

MARCELO PIO DA SILVA TAVARES

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM
ATAXIA ESPINOCEREBELAR: UMA REVISÃO**

BELÉM

2021

MARCELO PIO DA SILVA TAVARES

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM
ATAXIA ESPINOCEREBELAR: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau
de Bacharel em Nutrição pela
Universidade Federal do Pará.

ORIENTADOR:

Dr. Luiz Carlos Santana da Silva

BELÉM
2021

*Dedico este trabalho à minha mãe,
Simony de Nazaré, por todo amor e
suporte.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio em momentos precisos. À minha mãe, Simony de Nazaré pelo empenho em me tornar o que hoje e por ser meu alicerce na jornada da vida, por oferecer compreensão quando precisei, por não soltar minha mão em momentos difíceis. Você é meu tudo.

Agradeço ao meu orientador Luiz Carlos Santana da Silva, por acreditar no meu trabalho e confiar em mim como acadêmico ao longo da minha estrada. Por ter incentivado a pesquisa na área de doenças raras, sempre mostrando a importância desse aprendizado para mim como profissional e para os pacientes. Obrigado por não desistir de mim em meu momento mais difícil e estender a mão sempre sem hesitar. Você foi fundamental.

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AEC/SCA = Ataxia Espinocerebelar

BVS = Biblioteca Virtual em Saúde

IMC = Índice de Massa Corporal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	7
1.2. EPIDEMIOLOGIA.....	8
1.3. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.1. OBJETIVOS GERAL.....	10
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
3. METODOLOGIA.....	11
3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	11
3.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	11
4. RESULTADOS.....	12
4.1. ESTADO NUTRICIONAL.....	12
4.2. SINTOMAS COMO FATOR DE RISCO NUTRICIONAL.....	14
5. CONCLUSÃO.....	16
6. REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

1.1. CARACTERÍSTICA GERAIS

As Ataxias Espinocerebelares (AECs/SCAs) constituem um grupo de patologias neurológicas autossômicas dominantes com grande heterogeneidade clínica e genética, caracterizadas por uma lenta e progressiva degeneração de células neuronais do cerebelo e do cordão espinhal. As SCAs são doenças genéticas causadas por mutações em diferentes genes que levam a mudança estrutural de suas proteínas. O termo “ataxia” deriva da palavra grega *taxis*, a qual significa “ordem”, assim “ataxia” pode ser entendida como a ausência de ordem ou desordem. Porém, no sentido clínico, seu significado é de incoordenação, perda dos movimentos coordenados (HARDING, 1984).

As ataxias de herança autossômica dominante têm seu início na vida adulta. Indivíduos afetados apresentam uma série de achados neurológicos cerebelares, entre eles, a ataxia axial, o nistagmo, a disfagia, a disartria, a dismetria, a decomposição dos movimentos, a disdiadococinesia e o tremor intencional, resultantes do envolvimento do cerebelo e suas vias aferentes e eferentes. Embora, os sintomas e sinais de degeneração do cerebelo, medula e tronco cerebral ser predominantes, podem, também, ocorrer alterações nos gânglios da base, nervos ópticos, nervos periféricos e retina e podendo também estar associados, raramente, a sinais de demência. (HARDING, 1984)

As SCAs não são facilmente diferenciadas de acordo com suas manifestações clínicas e possuem como característica marcante a expressividade variável. Inclusive dentro de uma mesma família, pode haver extensa gradação na gravidade, variedade e idade de início dos sintomas. Apesar de históricos familiares serem consistentes com uma herança autossômica dominante de um único gene principal, a expressividade variável dificulta a correlação do defeito encontrado entre famílias distintas (HARDING, 1984). Com os avanços da biologia molecular foi possível o conhecimento de que as SCAs são causadas por mutações em genes distintos e dos *locis* envolvidos (TROTT, 2006).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Dados epidemiológicos da prevalência das SCAs estão restritos a poucos estudos realizados em regiões geográficas isoladas e variam largamente entre as populações (SCHÖLS, 2004). A prevalência das SCAs autossômicas dominante foi descrita ser de 5,6 por 100.000 habitantes em Portugal (COUTINHO et al., 2013); 1,6 em Cantabria, Espanha (INFANTE et al., 2005); 2,8-3,8 na Holanda (VAN DE WARRENBURG et al., 2002); 3,2 no oeste da Noruega (SKRE, 1974) e 2,0 no Brasil (JARDIM ET AL., 2001).

