

Tátilla Martins Lopes

"Avaliação do perfil neuropsicológico de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 3: correlações com neuroimagem estrutural, espectroscopia e expansão de CAG"

"Neuropsychological profile assessment of patients with spinocerebellar ataxia type 3: correlations with structural and spectroscopy neuroimaging and CAG lengths"

Campinas

2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

Tátilla Martins Lopes

"Avaliação do perfil neuropsicológico de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 3: correlações com neuroimagem estrutural, espectroscopia e expansão de CAG"

"Neuropsychological profile assessment of patients with spinocerebellar ataxia type 3: correlations with structural and spectroscopy neuroimaging and CAG lengths"

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção de título de Mestre em Fisiopatologia Médica, área de concentração em neurociências.

Dissertation Master presented to the Medical Pathophysiology Postgraduation of Faculty of the School of Medical Science of the University of Campinas to obtain the Master grade in Medical Pathophysiology, neuroscience concentration area.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Cendes

Co- orientador: Prof. Dr. Marcio L. F. Balthazar

Tutor: Associate Professor Fernando Cendes

Co- tutor: Doctor Marcio L. F. Balthazar

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna e orientada pelo Prof. Dr.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

L881a Lopes, Tátilla Martins, 1985 -
 Avaliação do perfil neuropsicológico de pacientes
 com ataxia espinocerebelar tipo 3 : correlações com
 neuroimagem estrutural, espectroscopia e expansão de
 CAG / Tátilla Martins Lopes. -- Campinas, SP : [s.n.],
 2012.

 Orientador : Fernando Cendes.
 Coorientador : Marcio Luiz Figueredo Balthazar
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Machado-Joseph, Doença de. 2. Cognição. 3.
 Imagem de ressonância magnética. I. Cendes,
 Fernando. II. Balthazar, Marcio Luiz Figueredo. III.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Neuropsychological profile assessment of patients with spinocerebellar ataxia type 3: correlations with structural and spectroscopy neuroimaging and CAG lengths.

Palavras-chave em inglês:

Machado-Joseph disease

Cognition

Magnetic resonance imaging

Área de concentração: Neurociências

Titulação: Mestre em Fisiopatologia Médica

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Priscila Camile Barione Salgado

Antônio Carlos dos Santos

Data da defesa: 20-07-2012

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Tátilla Martins Lopes

Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Cendes

Membros:

Professor (a) Doutor (a) Antonio Carlos dos Santos



Professor (a) Doutor (a) Priscila Camile Barione Salgado



Professor (a) Doutor (a) Fernando Cendes



Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20/07/2012

DEDICATÓRIA

Dedico o resultado deste trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Fernando Cendes**, pela compreensão de que cada um de seus alunos é diferente, mas que ainda assim podem contribuir para o desenvolvimento da ciência.

Aos colegas envolvidos em todo o processo de realização desta pesquisa: **Anelyssa D'Abreu, Marcondes França Júnior, Marcio Balthazar, Adriana Samara e Clarissa Yasuda.**

Aos meus pais, **Ilda e José Roberto** por todos os esforços dedicados a minha educação.

As minhas irmãs, **Tálita e Tielly** pelo companheirismo e estímulo em todos os momentos.

Ao meu BROTHER-*in-law*, **Luiz Eduardo** tão presente em minhas escolhas profissionais.

Aos amigos do Laboratório de Neuroimagem, **Greize Collin, Denise Pacagnella, Daniela Fernandes, Rachel Guimarães, Mateus Nogueira, Bruno Machado de Campos e Marina Weiler.**

E não menos importantes, meus sobrinhos, **Sophia e Eduardo** por ajudar a tornar as dificuldades encontradas durante o caminho do mestrado e da vida muito mais leves.

À **FAPESP e CNPq** pela concessão da bolsa de estudos.

SUMÁRIO

RESUMO	xix
ABSTRACT	xxv
INTRODUÇÃO	29
REVISÃO DE LITERATURA	33
Ataxias espinocerebelares	35
Ataxia espinocerebelar tipo 3 ou doença de Machado- Joseph (SCA3/ DMJ)	35
Aspecto genético	36
Características clínicas	37
Manifestações motoras na SCA3	37
Subtipos clínicos	37
Alterações cognitivas	38
Alterações psiquiátricas	40
Neuropatologia	41
Estudos de neuroimagem	41
Diagnóstico	44
OBJETIVOS	45
MATERIAIS E MÉTODOS	49

Aspectos éticos	51
Seleção da amostra	51
Procedimentos	52
Materiais	52
Instrumentos neuropsicológicos	53
Escala para avaliação e graduação da ataxia (SARA)	59
Aquisição das imagens	59
Análise das imagens	60
Análise estatística	62
RESULTADOS	65
DISCUSSÃO	83
CONCLUSÕES	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
ANEXOS	121
Anexo 1	123
Anexo 2	125

LISTA DE ABREVIATURAS

ATX1- gene ataxina 1

BDI- inventário de depressão de Beck

BAI- inventário de ansiedade de Beck

CAG- citosina- adenina- guanina

Cr- creatina

DMJ- doença de Machado- Joseph

DTI- imagem por tensor de difusão

ERM- espectroscopia por ressonância magnética

FA- anisotropia fracionada

Glu- glutamato

Gln- glutamina

Ins- inositol

NAA- N-Acetil-Aspartato

NAAG- N-Acetil-Aspartato total

NPI- inventário neuropsiquiátrico

NPs- neuropsicológica

RM- ressonância magnética

RMf- ressonância magnética funcional

PCh- fosfocolina

GPC- compostos de colina

PET- tomografia por emissão de pósitrons

PoliQ- poliglutaminas

RAVLT A1-A5- teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey- codificação

RAVLT A7- teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey- evocação tardia

