



**Karen Antônia Girotto Takazaki**

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH**

Campinas

Unicamp

2012





**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Karen Antônia Girotto Takazaki**

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração  
Neurologia

**Orientador: Prof. Dr. Marcondes Cavalcante França Jr.**

**Co-orientadora: Prof. Dra. Anamarli Nucci**

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO  
DEFENDIDA PELA ALUNA KAREN ANTONIA GIROTTA TAKAZAKI E ORIENTADO  
PELO PROF. DR. MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JR.

-----  
Assinatura do Orientador

Campinas

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

T139a Takazaki, Karen Antônia Giroto, 1979-  
Alterações autonômicas na doença de Machado-  
Joseph / Karen Antonia Giroto Takazaki. -- Campinas,  
SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Marcondes Cavalcante França Junior.  
Coorientador: Anamarli Nucci.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ataxia. 2. Doença de Machado-Joseph. 3.  
Disautonomias primárias. 4. Variabilidade do batimento  
cardíaco. I. França Junior, Marcondes Cavalcante. II.  
Nucci, Anamarli, 1947-. III. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Autonomic dysfunction in Machado-Joseph.

**Palavras-chave em inglês:**

Ataxia

Machado-Joseph Disease

Primary dysautonomias

Heart rate variability

**Área de concentração:** Neurologia

**Titulação:** Mestre em Ciências Médicas

**Banca examinadora:**

Marcondes Cavalcante França Junior [Orientador]

Wilson Marques Junior

Li Li Min

**Data da defesa:** 24-10-2012

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

## Banca examinadora de Dissertação de Mestrado

Karen Antonia Giroto Takazaki

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Marcondes Cavalcante França Junior

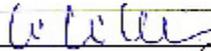
Co-Orientadora: Prof(a). Dr(a). Anamarli Nucci

### Membros:

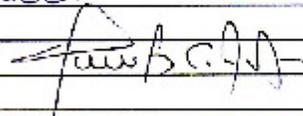
Professor (a) Doutor (a) Wilson Marques Junior



Professor (a) Doutor (a) Li Li Min



Professor (a) Doutor (a) Marcondes Cavalcante França Junior



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 24/10/2012

## **DEDICATÓRIA**

Ao Régis, meu marido, pela  
paciência e apoio constantes,

À Lavínia, minha querida  
filha,

A meus pais, Humberto e  
Luzia, por todo suporte e alegria.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcondes Cavalcante França Jr, médico admirável, pelo aprendizado e por todo o suporte durante a minha carreira.

A minha orientadora Dra. Anamarli Nucci pelo ensino da ética e da dedicação.

Aos colegas da pós-graduação, do Laboratório de Neuroimagem e do Laboratório de Eletroencefalografia.

Aos professores e médicos do departamento de Neurologia da FCM - UNICAMP, na figura dos Doutores Fernando Cendes e Benito Damasceno.

Aos pacientes e seus familiares.

## SUMÁRIO

<b>ABSTRACT.....</b>	<b>ix</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xi</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>3. SUJEITOS E MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>67</b>

## ABSTRACT

SCA3/MJD is the most frequent autosomal dominant ataxia worldwide and characterized by a variety of symptoms, including motor and non-motor manifestations. Autonomic dysfunction has been described in SCA3/MJD, but there are only small studies and several important questions remain unanswered. In this study we had the following objectives: 1. To determine the frequency and the intensity of the autonomic manifestations in SCA3/MJD. 2. To evaluate whether the autonomic dysfunction compromises the sympathetic and/or the parasympathetic system. 3. To identify possible correlations between the autonomic manifestations, genetic and clinical parameters. 4. To verify whether there is correlation between the autonomic manifestations and peripheral nervous system damage. We have thus performed clinical and electrophysiological evaluation of 40 patients with molecular confirmation of SCA3/MJD and 38 healthy controls matched by age and gender. In the clinical study we used the SARA scale (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia), the SCOPA-AUT questionnaire (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Questionnaire), and we measured blood pressure in supine and orthostatic positions. We also studied the heart rate variability at rest, during the orthostatic challenge (30:15 ratio), during the Valsalva maneuver (Valsalva index) and deep breathing (E:I ratio). We included in our study the spectral analysis of the RR intervals at rest and the cutaneous sympathetic response. The most frequent complaints in our patients are related to urinary, cardiovascular and sweat control. We found significant difference of the mean RR intervals at rest between patients and controls (811.8 x 933.4 ms;  $p=0.001$  respectively). The 30:15 ratio was also different between the two groups (1.10 x 1.15;  $p=0.038$  respectively). The Valsalva index and the E:I ratio were similar between the groups ( $p=0.373$  and  $p=0.08$ ). Spectral analysis presented distinct results in patients and controls, related to LFPA - low frequency power ( $p<0.001$ ) and to HFPA - high frequency power ( $p<0.001$ ). We

found cardiovascular and sympathetic sweat disautonomia in 30% and 45% of the patients with SCA3/MJD, respectively. We found evidence of both sympathetic and parasympathetic dysfunction. We did not find correlation between autonomic manifestations and genetic (CAG repeat length) or clinical parameters, but we found correlation between sympathetic sweat autonomic dysfunction and peripheral nervous system damage.

## RESUMO

A SCA3/MJD é a ataxia hereditária mais freqüente em nosso meio e apresenta sintomatologia bastante variada, incluindo aspectos motores e não – motores. Dentre estes, ressaltamos a disfunção autonômica, achado pouco estudado e muitas vezes subestimado nestes pacientes. Neste estudo tivemos por objetivos: 1. determinar a freqüência e a intensidade das manifestações autonômicas na SCA3/MJD; 2. avaliar se a disfunção autonômica envolve o sistema simpático e/ou o parassimpático; 3.determinar se existe correlação entre as manifestações autonômicas, parâmetros genéticos e clínicos; e 4. verificar se existe correlação entre as manifestações autonômicas e o envolvimento do sistema nervoso periférico. Para isso realizamos uma avaliação clínica e eletrofisiológica em 40 pacientes com confirmação molecular da doença e 38 controles saudáveis pareados por idade e sexo. Ambos os grupos foram submetidos a exame clínico, incluindo o uso da escala SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia), o questionário SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Questionnaire), além da aferição da pressão arterial nas posições supina e ortostática. Também realizamos o estudo da variabilidade da freqüência cardíaca no repouso, no desafio ortostático (razão 30:15), durante a manobra de Valsalva (índice de Valsalva) e na respiração profunda (razão E:I). Realizamos ainda a análise espectral dos intervalos RR no repouso e a resposta simpática cutânea. As queixas mais frequentes dos pacientes relacionam-se aos sintomas do controle urinário, cardiovascular e sudomotor. Observamos diferença significativa na média dos intervalos RR em repouso dos pacientes em relação aos controles (811,8 x 933,4 ms;  $p=0,001$ ). A análise da razão 30:15 também mostrou diferença significativa entre os dois grupos (1,10 x 1,15;  $p=0,038$ ). Já o índice de Valsalva e a razão E:I não mostraram diferença significativa ( $p=0,373$  e  $p=0,08$ ). A análise espectral mostrou diferença significativa entre os grupos, em relação ao LFPA (poder de baixa freqüência), com média de 23,6 x

43,3 ms<sup>2</sup> (p<0,001), e ao HFPA (poder de alta frequência), com média de 28,8 x 54,4ms<sup>2</sup> (p<0,001). Obtivemos a frequência de 30% de disautonomia cardiovascular e 45% de disautonomia simpática sudomotora nos pacientes com SCA3/MJD. Verificamos envolvimento tanto do simpático quanto do parassimpático. Não observamos correlação entre as manifestações autonômicas e parâmetros genéticos (tamanho da expansão CAG) ou clínicos, mas encontramos correlação entre disfunção autonômica simpática sudomotora e o envolvimento do sistema nervoso periférico.

## Lista de abreviaturas

**CAG:** citosina-adenina-guanina

**CV:** coeficiente de variação

**DP:** desvio padrão

**DH:** doença de Huntington

**FFT:** transformação rápida de Fourier

**HC-UNICAMP:** Hospital de Clínicas da Unicamp

**HF:** componente de alta frequência

**LF:** componente de baixa frequência

**MIBG:** metaiodobenzilguanidina

**NAC:** neuropatia autonômica cardiovascular

**PAS:** pressão arterial sistólica

**QSART:** teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor

**RR50:** número de intervalos RR consecutivos que diferem do intervalo RR adjacente por 50ms ou mais

**RSC:** resposta simpática cutânea

**SARA:** Escala de avaliação e classificação de ataxia (Scale for the assessment and rating of ataxia)

**SCA3/MJD:** ataxia espinocerebelar do tipo 3/ Doença de Machado-Joseph

**SCOPA-AUT:** Escalas de resultados na doença de Parkinson – questionário autonômico (Scales for outcomes in Parkinson's disease – autonomic questionnaire)

**TST:** teste termoregulatório de suor

**VLF:** componente de muito baixa frequência

## Lista de tabelas

### Página

<b>Tabela 1:</b> Funções do Simpático e do Parassimpático em Alguns órgãos e sistemas.....	21
<b>Tabela 2:</b> Critérios de Ewing para definição de disautonomia cardiovascular.....	34
<b>Tabela 3:</b> Descrição dos casos e controles.....	37
<b>Tabela 4:</b> Descrição da amplitude do potencial e da velocidade de condução do nervo sural esquerdo e abolição do reflexo H nos grupos SCA3/MJD e controles.....	47
<b>Tabela 5:</b> Comparação entre os pacientes com e sem disautonomia cardiovascular em relação a variáveis clínicas, genéticas e eletrofisiológicas.....	48
<b>Tabela 6:</b> Comparação entre os pacientes com e sem alteração sudomotora em relação a variáveis clínicas, genéticas e eletrofisiológicas.....	50
<b>Tabela 7:</b> Correlação entre o escore SCOPA-AUT e outras variáveis clínico-demográfica.....	51
<b>Tabela 8:</b> Comparação dos escores médios relativos dos principais domínios do SCOPA-AUT dos pacientes com SCA3/MJD em relação a pacientes com doença de Parkinson, doença de Huntington (DH) (17, 42).....	53

## Lista de Figuras

### Página

<b>Figura 1.</b> Estudo do intervalo RR em repouso de indivíduo normal.....	32
<b>Figura 2.</b> Análise espectral do intervalo RR em repouso de indivíduo normal.....	33
<b>Figura 3.</b> (A) Montagem dos eletrodos para captação da resposta simpática cutânea. (B) Traçado de um indivíduo com resposta normal.....	35
<b>Figura 4.</b> Intervalo RR médio em repouso nos grupos 1 - Pacientes vs. 2 - Controles.....	39
<b>Figura 5.</b> Desvio padrão dos intervalos RR (repouso) nos grupos: 1- Pacientes e 2 – Controles...	40
<b>Figura 6.</b> RR50 (repouso) nos grupos: 1 – Pacientes e 2 – Controles .....	41
<b>Figura 7.</b> Coeficiente de variação dos intervalos RR (repouso) nos grupos: 1 = Pacientes e 2 = Controles.....	42
<b>Figura 8.</b> Razão 30:15 nos grupos: 1 – Pacientes e 2 – Controles .....	43
<b>Figura 9.</b> Poder de baixa frequência nos grupos: 1 – Pacientes e 2 – Controles .....	45
<b>Figura 10.</b> Poder de alta frequência nos grupos: 1- Pacientes e 2 – Controles .....	46

# **1. INTRODUÇÃO**

## **1.1 A ataxia espinocerebelar tipo 3 (doença de Machado-Joseph).**

A ataxia espinocerebelar tipo 3 ou doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD) é a forma mais comum de ataxia geneticamente definida em populações de origem portuguesa (1,2). Em nosso meio, corresponde a mais da metade das ataxias com herança autossômica dominante e apresenta prevalência em torno de 1:100.000 (1,3). Trata-se de uma doença neurodegenerativa causada por uma expansão do triplete CAG no 10º exon do gene *ATXN3* situado no cromossomo 14q24.3 – q31 (4). Indivíduos normais têm expansões de até 37 unidades, enquanto que nos portadores de SCA3/MJD a expansão varia de 56 a 85 unidades. O tamanho da expansão correlaciona-se inversamente com a idade de início dos sintomas na doença (5). Dessa forma, a alteração genética responsável pela SCA3/MJD é considerada uma mutação instável e explica a razão pela qual a doença tende a se manifestar mais precoce e intensamente a cada geração sucessiva (fenômeno de antecipação genética).

A idade média de início da doença é de 30 a 40 anos, podendo variar desde a primeira década (presumíveis homozigotos) até os 60 anos (6).

## **1.2 Aspectos motores da SCA3/MJD.**

Do ponto de vista clínico, a SCA3/MJD apresenta-se de forma extremamente variável, com sinais e sintomas relacionados ao envolvimento de múltiplas populações neuronais. A doença inicia-se habitualmente com alterações de coordenação motora e equilíbrio que estão presentes em mais de 90% dos casos após 2 anos de evolução (6). Corresponde a uma ataxia global (com acometimento axial e apendicular) que leva a uma incapacidade lentamente progressiva de marcha e postura ereta.

