in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) patients and its possible clinical significance. *Neuropathol Applied Neurobiol* n. 30, 2004, p. 402-414.

SACHDEV HS, Forno LS, Kane CA, Joseph disease: a multisystem degenerative disorder of the nervous system. *Neurology*, n. 32, 1982, p. 192-195.

SAKAI T, Ota M, Ishino H. Joseph disease in a non-portuguese family. *Neurology*, n. 33, 1983, p. 74-80.

SAKAI T, Kawakami H. Machado-Joseph disease: a proposal os spastic paraplegic subtype. *Neurology*, n. 46, 1996, p. 846-847.

SCHAUF CF, Moffett DF, Moffett SB. *Fisiologia humana*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1984.

SCHÖLS, L. *et al.* Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol. Pubmed, US national library*, v.3, n. 5, 2004,p.291-304.Disponível m: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099544> Acesso em: 20 jan. 2015.

SCHÖLS L, Gispert S, Vorgerd M, *et al.* Spinocerebellar ataxia type 2. Genotype and photype in German kindreds. *Arch Neurol*, n. 54, 1997, p. 1073-1080.

SCHÖLS, L, Paulson H, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 3. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. New York, Marcel Dekker, 2000, p. 385-423.

SCHÖLS, L, Peters S, Szymanski S, *et al.* Extrapiramidal motor signs in degenerative ataxias. Arch Neurol, n. 57, 2000, p. 1495-1500.

SENS, Patricia Maria, Ribeiro de Almeida, Clement Isnard. Participação do Cerebelo no Processamento Auditivo. Rev. Bras. Otorrinol. 2007, n. 73, v.2, 266-70.

SETHI K, Jankovic J, Dystonia in spinocerebellar ataxia type 6. Mov Disord, n. 17, 2002, p. 150-153.

SHAN de, Soong BW, Sun CM, Lee SJ, Liao KK, Liu RS. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. Neurol 2001, n. 50, p. 812-815.

SILVEIRA I, Lopes-Cendes I, Kish S, *et al.* Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubropallidoluysian atrophy, and Machado-Joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. Neurology, n. 46, 1996, p. 214-218.

SOLODKIN A, Gómez CM. Espinocerebellar ataxia type 6. Handb Clin Neurol. 2012, 103:461-73.

SOONG BW, Cheng C, Liu R, Shan D. Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and metabolic characterization in Chinese kindreds. Ann Neurol, n. 41, 1997, p. 446-452.

SOONG BW, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias na update. Curr Opin Neurol. n. 20, 2007, p. 438-446.

SOUSA PS. *et al.* As alterações eletroneurográficas na ataxia cerebelar autossômica dominante são relacionadas ao estágio clínico da doença. Rev Bras. Otorrinolaringol; Rio de Janeiro, BVS, v.64, n. 1, 1998, p. 49-54. Disponível em: <http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-211569>. Acesso em: 24 jan. 2015.

SPENCE, Alexander P. Anatomia humana básica. 2.ed., São Paulo, Manole, 1991.

STEVANIN G., Dürr A, Brice A. Spinocerebellar ataxia type 7. In Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. Marcel Dekker, New York, 2000, p. 469-486.

STEVANIN G, Sousa PS, Cancel G, *et al.* The gene for Machado-Joseph disease maps to the same 3-cM interval as the spinal cerebellar ataxia 3 gene on chromosome 14q. *Neurobiol Dis*, n. 1, 1994, p. 79-82.

STEVANIN G, Cassa E, Cancel G, *et al.* Characterisation the unstable expanded CAG repeat in the MJD1 gene in four Brazilian families of Portuguese descent with Machado-Joseph disease. *J. Med Genet*, n. 32, 1995, p. 827-830.

STEVANIN G, Dürr A, Brice A, Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and physiopathology. *Eur J. Hum Genet*, n. 8, 2000, p. 4-18.

SUBRAMONY SH, Filla A. Ataxias. Seminar 12. 7th International Congresso f Parkinson´s disease and Movement Disorders. Miami, USA, 2002.

SUBRAMONY SH, Hernandez D, Adam A, *et al.* Ethnic differences in the expression of neurodegenerative disease: Machado-Joseph disease in Africans and Caucasians. *Mov Disord*, n. 17, 2002, p. 1068-1071.