RAVLT Reconhecimento- teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey-
reconhecimento

SCA3- ataxia espinocerebelar tipo 3

SC- substância cinzenta

SB- substância branca

SARA- escala para avaliação da gravidade da ataxia

SPECT- tomografia computadorizada por emissão de fóton-único

SPM8- mapeamento estatístico paramétrico

TNB- teste de nomeação de Boston

VBM- morfometria baseada em voxel

WCT- Teste Wisconsin de Classificação de Cartas- abreviado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados clínicos e demográficos.....	68
Tabela 2: Dados neuropsicológicos.....	69
Tabela 3: Dados neuropsicológicos dos pacientes SCA3 sem sintomas indicativos de depressão e ansiedade.....	70
Tabela 4: Classificação da gravidade do déficit neuropsicológico na SCA3.....	71
Tabela 5: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste o teste Rey auditory verbal learning (RAVLT)- codificação em pacientes com SCA3.....	72
Tabela 6: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e teste Rey auditory verbal learning (RAVLT)- evocação tardia em pacientes com SCA3.....	73
Tabela 7: Áreas de correlação entre substância cinzenta e o teste correlacionado com o teste Rey auditory verbal learning (RAVLT)- reconhecimento em pacientes com SCA3.....	74
Tabela 8: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste matrizes progressivas: escala geral em pacientes com SCA3.....	75
Tabela 9: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste blocos de Corsi- ordem direta em pacientes com SCA3.....	76
Tabela 10: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste dígitos (WAIS-III)- ordem direta em pacientes com SCA3.....	77

Tabela 11: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste fluência verbal- categoria animal em pacientes com SCA3.....78

Tabela 12: Comparação entre grupos quanto aos metabólitos cerebelares.....81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição dos pacientes SCA3 segundo os subtipos.....	67
Figura 2: Mapas estatísticos das áreas cerebrais que apresentaram correlação entre volume de SC e o teste RAVLT- codificação.....	73
Figura 3: Mapas estatísticos das áreas cerebrais que apresentaram correlação entre volume de SC e o teste RAVLT- evocação tardia.....	74
Figura 4: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de SC e o teste RAVLT- reconhecimento	75
Figura 5: Mapas estatísticos das áreas cerebrais que apresentaram correlação entre volume de SC e o teste matrizes progressivas: escala geral.....	76
Figura 6: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de SC e o teste blocos de Corsi- ordem direta.....	77
Figura 7: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de SC e o teste dígitos- ordem direta.....	78
Figura 8: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de SC e o teste fluência verbal- categoria animal.....	79
Figura 9: Mapa estatístico da diferença entre grupos quanto aos valores de FA.....	80

RESUMO

A doença de Machado Joseph ou ataxia espinocerebelar tipo 3 (DMJ/SCA3) se caracteriza pela marcha atáxica e diversos sinais extracerebelares. Manifestações neuropsiquiátricas e cognitivas já foram descritas, porém não há um consenso quanto aos domínios cognitivos alterados. Portanto nosso objetivo foi investigar os aspectos neuropsicológicos na SCA3 e correlacionar os domínios cognitivos comprometidos com volume de substância cinzenta (SC), integridade de substância branca (FA), metabólitos cerebelares, repetição de CAG, tempo de duração e gravidade da doença. Participaram 32 pacientes com SCA3 pareados por idade, gênero e escolaridade com 32 controles saudáveis. Adquirimos IRM-3T-3D ponderadas em T1 para análise de morfometria baseada em voxel, processadas e analisadas pelo software SPM8; imagens por tensor de difusão, processadas e analisadas pelo software FSL e espectroscopia por ressonância magnética (single-voxel em cerebelo) processadas pelo software LCModel. Todos os participantes realizaram o mesmo protocolo de avaliação neuropsicológica (NPs). Somente os pacientes com SCA3 se submeteram a escala para avaliação da gravidade da ataxia e pelo inventário neuropsiquiátrico. Utilizamos o teste Mann-Witney para comparação entre grupos quanto à avaliação NPs e correlação de Spearman entre os achados cognitivos e os metabólitos cerebelares, FA, número de CAG, tempo de duração e gravidade da doença. Consideramos $p < 0.05$ não corrigido para múltiplas comparações. Para correlação entre os achados cognitivos e SC usamos cluster-size=50 voxel, $p < 0.001$ (não corrigidos). Encontramos diferença significativa entre grupos nos testes: Rey auditory verbal learning test (RAVLT)-codificação [$p=0.001$], evocação tardia [$p=0.001$] e reconhecimento [$p=0.027$], matrizes progressivas: escala geral [$p=0.003$]; blocos de Corsi- ordem direta [$p=0.002$]; blocos de Corsi- ordem inversa [$p=0.001$]; span de dígitos- ordem direta [$p=0.024$]; fluência verbal categórica [$p=0.029$]; sintomas indicativos de depressão [$p < 0.001$] e ansiedade [$p < 0.001$]. A análise qualitativa mostrou prejuízo leve no RAVLT- codificação e médio inferior nos demais achados cognitivos. Houve correlação positiva entre RAVLT-codificação e áreas do córtex temporal, frontal, ínsula e córtex cerebelar; RAVLT-evocação tardia e giro pré-