As alterações da motilidade ocular extrínseca correspondem à segunda manifestação clínica em frequência (93,1%), sendo relativamente características na doença (6). Habitualmente, há uma limitação precoce do olhar conjugado vertical para cima e da convergência, seguida por limitação do olhar horizontal. O olhar vertical para baixo está habitualmente conservado até fases avançadas de evolução (6). Tende a ocorrer redução dos piscamentos automáticos e retração palpebral, conferindo o típico aspecto de olhos saltados (6). Encontram-se vários tipos de nistagmo: rítmico, muitas vezes rotatório, pendular, ou apenas decomposição dos movimentos oculares. Estas alterações são mais frequentes no olhar lateral que no vertical (6).

Manifestações piramidais são também frequentes na SCA3/MJD, encontradas em 84,6% dos doentes. São mais evidentes nos pacientes com formas de início mais precoce e predominam os sinais de liberação piramidal, como hiperreflexia profunda, espasticidade, clônus dos pés, sinal de Babinski e sinais pseudobulbares (6). No entanto, a força é em geral preservada.

Cerca de um terço dos pacientes apresenta distúrbios de movimento, podendo existir um quadro predominantemente distônico (sobretudo apendicular e blefaroespasma) ou parkinsoniano com bradicinesia, hipomimia e rigidez (6). Manifestações periféricas são observadas em pelo menos 50% dos pacientes com SCA3/MJD, podendo ocorrer queixas tanto sensitivas (tátil, dolorosa, vibratória e postural) quanto motoras, com abolição dos reflexos aquileus e atrofia musculares distais, com fasciculações (6,7). Este tipo de manifestação costuma ser mais evidente entre os pacientes com início mais tardio da doença.

A disfagia é também uma queixa muito comum (65,8%), sendo um grande fator de incapacidade e morbi-mortalidade, levando à morte por aspiração e broncopneumonia (6).

Desta forma, Rosenberg classificou a doença de acordo com os subtipos clínicos: I- Manifestações extrapiramidais e piramidais, incluindo distonia, atetose, rigidez e espasticidade. II-

Ataxia cerebelar e sinais piramidais discretos, sendo o subtipo mais comum. III- Ataxia cerebelar e neuropatia periférica. Tipo IV- Parkinsonismo praticamente puro, sendo este o subtipo mais raro (6, 8). Finalmente, um tipo V foi descrito no Japão em pacientes com quadro essencialmente restrito de paraparesia espástica (9).

### **1.3 Aspectos não motores da SCA3/MJD**

Devido à proeminência das manifestações motoras, pouca ênfase foi dada inicialmente aos sintomas não motores da SCA3/MJD. Nos últimos anos, entretanto, vários trabalhos têm demonstrado que manifestações como fadiga, distúrbios de sono e dor são comuns nessa doença e podem contribuir bastante para a piora da qualidade de vida dos portadores (10, 11, 12).

As alterações do sono são frequentes, iniciam-se com insônia inicial e terminal, porém surgem depois sonhos vívidos, pesadelos, gritos e agitação noturna (6). Insônia é a alteração do sono mais comum nestes pacientes, enquanto roncos e apnéia do sono ocorrem nos pacientes mais velhos e com maior duração de doença. A síndrome das pernas inquietas ocorre nestes pacientes com maior frequência em relação à população geral (10).

Em relação a distúrbios cognitivos, os pacientes apresentam deficiência da memória verbal e visual, alterações da fluência verbal e disfunções visuoespaciais e construcionais. Os escores dos testes neuropsicológicos porém não apresentam relação com o tamanho da expansão do CAG, nem com a idade de início da doença ou com a duração da mesma. Transtornos depressivos são também observados de forma bastante consistente (6, 12).

Dor crônica é um sintoma comum e incapacitante nestes pacientes e muitas vezes, precede ou acompanha o início dos sintomas da doença (11). A dor localiza-se principalmente na região lombar ou

nas pernas. Acredita-se que a disfunção de circuitos dopaminérgicos estriatais e diencefálicos esteja envolvida na origem da dor. Outros fatores causais associados são as posturas anormais, distonia e neuropatia periférica (11).

Alterações do olfato são também frequentes na doença de Machado-Joseph, porém sua etiologia permanece incerta (13).

Neste contexto, também se inserem manifestações relacionadas ao comprometimento do sistema nervoso autonômico, que serão o foco desta dissertação e discutidas em maior detalhe a seguir.

#### **1.4 O sistema nervoso autonômico**

O sistema nervoso autônomo é uma rede neural complexa mantenedora da homeostase fisiológica interna, principalmente cardiovascular, termorregulatória, gastrointestinal, geniturinária, exócrina e pupilar (14).

O sistema nervoso autônomo é dividido em dois componentes com funções opostas, mas complementares, o simpático e o parassimpático. O sistema nervoso simpático parte das regiões toracolombares da medula espinal e faz sinapse nos gânglios pré-vertebrais e paravertebrais. As fibras pré-ganglionares são mielinizadas, relativamente curtas e colinérgicas; as fibras pós-ganglionares não são mielinizadas, longas e primariamente adrenérgicas, exceto pela inervação das glândulas sudoríparas, que são colinérgicas. O sistema nervoso parassimpático acompanha os nervos cranianos: terceiro, sétimo, nono e décimo, além das raízes espinais sacrais. Os axônios pré-ganglionares são mielinizados e têm longas projeções periféricas que fazem sinapse em gânglios localizados próximo aos órgãos-alvo; os axônios pós-ganglionares são curtos e colinérgicos (14).

A condução aferente tem origem em receptores nas vísceras e conduzem estímulos ao longo de nervos somáticos e autonômicos para iniciar reflexos locais, segmentares ou rostrais. O controle e a regulação da função autonômica são realizados no sistema nervoso central, onde o hipotálamo tem papel fundamental.

As funções do sistema nervoso simpático e parassimpático em diferentes órgãos e sistemas estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 1. Funções do Simpático e do Parassimpático em Alguns órgãos e sistemas

<b>Órgão</b>	<b>Simpático</b>	<b>Parassimpático</b>
<b>Íris</b>	Midríase	Miose
<b>Glândula lacrimal</b>	Vasoconstrição	Secreção abundante
<b>Glândulas salivares</b>	Vasconstrição, secreção viscosa	Vasodilatação, secreção fluida e abundante
<b>Glândulas sudoríparas</b>	Secreção copiosa	Inervação ausente
<b>Músculoseretores dos pelos</b>	Ereção dos pelos	Inervação ausente
<b>Coração</b>	Taquicardia, dilatação coronariana	Bradycardia, constrição coronariana
<b>Brônquios</b>	Dilatação	Constrição
<b>Tubo digestivo</b>	Redução do peristaltismo, fechamento de esfíncteres	Aumento do peristaltismo, abertura de esfíncteres
<b>Bexiga</b>	Pouca ou nenhuma ação	Contração da parede
<b>Genitais masculinos</b>	Vasoconstrição, ejaculação	Vasodilatação, ereção
<b>Glândula suprarrenal</b>	Secreção de adrenalina	Nenhuma ação
<b>Vasos sanguíneos do tronco e extremidades</b>	Vasoconstrição	Nenhuma ação

O comprometimento autonômico é frequente em determinadas doenças neurológicas e pode se expressar, por exemplo, através de alterações da motilidade gastrointestinal, incontinência urinária, hipotensão ortostática, arritmias cardíacas, xeroftalmia e xerostomia; muitas dessas manifestações são passíveis de tratamento específico (15, 16, 17). Desta forma, seu reconhecimento e terapia poderiam melhorar significativamente a qualidade de vida de muitos desses indivíduos.

Além disso, a disfunção autonômica muitas vezes tem implicações prognósticas. No diabetes mellitus, a presença de disautonomia cardiovascular associa-se a uma taxa de mortalidade 2 vezes maior ao final de 5 anos (16). O substrato anatômico das disautonomias neurológicas envolve dano aos nervos periféricos (fibras autonômicas) e/ou os centros encefálicos de controle, incluindo os gânglios da base e o hipotálamo (15, 16, 17).

### **1.5 Alterações autonômicas na SCA3/MJD**

Alterações relacionadas ao sistema nervoso autonômico vêm sendo reconhecidas na SCA3/MJD nos últimos anos (18-23). Em alguns indivíduos, o quadro de disautonomia pode inclusive ser a manifestação inicial da enfermidade (23). Os sintomas autonômicos mais comuns são tontura postural (54%), além daqueles relacionados aos sistemas geniturinário e sudomotor (19). Síncope, hipotensão ortostática e impotência ocorrem em menor frequência (19, 20). Os levantamentos disponíveis até o momento, entretanto, foram realizados com amostras reduzidas de pacientes e utilizaram metodologias bastante variadas (18, 20, 21, 22). Além disso, os instrumentos de avaliação clínica da disautonomia empregados eram bastante limitados e muitos careciam de validação formal (18, 20, 21, 22). Dessa forma, alguns aspectos importantes acerca da disautonomia na SCA3/MJD ainda não foram completamente esclarecidos, como por exemplo, a real frequência e a relevância clínica deste tipo de acometimento.

Na SCA3/MJD, algumas manifestações estão diretamente relacionadas ao tamanho da expansão (CAG), como a distonia, enquanto outras estão associadas à duração da doença, como a neuropatia periférica (5). Em relação à disautonomia, os estudos realizados não encontraram relação com a

gravidade da ataxia, idade no início dos sintomas, tamanho da expansão do (CAG)<sup>n</sup> ou com a duração da doença (19, 20). Entretanto, o tamanho reduzido das casuísticas é uma limitação importante.

Dados anatomopatológicos indicam que a disautonomia na SCA3/MJD possa ser resultado da degeneração de neurônios autonômicos centrais, como núcleo ambíguo, dorsal do vago e núcleo do trato solitário e também da degeneração de núcleos fastigiais rostrais do cerebelo (24, 25). Há possibilidade também da participação de neurônios da coluna intermédio lateral da medula espinal, que se encontram em número reduzido na doença, além do acúmulo de poliglutamina em gânglios neuronais simpáticos (24, 26). Por outro lado, muitos pacientes têm dano grave aos nervos periféricos incluindo as fibras pouco ou não - mielinizadas, o que pode sugerir um componente periférico na origem da disautonomia na SCA3/MJD (27, 28). Esta possibilidade é corroborada por dados recentes que sugerem maior frequência de disautonomia em pacientes com fenótipo polineuropático da doença (19). Portanto, os dados disponíveis não permitem concluir se a origem da disautonomia encontra-se no sistema nervos central, periférico ou ambos.

Diante desse cenário, julgamos que a execução de um estudo sistemático de alterações autonômicas na SCA3/MJD pode trazer benefícios tanto diretos, em relação ao plano de tratamento, quanto indiretos, ao permitir uma melhor compreensão de diversos aspectos fisiopatológicos.

## **1.6. Investigação neurofisiológica da função autonômica**

Existem diversos testes que avaliam a função autonômica, como o “Tilt - table”, ou teste da inclinação, em que o indivíduo é posicionado sobre uma prancha com inclinação de 60 a 80° após um período de repouso em posição supina, sendo monitorizado o eletrocardiograma e a pressão arterial continuamente (29). Há também o QSART, ou teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor, onde é

realizada uma injeção intradérmica de metacolina. Esta ativa os receptores muscarínicos e então a produção de suor é medida através de um equipamento denominado sudorômetro (30). Outra técnica usada para avaliação da função autonômica é o teste termoregulatório de suor (TST). Neste teste, é aplicado um pó indicador sobre o corpo do paciente, como alizarina vermelha misturada com amido de milho e carbonato de sódio. O paciente é então aquecido, e o pó indicador adquire outra cor (a alizarina vermelha é laranja quando seca e torna-se roxa quando úmida), sendo então checado o padrão da mudança de cor e aferida a área corpórea com sudorese. É possível também utilizar estudo de imagem cardíaca por radionuclídeo. Neste teste o paciente recebe um análogo inativo da noradrenalina, o MIBG (meta - iodo - benzilguanidina), marcado com iodo 123. Ele irá competir com a noradrenalina no terminal nervoso simpático pós-ganglionar, sendo então realizada sua quantificação da captação cardíaca através do cálculo da razão H/M (31). Outro teste é o “Handgrip”, ou aperto de mão, onde se afere a pressão arterial durante o repouso e então o paciente é solicitado a manter as mãos apertadas em 30% da força máxima por 3 minutos, aferindo-se novamente a pressão arterial após o esforço (29). No entanto, o estudo da variabilidade da frequência cardíaca e a resposta simpática cutânea são os testes de avaliação da função autonômicos mais disponíveis, mais utilizados e que dispõem de validação em um número amplo de diferentes doenças neurológicas. A variabilidade da frequência cardíaca faz parte inclusive de guidelines de avaliação da disautonomia no diabetes mellitus (32).

A variabilidade do intervalo RR depende de componentes parassimpáticos e simpáticos, incluindo regulação autonômica central e periférica (33). Consiste basicamente em medir de forma bastante precisa os intervalos entre complexos QRS sucessivos (em ms) de um eletrocardiograma prolongado, e determinar sua variabilidade ao longo do tempo. É um método simples, não invasivo, reprodutível, barato, e permite avaliar a regulação autonômica cardiovascular. Pode ser acessada pelo cálculo de índices baseados na análise estatística de intervalos RR (análise da função tempo) ou por

análise espectral (análise da função frequência) (15). O intervalo RR pode ser estudado durante o repouso por 5 minutos, durante a respiração profunda cíclica, além do estudo na posição supina (razão 30:15) e durante a manobra de Valsalva (29, 34).