Em adição a isso, estudos epidemiológicos dos tipos de ataxias são escassos e provavelmente subestimam suas prevalências. A SCA3 (Doença Machado Joseph) é a mais comum no mundo, a SCA2 é a segunda mais frequente seguida pela SCA1 e SC6. SCA 12 e SCA 17 parecem ser quase sempre raras. SCA 10 foi diagnosticada somente no México (RASMUSSEN et al., 2001), Brasil (TEIVE et al., 2004), Argentina (GATTO et al., 2007) e Venezuela (TEIVE et al., 2010). Porém, há grandes variações entre os países e até mesmo diferenças regionais significativas em um mesmo país. Na França a SCA3 é a mais frequente, seguida da SCA1 e SCA2 (DURR et al., 1996). No Reino Unido, a SCA1 e SCA2 são as mais frequentes (GIUNTI et al., 1998). O Japão possui a SCA6 como uma das três mais frequentes (SASAKI et al., 2003). Na região sul da Itália SCA2 é a mais frequente, enquanto que na região norte a SCA1 é mais frequente (BRUSCO et al., 2004).

No Brasil, a SCA mais frequente é a SCA3, seguida da SCA2 e SCA1, em estudos mais amplos constituídos de 114 e 104 famílias onde 84 e 48% das amostras, respectivamente, corresponderam a SCA3 (Doença Machado de Joseph) (TROTT et al., 2006; TEIVE et al., 2012). Entretanto, as frequências foram limitadas aos estados do Rio Grande do Sul e Paraná. Como se trata de um país extenso com várias diferenças regionais, os dados podem não retratar corretamente a epidemiologia no Brasil. A SCA3, foi a SCA mais comum, sendo responsável por 214 famílias e para 337 pacientes recrutados em um estudo mais atual (DE CASTILHOS, 2014).

No Japão, foi comprovado haver uma parcela significativa de casos de SCA dominantes cujo diagnóstico não é nenhum dos tipos conhecidos (SASAKI et al., 2003; BASRI et al., 2007). Esse dado sugere que famílias estão sendo acometidas por um ou mais tipos de SCAs causadas por mutações ainda desconhecidas não só no Brasil, mas assim como em outros países do mundo.

1.3. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Os métodos para determinação do estado nutricional são: medidas de consumo alimentar, avaliação dos sinais clínicos, medidas bioquímicas e antropométricas (MENDES, 2006).

A preferência dos métodos antropométricos a serem empregados em estudos de populações deve satisfazer alguns critérios como: ser simples, ter baixo custo, ter boa reprodutibilidade e confiabilidade (FONTANIVE et al., 2002).

As medidas antropométricas são técnicas de avaliação do estado nutricional de indivíduos, por meio das quais se podem analisar o crescimento e a composição corporal (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010; FONTANIVE et al., 2002). Sendo o método mais utilizado na avaliação da adiposidade corporal devido ao fato de não ser invasiva, possuir baixo custo, apresentar praticidade em estudos de grande escala, bem como em ações de promoção à saúde, possibilitando assim identificar níveis de intervenção na população (CASTRO et al., 2004). Por esse motivo, diversos estudos têm demonstrado a importância da avaliação antropométrica como ferramenta de análise nutricional de populações (MARTINS; MARINHO, 2003), sendo fundamental para determinar distúrbios nutricionais em pacientes com patologias raras como Ataxia Espinocerebelar, a fim de proporcionar uma intervenção eficaz, se necessária, no tratamento dietético.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar levantamento de dados clínicos e nutricionais a partir de revisão bibliográfica da literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar achados clínicos que impactam no estado nutricional de pacientes com SCA

3. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura para melhor compreender acerca do assunto das ataxias espinocerebelares e seu impacto nutricional no paciente.

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Para o desenvolvimento da pesquisa, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão. Para os critérios de inclusão, foram selecionados artigos que estavam em língua portuguesa ou inglesa ou espanhola. Como critérios de exclusão, foram desprezados os artigos duplicados ou que não tivessem texto completo disponível ou que não abordassem a pergunta norteadora em seu conteúdo. Devido à importância desse trabalho para as doenças raras e a escassez de artigos que abordem esta temática, não foi estipulado um intervalo de tempo para a seleção dos artigos.