central, cílmen, áreas do córtex frontal, temporal e parietal; RAVLT-reconhecimento e giro frontal; matrizes progressivas e precúneo e giro temporal; blocos de Corsi- ordem direta e lobo parietal; dígitos- ordem direta e giro temporal e fluência verbal com giro precentral. Todos os $p < 0.001$. Houve correlação entre valor de FA do tronco cerebral de pacientes SCA3 e o teste dígitos- ordem direta [$r_s = 0.485$]. Encontramos diferença significativa entre grupos quanto aos metabólitos cerebelares: N-Acetil-Aspartato [$p < 0.001$], N-Acetil-Aspartato-total [$p < 0.001$], glutamato [$p = 0.017$], glutamina [$p = 0.005$], fosfocolina [$p = 0.019$] e compostos de colina [$p = 0.014$], exceto creatina [$p = 0.522$] e inositol [$p = 0.475$]. Houve correlação entre o teste blocos de Corsi- ordem direta e glutamato [$r_s = -0.405$] e glutamina [$r_s = -0.419$]; fluência verbal semântica fosfocolina [$r_s = 0.669$] e compostos de colina [$r_s = 0.692$] e dígitos- ordem direta e N-Acetil-Aspartato [$r_s = 0.418$] e N-Acetil-Aspartato-total [$r_s = 0.432$]. Não encontramos correlação entre os achados cognitivos e aspectos genético e clínicos. Os resultados sugerem que pacientes com SCA3 apresentam comprometimento de memória episódica e operacional e habilidades visuoespaciais associados a alterações encefálicas. As alterações neuropsiquiátricas apontam para heterogeneidade na doença também referente a esse aspecto e a falta de correlação entre os aspectos cognitivos e os aspectos genéticos e clínicos sugerem que essas variáveis ocorrem independentemente.

Palavras-chave: doença de Machado- Joseph (DMJ), cognição, imagem de ressonância magnética.

ABSTRACT

The Machado- Joseph disease or spinocerebellar ataxia type 3 (MJD/SCA3) is characterized by ataxic gait and extracerebellar signs. Neuropsychiatric and cognitive impairment have demonstrated, however there is no consensus on the cognitive domains altered. Therefore, the aim of this study was to investigate the neuropsychological features in SCA3 and correlate the cognitive findings with the gray matter (GM) volume, integrity of white matter, by means of the fractional anisotropy (WM-FA), cerebellar metabolites, CAG lengths, disease duration and severity. Participated 32 SCA3 patients matched by age, gender and educational level with 32 healthy control group. We acquired MRI-3T-3D, T1- weighted for voxel-based-morfometry, processed and analyzed using the SPM8 software, diffusion tensor images (DTI) processed and analyzed by FSL software and magnetic resonance spectroscopy (RMS- single voxel cerebellum) analyzed using LCModel software. All participants underwent the same neuropsychological evaluation. Only SCA3 patients underwent the scale for the assessment and rating of ataxia and Neuropsychiatric inventory. We used the Mann-Whitney test to compare the differences between the groups regarding the NPs and Spearman correlation between the cognitive findings and the cerebellar metabolites, FA values, CAG repeats, disease duration and severity. We used $p < 0.05$ non-corrected for multiple comparison. For GM analysis used cluster-size=50 voxel, $p < 0.001$ (uncorrected). We found significant differences between groups in the tests: Rey auditory verbal learning test (RAVLT)-coding [$p=0.001$], delayed recall [$p=0.001$] and recognition [$p=0.027$], progressive matrices [$p=0.003$]; Corsi block span-forward [$p=0.002$]; Corsi block span-backward [$p=0.001$]; digit span-forward [$p=0.024$]; semantic verbal fluency [$p=0.029$]; and symptoms indicative of depression [$p < 0.001$] and anxiety [$p < 0.001$]. The qualitative analysis showed mild impairment in the test RAVLT-coding and inferior medium impairment in the other tests. There were positive correlations between RAVLT-coding and temporal cortex areas, frontal, insula and culmen cerebellar; RAVLT-delayed recall and precentral gyrus, culmen, frontal cortex areas, temporal and parietal lobes; RAVLT-recognition and frontal gyrus; progressive matrices and precuneus and temporal

gyrus; Corsi block span- forward and parietal lobe; digit span-forward and temporal gyrus; semantic verbal fluency with precentral gyrus ($p < 0.001$). We found correlation between FA value of brainstem in SCA3 patients and digits span-forward [$r_s = 0.485$]. There were difference between groups related to cerebellar metabolites: N-Acetyl-Aspartate [$p < 0.001$], N-Acetyl-aspartyl-glutamate [$p < 0.001$], glutamate [$p = 0.017$], glutamine [$p = 0.005$], phosphorylcholine [$p = 0.019$] e glycerophosphorylcholine [$p = 0.014$], except creatine [$p = 0.522$] and inositol [$p = 0.475$]. A significant correlation was found between: Corsi block span-forward with glutamate ($r_s = -0.419$) and glutamine ($r_s = -0.405$); verbal fluency with phosphorylcholine ($r_s = 0.661$) and glycerophosphorylcholine ($r_s = 0.692$); digits span-forward with N-acetyl-Aspartate ($r_s = 0.418$) and N-Acetyl-Aspartyl-glutamate ($r_s = 0.432$). We found no significant correlation between cognitive findings and clinical variables and CAG lengths. We found no significant correlation between the cognitive findings and clinical and genetic variables. The results suggest there are episodic and working memory dysfunction and visuospatial disabilities in the SCA3 associated with encephalic alterations. The lack of correlation between the neuropsychiatric abnormalities and genetic and clinics features suggest this variables occur independently of primary disease progression.

Key- words: Machado- Joseph disease (MJD), cognition, magnetic resonance imaging.

INTRODUÇÃO

A ataxia espinocerebelar tipo 3 ou Doença de Machado- Joseph (SCA3/DMJ) é uma doença hereditária que apesar de rara é o tipo mais freqüente de SCA no mundo (Takiyama et al., 1993). Trata-se de uma alteração autossômica dominante no gene ATXN3 situado no cromossomo 14q32.1 causada pela expansão instável da trinca de nucleotídeos CAG (Kawaguchi et al. 1994). Alguns estudos mostram que há uma correlação inversa entre número de CAG e idade de início da doença (Maruyama et al., 1995; Jardim et al., 2001).