A análise espectral envolve uma decomposição de séries de intervalos RR sequenciais em uma soma de funções sinusoidais de diferentes amplitudes e frequências através de abordagens matemáticas, como a transformação rápida de Fourier (FFT). O resultado, chamado poder espectral, mostra a magnitude da variabilidade da função de frequência, ou seja, reflete a amplitude das flutuações da frequência cardíaca presentes em diferentes frequências oscilatórias. O poder espectral apresenta três importantes picos: o componente de muito baixa frequência (VLF, abaixo de 0,04Hz), que está relacionado a flutuações no tônus vasomotor associado a termorregulação; o componente de baixa frequência (LF, cerca de 0,01Hz), que está associado ao reflexo barorreceptor; e o componente de alta frequência (HF, cerca de 0,25Hz), relacionado a atividade respiratória. Acredita-se que o VLF é mediado primariamente pelo sistema simpático, o LF predominantemente encontra-se sob controle simpático com modulação vagal, enquanto o HF encontra-se sob controle parassimpático (35).

Nos últimos anos, este tipo de investigação vem sendo empregada para avaliar alterações autonômicas em numerosas doenças neurodegenerativas, inclusive algumas ataxias hereditárias (36).

A resposta simpática cutânea é um instrumento muito utilizado para a avaliação autonômica, e especialmente para averiguar a integridade da função simpática sudomotora (37). Esta técnica se baseia na despolarização das glândulas sudoríparas e da pele adjacente que ocorre após determinados estímulos, como choque elétrico, estímulo magnético ou respiração profunda. Normalmente, os potenciais são obtidos após estimulação elétrica na superfície corporal com captação realizada por eletrodos de superfície nas regiões palmares e plantares. Em média, as respostas aparecem com latências

em torno de 1,5 a 2 segundos. Este método já foi utilizado na SCA3/MJD, e tem se mostrado um marcador útil para identificar alteração autonômica na doença (18, 19).

## **2.OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Estudar a frequência e relevância clínica das manifestações autonômicas na SCA3/MJD

### **2.2 Objetivos específicos:**

1. Determinar a frequência e intensidade das manifestações autonômicas na SCA3/MJD.
2. Determinar o padrão de disfunção autonômica (simpática, parassimpática ou de ambas).
3. Determinar se existe correlação entre as manifestações autonômicas e parâmetros genéticos (tamanho da expansão CAG)
4. Determinar se existe correlação entre as manifestações autonômicas e parâmetros clínicos (gravidade da ataxia, idade de início, duração da doença e sexo)
5. Determinar se existe correlação entre as manifestações autonômicas e o envolvimento do sistema nervoso periférico

### **3. SUJEITOS E MÉTODOS**

#### *Seleção dos pacientes*

Foram selecionados 40 pacientes adultos (maiores que 18 anos) e sintomáticos regularmente acompanhados nos ambulatórios de Neurogenética e de Doenças Neuromusculares do HC-UNICAMP com SCA3/MJD confirmada mediante teste molecular.

Critérios de exclusão:

1. Portadores de ataxia espinocerebelar sem confirmação molecular de SCA3/MJD.
2. Portadores de doenças e antecedentes que sabidamente interferem com a função autonômica: diabetes mellitus, arritmia cardíaca, miocardiopatias, doença pulmonar obstrutiva crônica, etilismo e simpatectomia prévia.
3. Usuários de medicamentos que sabidamente interferem com a função autonômica: beta e alfa bloqueadores, beta agonistas, antidepressivos tricíclicos, alfa-metildopa, anti-histamínicos, diuréticos e fludrocortisona.

#### *Seleção dos controles*

Foi constituído um grupo de 38 controles saudáveis com distribuição de idade e sexo semelhante aos pacientes com SCA3/MJD. Estes indivíduos foram recrutados entre os acompanhantes dos pacientes acompanhados nos ambulatórios de Neurogenética e de Doenças neuromusculares, funcionários e médicos do HC-UNICAMP.

Para este grupo, os critérios de inclusão foram:

- Idade maior que 18 anos
- Histórico familiar negativo para ataxias e/ou neuropatias hereditárias
- Ausência de sintomatologia neurológica
- Exame clínico-neurológico normal

Os critérios de exclusão foram os mesmos estabelecidos nos itens 2 e 3 referentes à seleção dos pacientes.

#### *Avaliação clínica*

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica, com anamnese dirigida e exame neurológico. A gravidade da ataxia e dos sintomas autonômicos foi quantificada com o emprego das versões adaptadas e validadas para o português das escalas Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA, 38) e Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Questionnaire (SCOPA – AUT, 39). Estas escalas encontram-se disponíveis para visualização no Anexo 2 (Protocolo de estudo).

O exame físico dirigido ao sistema nervoso autonômico incluiu avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca nas posições supina e ortostática (3 minutos após ortostase).

## *Estudo da variabilidade da frequência cardíaca*

### Procedimento:

Os exames foram realizados no período da manhã e os pacientes foram orientados a não fazer uso de álcool, cafeína, nicotina ou outras medicações com ação autonômica nas 12 horas precedentes. Todos os testes de função autonômica foram realizados em uma sala silenciosa, com temperatura ambiente de 23 a 26° C. A temperatura dos membros também foi controlada, e foi realizado aquecimento externo quando necessário. Os pacientes permaneceram relaxados e em posição supina por pelo menos 5 minutos antes do início dos testes.

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca foi feito a partir de uma derivação D2 do ECG convencional segundo os protocolos do pacote autonômico QP954BK do equipamento de eletroneuromiografia Nihon Kohden MEB9200J. Registramos complexos QRS sucessivos de modo a permitir a quantificação exata (em ms) do intervalo entre dois complexos consecutivos (intervalo RR). Antes de proceder à análise dos dados, os intervalos RR foram visualmente inspecionados quanto à presença de artefatos que pudessem afetar os resultados.

O intervalo RR foi estudado: 1. Durante o repouso por 5 minutos; 2. Em pé por 3 minutos; 3. Durante e após a manobra de Valsalva; e 4. Durante a respiração profunda.

Para a aquisição dos intervalos RR durante o repouso, foi solicitado aos pacientes que respirassem normalmente. O teste teve a duração de 5 minutos e foram obtidos ao menos 300 intervalos RR.

A manobra de Valsalva foi realizada com o paciente em posição supina, com a cabeça elevada em 30°. Foram solicitados a assoprar em um bocal conectado a um manômetro, com uma pressão de 40

mmHg por 15 segundos. Foi realizada monitorização eletrocardiográfica durante a manobra e 45 segundos após o esforço. A manobra foi realizada 3 vezes, sendo escolhido o maior índice de Valsalva para análise, pois este representa o melhor desempenho da função autonômica (29).

Para a obtenção dos intervalos RR durante a respiração profunda, os pacientes permaneceram em posição supina, com a cabeça elevada em 30°. Foram solicitados a respirar profundamente na frequência de 6 respirações por minuto.

### Análises referentes ao domínio tempo

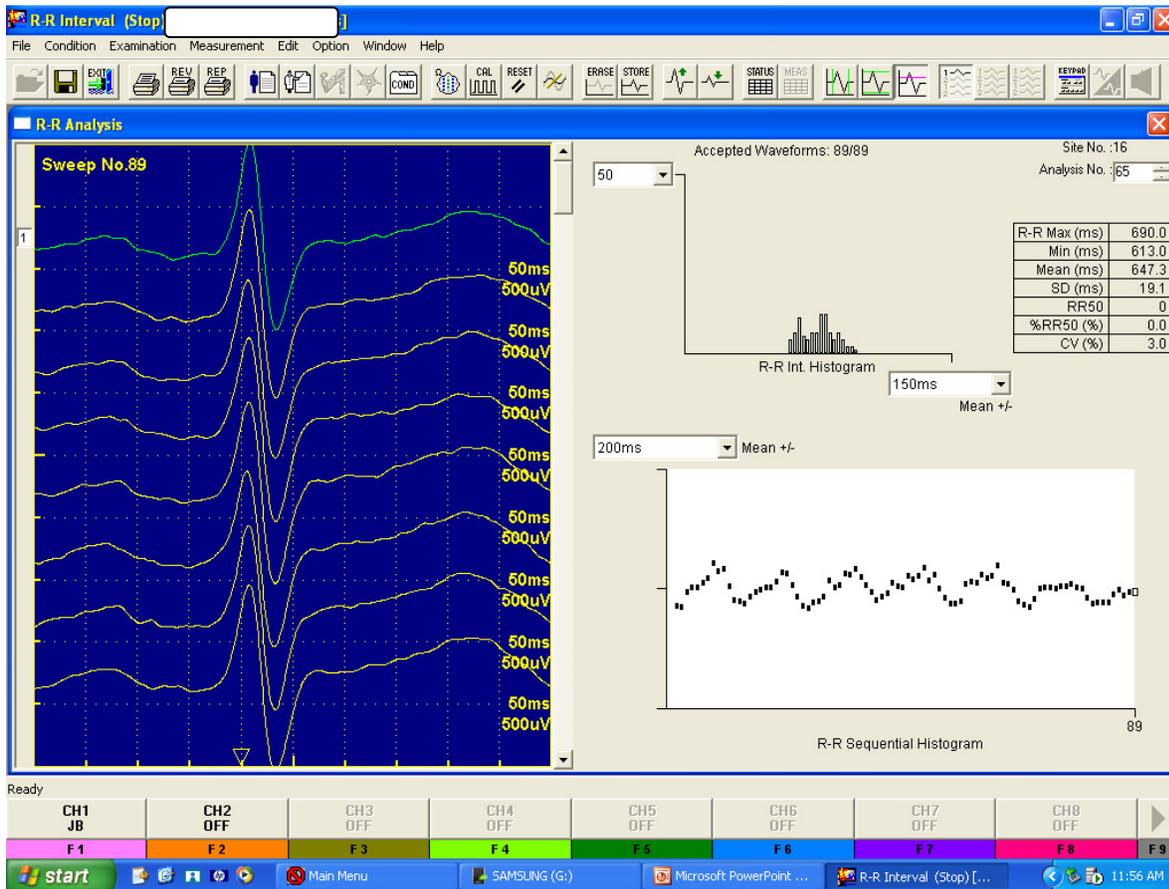
A partir dos dados eletrocardiográficos adquiridos durante o desafio ortostático, manobra de Valsalva e respiração profunda, foram calculados os parâmetros indicativos da variabilidade da frequência cardíaca estabelecidos por Ewing et al (16):

1. Razão 30:15 - calculada como o maior intervalo RR que ocorre ao redor do 30º batimento após o indivíduo ter ficado em pé dividido pelo menor intervalo RR ao redor do 15º batimento após ter ficado em pé.
2. Índice de Valsalva - calculado como a razão do maior intervalo RR logo após a manobra de Valsalva pelo menor intervalo RR durante a manobra.
3. Razão E:I - calculada através da soma dos seis maiores intervalos RR de cada ciclo respiratório, dividido pela soma dos seis menores intervalos RR.

Além desses, determinamos os seguintes parâmetros referentes à variabilidade da frequência cardíaca durante o repouso: média dos intervalos RR, desvio padrão (DP), RR50 (número de intervalos

RR consecutivos que diferem do intervalo RR adjacente por 50 ms ou mais) e CV (coeficiente de variação do intervalo RR, representado pela fórmula:  $CV = DP/média \text{ dos intervalos RR} \times 100$ ) (33,40).

Figura 1. Estudo do intervalo RR em repouso de indivíduo normal.

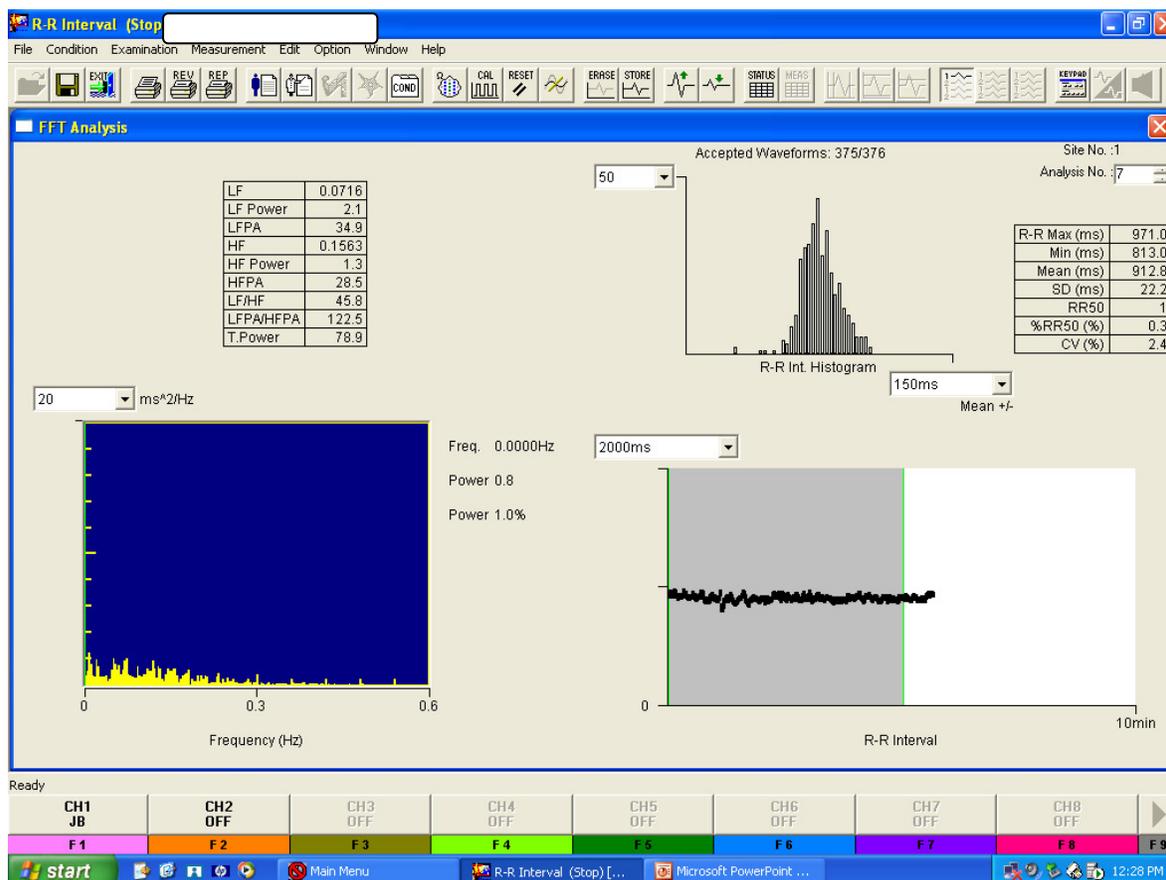


### Análises referentes ao domínio frequência (padrão espectral)

A análise espectral foi realizada a partir dos intervalos RR coletados ao longo de um período de 5 minutos em repouso, sendo utilizado o algoritmo da transformação rápida de Fourier (FFT) para converter os dados temporais (em ms) dos intervalos RR sucessivos em dados de frequência (em Hz) (22). Para fins de análise, determinamos o poder espectral da curva de cada um dos indivíduos nas faixas

de baixa (LF: 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (HF: 0,15-0,50 Hz). Além disso, calculamos também a razão entre o poder dos componentes LF e HF (razão LF/HF).