3.2 Estratégia de busca

Foram utilizados os descritores “Ataxia Espinocerebelar”, “Nutrição”, “Ataxia Spinocerebellar”, “Nutrition”, “Ataxia espinocerebelosa” e “nutricion” nas bases de dados: SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), PUBMED e BVS (Biblioteca Virtual da Saúde). Com a finalidade de ampliar os resultados, utilizou-se de forma complementar os termos “nutricional”, “nutritional” e “SCA”, pois os mesmos são sinônimos dos descritores.

Na SCIELO não houveram resultados para os descritores pesquisados. No PUBMED, inicialmente foram encontrados 91 resultados. No BVS inicialmente foram encontrados 13 resultados. O título e resumos dos artigos foram analisados, sendo selecionados 4 artigos do PUBMED e 2 do BVS. Após leitura dos artigos, verificou-se somente apto a participar do trabalho 2 artigos do PUBMED e 1 do BVS.

4. RESULTADOS

Os resultados obtidos estão descritos no quadro 1 abaixo:

Quadro 1. Resultados da revisão de literatura

Autor	Ano	Total pacientes	Achados Importantes
Yang et al	2018	134	Amostra: 134, sendo 69 homens (46,8%) e 65 (53,2%) mulheres. IMC menor em pacientes com SCA3 do que nos controles ($20,93 \pm 3,96$ vs. $22,90 \pm 3,48$). Não houve correlação entre IMC e disfagia.
Leite et al	2018	46	Dos 69,6% pacientes com SCA3 e 30,4% pacientes com SCA10, 59,4% e 57,1% respectivamente, eram do sexo feminino. A idade média foi de $46,1 \pm 9,5$ anos. O peso só foi afetado por ambos os tipos de SCA nas mulheres. Mulheres com SCA3 tinham peso médio 16% menor do que os controles, enquanto mulheres com SCA10, o peso médio 39% maior. Pacientes com SCA3 do sexo masculino e feminino apresentaram massa livre de gordura (MLG) significativamente menor do que os controles.
Rönnefarth et al	2020	119	Um único paciente relatou disfagia como parte de seus sintomas mais incapacitantes. Vinte pacientes com disfagia significativa foram identificados. Pacientes disfágicos relataram mais frequentemente uma ingestão alimentar reduzida (45%) em comparação com pacientes não disfágicos (26%), mas o IMC foi semelhante em ambos os grupos.

4.1 Estado nutricional

Yang et al. (2018) encontraram em seu trabalho publicado em 2018, que dos 134 indivíduos com SCA3, 69 (46,8%) eram homens e 65 (53,2%) eram mulheres. O IMC foi menor em pacientes do grupo com SCA3 do que no grupo controle ($20,93 \pm 3,96$ vs. $22,90 \pm 3,48$, $p = 0,000$). Apontando assim, que a doença causa impacto nutricional.

Leite et al. (2018) descreveram 32 pacientes com SCA3 e 14 pacientes com SCA10, sendo sua maioria do sexo feminino. A idade média observada foi de $46,1 \pm 9,5$ anos. Os pacientes com SCA3 apresentaram valores menores de % Gordura Corporal e Massa Livre de Gordura do que os controles, enquanto os pacientes com SCA10 apresentaram menores valores de altura e Massa Livre de Gordura. Os resultados mostraram que as mudanças na composição corporal em pacientes com SCA dependem do subtipo da doença e do gênero. Geralmente, os pacientes com SCA3 apresentam os valores mais baixos para a maioria dos parâmetros avaliados e os pacientes com SCA10 os mais altos.

As composições corporais médias observadas neste estudo mostram que o estado nutricional gravemente prejudicado não é uma característica comum em pacientes com SCA. O peso só foi afetado por ambos os tipos de SCA nas mulheres. Mulheres com SCA3 apresentaram peso médio 16% menor do que os controles, enquanto mulheres com SCA10 apresentaram peso médio 39% maior. Pacientes com SCA3 tiveram porcentagens significativamente mais baixas de gordura corporal do que os controles. Entre as mulheres, houve uma diferença estatisticamente significativa no % de gordura corporal entre pacientes com SCA3 e SCA10 ($22,4 \pm 6,9$ vs. $32,4 \pm 4,9$; $p < 0,001$). Pacientes com SCA3 do sexo masculino e feminino apresentaram massa livre de gordura significativamente menor do que os controles ($50,6$ kg vs. $58,6$ kg [$p = 0,001$]) e ($38,2$ kg vs. $42,8$ [$p = 0,004$]), respectivamente. Houve correlação moderada ($-0,42$) entre a duração da doença e a massa muscular. No SCA10, não houve correlação significativa entre essa variável.