A expressão do gene no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) acarreta ampla neurodegeneração, (Rub et al., 2008) cujos sintomas clínicos principais são: ataxia cerebelar, considerada o marcador clínico da doença, oftalmoplegia, neuropatia periférica, disfunção piramidal, alteração do movimento, principalmente espasticidade e distonia, entre outros (Coutinho et al., 1994).

A disfunção emocional, principalmente depressão, também foi descrita, porém pouco se conhece sobre sua etiologia, em vista da extensa anormalidade neuroanatômica e a importante incapacidade funcional causada pela disfunção motora (Zawacki et al., 2002; Silva et al. 2010).

Os aspectos cognitivos da doença, antes considerados inconsistentes, já têm sido estabelecidos e podem ser considerados parte das manifestações clínicas desta doença (Braga-Neto et al., 2011), apesar de a maioria dos estudos referir resultados provenientes de amostras pequenas e usar instrumentos neuropsicológicos inadequados desconsiderando a dificuldade motora dos pacientes. E ainda, embora muitas pesquisas investiguem e apontem várias áreas cerebrais degeneradas (Dürr, Brice; 2000), além do cerebelo, nenhum estudo demonstrou a correlação neuroanatômica e neurofuncional com as alterações neuropsicológicas em pacientes com SCA3 que fossem comparados com indivíduos normais considerando idade, sexo e escolaridade.

Portanto, observando as lacunas existentes e que melhor caracterizariam a doença, o principal objetivo deste estudo foi não somente descrever as alterações neuropsicológicas na amostra de pacientes com DMJ, mas também investigar as áreas cerebrais envolvidas nos aspectos cognitivos e emocionais por meio da investigação dos correlatos neurais.

REVISÃO DA LITERATURA

ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

As ataxias espinocerebelares (SCAs) apresentam baixa incidência na população (entre 1 e 4 para cada 100.000 pessoas) (Manto, 2005) e representam um grupo de doenças bastante heterogêneas do ponto de vista clínico e genético (Harding, 1993). A característica clínica principal é a síndrome cerebelar, incluindo alteração de fala, ataxia de marcha, ataxia de membros e nistagmo, podendo também ser acompanhada por sinais extracerebelares, tais como, oftalmoplegia, sinais piramidais, distúrbios de movimento, demência, epilepsia e alterações visuais (Albin, 2003; Teive, 2009). Hoje, são conhecidos 30 subtipos de SCAs, no entanto são identificados somente os genes responsáveis pelas SCAs 1-3, 5-8, 10-15, 17 e 27 (Margolis, 2002; Duenas, 2006; Bandmann, 2008; Teive, 2009; Storey, 2009) sendo a SCA3 ou doença de Machado-Joseph (DMJ) a mais comum (Rosenberg, 1992).

ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 OU DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH (SCA3/ DMJ)

A SCA3 ou DMJ, como é mais amplamente conhecida, é uma anormalidade neurodegenerativa, primeiramente descrita em 1972 em uma família de imigrantes portugueses em Massachusetts que apresentaram ataxia de início subagudo, após os 40 anos de idade, associado a nistagmo de sacada lateral, leve disartria, hiporreflexia e atrofia muscular distal (Nakano et al., 1972). Outras duas famílias foram descritas com diferentes traços clínicos e nomes (Woods, Schaumburg, 1972; Rosenberg et al., 1976). Em 1977 foi descrita a quarta família de descendentes açorianos que apresentavam uma alteração neurodegenerativa progressiva com características diferentes daquelas já descritas anteriormente, porém sugestivas da mesma doença. Em 1994, Coutinho et al. descreveram um grande número de indivíduos afetados, demonstrando a grande heterogeneidade fenotípica da doença.

Atentando-se à descrição da doença nas famílias foi possível perceber que se tratava de uma doença autossômica dominante, cujo curso clínico variava entre pessoas de uma mesma família (Lopes-Cendes et al., 1996).

Apesar de a SCA3 ser considerada o tipo de SCA mais comum no mundo, ainda assim é considerada uma doença rara. No Brasil, a prevalência estimada é de 6.55/100.000 nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Espírito Santo (Cassa, 1996) com incidência de 1.8/100.000 no estado do Rio Grande do Sul, um número que reflete a descendência açoriana (Jardim et al., 2001a).

ASPECTO GENÉTICO

O locus da doença foi mapeado no cromossomo 14q32.1 em famílias Japonesas, cuja alteração se deve a expansão do trinucleotídeo (CAG) localizado no 10^o exon do gene ATXN1 (Kawagushi et al., 1994) codificando um trato de poliglutamina (poliQ) alongada na proteína ataxina-3. Nas doenças causadas por expansão poliQ o número de repetições determinam quais pacientes serão afetados. No caso da SCA3 no alelo normal a variação ocorre entre 12 e 47 repetições, enquanto nos alelos patogênicos, normalmente há mais de 51 repetições. Uma faixa intermediária entre 47 e 51 corresponde a alelos que, provavelmente, estejam associados a um risco maior de desenvolver a doença (Subramony, Filla, 2001).

As mutações responsáveis pelas alterações de poliQ são instáveis, portanto há uma tendência a aumentar o número de repetições de CAG em cada geração quando da transmissão parental antecipando a idade de início e a gravidade da doença (Kawagushi et al. 1994), no entanto já foi descrito uma diminuição no número de repetições do CAG dependendo da população estudada (Maruyama et al., 1995; Maciel et al., 1995; Durr et al., 1996). O tamanho da expansão de CAG está inversamente relacionado a idade de início dos sintomas e diretamente a gravidade clínica da doença (Jardim et al., 2001b).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Na população brasileira a doença se inicia por volta dos 32 anos com uma variação de ± 12 anos e sobrevida de aproximadamente 17 anos após o início da doença (Jardim et al., 2001a), entretanto, o curso clínico pode ser extremamente variável, até mesmo dentro de uma mesma família (Lopes-Cendes, 1996). Isto deve-se em parte à expansão instável de CAG. Normalmente, pessoas com SCA3 se tornam dependentes de cadeira de rodas e posteriormente confinadas ao leito (Jardim, 2001b).