Figura 2. Análise espectral do intervalo RR em repouso de indivíduo normal.



### *Classificação dos pacientes quanto à presença ou ausência de disautonomia*

Analisamos o grupo dos pacientes portadores da SCA3/MJD e os classificamos em dois grupos: com e sem disautonomia cardiovascular. Esta classificação foi feita utilizando-se os critérios de Ewing modificados (16), descritos na tabela a seguir.

Tabela 2. Critérios de Ewing para definição de disautonomia cardiovascular.

	Normal	Limítrofe	Anormal
Razão E:I	$\geq 1,21$	1,20-1,06	$\leq 1,05$
Índice de Valsalva	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Razão 30:15	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
Resposta da PAS ao levantar-se	$\leq 10$	11-29	$\geq 30$

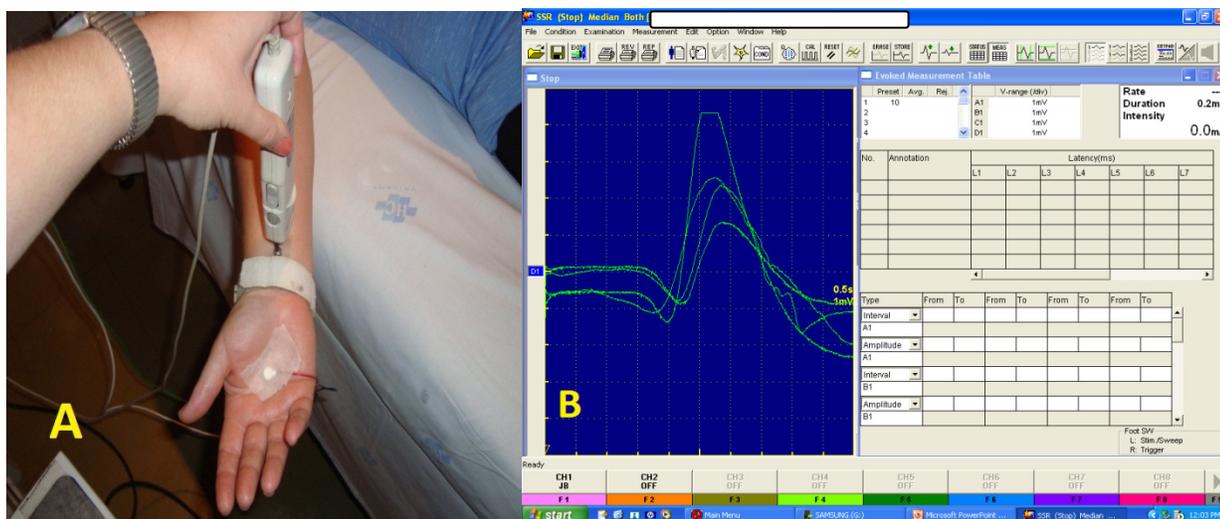
PAS: Pressão arterial sistólica.

Pacientes que apresentaram pelo menos 2 dos parâmetros acima anormais foram considerados portadores de disautonomia cardiovascular (16).

#### *Estudo da resposta simpática cutânea*

A resposta simpática cutânea foi obtida a partir da estimulação elétrica dos nervos medianos no punho (intensidade e duração da corrente de 15-30 mA e 0.2ms, respectivamente) com captação utilizando eletrodos de superfície colocados sobre o dorso e a palma de ambas as mãos. Foram realizados pelo menos 3 estímulos em cada mão para garantir a reprodutibilidade dos potenciais.

Figura 3. (A) Montagem dos eletrodos para captação da resposta simpática cutânea. (B) Traçado de um indivíduo com resposta normal.



### *Estudo dos nervos surais e reflexo H dos nervos tibiais*

Foi realizado o estudo dos nervos surais e do reflexo H (nervo tibial) dos pacientes e dos controles, utilizando-se o equipamento de eletroneuromiografia (41).

Para o estudo dos nervos surais, foi realizado um estímulo elétrico com cerca de 25mA de intensidade na região posterior e lateral da panturrilha. A captação do estímulo localiza-se na região posterior do maléolo lateral. A distância entre o estímulo e a captação é de cerca de 14 cm. Foi realizado o registro das amplitudes dos potenciais e das velocidades de condução nervosa.

Para o estudo do reflexo H do nervo tibial foram realizados estímulos elétricos na fossa poplíteia (região média do joelho posterior, sobre o pulso poplíteo), com baixa intensidade. A captação dos estímulos foi feita no músculo sóleo, na região posterior da panturrilha, duas polpas digitais distais ao local onde o sóleo encontra os dois ventres do gastrocnêmio.

### *Análise estatística*

Os dados clínicos, demográficos, genéticos e neurofisiológicos foram tabulados e expressos utilizando-se estatística descritiva, tabelas e gráficos. Utilizamos o teste de Mann-Whitney para comparar os dados clínicos e neurofisiológicos entre os pacientes e os controles saudáveis. O mesmo teste foi utilizado para comparar os pacientes portadores de SCA3/MJD com e sem disautonomia. As comparações de proporções entre grupos foram realizadas com o teste exato de Fisher. As análises de correlação entre o escore SCOPA-AUT e os parâmetros clínicos/genéticos foram feitas através de regressão linear de múltiplas variáveis. Em todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada no software SYSTAT 10.2.

## 4. RESULTADOS

### *Comparação entre pacientes e controles saudáveis*

#### 1. Análise demográfica e clínica

Os dados demográficos e clínicos dos casos e dos controles encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 3. Descrição dos casos e controles

	Grupo SCA3/MJD (n=40)	Grupo controle (n=38)	p-valor
Idade (média±DP, anos)	46,3 ± 12,5	49,1 ± 11,6	0,685
Duração (média±DP, anos)	8,9 ± 5,2	-	-
Sexo (H/M)	17/23	16/22	0,972
Expansão (CAG)	67 ± 5	-	-
Escore SARA (média±DP)	12,5 ± 6,7	0,3 ± 0,5	<0.001
Escore SCOPA-AUT (média±DP)	21,9 ± 11,9	11,0 ± 8,5	<0.001

Sara- Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

SCOPA-AUT: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic Questionnaire

Os pacientes apresentam subtipos clínicos variados, sendo que 20% deles pertencem ao subtipo clínico I, com distonia importante. Os demais pertencem aos subtipos clínicos II com ataxia cerebelar e espasticidade e III apresentando polineuropatia associada. Não há nenhum caso do tipo IV (parkinsonismo) ou V (paraparesia espástica). Três pacientes apresentam epilepsia, sendo que dois deles estão controlados das crises, e um apresenta síndrome das pernas inquietas.

As queixas mais frequentes dos pacientes segundo a escala SCOPA-AUT relacionam-se aos sintomas do controle urinário, postural, deglutição e sudomotor. No primeiro domínio, queixas

referentes à noctúria, à polaciúria e à retenção urinária foram as mais comuns (itens 12, 13 e 10 da SCOPA-AUT com escore médio de 1,82; 1,55 e 1,3 respectivamente). Em relação ao controle postural, os maiores escores foram obtidos nos itens 14 e 15 da escala referentes à sensação de “tontura” logo após ficar de pé e após ortostase prolongada (escores de 1,5 e 1,5 respectivamente). As alterações referentes à sudorese e à deglutição foram também frequentes (itens 17 e 1 da SCOPA-AUT com escores de 1,3 e 1,3 respectivamente).

A variação da pressão arterial sistólica em posição supina e ortostática (3 minutos após levantar-se) mostrou diferença significativa entre os dois grupos ( $p < 0,0001$ ). A média da diferença da pressão arterial sistólica dos casos foi de  $7,18 \pm 12,71$  mmHg e dos controles foi de  $-4,21 \pm 10,81$ . Dez pacientes e apenas 1 controle apresentaram queda ortostática de PAS  $\geq 20$  mmHg (Fisher  $p = 0,007$ ). Em relação à variação da pressão arterial diastólica em posição supina e ortostática, também encontramos diferença significativa entre os grupos SCA3/MJD e controles ( $2,89 \pm 9,90$  x  $-3,94 \pm 9,01$  respectivamente,  $p = 0,002$ ).

## 2. Análise dos intervalos RR: domínio tempo

### 2.1. Repouso

O intervalo RR médio em repouso foi diferente entre os grupos SCA3/MJD e controles ( $811,8 \pm 180,1\text{ms}$  x  $933,4 \pm 127,6\text{ms}$  respectivamente,  $p=0,001$  – Figura 4)

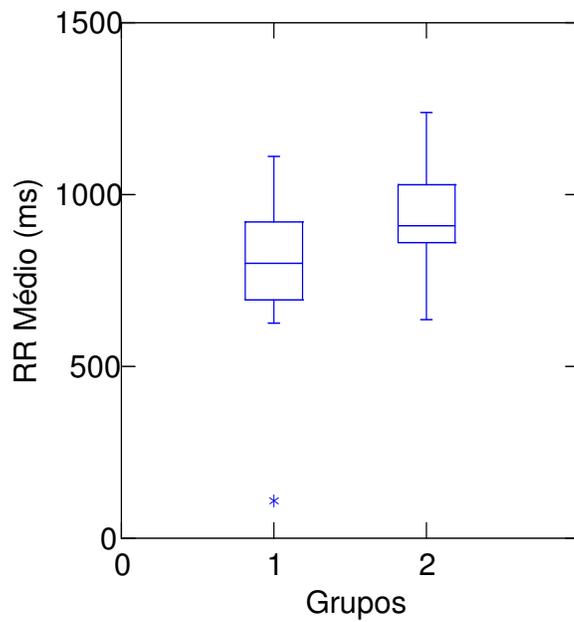


Figura 4. Intervalo RR médio em repouso nos grupos 1 - Pacientes vs 2 - Controles

A análise dos desvios padrões dos intervalos RR em repouso (DP) também mostrou diferença significativa entre os dois grupos ( $p=0,001$ ). O grupo SCA3/MJD apresentou menor variação ( $27,4 \pm 11,6$  ms) em relação aos controles ( $42,8 \pm 22,1$ ms), vide Figura 5.

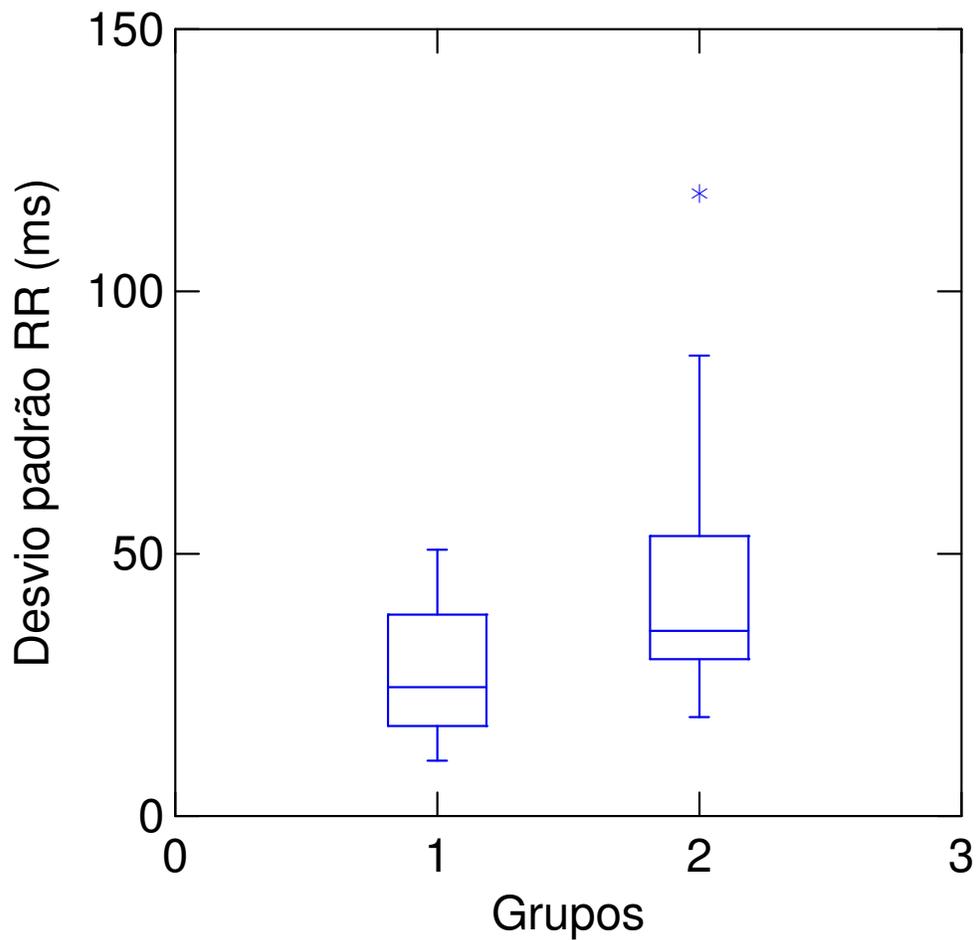


Figura 5. Desvio padrão dos intervalos RR (repouso) nos grupos: 1- Pacientes e 2 - Controles

O valor médio de RR50 também foi significativamente menor entre os pacientes com SCA3/MJD ( $13,7 \pm 31,0$  x  $50,5 \pm 66,1$ ,  $p < 0,001$ ) - Figura 6.