SUDARSKY L, Corwin L, Dawson DM. Machado-Joseph disease in New England: Clinical description and distinction from the olivopontocerebellar atrophies. *Mov Disord*, n. 7, 1992, p. 204-208.

TAKEGOSHI H, Murofushi T. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with spinocerebellar degeneration. *Acta Otolaryngol*, n. 120, 2000, p. 821-824.

TAKIYAMA Y, Ikemoto S, Tanaka Y, *et al.* A large Japanese family with Machado-Joseph disease: clinical and genetic studies. *Acta Neurol Scand*, n. 79, 1989, p. 214-222.

TAVARES P, Furtado M, Santos F. *Fisiologia humana*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1984.

TEIVE, Hélio A. G. Avaliação clínica e genética de oito famílias brasileiras com ataxia espinocerebelar tipo 10. Tese (doutorado em medicina interna do setor de ciência da saúde). Curitiba, UFPR, 2004a, 125 f. Disponível em: dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/handle/1884/.../capa.pdf?...1. Acesso em: 15 dez. 2014.

TEIVE, HAG. Ataxias espinocerebelares. Arq. Neuro-psiquiatr. v. 67, n. 4, 2009a, p. 1133-1142.

TEIVE, HAG, Arruda WO, Trevisol PC, et al. Ataxias cerebelares autossômicas dominantes, incluindo a doença de Machado-Joseph, no sul do Brasil: Estudo de 44 pacientes. Arq. Neuropsiquiatr, n. 52 (suplemento, resumo), 1994, p. 292.

TEIVE, HAG, Arruda Wo, Trevisol PC, Doença de Machado-Joseph: descrição de cinco membros da uma família. Arq. Neuropsiquiatr, n. 49, 1991, p. 172-179.

TEIVE HAG,. Spinocerebellar degenerations in Japan. New insights from an epidemiological study. Neuroepidemiology. Rio de Janeiro, BVS, v. 32, n. 3, 2009b, p. 184-5.

TEIVE HAG; Arruda Wo. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias. Dementia & Neuropsychologia. v.3 n. 3, september 2009c, p. 180-187.

TEIVE HAG, Arruda WO, Trevisol PC, Lopes-Cendes I, et al. Spinocerebellar ataxias: A study of Brazilian families. IV International Workshop on Machado-Joseph disease (abstracts), Curitiba, 1997, p. 17.

TEIVE HAG, Roa B, Raskin S, et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. Neurology, n. 63, 2004b, p. 1509-1512.

TSUTSUMI T, Kitamura K, Tsunoda A, Noguchi Y, Mitsuhashi M. Electronystamographic findings in patients with cerebral degenerative disease. Acta Otolaryngol, sup. 545, 2001, p. 136-139.

TUITE PJ, Rogaeva EA, St George-Hyslop PH, et al. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. Ann Neurol, n. 38, 1995, p. 684-687.

TWIST EC, Casaubon LK, Ruttledge MH, et al. Machado-Joseph disease maps to the same region of chromosome 14 as the spinocerebellar ataxia type 3 locus. J. Med Genet, n. 32, 1995, p. 25-31.

UMPHRED, Darcy Ann. Fisioterapia neurológica. 2.ed., São Paulo, Manole, 1994, p. 595-605.

VAN ALFEN N, Snike RJ, Zwarts MJ, *et al.* Intermediate CAG repeat lengths (53,54) for MJD/SCA 3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol*, n. 49, 2001, p. 805-808;

VANDER, Arthur J.; Sherman, James H. ; Luciano, Dorothy S. *Fisiologia humana: os mecanismos da função dos órgãos e sistemas.* São Paulo, MacGraw-Hill, 1981.

VELAZQUEZ-PEREZ L, Garcia R, Santos FN, *et al.* Hereditary ataxias in Cuba. Historical, epidemiological, clinical, electrophysiological and quantitative neurological features. *Rev. Neurol*, n. 32, 2001, p. 71-76.

WADIA NH, Swami RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain*, n. 94, 1971, p. 359-374.

WALLACH J, Hennemann, TLA,. *Interpretação de exames laboratoriais.* 8.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2009.