MANIFESTAÇÕES MOTORAS DA SCA3

As manifestações clínicas incluem ataxia cerebelar, que pode ser considerada o marcador clínico da doença (Jardim, 2001a; Schols, 2004; França-Jr et al., 2010), diplopia, retração de pálpebra, oftalmoplegia, síndrome piramidal, parkinsonismo, distonia, fasciculação, atrofia muscular, disartria, atrofia de língua, disfagia, perda de sensibilidade, síndrome das pernas inquietas, intolerância a baixas temperaturas, noctúria (Kawai et al., 2009), câimbras musculares (França-Jr et al., 2008), neuropatia periférica e disfunção autonômica, referidas ao sistema genito-urinário, sudomotor (França-Jr et al., 2010) e cardíaco (taquicardia) (Asahina et al., 2010), além de dor crônica, principalmente nas costas (França-Jr, 2007).

SUBTIPOS CLÍNICOS

Como já foi descrito o principal traço clínico presente em pacientes com SCA3 é a ataxia cerebelar que se manifesta por volta da terceira e quarta década de vida, no entanto é bastante clara a heterogeneidade fenotípica da doença refletindo no extenso prejuízo neuronal destes pacientes, entretanto eles podem ser agrupados em cinco subtipos clinicamente definidos (Coutinho, 1994).

- tipo I: caracterizado pela presença de longas repetições de CAG, início precoce (5 a 30 anos) com curso clínico rápido e progressivo cujos traços se caracterizam por distonia, espasticidade, fasciculação de língua e de face e exoftalmia.
- tipo II: ocorre em pacientes com número de expansão de CAG considerado intermediário com início da doença aproximadamente aos 36 anos e uma progressão moderada da ataxia.
- tipo III: normalmente, se caracterizam pelo início tardio da doença (40 anos) e estão presentes sinais cerebelares, neuropatia periférica e oftalmoplegia.
- tipo IV: pacientes com menor número de repetições resultando em início da doença entre 38 a 47 anos, cuja progressão é vagarosa, porém com traços de Parkinsonismo, fasciculação, neuropatia periférica e atrofia distal.
- tipo V: relatado em pacientes de famílias Japonesas que exibiram paraparesia espástica com ou sem ataxia cerebelar.

ALTERAÇÕES COGNITIVAS

Inicialmente, o aspecto cognitivo de pacientes com SCA3, foi considerado normal (Sudarsky, Corwin, 1992; Sudarsky, Coutinho, 1995; Maruff et al., 1996), porém com o avanço das pesquisas os prejuízos cognitivos também passaram a ser considerados parte das manifestações clínicas, apesar de não haver um consenso (Kawai et al., 2004).

A relação entre cognição e cerebelo já havia sido descrita por Schmahmann e Sherman, no artigo sobre a síndrome cognitiva-afetiva em pacientes com lesões cerebelares, (Schmahmann, Sherman, 1998), portanto alterações comportamentais de origem cerebelar podem ocorrer sem a presença de nenhum prejuízo motor. Os principais comprometimentos correlacionados a essa estrutura foram: funções executivas (planejamento, mudança de contexto, fluência verbal,

raciocínio abstrato e memória operacional), habilidades espaciais (víscuo-espacial, organização e memória) e processamento lingüístico (agramatismo e disprosódia) comuns em lesão hemisférica na região posterior do cerebello. Já a desregulação afetiva estaria mais relacionada a disfunção do vermis cerebello (Schmahmann, Caplan, 2006).

Radvany et al. (1993) pesquisaram 12 pacientes acometidos pela doença e 23 pertencentes ao grupo de risco de uma família de Santa Catarina e encontraram comprometimento de memória verbal (imediate e tardia) e memória visual, caracterizado por multiplicação de detalhes da figura, na tarefa de evocação, mas não na de cópia; tendência a perseveração, apontando para disfunção executiva e problemas na discriminação de cores, além de dificuldade para praxia construtiva e habilidade visuoespacial. Maruff et al. (1996) avaliaram as funções cognitivas de seis pacientes e encontraram déficits em atenção visual, cujas características foram lentificação no processamento de informação visual.

Zawacki et al. (2002) encontraram alterações referentes à atenção em tarefa cronometrada, fluência verbal fonêmica e flexibilidade cognitiva que são consistentes com disfunção executiva, além de sintomas depressivos em seis indivíduos com a SCA3. Já Burk et al. (2003) encontraram apenas déficit em memória verbal para lista de palavras quando compararam 11 pessoas com SCA3 e oito controles. Kawai et al. (2004) obtiveram resultados mais amplos no estudo com 16 pacientes, cujos déficits cognitivos compreenderam dificuldades com memória verbal para evocação de estória, memória visual, habilidades visuo-espacial e construtiva e fluência verbal.

Outro estudo mostrou que pessoas com SCA3 apresentaram alteração na função intelectual, em particular, para testes de raciocínio abstrato não verbal, na memória verbal e visual e nas funções executivas (Garrard et al., 2008).

Kinkle et al. (2010) avaliaram 15 pacientes com a doença e observaram disfunção atencional e executiva, porém as memórias episódica e semântica estavam preservadas nestes pacientes, ao contrário de outros estudos. A explicação para tal diferença foi o tipo de instrumento utilizado, já que os testes usados em outros estudos demonstraram uma relação mais forte com memória operacional, processamento de linguagem e função executiva. Estes pesquisadores também relataram moderado humor depressivo em pessoas com SCA3.