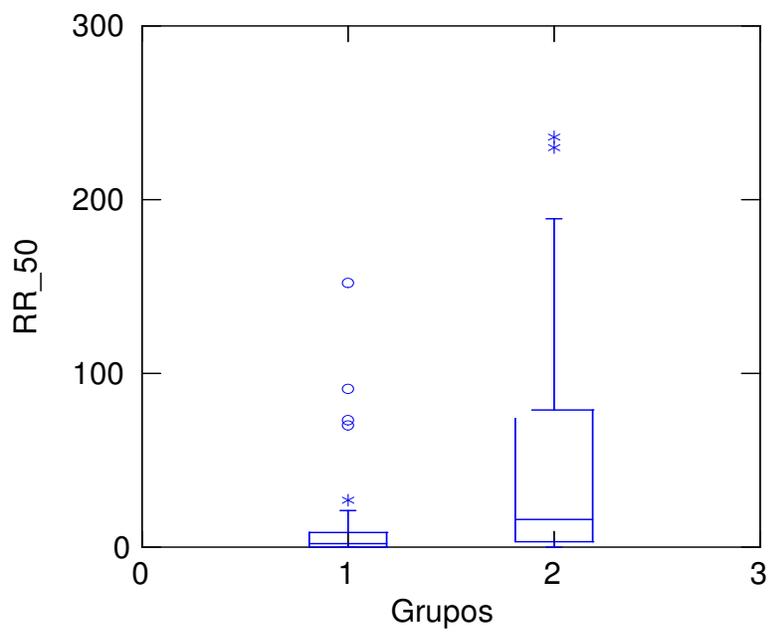


Figura 6. RR50 (repouso) nos grupos: 1 – Pacientes e 2 – Controles

O CV médio dos intervalos RR obtidos durante o repouso também foi significativamente menor entre os pacientes com SCA3/MJD ( $3,2 \pm 1,1$  x  $4,4 \pm 2,0$ ,  $p=0,003$ ), vide figura 7.

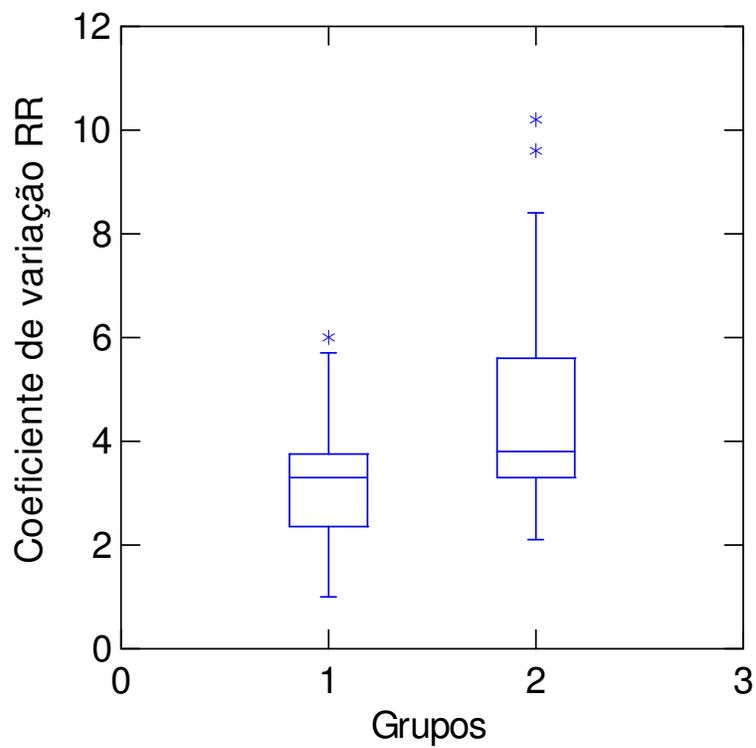


Figura 7. Coeficiente de variação dos intervalos RR (repouso) nos grupos: 1 – Pacientes e 2 – Controles

## 2.2. Desafio ortostático

A análise da razão 30:15 mostrou diferença significativa entre os dois grupos ( $p=0,038$ ). A média desta razão entre os casos foi de  $1,10 \pm 0,08$  enquanto que a média dos controles foi de  $1,15 \pm 0,10$  (Figura 8).

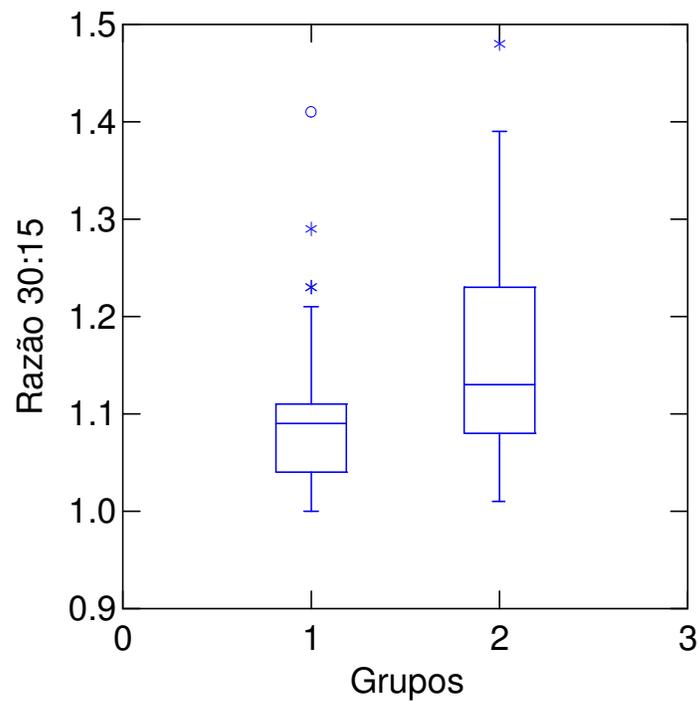


Figura 8. Razão 30:15 nos grupos: 1 – Pacientes e 2 – Controles

### **2.3. Manobra de Valsalva**

O índice de Valsalva não mostrou diferença significativa entre os grupos SCA3/MJD e controles ( $1,36 \pm 0,18$  x  $1,44 \pm 0,26$  respectivamente, com  $p=0,373$ ).

### **2.4. Respiração profunda**

A razão E:i apresentou valores semelhantes entre os dois grupos (SCA3:  $1,17 \pm 0,11$  x controles:  $1,22 \pm 0,12$ ,  $p=0,08$ ).

### 3. Análise dos intervalos RR: domínio frequência

O poder de baixa frequência (LF) obtido durante 5 minutos de repouso foi significativamente menor entre os pacientes com SCA3/MJD ( $23,6 \pm 12,2$  x  $43,3 \pm 20,8$ ,  $p < 0,001$ ) - Figura 9

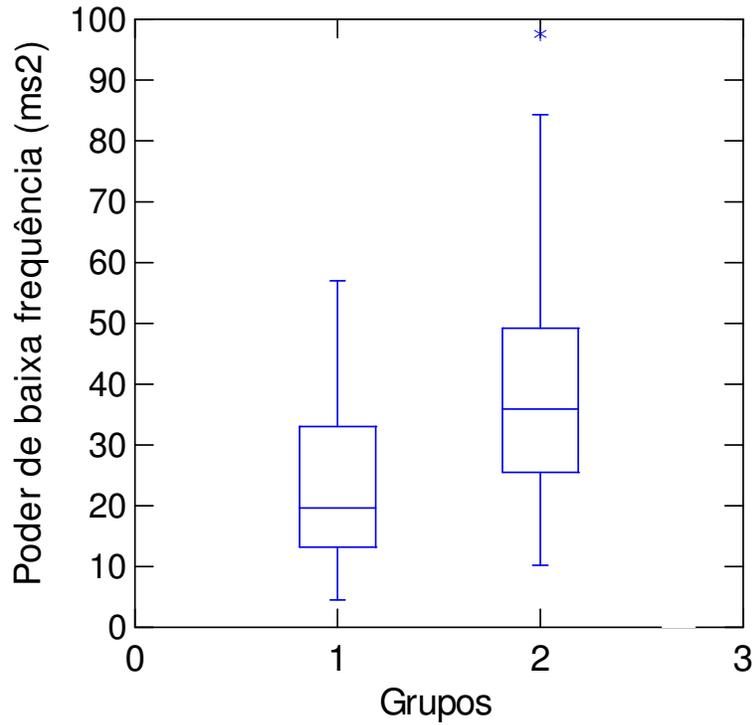


Figura 9. Poder de baixa frequência nos grupos: 1 – Pacientes e 2 – Controles.

Em relação à análise do poder de alta frequência (HF), também identificamos diferença significativa entre os dois grupos (SCA3/MJD:  $28,8 \pm 21,6$  x  $54,4 \pm 34,4$   $p < 0,0001$ ). Figura 10.

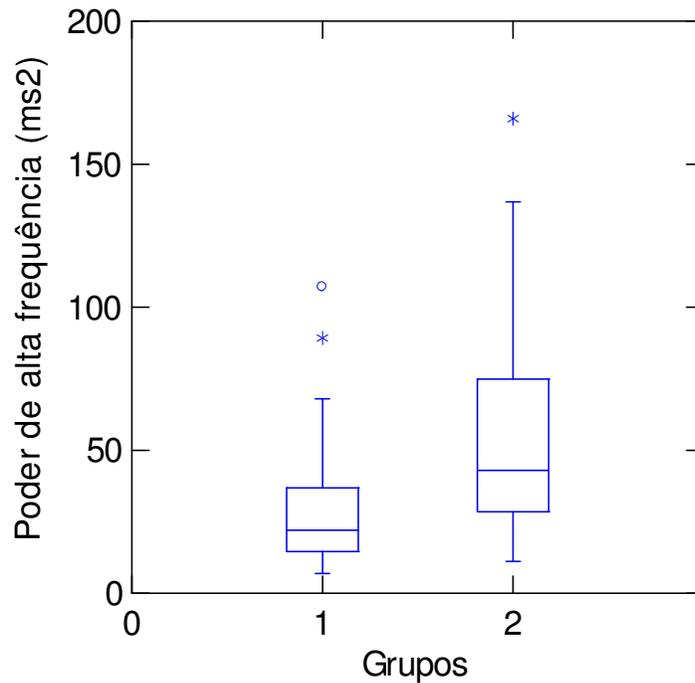


Figura 10. Poder de alta frequência nos grupos: 1- Pacientes e 2 – Controles

A razão entre o poder de baixa e alta frequência foi comparada entre os dois grupos, mas não observamos diferença significativa ( $p=0,27$ ).

#### 4. Estudo dos nervos surais e reflexo H

O estudo de condução do nervo sural esquerdo revelou alterações tanto da amplitude média quanto da velocidade de condução entre os pacientes, conforme demonstrado na tabela seguinte. Da mesma forma, observamos abolição do reflexo H do nervo tibial posterior em quase metade dos pacientes com SCA3/MJD.

Tabela 4. Descrição da amplitude do potencial e da velocidade de condução do nervo sural esquerdo e abolição do reflexo H nos grupos SCA3/MJD e controles.

	Grupo SCA3 (n=40)	Grupo controle (n=38)	p-valor
Amplitude do potencial (média±DP, microV)	9,6 ± 8,5	16,0 ± 7,4	<0,001
Velocidade de condução (média±DP, m/s)	34,9 ± 21,2	49,5±4,6	<0,001
Abolição do reflexo H (%)	46%	3%	<0,001

#### 5. Resposta simpática cutânea

A resposta simpática cutânea estava ausente em 18/40 pacientes e em apenas 5/38 controles (p=0,002).

## *Comparação entre pacientes com e sem disautonomia*

### **6. Cardiovascular (Intervalo RR)**

De acordo com os critérios de Ewing modificados, encontramos 12 pacientes com disautonomia cardiovascular definida (30%). Em seguida, realizamos análises de comparação entre estes pacientes e aqueles sem disautonomia em relação às variáveis: idade dos pacientes no início da doença, escore SCOPA-AUT, escore SARA, tempo de duração da doença, idade dos pacientes, tamanho da expansão do CAG, velocidade de condução e amplitude do potencial do nervo sural esquerdo. No entanto, não obtivemos nenhuma diferença significativa nestas análises. Os valores de p podem ser visualizados na tabela abaixo.