WERNECK LC, Teive HAG, Scola RH, *et al.* Biópsia muscular na doença de Machado-Joseph. *Arqu Neuropsiquiatr*, n. 50 (suplemento, resumo), 1992, p. 197.

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

YUASA, T, Ohama E, Harayama H, *et al.* Joseph disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann Neurol*, n. 19, 1986, p. 152-157.

YOSHIZAWA T, Nakamagoe K., Ueno T. Furusho K. *et al.* Early vestibular dysfunction in Machado-Joseph disease detected by caloric test. *J. Neurol. Sci.* n.221, 2004, p. 109-111.

YOSHIZAWA T, Watanabe N, Furusho K, Shoji SI. Magnetic resonance imaging demonstrates differential atrophy of pontine base and tegmentum in Machado-Joseph disease. *J. Neurol Sci*, n. 215, 2003, p. 45-50.

YUASA T. Ohama E, Harayama H *et al.* Joseph disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann Neurol*, n. 19, 1986, p. 152-157.

YU-WAI-MAN P, Gorman G, Bateman DE, Leigh RJ, Chinnery PF. Vertigo and vestibular abnormalities in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol.* 2009, v. 256, n.1, p. 78-82.

ZAWACKI TM, Grace J, Friedman JH, Sudarsky L. Executive and emotional disfunction in Machado-Joseph disease. *Mov Disord*, n. 17, 2002, p. 1004-1010.

ZEIGELBOIM, BS, Jurkiewicz, AL, Fukuda Y, Mangabeira-Albernaz PL. Alterações vestibulares em doenças degenerativas do sistema nervoso central. *Pró-fono*, v. 13, n. 2, 2001, p. 263-70. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&nextAction=lnk&base=LILACS&expSearch=362971&indexSearch=ID&lang=p>. Acesso em 22 nov. 2014.

ZU L, Figueroa KP, Grewal R, Pulst SM. Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Hum Genet*, n. 64, 1999, p. 594-599.

8 ANEXOS



Universidade Tuiuti do Paraná

Credenciada por Decreto Presidencial de 7 de julho de 1997 - D.O.U. nº 128, de 8 de julho de 1997, Seção 1, página 14295

Curitiba, 10 de Setembro de 2008

Of. CEP-UTP nº 00058/2008

Sra. Pesquisadora

O Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos e Animais da Universidade Tuiuti do Paraná, CEP-UTP, após apreciação do Projeto de pesquisa de sua autoria, intitulado: **“A DISFUNÇÃO VESTIBULOCOCLEAR NO ÍNDIVDUO PORTADOR DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR: ATUAÇÃO FONOAUDIOLÓGICA.”**, considerou-o **APROVADO.**

Prof. Dr. Eduardo Carrilho
Coordenador do CEP-UTP

Ilmo Sra.
Profa. Dra. Bianca Simone Zeigelboim
Pesquisadora Responsável

CARTA DE INFORMAÇÃO E TERMO DE CONCORDÂNCIA

Carta de Informação

Este estudo, denominado "**A disfunção vestibulococlear no indivíduo portador de ataxia espinocerebelar: Atuação fonoaudiológica**", visa analisar os resultados dos testes audiológicos e vestibulares que serão aplicados, buscando entender melhor os efeitos desta doença neurodegenerativa sobre os sistemas auditivo e vestibular. Os testes que serão aplicados não promovem desconforto e/ou risco para o indivíduo avaliado

Qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, dos resultados e/ou de assuntos relacionados à pesquisa será esclarecida, sendo o pesquisador principal desta pesquisa a Dra Bianca Zeigelboim, que poderá ser contatada pelo telefone (41) 331-7848. Em caso de desistência na participação na pesquisa, não haverá penalidades, ou prejuízo de qualquer benefício adquirido ou no atendimento neste serviço.

As identidades do indivíduo e responsável serão mantidas em sigilo. Os dados obtidos no estudo serão divulgados na literatura especializada, ou em congressos e eventos científicos da área.

Termo de Concordância

Estou ciente e de acordo com os termos de realização desta pesquisa, e autorizo por meio deste, a avaliação audiológica e vestibular e a publicação dos resultados obtidos no presente estudo, sendo a minha identidade e/ou do menor mantidas em sigilo. Concordo em participar voluntariamente desse estudo sendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos.

Curitiba, ____ de _____ de 20__.