E finalmente, Braga-Neto et al. (2011) encontraram prejuízo para o desempenho de funções cognitivas relacionadas ao domínio visuoespacial e funções executivas em uma amostra de 38 pacientes com a doença.

ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Apesar de pouco frequente alguns pacientes relatam alterações psiquiátricas como delírio (Yamada et al., 2002), alteração comportamental do sono REM (Iranzo et al., 2003), insônia (D'Abreu et al., 2009b), riso e choro patológicos (Guimarães, Bugalho, Coutinho, 2008) e depressão (Zawacki et al., 2002), descrita como um traço clínico preditivo para alteração comportamental do sono e sonolência diurna excessiva em pessoas com SCA3 (Pedroso et al., 2011).

Porém, não há um consenso com relação a causa das alterações de humor presentes na doença, pois podem ser explicadas, tanto por origem reativa, já que pacientes com SCA3 apresentam benefício significativo de humor com atividades direcionadas a melhora de sua doença como, por exemplo, terapia ocupacional, (Silva et al., 2010) quanto por origem orgânica, apoiada por dados experimentais que mostram que o prejuízo serotoninérgico pode induzir ataxia cerebelar (Zhuchenko et al., 1997).

NEUROPATOLOGIA

Achados neuropatológicos mostraram perda neuronal do globo pálido; substância negra; corno anterior, núcleo de Clark, coluna intermediolateral e núcleos reticular lateral, subtalâmico, rubro, pontino, oculomotor e denteado, além de lesões de substância branca no pedúnculo cerebelar superior, tratos espinocerebelares, fascículo medial longitudinal e coluna dorsal (Stevanin et al., 1996; Durr, Brice, 2000; Rub et al., 2002; Schols et al., 2004). A degeneração em substância cinzenta esteve presente nas áreas dos circuitos motores: cerebelo-tálamo- córtex e gânglios da base- tálamo- córtex; sistemas visual, auditivo, somatosensorial, oculomotor e vestibular. Já a degeneração de substância branca se restringiu ao cerebelo, medula espinhal e tronco cerebral (Rub, Brunt, Deller, 2008).

ESTUDOS DE NEUROIMAGEM

A disfunção cerebelar na SCA3 causa, em especial, incoordenação de movimentos, por meio de alterações do lobo anterior e partes do lóbulo medial VI, lóbulo VIII, lobo posterior e núcleo interpósito, principalmente. No entanto, já é conhecida a participação de outras áreas cerebrais que estão acometidas nesta doença.

Habas (2010), utilizando imagem de ressonância magnética funcional (RMf) mostrou que o núcleo denteado está envolvido, não somente com habilidades sensório-motoras (movimentos exploratórios), mas também com processamento de emoções e funções cognitivas, como memória operacional, atenção e função executiva devido a conexão com córtices sensório-motores e associativos (parietal, temporal e frontal: circuito cortico-ponto-cerebelar), assim como pontuou Schmahmann quando mencionou que o cerebelo recebe informações da ponte via projeções de córtices associativos e sistema límbico para então serem

redirecionadas novamente ao circuito tronco-tálamo-córtex (Schmahmann, 1991).

Outros estudos com ressonância magnética (RM) e espectroscopia (ERM) (D'Abreu et al., 2009) descreveram atrofia nos lobos frontais e temporais (Murata et al., 1998; Tokumaru et al., 2003), atrofia do globo pálido (Tokumaru et al., 2003) e anormalidades em substância branca sugerindo extensa disfunção neural e axonal em pacientes com SCA3 (D'Abreu et al., 2009a).

Taniwaki et al. (1997) utilizando tomografia por emissão de pósitron (PET), apontaram hipometabolismo nos córtices frontal, temporal, parietal e occipital, além do putâmen, núcleo caudado, tronco cerebral e cerebelo. Em concordância com estes dados, Etchebehere et al. (2001) por meio de imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton-único (SPECT) revelaram hipoperfusão nos lobos frontais, temporais e parietais, bem como no cerebelo e núcleos da base. Até mesmo estudos imunohistoquímicos na SCA3 indicaram patologia nuclear neuronal estendendo-se para múltiplas áreas periféricas e centrais do sistema nervoso, incluindo o córtex cerebral (Yamada et al., 2001).

Hirano et al. (2008), utilizando PET, encontraram redução da atividade de acetilcolinesterase (AChE) no tálamo de pacientes com SCA3, sugerindo que drogas com modulação colinérgica podem ser importantes no tratamento da ataxia e em alguns sintomas da mesma. Além disso, D'Abreu et al. (2010) observaram diminuição do volume talâmico quando comparados com grupo controle, sendo que pacientes com distonia apresentaram volume talâmico menor do que pacientes sem distonia.

Também foram observadas diferenças significativas entre pacientes com SCA3 e grupo controle em estruturas como tálamo (direito e esquerdo), núcleo caudado (direito e esquerdo) e putâmen quando analisados pela técnica de

análise de textura por ressonância magnética, que transforma a informação referente a textura cerebral em informação digital (Oliveira et al., 2010).

Dados de neuroimagem utilizando análise volumétrica demonstraram degeneração progressiva de tronco cerebral e cerebelo após o início da doença que, por sua vez, estava relacionada à idade e número de expansões CAG. Neste estudo, a análise de correlação utilizada apontou maior atrofia de cerebelo do que de tronco cerebral (Camargos, Marques-Jr, 2011).