Tabela 5. Comparação entre os pacientes com e sem disautonomia cardiovascular em relação a variáveis clínicas, genéticas e eletrofisiológicas.

Variável	p-valor
Idade de início da doença	0,975
Escore SCOPA-AUT	0,636
Escore SARA	0,383
Tempo de duração da doença	0,742
Idade dos pacientes	0,575
Tamanho da expansão do CAG	0,202
Velocidade de condução do nervo sural	0,568
Amplitude do potencial do nervo sural	0,721

p-valor: Mann-Whitney

Analisando os 12 pacientes com disautonomia cardiovascular, observamos a distribuição deles em dois tipos clínicos bem definidos: tipo I (manifestações piramidais e extrapiramidais) e tipo III (pacientes com ataxia cerebelar e polineuropatia periférica concomitante). Encontramos 5 pacientes pertencentes ao subtipo I, 2 ao subtipo II e 5 pacientes do subtipo III.

## **7. Sudomotora (Resposta simpática cutânea)**

Utilizando-se o reflexo cutâneo simpático como instrumento para definição de disfunção simpática sudomotora, obtivemos 45% dos pacientes portadores de disautonomia. Realizamos então análises para avaliar se havia diferença entre os pacientes com e sem disautonomia sudomotora em relação aos seguintes parâmetros: idade dos pacientes no início da doença, escore SCOPA-AUT, escore SARA, idade dos pacientes, tamanho da expansão do CAG, velocidade de condução e amplitude do potencial do nervo sural esquerdo. Dentre estas análises, observamos diferença significativa entre os grupos apenas relacionada à velocidade de condução do nervo sural ( $29,0 \pm 22,7$  x  $42,2 \pm 16,5$ ,  $p = 0,031$ ). Abaixo segue a tabela com os valores de p obtidos em cada análise.

Tabela 6. Comparação entre os pacientes com e sem alteração sudomotora em relação a variáveis clínicas, genéticas e eletrofisiológicas.

	p-valor
Idade dos pacientes no início da doença	0,481
Escore SCOPA-AUT	0,624
Escore SARA	0,153
Idade dos pacientes	0,258
Tamanho da expansão do CAG	0,302
Velocidade de condução do nervo sural	<b>0,031</b>
Amplitude do potencial do nervo sural	0,472

p-valor: Mann-Whitney

### ***Correlação entre parâmetros autonômicos e outras variáveis clínico-demográficas***

Foram realizadas análises de correlação entre a intensidade dos sintomas disautonômicos, representada pelo escore SCOPA-AUT e as seguintes variáveis: tamanho da expansão do CAG, idade dos pacientes, escore SARA e idade dos pacientes no início da doença. Esta análise não mostrou relação entre o escore SCOPA-AUT e as variáveis descritas acima. Os valores de p encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 7. Correlação entre o escore SCOPA-AUT e outras variáveis clínico - demográficas.

	p-valor
Idade dos pacientes no início da doença	0,143
Escore SARA	0,132
Idade dos pacientes	0,237
Tamanho da expansão do CAG	0,873

## 5. DISCUSSÃO

### 1. **Investigação clínica**

Os pacientes com SCA3/MJD apresentaram queixas frequentes e intensas relacionadas ao sistema nervoso autônomo. Estas queixas fazem parte do cotidiano destes pacientes, sendo, portanto importante investigá-las ativamente, pois muitas vezes as subestimamos diante do quadro motor exuberante da doença. Os sintomas disautonômicas mais comuns estão relacionados principalmente ao controle urinário, sudomotor, às queixas posturais e os relacionados à disfagia. Estes achados são compatíveis com diversos estudos (18, 19, 20, 22, 33), com exceção da alteração da deglutição, que havia recebido pouca ênfase previamente. No entanto, devemos salientar que a própria ataxia pode contribuir para algumas destas manifestações, como por exemplo a deglutição e as queixas posturais.

Comparamos os escores médios relativos do SCOPA-AUT dos pacientes com SCA3/MJD em relação aos pacientes portadores da doença de Parkinson nos principais domínios: o controle urinário, gastrointestinal, termorregulador e cardiovascular. Observamos notável semelhança nas frequências destes sintomas entre as duas doenças. Partimos então para a mesma comparação com a doença de Huntington e também encontramos semelhança, o que nos mostra a importância e a gravidade destes sintomas na SCA3/MJD (17, 42). Pacientes com atrofia de múltiplos sistemas também apresentaram valores de SCOPA-AUT muito próximos à SCA3/MJD (43). Este é um resultado relevante se levarmos em consideração que a atrofia de múltiplos sistemas é reconhecidamente caracterizada por grave disautonomia.

Tabela 8. Comparação dos escores médios relativos dos principais domínios do SCOPA-AUT dos pacientes com SCA3/MJD em relação a pacientes com doença de Parkinson, doença de Huntington (DH) (17, 42).

	SCA3 (%)	Doença de Parkinson (%)	DH (%)
Gastrointestinal	27,8	23,6	33,4
Urinário	38,4	37,4	46,3
Termorregulador	31,3	24,3	40
Cardiovascular	35,7	12,9	18

Estes dados são também importantes porque a alta prevalência de queixas posturais (65% dos pacientes referiu tontura logo após ficar em pé e 72,5% deles apresentaram queixa de tontura após ortostase prolongada), somada à hipotensão ortostática (encontrada em 25% dos pacientes) e à ataxia são fatores predisponentes a quedas, o que implica em maior morbidade nestes pacientes (44). Portanto, observamos a necessidade de orientarmos os pacientes quanto a medidas de prevenção de quedas, além de medidas que previnam a hipotensão ortostática, como aumento da ingestão de líquidos e uso de meias compressivas. Além disso, muitos pacientes portadores de SCA3/MJD fazem uso crônico de medicações que podem agravar esta situação, como os antidepressivos tricíclicos e anticolinérgicos.

## **2. Investigação da variabilidade da frequência cardíaca.**

Observamos neste estudo diferença significativa na média dos intervalos RR em repouso dos pacientes em relação aos controles, sendo que estas médias foram menores nos pacientes, ou seja, eles

apresentam taquicardia relativa ao repouso. Este achado é compatível com a literatura (33, 45), e também foi encontrado em pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Nestes pacientes, inclusive, a taquicardia em repouso e a presença de uma frequência cardíaca fixa (arresponsiva ao exercício moderado, ao estresse ou ao sono) são achados caracteristicamente tardios e estão relacionados à disfunção vagal. A NAC por sua vez está associada a um aumento na mortalidade, além de isquemia miocárdica silenciosa e pode até prever a ocorrência de acidente vascular encefálico, estando, portanto, relacionada a um pior prognóstico nos pacientes diabéticos (16). Desta forma, observamos a importância de estudarmos a disfunção autonômica nos pacientes com SCA3/MJD, pois ela pode trazer implicações prognósticas relevantes. Há necessidade de um estudo prospectivo para melhor avaliação destas graves implicações nos pacientes com SCA3/MJD com disautonomia.

Encontramos ainda diferença significativa entre os pacientes com SCA3/MJD e controles em outros parâmetros realizados durante o repouso, como o DP, RR50 e CV. Estes parâmetros de estudo do intervalo RR mostraram-se menores nos pacientes em relação aos controles. O DP é uma medida geral de variabilidade. Acredita-se que a diminuição desta variabilidade seja decorrente da perda da modulação parassimpática, enquanto o aumento da variabilidade ocorre devido a modulação parassimpática vagal no nó sinusal e é considerada saudável, estando relacionada a mecanismos de adaptação aos fatores de estresse (33). O RR50 é considerado uma medida de variabilidade de curto prazo e o CV também avalia a variabilidade do intervalo RR durante o repouso. Estes dois parâmetros também se relacionam a disfunção do controle parassimpático e este achado é compatível com dados da literatura (40). Koyama e col. encontraram valores reduzidos de CV nos pacientes com SCA3/MJD, porém não houve diferença significativa em relação aos controles, o que não ocorreu em nosso estudo, porém utilizamos uma série maior (40 x 13 pacientes) (40).

O estudo do intervalo RR no desafio ortostático, usado para o cálculo da razão 30:15, mostrou diferença significativa entre os pacientes com SCA3/MJD em relação aos controles. Este dado é compatível com a literatura (45) e também está relacionado à disfunção autonômica parassimpática nestes pacientes. Já o estudo do intervalo RR durante a manobra de Valsalva e durante a respiração profunda não mostrou diferença significativa nos pacientes com SCA3/MJD em relação aos controles. Este resultado diverge parcialmente do trabalho de Yeh e cols.(20) visto que os valores médios do índice de Valsalva e a razão E:I foram bastante semelhantes nos pacientes com SCA3/MJD nos dois estudos. Houve, entretanto, clara diferença entre os controles recrutados nos 2 estudos, o que explica a diferença final na comparação dos grupos. Isto pode estar relacionado à estratégia de seleção dos controles em ambos os estudos. Fatores de ordem técnica também podem ter contribuído para este resultado. Nesse sentido, Netravathi e cols. comentaram sobre a dificuldade para realizar os testes de forma satisfatória em alguns pacientes portadores de ataxias cerebelares devido primeiramente às limitações motoras inerentes à doença (45). Assim, acreditamos que a incapacidade motora e a incoordenação de alguns pacientes tenha contribuído para este achado negativo, já que é necessário esforço físico para a manobra de Valsalva e coordenação para a adequada realização da respiração profunda.

### **3. Análise espectral**

A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca reflete a amplitude das flutuações da frequência cardíaca em diferentes frequências oscilatórias, ou seja, reflete a variação da frequência cardíaca.

No nosso estudo, a análise espectral mostrou diferença significativa entre os pacientes com SCA3/MJD em relação aos controles no poder de baixa frequência (LF) e no poder de alta frequência

(HF), sendo que tanto LF quanto HF encontram-se menores nos pacientes em relação aos controles. Já a relação LF/HF não mostrou diferença significativa. A banda de alta frequência está relacionada ao controle vagal (parassimpático), enquanto a banda de baixa frequência representa tanto a modulação simpática quanto a parassimpática, que se encontra também reduzida nos pacientes com SCA3/MJD analisados. Estes dados são compatíveis com a literatura (22).

Obtivemos ainda diferença significativa entre os pacientes com SCA3/MJD e os controles na análise da amplitude e da velocidade de condução do nervo sural e também quanto à abolição do reflexo H (nervo tibial), o que está relacionado à prevalência de polineuropatia periférica nos pacientes. Veremos adiante a relação deste achado com a presença de disautonomia nos pacientes.

#### **4. A resposta simpática cutânea**

A resposta simpática cutânea (RSC) mostrou-se ausente em 45% dos pacientes, proporção muito maior que nos controles (13%). A literatura mostra ausência da RSC nos pacientes com SCA3/MJD entre 36 e 73% dos casos (18, 19, 20). Como a RSC é um instrumento validado para avaliar a integridade da função sudomotora, observamos então presença de disfunção simpática nestes pacientes.

#### **5. Comparações entre os pacientes com e sem disautonomia cardiovascular**

Através dos critérios de Ewing modificados, obtivemos 30% dos pacientes com disautonomia cardiovascular e comparamos estes pacientes em relação aos não portadores de disautonomia em relação à idade de início da doença, escore SCOPA-AUT, escore SARA, tempo de duração da doença, idade dos pacientes, tamanho da expansão do CAG, amplitude do potencial e velocidade de condução do nervo

sural, porém não obtivemos diferença significativa nestas comparações. A ausência de correlação entre a presença de disfunção autonômica e a idade de início da doença, tempo de duração, idade dos pacientes e tamanho da expansão do CAG foi descrita em outros 6 estudos (20, 21, 45, 46, 47, 48), enquanto a ausência de correlação entre a gravidade dos sintomas disautonômicos e a gravidade da ataxia foi relatado por outros autores (19, 45).

#### **6. Comparações entre os pacientes com e sem disautonomia sudomotora.**

Utilizamos então a RSC como instrumento para definição da presença de disfunção simpática sudomotora, e efetuamos a comparação dos pacientes com disautonomia (RSC ausente) e aqueles sem disautonomia (presença da RSC) em relação aos fatores: idade de início da doença, escore SCOPA-AUT, escore SARA, idade dos pacientes, tamanho da expansão do CAG, velocidade de condução e amplitude do potencial do nervo sural esquerdo. Encontramos apenas diferença significativa em relação à presença de disautonomia e a redução da velocidade de condução do nervo sural, o que indica que os pacientes com polineuropatia podem estar predispostos à disfunção autonômica. Dados semelhantes foram descritos por França e cols. (19). A polineuropatia na SCA3/MJD é uma axonopatia distal com certa desmielinização. Estudos de biópsia do nervo sural destes pacientes mostraram relativa redução na densidade de fibras grossas mielinizadas e também não mielinizadas, o que pode sugerir comprometimento das fibras autonômicas pós-ganglionares distais (27, 28).