Leite et al. (2018) concluíram que pacientes com SCA3 do sexo feminino apresentaram mais alterações na composição corporal do que pacientes com SCA10 do mesmo sexo, principalmente em relação à massa livre de gordura. Os pacientes com SCA3 e SCA10 precisam de acompanhamento nutricional para minimizar as alterações do compartimento corporal

Em estudo mais recente, Rönnefarth et al (2020) analisaram pacientes com SCA disfágicos (condição comum em pacientes com SCA) e relataram uma ingestão alimentar reduzida (45%) em comparação com pacientes sem disfagia (26%). Porém, o índice de massa corporal (IMC) foi semelhante em ambos os

grupos. De acordo com o IMC, sete pacientes (quatro deles com disfagia) foram classificados com baixo peso, 49 (sete com disfagia) com peso normal e 61 (nove pacientes com disfagia) com sobrepeso.

4.2 Sintomas como fator de risco nutricional

Yang et al. (2018) apontam que pouco se sabe sobre os mecanismos fisiológicos que levam à perda de peso na SCA3, e que essas podem ser multifatoriais e estar relacionados ao aumento do gasto energético secundário à atividade física e à diminuição da ingestão calórica devido à disfagia. Neste estudo foi observado também que não houve correlação entre IMC e disfagia, apesar desta variável ser apenas analisada de modo qualitativo.

Leite et al. (2018), por sua vez, apontam que os menores pesos observados em seus pacientes com SCA3, embora dentro dos limites normais, podem ser devido ao aumento no gasto de energia causado pela hipercinesia (parkinsonismo, distonia e mioclonia) relatado na SCA3, mas não na SCA1; à disfagia, que é mais grave na SCA3 do que na SCA10 3; ou a outros fatores desconhecidos. Os autores indicam a necessidade de investigações adicionais para entender essas mudanças.

Rönnefarth et al. (2020) direcionam seu estudo para a disfagia, e apontam que 17% dos pacientes com ataxia sofriam dessa condição clínica. Menos de 1% de todos os pacientes relataram disfagia como um de seus sintomas mais incapacitantes. A disfagia foi associada à perda de peso não intencional ($p = 0,02$) e redução da qualidade de vida relacionada à saúde ($p = 0,01$), mas não afetou os hábitos nutricionais individuais ($p > 0,05$). Um único paciente relatou disfagia como parte de seus sintomas mais incapacitantes. No total, 20 sintomas diferentes foram mencionados. Este paciente também relatou dor, tinha um tubo de alimentação gástrica e sofria de baixo peso (IMC = 17,6 kg/m²). Além disso, mais de 75% de todos os pacientes relataram instabilidade da marcha e quase um terço relatou desequilíbrio. Disartria, vertigem e fraqueza dos membros foram relatados por mais de 10% dos pacientes. Pacientes relatando disartria como o sintoma mais incapacitante ($n = 26$) não mencionaram disfagia adicional e não apresentaram redução do peso corporal (IMC médio = 27 kg/m² ±5).

Ainda no estudo de Rönnefarth et al. (2020), vinte pacientes com disfagia significativa foram identificados e relataram frequentar regularmente terapia ocupacional e fonoaudiológica mais frequentemente do que aqueles sem. Os pacientes disfágicos se apresentavam mais cansados e deprimidos do que os pacientes sem disfagia. O fenótipo da disfagia compreendeu três fases da deglutição (faríngea, oral e preparatória). A tosse foi o sintoma mais comumente relatado em pacientes com disfagia. Nenhum fenótipo diferente foi observado em pacientes disfágicos com relato de distúrbios da fala. Vinte e um pacientes (sete com disfagia) relataram perda de peso de mais de 3kg nos últimos 12 meses, e desses 14 a descreveram como não intencional. Todos os pacientes disfágicos em comparação com a metade dos pacientes não disfágicos declararam que sua perda de peso foi não intencional. Não houve diferença entre os grupos em relação à mudança no apetite ou redução da ingestão de alimentos. Pacientes disfágicos relataram uma ingestão alimentar reduzida (45%) em comparação com pacientes não disfágicos, mas o índice de massa corporal (IMC) foi semelhante em ambos os grupos. Além disso, nenhuma diferença nos hábitos nutricionais em pacientes disfágicos em comparação com os não disfágicos foi verificada entre os 116 pacientes.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os achados na literatura, os sintomas da Ataxia Espinocerebelar se diferenciam de acordo com seus subtipos, variando também seu impacto nutricional no paciente portador da doença. Além disso, há uma baixa quantidade de estudos sobre Ataxia Espinocerebelar relacionados a Nutrição, sendo importante a pesquisa na área uma vez que essa doença neurodegenerativa traz impactos nutricionais significativos. Seria interessante realizar um estudo que correlacionasse parâmetros antropométricos e consumo alimentar com a sintomatologia da doença, para resultados precisos do impacto nutricional na SCA.