D'Abreu et al. (2011) encontraram diminuição de substância cinzenta (SC) nos hemisfério e vermis cerebelar, tronco cerebral (bulbo, ponte, e mesencéfalo), núcleo lentiforme, núcleo caudado, claustrum, lobo frontal (giro pré-central; giros frontais superior, inferior e médio; lóbulo paracentral frontal, lobos parietais (giro pós-central; precúneo; giros inferior, superior, angular e supramarginal) lobos parietais (giros fusiforme, ínsula, giro temporal superior e médio), giro occipital (cúneo, giro occipital inferior, superior e médio, giro lingual), lobo límbico (córtex do cíngulo e giro parahipocampal) e tálamo. Já anormalidades em substância branca (SB) foram encontradas apenas no cerebelo.

O número de CAG, duração da doença e idade foram fatores significativos na determinação de SC nas áreas 3, 4, 5 e 6 do cerebelo; giro do cíngulo anterior esquerdo; inferior (bilateral), médio (esquerdo), e superior (esquerdo), lobo frontal; giro fusiforme (bilateral); giro de Heschl (bilateral); ínsula (bilateral); giro lingual (bilateral); lobulo para-central (bilateral); giro pós-central (esquerdo); giro pré-central (bilateral); precúneo (esquerdo); área rolândica (bilateral); área motora suplementar (esquerda); inferior (esquerda), média (esquerda), giro temporal superior (bilateral) e todas as áreas do vermis cerebelar (D'Abreu et al., 2011).

DIAGNÓSTICO

Apesar de o teste molecular ser o recurso utilizado para confirmar a presença da mutação genética, o diagnóstico também é baseado na clínica sendo realizados exames neurológicos e anamnese, cuja história familiar é bastante importante, já que pode apontar para outros membros da família acometidos pela doença direcionando a reflexão sobre uma doença autossômica dominante. Embora alguns traços clínicos sejam extremamente sugestivos do diagnóstico da doença, ainda assim é preciso utilizá-los somente para guiar a hipótese diagnóstica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Investigar o perfil neuropsicológico de pacientes com SCA3 e sua relação com alterações encefálicas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar o desempenho cognitivo e neuropsiquiátrico de pacientes com SCA3 com um grupo de indivíduos saudáveis pareando-os por idade, gênero e escolaridade
2. Investigar se há correlação dos achados cognitivos com:
 - a. Dados de neuroimagem
 - Análise estrutural (morfometria baseada em voxel do encéfalo);
 - Análise estrutural (imagem por tensor de difusão- anisotropia fracionada);
 - Análise funcional (quantificação dos metabólitos NAA, NAAG, PCh, GPC, Glu, Gln, Ins, Cr)
 - b. Marcadores genéticos
 - número de repetições de CAG
 - c. Dados clínicos da doença:
 - tempo de duração da doença;
 - gravidade da doença (escala de avaliação e gravidade da ataxia-SARA)

MATERIAIS E MÉTODOS

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (parecer 608/2010) e ofereceu riscos mínimos aos pacientes. Ele se insere em um projeto mais amplo em desenvolvimento no departamento de Genética Médica e Neurologia da FCM- UNICAMP com o objetivo de caracterizar a doença empregando recursos de ressonância magnética (RM) e genética molecular.

Todos os participantes, pacientes e controles, que concordaram em participar da pesquisa foram esclarecidos a respeito da finalidade e dos procedimentos do estudo, por meio de um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

SELEÇÃO DA AMOSTRA

Participaram da avaliação neuropsicológica 32 pacientes sintomáticos com teste molecular positivo para a SCA3 atendidos no ambulatório de Neurogenética e/ou Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os pacientes selecionados tinham capacidade para compreensão das instruções, além de mínima disartria para que não houvesse viés na avaliação neuropsicológica. O grupo controle foi composto por 32 indivíduos saudáveis sem qualquer alteração cognitiva ou psiquiátrica ou de neuroimagem e foram pareados com o grupo de pacientes, segundo gênero, idade e escolaridade, considerando diferença de ± 5 anos para cada uma das três variáveis.

Foram excluídos do estudo pacientes ou pessoas do grupo controle com qualquer indisponibilidade para realização de exame ressonância magnética, como cliques metálicos, marca-passo cardíaco ou claustrofobia.

Foram adquiridas imagens anatômicas em 3 dimensões de 32 pacientes SCA3 e 32 controles para realização de análise de morfometria baseada em voxel (VBM); imagem por tensor de difusão (DTI) de 29 pacientes SCA3 e 29 indivíduos do grupo controle e espectroscopia por ressonância magnética (ERM) single-voxel em cerebelo de 26 pacientes e 26 controles.

PROCEDIMENTOS

Os métodos e procedimentos empregados não foram invasivos e não representaram maiores riscos ou inconvenientes para os pacientes e grupo controle, estando plenamente de acordo com os princípios éticos descritos pela Declaração de Helsinki (1964).

Todos os participantes (pacientes e controles) foram submetidos ao mesmo protocolo de avaliação neuropsicológica e de imagem de ressonância magnética. No entanto, somente os pacientes passaram por consulta médica, coleta de sangue para teste molecular, avaliação da gravidade da ataxia por meio da Escala para Avaliação e Graduação da Ataxia- versão brasileira (SARA) (Braga- Neto et al., 2010) e avaliação neuropsiquiátrica (NPI) realizada com acompanhante do paciente (Cummings et al., 1994). Os procedimentos serão detalhadamente descritos a seguir.

MATERIAIS

Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi realizada pela psicóloga, aluna de mestrado responsável pela presente pesquisa, em uma sala apropriada, livre de ruídos ou estímulos que pudessem distrair o participante, com intervalos sempre que necessários para evitar efeito de fadiga. Os testes foram apresentados aos participantes em uma ordem semi-randômica, intercalados em tarefas verbais e não-verbais para evitar prejuízo nas respostas.