Nome do paciente

Assinatura do responsável

Nome do pesquisador principal

Assinatura do pesquisador principal



HISTÓRIA CLÍNICA

DATA: ___ / ___ / ___

Nome: _____
 Sobrenome: _____ Sexo: _____ Raça: _____ Naturalidade: _____
 Profissão: _____ Enviado por: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Data Nasc: ___ / ___ / ___

TONTURA

Início: _____ Súbita Constante Em crise
Intensidade: Leve Moderada Intensa Variável Estabilizada Aumentando Diminuindo

Corrência: Esporádica Frequente Muito Frequente

Duração das Crises: Segundos Minutos Horas Dias Ausência de tontura fora das crises
 Sensação de que a crise de tontura vai ocorrer Sensação de que os objetos giram ao seu redor
 Sensação de girar no ambiente com os objetos estacionários

Surto ou piora: Com movimentos da cabeça Em determinada posição ou mudança do corpo
 Em veículos em movimento Ao olhar para o lado

Sensação de instabilidade: De oscilação Sensação de que vai desmaiar Perda de consciência
 Sensação de cabeça oca Sensação de flutuação Escurecimento de visão Pressão na cabeça
 Náuseas Vômitos Sudorese Palidez Palpitação Desequilíbrio à marcha Quedas

Prevalência a queda: Para a direita Para a esquerda Para frente Para trás

Desvio à marcha: Para a direita Para a esquerda

Surto ou piora: Em lugares altos Em espaços amplos Em filas Em supermercados Centros comerciais

Fatores desencadeantes: _____

Fatores agravantes: _____

Fatores de melhora: _____

Sintomas Concomitantes: _____

Outros dados: _____

PERDA AUDITIVA

Início: _____

Ouvindo: Direito Esquerdo Súbita Constante Em criseIntensidade no ouvido direito: Leve Moderada Intensa Variável Estabilizada
 Aumentando DiminuindoIntensidade no ouvido esquerdo: Leve Moderada Intensa Variável Estabilizada Aumentando
 Diminuindo Perda auditiva igual nos dois ouvidos Surge ou piora nas crises vertiginosasDuração das Crises: Segundos Minutos Horas Dias Sensação de que vai ocorrer
 Ausência fora das crises Presença fora das crisesOcorrência: Esporádica Frequente Muito Frequente Hipersensibilidade a sons Alteração da voz
 Dificuldade para entender o que se fala Pressão no ouvido Sensação de líquido no ouvidoDor no ouvido: Direito EsquerdoPurgação pelo ouvido: Direito Esquerdo

Fatores desencadeantes: _____

Fatores agravantes: _____

Sintomas Concomitantes: _____

Outros dados: _____

ZUMBIDO

Início: _____

Definição: _____

Localização: Ouvido direito Ouvido esquerdo Próximo do ouvido Na cabeçaTipo: Contínuo Pulsátil Súbita Constante Em criseDuração das Crises: Segundos Minutos Horas Dias Sensação de que vai ocorrer
 Ausência fora das crises Presença fora das crises Surge ou piora nas crises vertiginosasOcorrência: Esporádica Frequente Muito FrequenteIntensidade no ouvido direito: Leve Moderada Intensa Variável Estabilizada
 Aumentando DiminuindoIntensidade no ouvido esquerdo: Leve Moderada Intensa Variável Estabilizada Aumentando
 Diminuindo Igual nos dois ouvidos Surge ou piora nas crises vertiginosas
 Dificuldade para dormir devido ao zumbido

Fatores desencadeantes: _____

Fatores agravantes: _____

Fatores de melhora: _____

Sintomas Concomitantes: _____

Outros dados: _____

OUTROS SINTOMAS

- Dor de cabeça Dificuldade ou dor aos movimentos do pescoço Dor irradiada para ombros e/ou braços
 Formigamento de extremidades Estalos no pescoço
 Insônia Pesadelos Agitação durante o sono Fala durante o sono Desmaios
 Convulsões Dificuldade para falar Alterações da voz Dificuldade para engolir
 Alterações do paladar Alterações do olfato Visão dupla Visão borrada
 Sensação de movimento dos objetos Cegueira temporária Paralisia facial Tremores
 Formigamento da face Incoordenação de movimentos Alterações da sensibilidade
 Fadiga Ansiedade Depressão Medos Alucinações