## **7. Comparações clínicas e genéticas**

Uma nova contribuição que surgiu deste estudo foi a análise de correlação entre a intensidade dos sintomas disautonômicos, representada pelo escore SCOPA-AUT, e variáveis genéticas e clínicas, sendo elas: tamanho da expansão do CAG, idade dos pacientes, escore SARA e idade dos pacientes no início da doença. Isto foi possível em função do número de pacientes recrutados, consideravelmente maior que nos levantamentos prévios. Esta análise, porém, não mostrou relação entre o escore SCOPA-AUT e as variáveis acima, o que nos mostra que a presença de sintomas disautonômicos tem origem complexa, não estando relacionada isoladamente a fatores genéticos e à duração da doença.

## **8. Observações pertinentes**

Observamos ainda que os pacientes com SCA3/MJD portadores de disautonomia cardiovascular distribuem-se em dois tipos clínicos principais (tipo I e III). Esta distribuição nos faz levantar uma hipótese: a disautonomia poderia ter duas origens, em pacientes clinicamente distintos? Relacionada às manifestações piramidais e extrapiramidais nos pacientes do subtipo 1 (ou seja, origem central) ou periféricas, nos subtipos 3? Estudos neuropatológicos realizados com cérebros de pacientes com SCA3/MJD mostraram degeneração na substância negra, núcleo denteado cerebelar, núcleos de nervos cranianos, corno anterior da medula, colunas de Clarke, globo pálido e núcleos subtalâmicos. Acredita-se que o córtex cerebral também esteja comprometido, em menor grau. Ao estudarmos todos os pacientes em conjunto, poderia haver uma “diluição” dos achados neurofisiológicos? Acreditamos serem necessários estudos mais abrangentes, com avaliação específica dentro dos subtipos clínicos, para uma conclusão definitiva.

Este estudo nos mostrou que a disfunção autonômica na SCA3/MJD envolve tanto o componente simpático quanto o parassimpático, não sendo, no entanto possível definir qual sistema está mais comprometido na doença.

Procuramos utilizar uma abordagem abrangente, de modo a investigar alguns aspectos não esclarecidos acerca da disautonomia na SCA3/MJD. Utilizamos uma série ampla de pacientes com SCA3/MJD em comparação com a literatura (18-22) e também realizamos uma avaliação clínica e eletrofisiológica detalhada, utilizando diversos instrumentos disponíveis e validados.

## 6. CONCLUSÃO

1. Determinamos a frequência de 30% de disautonomia cardiovascular e 45% de disautonomia simpática sudomotora nos pacientes com SCA3/MJD. Encontramos ainda a presença de sintomatologia disautônômica intensa nestes pacientes.
2. Os pacientes com SCA3/MJD apresentam evidências de disfunção tanto simpática quanto parassimpática.
3. Não existe correlação entre as manifestações autonômicas e parâmetros genéticos (tamanho da expansão CAG).
4. Não existe correlação entre as manifestações autonômicas e parâmetros clínicos (gravidade da ataxia, idade de início, duração da doença e sexo).
5. Observamos associação entre disfunção autonômica simpática sudomotora e o envolvimento do sistema nervoso periférico.

## **7. REFERÊNCIAS**

1. Lopes-Cendes I, Teive HG, Calcagnotto ME, et al. Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA1, SCA2, MJD/SCA3 and DRPLA) in a large group of Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55: 519-29.
2. Silveira I, Miranda C, Guimarães L, et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)<sub>n</sub> allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol* 2002; 59: 623-9.
3. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291-304.
4. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-228.
5. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG)<sub>n</sub>. *Arch Neurol* 2001; 58: 899-904.
6. Coutinho P. História da doença de Machado-Joseph. In: Coutinho P, ed. *Doença de Machado-Joseph: estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa*. Porto, Bial editora; 1994: 25-41.
7. C França M Jr, D'abreu A, Nucci A, Cendes F, Lopes-Cendes I. Prospective study of peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. *Muscle Nerve* 2009;40:1012-8.
8. Takiyama Y, Sakoe K, Nakano I, Nishizawa M. Machado-Joseph disease: cerebellar ataxia and autonomic dysfunction in a patient with the shortest known expanded allele (56 CAG repeat units) of the MJD1 gene. *Neurology* 1997;49:604-6.

9. Sakai T, Kawakami H: Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology* 1996; 46:846-847.
10. D'Abreu A, França M Jr, Conz L, Friedman J H, Nucci A M, Cendes F, Lopes-Cendes I. Sleep symptoms and their clinical correlates in Machado-Joseph disease. *Acta Neural Scand* 2009; 119: 277-280.
11. França M Jr, D'Abreu A, Friedman J H, Nucci A M, Lopes-Cendes I. Chronic pain in Machado-Joseph disease. A frequent and disabling symptom. *Arch Neurol* 2007;64:1767-1770
12. Kawai Y, Takeda A, Abe Y, Washimi Y, Tanaka F, Sobue G. Cognitive impairments in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2004;61:1757-1760.
13. Braga-Neto P, Felicio AC, Hoexter MQ, Pedroso JL, Dutra LA, Alessi H, Minett T, Santos-Galduroz RF, da Rocha AJ, Garcia LA, Bertolucci PH, Bressan RA, Barsottini OG. Cognitive and olfactory deficits in Machado-Joseph disease: A dopamine transporter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 May 8. [Epub ahead of print]
14. Shields RW Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol.* Jan 1993;10(1):2-13.
15. Vinik A. I, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2011; 115:387-397.
16. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.
17. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333-41.

18. Yamanaka Y, Asahina M, Akaogi Y, Fujinuma Y, Katagiri A, Kanai K, Kuwabara S. Cutaneous sympathetic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Cerebellum* DOI 10.1007/s12311-012-0381-7.
19. França Jr MC, D'Abreu A, Nucci A, Lopes-Cendes I. Clinical correlates of autonomic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Acta Neurol Scand* 2010;121:422-425.
20. Yeh TH, Lu CS, Chou YH, Chong CC, Wu T, Han NH, Chen RS. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2005;62:630-636.
21. Kazuta T, Hayashi M, Shimizu T, Iwasaki A, Nakamura S, Hirai S. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease assessed by iodine-123-labeled metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Clin Auton Res* 2000;10:111-115.
22. Asahina M, Katagiri A, Yamanaka Y, Akaogi Y, Fukushima T, Kanai K, Kuwabara S. Spectral analysis of heart rate variability in patients with Machado-Joseph disease. *Auton Neurosci* 2010;154:99-101.
23. Gu W, Ma H, Wang K, Jin M, Zhou Y, Liu X, Wang G, Shen Y. The shortest expanded allele of the MJD1 gene in a Chinese MJD kindred with autonomic dysfunction. *Eur Neurol* 2004;52:107-11.
24. Yamada M, Hayashi S, Tsuji S, Takahashi H. Involvement of the cerebral cortex and autonomic ganglia in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol* 2001; 101:140-4.
25. Riess O, Rüb U, Pastore A, Bauer P, Schöls L. SCA3: Neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum* 2008;7:125-137.
26. Sakajiri K, Makifuchi T, Fukuhara N, et al. Quantitative study of intermediolateral column cell counts in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1996;144:156-159.

27. Lin K P, Soong, B W. Peripheral Neuropathy of Machado-Joseph Disease in Taiwan: a morphometric and genetic study. *Eur Neurol* 2002;48:210-217
28. Coutinho P, Guimarães A, Pires MM, Scaravilli F. The peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol.* 1986;71(1-2):119-24.
29. Ravits JM. AAEM Minimonograph #48: Autonomic nervous System testing. *Muscle Nerve* 1997;20:919-937.
30. Schlereth T, Brosda N, Birklein F. Spreading of sudomotor axon reflexes in human skin. *Neurology* 2005; 64:1417-1421.
31. Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of 123I-mIBG imaging. *Semin Nucl Med* 2011;41:374-87.
32. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Jun 22. doi: 10.1002/dmrr.1239. [Epub ahead of print].
33. Pradhan C, Yashavantha BS, Pal PK, Sathyaprabha TN. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand* 2008;117:337-42.
34. Weimer L. H. Autonomic testing. Common techniques and clinical applications. *The Neurologist* 2010; 16:215-221.
35. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
36. Julio MB, Gilberto SC, Andres MG, Mario EB, Luis VP. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta Neurol Scand* 2010;122:329-35.

37. Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci.* 1995;129:81–89.
38. Braga-Neto P, Godeiro-Junior C, Dutra LA, Pedroso JL, Barsottini OG. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:228-30.
39. Carod-Artal FJ, Ribeiro LS, Kummer W, Martinez-Martin P. Psychometric properties of the SCOPA-AUT Brazilian Portuguese Version. *Mov Disord* 2010;25:205-212.
40. Koyama Y, Asahina M, Honma K, Arai K, Hattori T. Altered heart rate control in response to postural change in patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Cerebellum* 2009;8:130-6.
41. Preston DC, Shapiro B. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations.* 2<sup>nd</sup> edition. Elsevier, 2005.
42. Aziz N A, Anguelova G V, Marinus J, van Djik J G, Roos R A C. Autonomic symptoms in patients and pre-manifest mutation carriers of Huntington’s disease. *Eur J Neurol* 2010;17:1068-1074.
43. Damon-Perrière N, Foubert-Samier A, De Cock VC, Gerdelat-Mas A, Debs R, Pavy-Le Traon A, Senard JM, Rascol O, Tison F, Meissner WG. Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: Relation to UMSARS scores and progression over time. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:612-5.
44. Fonteyn EM, Schmitz-Hübsch T, Verstappen CC, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, Bunn L, Charles P, Dürr A, Filla A, Giunti P, Globas C, Klockgether T, Melegh B, Pandolfo M, De Rosa A, Schöls L, Timmann D, Munneke M, Kremer BP, van de Warrenburg BP. Falls in spinocerebellar ataxias: Results of the EuroSCA Fall Study. *Cerebellum* 2010;9:232-9.

45. Netravathi M, Sathyaprabha TN, Jayalaxmi K, Datta P, Nirmala M, Pal PK. A comparative study of cardiac dysautonomia in autosomal dominant spinocerebellar ataxias and idiopathic sporadic ataxias. *Acta Neurol Scand* 2009;12:204-9.
46. Schols L, Amoiridis G, Eppelen JT, Langkafel M, Przuntek H, Riess O. Relations between genotype and phenotype in German patients with the Machado-Joseph disease mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:466- 470
47. Watanabe M, Abe K, Aoki M. et al. Analysis of CAG trinucleotide expansion associated with Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1996;136:101- 107
48. Soong B, Cheng CH, Liu RS, Shan DE. Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and metabolic characterization in Chinese kindreds. *Ann Neurol* 1997;41:446- 452

## **ANEXOS**

### **1. Formulário de consentimento**

#### FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto pesquisa: Alterações autonômicas na doença de Machado-Joseph

Investigador principal: Drs. Karen A. G. Takazaki, Marcondes C. França Jr e AnamarliNucci

#### OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes e famílias de indivíduos com doença de Machado-Joseph. O objetivo geral do estudo é o de avaliar o sistema nervoso autônomo dos pacientes com doença de Machado-Joseph. Esses estudos poderão levar a identificação de distúrbios do sistema nervoso autônomo na doença da qual sou portador. Além de levantar dados que possibilitarão um conhecimento mais aprofundado da doença de Machado-Joseph. Tanto os testes de avaliação autonômica realizados quanto as informações médicas a meu respeito, bem como a respeito de minha família que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com doença de Machado-Joseph. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre doença de Machado-Joseph. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

#### PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para confirmar meu estado clínico. Realizarei exames de avaliação da função do sistema nervoso autônomo. Hospitalização não será necessária. Os procedimentos mencionados acima fazem parte dos cuidados médicos de rotina para um paciente com doença de Machado-Joseph. Os procedimentos mencionados acima serão realizados dentro do primeiro ano após o meu consentimento em participar no estudo.

#### RISCO E DESCONFORTO:

Será realizado exame de eletrocardiograma prolongado (5 minutos) e estudo da resposta simpática cutânea. Os riscos envolvidos neste procedimento são mínimos, podendo ocorrer desconforto pelo estímulo elétrico aplicado no segundo procedimento.

#### VANTAGENS:

Eu entendo que poderei obter vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento poderão ser modificados.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados dos testes de avaliação autonômica decorrentes desse projeto de pesquisa, farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica.

Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra. Karen A. GirotoTakazaki, tel 19-3521-7754, ou Dr Marcondes C. França Jr, tel 19-3521-7754, estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações devo entrar em contato com a secretaria da comissão de ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel.19 3521-8938.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP. Eu reconheço também que a Dra.Karen A. GirotoTakazaki ou Dr Marcondes Cavalcante França Jr podem interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgarem apropriado.

Eu confirmo que o(a) Dr(a).\_\_\_\_\_ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
data

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a \_\_\_\_\_  
o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir  
do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse  
formulário de consentimento ao participante ou responsável.

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador ou associado

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador ou associado

\_\_\_\_\_  
data

## 2. Protocolo de estudo

# PROTOCOLO-AVALIAÇÃO AUTONÔMICA

### 1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: ( )F ( )M Idade: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_ TEL: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Kg

Altura: \_\_\_\_\_ m Escolaridade: \_\_\_\_\_

Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Medicações em uso: \_\_\_\_\_

### 2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

A) Diagnóstico confirmado:

( ) Teste molecular SCA3/MJD

B) Idade maior que 18 anos.

### 3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

A) Uso de medicação com ação no SNA:

( ) B-bloqueador ( ) Tricíclicos ( )  $\alpha$ -metildopa ( ) Prazosin ( ) Anti-histamínicos

( ) Diuréticos ( ) Fludrocortisona

B) Possui outras doenças neurológicas?