6. REFERÊNCIAS

BASRI, Rehana et al. Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. **Journal of human genetics**, v. 52, n. 10, p. 848-855, 2007.

BRASIL. Vigilância alimentar e nutricional – Sisvan: orientações básicas para coleta, processamento e análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília. **Ministério da Saúde**, 2011.

BRUSCO, Alfredo et al. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. **Archives of neurology**, v. 61, n. 5, p. 727-733, 2004.

COUTINHO, Paula et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. **JAMA neurology**, v. 70, n. 6, p. 746-755, 2013.

DE CASTILHOS, Raphael Machado et al. Spinocerebellar ataxias in Brazil—frequencies and modulating effects of related genes. **The Cerebellum**, v. 13, n. 1, p. 17-28, 2014.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018 / Organização José Edígio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Monteiro Junior, Sérgio Vencio. – São Paulo : Editora Clannad, 2017.

DURR, Alexandra et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. **Annals of neurology**, v. 39, n. 4, p. 490-499, 1996.

GIUNTI, P. et al. The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families. Frequency, clinical and genetic correlates. **Brain**, v. 121, n. 3, p. 459-467, 1998.

HARDING, A. E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. **The lancet**, v. 321, n. 8334, p. 1151-1155, 1983.

INFANTE, J. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. **Acta neurologica scandinavica**, v. 111, n. 6, p. 391-399, 2005.

JARDIM, Laura Bannach et al. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil—66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease—causing mutations. **Journal of neurology**, v. 248, n. 10, p. 870-876, 2001.

LEITE, Christiane de M. B. Almeida et al. Body composition in Spinocerebellar ataxia type 3 and 10 patients: Comparative study with control group. **Nutritional Neuroscience**, v. 23, n. 1, p. 49-54, 2018

RASMUSSEN, Astrid et al. Clinical and genetic analysis of 4 Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. **Annals of neurology**, v. 50, n. 2, p. 234-239, 2001.

RÖNNEFARTH, M. et al. Dysphagia Affecting Quality of Life in Cerebellar Ataxia—a Large Survey. **The Cerebellum**, v. 19, p. 437-445, 2020.

SASAKI, H.; YABE, I.; TASHIRO, K. The hereditary spinocerebellar ataxias in Japan. **Cytogenetic and genome research**, v. 100, n. 1-4, p. 198-205, 2003.

SCHÖLS, Ludger et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. **The Lancet Neurology**, v. 3, n. 5, p. 291-304, 2004.

SKRE, Håvard. Friedreich's ataxia in Western Norway. **Clinical genetics**, v. 7, n. 4, p. 287-298, 1975.

TEIVE, H. A. G. et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. **Neurology**, v. 63, n. 8, p. 1509-1512, 2004.

TEIVE, Hélio AG et al. Spinocerebellar ataxia type 10: Frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. **Movement Disorders**, v. 25, n. 16, p. 2875-2878, 2010.

TEIVE, Helio AG et al. Spinocerebellar ataxias: genotype-phenotype correlations in 104 Brazilian families. **Clinics**, v. 67, n. 5, p. 443-449, 2012.

TROTT, Alexis. Análise molecular e clínica das ataxias espinocerebelares. 2006.

TROTT, Alexis; MARIS, Angelica Francesca; DE MIRANDA, Gustavo Borba. Ataxias espinocerebelares causadas por expansão de poliglutamina: uma revisão.

VAN DE WARRENBURG, B. P. C. et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands Prevalence and age at onset variance analysis. **Neurology**, v. 58, n. 5, p. 702-708, 2002.

YANG, JIN-SHAN et al. Association Between Body Mass Index and Disease Severity in Chinese Spinocerebellar Ataxia Type 3 Patients. **The Cerebellum**, v. 17, p. 494-498, 2018