Outros dados: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

Trauma craniano: De trânsito Ocupacional Próximo do ouvido Esportivos
 doméstico Exposição a ruído intenso

Afecções venéreas: Doenças de infância Doenças de ouvidos, nariz e garganta Diabetes
 Hipoglicemia Obesidade Enxaqueca Aumento de colesterol no sangue
 Aumento de triglicérides no sangue Distúrbios da tireóide Distúrbios menstruais
 Pressão arterial alta Pressão arterial baixa Aterosclerose Doenças renais Alergia
 Distúrbios reumáticos Tumores Cirurgias Convulsão

Fumo _____ **Chá** _____ **Café** _____ **Álcool** _____

Erros alimentares: _____

Atividades físicas e recreacionais: _____

Tratamentos anteriores: _____

Medicamentos previamente usados: _____

Medicamento em uso: _____

Outros dados: _____

Comentários: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Tontura Perda auditiva Zumbido Diabetes Pressão alta Distúrbios cardíacos Enxaqueca

Outros dados: _____

Comentários: _____



EXAME VESTIBULAR

Nome: _____ Exame: _____ Data: ___/___/___
 Sexo: Masc. Fem. Idade: _____ Data Nasc: ___/___/___ Telefone: _____
 Estado Civil: _____ Solicitado por: _____
 Resumo da História Clínica: _____

MEDICAMENTO EM USO	N.POSIÇÃO (O A)	NISTAGMO	VERTIGEM
_____	Deceubito dorsal	_____	_____
_____	Lat. Direita	_____	_____
_____	Lat. Esquerda	_____	_____
_____	Cab. Pendente	_____	_____
_____	Sentado	_____	_____

VECTO-ELETRONISTAGMOGRAFIA

CALIBRAÇÃO	N. ESPONTÂNEO	N. SEMI-ESPONTÂNEO																																																										
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 5px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">REG</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">IRREG</td> </tr> </table>			REG	IRREG	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">VACL</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">O A</td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">O F</td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center; font-size: small;">%S</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>															VACL						O A										O F														%S						<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">O A</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">O F</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> </td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>	O A	O F		
REG	IRREG																																																											
				VACL																																																								
O A																																																												
O F																																																												
				%S																																																								
O A	O F																																																											

N. OPTOCINÉTICO	RASTREIO PENDULAR	N. PER - ROTATÓRIO																															
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">AH</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">H</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">O/s</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 5px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 5px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">HOR</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">ROT</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">VERT</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; margin: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">AH H</td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">AH H</td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">AH H</td> </tr> </table>	AH	H	O/s				HOR	ROT	VERT				AH H	AH H	AH H	<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 40px; margin: 10px auto;"></div>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%; text-align: center;">AH</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">H</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">PDN%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">L</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">P</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></td> </tr> </table>		AH	H	PDN%	L				P				S			
AH	H	O/s																															
HOR	ROT	VERT																															
AH H	AH H	AH H																															
	AH	H	PDN%																														
L																																	
P																																	
S																																	

N. PÓS-CALÓRICO	Vertigem	Fix. Ocular																																																																												
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 15px; text-align: center; font-size: small;">AR</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">4</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">5</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">9</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">14</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">19</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">24</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">30</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">40</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">48</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">56</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">60</td> <td style="width: 10px; text-align: center;">90</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 15px; text-align: center; font-size: x-small;">42°C</td> <td colspan="15" style="border: 1px solid black; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 15px; text-align: center; font-size: x-small;">16°C</td> <td colspan="15" style="border: 1px solid black; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 15px; text-align: center; font-size: x-small;">10°C</td> <td colspan="15" style="border: 1px solid black; height: 15px;"></td> </tr> </table>	AR	1	2	3	4	5	9	14	19	24	30	40	48	56	60	90	42°C																16°C																10°C																<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> </table>							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> </table>						
AR	1	2	3	4	5	9	14	19	24	30	40	48	56	60	90																																																															
42°C																																																																														
16°C																																																																														
10°C																																																																														
PDN <input style="width: 30px;" type="text"/> PI <input style="width: 30px;" type="text"/> %																																																																														

Outros achados: _____

 Conclusão: _____