( ) Sim ( ) Não

C) Exclusão de outras doenças:

( ) Arritmia ( ) DM ( ) DPOC ( ) Alcoolismo ( ) Cardiopatia ( ) Simpatectomia

D) Condições para avaliação autonômica:

( ) Jejum 12 hs ( ) Álcool ( ) Cafeína ( ) Nicotina ( ) Medicação \_\_\_\_\_

#### 4- ESCALA- SARA:

### Escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA)

#### 1) Marcha

O paciente é solicitado (1) a andar em uma distância segura paralela a uma parede e dar uma meia-volta (meia volta para direção oposta da marcha) e (2) andar pé-ante-pé sem apoio.

**0 Normal, sem dificuldade para andar, virar-se ou andar na posição pé-ante-pé (até um erro aceito)**

**1 Discretas dificuldades, somente visíveis quando anda 10 passos consecutivos na posição pé-ante-pé**

**2 Claramente anormal, marcha na posição pé-ante-pé impossível com 10 ou mais passos**

**3 Consideravelmente cambaleante, dificuldades na meia-volta, mas ainda sem apoio**

**4 Marcadamente cambaleante, necessitando de apoio intermitente da parede**

**5 Gravemente cambaleante, apoio permanente com uma bengala ou apoio leve de um braço**

**6 Marcha > 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)**

**7 Marcha < 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)**

**8 Incapaz de andar mesmo com apoio**

#### Pontuação:

#### 2) Postura

O paciente é solicitado a permanecer (1) na posição natural, (2) com os pés juntos e em paralelo (dedões juntos) e (3) em pé-ante-pé (ambos os pés em uma linha, sem espaço entre os tornozelos e os dedos). Deve-se retirar os sapatos e olhos permanecerem abertos. Para cada condição, três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.

**0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé-ante-pé por > 10 s**

**1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvios, mas não na posição de pé-ante-pé por >10 s**

**2 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos por >10 s, mas somente com desvios**

**3 Capaz de permanecer em pé por > 10 s sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos**

**4 Capaz de permanecer em pé por > 10 s na posição natural somente com apoio intermitente**

**5 Capaz de permanecer em pé por >10 s na posição natural somente com apoio constante de um braço**

**6 Incapaz de permanecer em pé por > 10 s mesmo com apoio constante de um braço**

#### Pontuação:

#### 3) Sentar

O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.

**0 Normal, sem dificuldades em sentar > 10 s**

**1 Discretas dificuldades, desvios leves**

**2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10 s sem apoio**

**3 Capaz de sentar > 10 s somente com apoio intermitente**

**4 Incapaz de sentar > 10 s sem um apoio constante**

#### Pontuação:

#### 4) Distúrbios da fala

A fala é avaliada durante uma conversação normal

**0 Normal**

**1 Sugestivo de alteração na fala**

**2 Alteração na fala, mas fácil de entender**

**3 Ocasionalmente palavras difíceis de entender**

**4 Muitas palavras difíceis de entender**

**5 Somente palavras isoladas compreensíveis**

**6 Fala ininteligível / anartria**

## **Pontuação:**

### **5) Teste de perseguição do dedo**

#### **Cada lado avaliado isoladamente**

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente do paciente e realizar 5 movimentos consecutivos inesperados e rápidos de apontar em um plano frontal, a mais ou menos 50% do alcance do paciente. Os movimentos deverão ter uma amplitude de 30 cm e uma frequência de 1 movimento a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índice, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.

#### **0 Ausência de dismetria**

**1** Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 5 cm

**2** Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 15 cm

**3** Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo > 15 cm

**4** Incapaz de realizar os 5 movimentos

**Pontuação direito: Pontuação esquerdo:**

**Média dos dois lados (D + E / 2):**

### **6) Teste index-nariz**

#### **Cada lado avaliado isoladamente**

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu índice em seu nariz para o dedo do examinador, que esta a cerca de 90% do alcance do paciente. Os movimentos são realizados a uma velocidade moderada. A execução do movimento é graduada de acordo com a amplitude do tremor de ação.

#### **0 Ausência de tremor**

**1** Tremor com uma amplitude < 2 cm

**2** Tremor com uma amplitude < 5 cm

**3** Tremor com uma amplitude > 5 cm

**4** Incapaz de realizar os 5 movimentos

**Pontuação direito: Pontuação esquerdo:**

**Média dos dois lados (D + E / 2):**

### **7) Movimentos alternados e rápidos das mãos**

#### **Cada lado avaliado isoladamente**

O paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente realize 10 ciclos com alternância pronação e supinação em suas coxas o mais rápido e preciso possível. O movimento é demonstrado ao paciente há aproximadamente 10 ciclos em 7 segundos. O tempo exato para execução do movimento deverá ser obtido.

**0** Normal, sem irregularidades (realiza < 10s)

**1** Discretamente irregular (realiza < 10s)

**2** Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza < 10 s

**3** Muito irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza > 10s

**4** Incapaz de completar 10 ciclos

**Pontuação direito: Pontuação esquerdo:**

**Média dos dois lados (D + E / 2):**

### **8) Manobra calcanhar Joelho**

#### **Cada lado avaliado isoladamente**

O paciente deita na cama de exame, sem conseguir visualizar suas pernas. É solicitado que levante uma perna, aponte com o calcanhar no outro joelho, deslize pela tíbia até o tornozelo e

retorne a perna em repouso na cama. A tarefa é realizada 3 vezes. O movimento de deslizamento deverá ser feito em 1 s. Se o paciente deslizar sem o contato com a tíbia em todas as três tentativas, gradue como 4.

**0 Normal**

**1 Discretamente anormal, contato com a tíbia mantido**

**2 Claramente anormal, saída da tíbia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos**

**3 Gravemente anormal, saída da tíbia 4 ou mais vezes durante 3 ciclos**

**4 Incapaz de realizar a tarefa**

**Pontuação direito: Pontuação esquerdo:**

**Média dos dois lados (D + E /2):**

**TOTAL:**

#### 5- ESCALA:SCOPA-AUT - ESCALA DE AVALIAÇÃO AUTONÔMICA

**Autor: Francisco Javier Carod-Artal, MD, PhD**

Através deste questionário, gostaríamos de saber até que ponto você teve problemas funcionais em diferentes partes de seu corpo durante o último mês, por exemplo, ao urinar ou por sudorese excessiva. Para responder, deve-se marcar um "X" no quadrado que melhor reflete a sua situação. Se você quiser mudar uma resposta, deve riscar o quadrado errado e marcar um "X" no quadrado correto. Se você tiver tomado durante o último mês alguma medicação para algum (s) dos problemas que serão mencionados, então a pergunta se refere a como você estava enquanto tomava a medicação.

- 
1. Durante o último mês, teve dificuldades para engolir ou se engasgou?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Freqüentemente           |
2. Durante o último mês, você babou?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Freqüentemente           |
3. Durante o último mês, ficou com a comida "atravessada" na garganta?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Freqüentemente           |
4. Durante o último mês, sentiu-se "estufado" enquanto comia?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Freqüentemente           |
- 

As seguintes perguntas são sobre constipação, um transtorno intestinal que significa evacuar duas vezes ou menos por semana.

- 
5. Durante o último mês, teve prisão de ventre?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Freqüentemente           |
6. Durante o último mês, teve que fazer força para evacuar?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Freqüentemente           |
7. Durante o último mês, teve incontinência fecal (perdeu as fezes involuntariamente)?
- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Freqüentemente           |

---

As perguntas 8 a 13 se referem a problemas ao urinar. Se você usa sonda pode indicá-lo marcando um "X" no quadrado "uso sonda".

---

8. Durante o último mês, teve dificuldade para segurar a urina?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       *Uso sonda*

9. Durante o último mês, teve perdas involuntárias de urina?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       *Uso sonda*

10. Durante o último mês, teve a sensação de que, depois de urinar, a bexiga não tinha esvaziado completamente?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       *Uso sonda*

11. Durante o último mês, o jato da urina esteve fraco?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       *Uso sonda*

12. Durante o último mês, você teve que urinar de novo com menos de 2 horas após ter urinado?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       *Uso sonda*

13. Durante o último mês, teve que urinar durante a noite?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       *Uso sonda*

---

14. Durante o último mês, ao ficar em pé, teve a sensação de tontura, alteração da visão ou dificuldade para pensar com clareza?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

15. Durante o último mês, sentiu-se tonto ao ficar em pé durante algum tempo?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

16. Teve desmaio nos últimos 6 meses?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

17. Durante o último mês, seu demora durante o dia?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

18. Durante o último mês, seu demora durante a noite?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

19. Durante o último mês, teve problemas para tolerar o frio?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

20. Durante o último mês, teve problemas para tolerar o calor?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

---

21. Durante o último mês, achou que seus olhos estavam muito sensíveis à luz forte?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente

---

As seguintes perguntas são sobre a atividade sexual. Embora saibamos que a sexualidade é um tema muito íntimo, necessitamos que responda a estas perguntas. Com respeito às perguntas sobre atividade sexual, considere contato sexual as relações sexuais com um (a) parceiro (a) ou a masturbação. Outra opção é indicar que a situação descrita não se aplica, por exemplo, se durante o último mês não teve relações sexuais. As perguntas 22 e 23 são específicas para homens e as perguntas 24 e 25 para mulheres.

---

As seguintes perguntas são **SOMENTE PARA HOMENS**.

22. Durante o último mês, apresentou impotência ( incapacidade de ter ou manter uma ereção)?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       Não se aplica

23. Durante o último mês, com que frequência você foi incapaz de ejacular?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       Não se aplica

23a. Durante o último mês, teve que tomar alguma medicação por dificuldades de ereção? (Se for o caso, qual medicação?)

Não       Sim – Qual? : \_\_\_\_\_

---

As seguintes perguntas são **SOMENTE PARA MULHERES**.

24. Durante o último mês, está apresentando ressecamento (secura) vaginal durante a relação sexual?

Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       Não se aplica

25. Durante o último mês, teve dificuldade para ter orgasmo?

Nunca

Raramente

Ocasionalmente

Freqüentemente

Não se aplica

**PONTUAÇÃO**

<b>SCOPA Autônômica</b>	
-------------------------	--

**6- EXAME FÍSICO:**

↑  
A) Neurológico:↑  
*Sistema motor:*

Deltóide	D-(0) (1) (2) (3) (4) (5)	E- (0) (1) (2) (3) (4) (5)
Íntriseços da mão:	D-(0) (1) (2) (3) (4) (5)	E- (0) (1) (2) (3) (4) (5)
Quadríceps:	D-(0) (1) (2) (3) (4) (5)	E- (0) (1) (2) (3) (4) (5)
Dorsiflexores :	D-(0) (1) (2) (3) (4) (5)	E- (0) (1) (2) (3) (4) (5)

*Sensibilidade:*

Sensibilidade tátil (↑) (↓) (NL) **MSD** (↑) (↓) (NL) **MSE** (↑) (↓) (NL) **MID** (↑) (↓) (NL) **MIE**

Sensibilidade dolorosa (↑) (↓) (NL) **MSD** (↑) (↓) (NL) **MSE** (↑) (↓) (NL) **MID** (↑) (↓) (NL) **MIE**

Sensibilidade vibratória (↑) (↓) (NL) **MSD** (↑) (↓) (NL) **MSE** (↑) (↓) (NL) **MID** (↑) (↓) (NL) **MIE**

*Reflexos:*

Triceps:	NI ( 0)	↑ (1)	↓ (2)	ausente(3)
Bíceps :	NI( 0)	↑ (1)	↓ (2)	ausente(3)
Brachioradialis:	NI ( 0)	↑ (1)	↓ (2)	ausente(3)
Patelar:	NI (0)	↑ (1)	↓ (2)	ausente(3)
Aquileu:	NI (0)	↑ (1)	↓ (2)	ausente(3)

B) Autônômico:

PA: deitado: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ em pé: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

FC: deitado: \_\_\_\_\_ bpm em pé: \_\_\_\_\_ bpm

Hipotensão ortostática presente? ( ) Sim ( ) Não

Pupilas: \_\_\_\_\_

## 7- AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA

A) Intervalo RR:

### Repouso:

6 ciclos de 20 RR/ 1-2 min

RR Max	RR min	Mean	SD	RR50	%RR50	CV

### Análise espectral:

FFT	MEM
LF	LF
HF	LF Peak
LF/HF	LFA
LF Power	HF
LFPA	HF Peak
HF Power	HFA
HFPA	LF/FH
LFPA/HFPA	LFA/HFA
T Power	T Value

**Resposta cardiovascular após ficar em pé e razão 30:15:**

1-3 min após 3 min em pé

30:15: maior RR que ocorre ao redor do 30º batimento após ter ficado em pé dividido pelo menor RR ao redor do 15º batimento após ter ficado em pé.

RR Max	RR min	Mean	SD	RR50	%RR50	CV

**Valsalva**

40mmHg por 15 s: registrar durante e 30-45 s depois

Repetir mais 2 vezes

RR Max	RR min	Mean	SD	RR50	%RR50	CV

**Respiração profunda**

Cabeça elevada 30°

6 respirações por minuto (5s de inspiração e 5 s de expiração)

RR Max	RR min	Mean	SD	RR50	%RR50	CV

**Handgrip**

Força máxima por 3 min

PA antes: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ mmHg

PA depois: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ mmHg

B) Reflexo cutâneo simpático:

**Mão D:** ( )Presente ( )Ausente      **Mão E:** ( )Presente ( )Ausente