A avaliação neuropsicológica compreendeu uma ampla bateria de testes na tentativa de englobar os aspectos cognitivos e neuropsiquiátricos, a fim de caracterizar a doença, visto a falta de consenso a cerca do comprometimento cognitivo. Os testes exigiram mínima atividade motora para sua execução, reduzindo assim a influência dos déficits motores dos pacientes sobre o seu desempenho cognitivo.

Os testes marcados com (*) se referem àqueles que não apresentam o consentimento do Conselho Federal de Psicologia (CFP) para uso clínico, no entanto foram utilizados somente para fins de pesquisa, com as devidas adaptações.

INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS

- Matrizes progressivas de Raven- Escala Geral (Raven, 2003): Esta escala consta de 60 problemas divididos em cinco séries com 12 problemas cada um. Em cada série, o primeiro problema tem solução óbvia. Os problemas seguintes apresentam dificuldade progressiva. Todos os participantes, independentes da sua idade, recebem as mesmas séries na mesma ordem; pede-se que todos trabalhem em seu próprio ritmo, sem interrupção, do começo ao fim. O tempo máximo da administração do teste é de aproximadamente 20 minutos, podendo ser invalidado caso ultrapasse o tempo. O escore máximo é 60.

- Dígitos span- subteste (WAIS-III) (Nascimento, 2004): Este subteste da escala de inteligência Wechsler é composto de duas tarefas que são aplicadas uma independente da outra: Ordem Direta e Ordem Inversa. Em ambas as tarefas, o examinador lê em voz alta, uma série de sequências de números para o examinando. Para cada item da Ordem Direta, o examinando deverá repetir a sequência numérica na mesma ordem apresentada. Para cada item da Ordem Inversa, o examinando deverá repetir a sequência na ordem contrária à apresentada pelo examinador. Cada item contém duas tentativas, sendo que cada

tentativa apresenta a mesma quantidade de dígitos, porém com números diferentes. O critério de interrupção é usado quando ocorrem dois erros no mesmo item. A pontuação foi dada considerando a seqüência máxima de dígitos acertados.

-(*)Teste de Nomeação de Boston (TNB) (Kaplan et al., 1983): Este teste é composto de 60 figuras desenhadas em preto e branco. É perguntado ao examinando o nome das figuras apresentadas. As respostas podem ser dadas espontaneamente ou pode ser necessário que se dê pistas semânticas (exemplo: figura da tesoura- “serve para cortar”) ou pistas fonêmicas (exemplo: figura da tesoura- “o nome dessa figura começa com “te”). A pontuação é obtida somando-se o número de acertos nas resposta espontâneas com o número de acertos em respostas com pista semântica.

-(*)Blocos de Corsi- span (Lezak, 1995): É um tabuleiro de 26x32 centímetros contendo 10 blocos de 4x4x4 centímetros cada, fixos, arranjados em uma disposição específica. O examinador toca certo número de blocos (mínimo de 2, máximo de 8 unidades) numa seqüência particular. Na ordem direta pede-se que se reproduza a mesma seqüência imediatamente após a demonstração. Na ordem inversa deve-se memorizar a seqüência vista, porém reproduzi-la na ordem inversa. Duas seqüências de cada extensão serão executadas e o teste é interrompido se o examinando erra dois itens da mesma seqüência. A pontuação é dada pela extensão máxima desempenhada na ordem direta e inversa.

- (*)Teste de Repetição de Pseudopalavras (Santos, Bueno, 2003) É dito ao examinando, no começo do teste, que ele irá ouvir algumas “palavras diferentes, porque são inventadas” e que ele tentará repeti-las em voz alta logo após sua leitura realizada pelo examinador. Os itens são apresentados numa seqüência constante para todos os sujeitos, ditas pelo experimentador com a boca escondida por uma folha de papel para evitar a leitura labial. Dá-se três segundos para o participante responder.

- (*)Teste de Aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT) (Malloy-Diniz et al., 2007) Este teste se consiste de 15 palavras que são lidas pelo examinador, uma por segundo, enquanto o examinando somente as ouve atentamente para que logo após a leitura possa repetir quais palavras se lembra em qualquer ordem no período de um minuto. Esta lista é repetida cinco vezes com suas respectivas evocações imediatas. Outra lista de interferência também com 15 palavras, diferentes da primeira lista, é lida para o examinando com as mesmas instruções que foram dadas para a primeira lista e sua respectiva evocação imediata no período de uma minuto. Após a lista de interferência é indagado ao examinando quais palavras da primeira lista ele consegue se lembrar em um minuto, sem que o examinador a leia novamente. A evocação tardia da primeira lista é solicitada após 20 minutos e logo após é lido ao examinando uma lista contendo 50 palavras para que ele reconheça quais palavras foram ditas na primeira lista. A pontuação é obtida somando-se o número de acertos em cada uma das cinco evocações da primeira lista. Soma-se a quantidade máxima evocada da segunda lista, a quantidade máxima da primeira lista após interferência e da evocação tardia após os 20 minutos. A lista de reconhecimento pontua-se as respostas corretas subtraindo-se os falsos positivos.

- (*)Memória lógica- subteste (Wechsler, 1983): Neste subteste da escala Wechsler de memória é lido ao examinando duas histórias e após ouvir cada uma delas, ele deve evocá-las. Após 20 minutos é solicitado ao examinando que as conte novamente. Cada história possui 25 idéias e é pontuado o número máximo de idéias evocadas pelo examinando permitindo dois escores: evocação imediata- história A+B e evocação tardia- história A+B.

- (*)Pares visuais associados (Wechsler, 1983): Este é um subteste da escala Wechsler de memória que apresenta seis desenhos com linhas abstratas, cada um pareado com uma cor diferente. Solicita-se ao examinando que observe atentamente o desenho e a cor associada a ele, pois depois será mostrado

somente o desenho e será ele deverá dizer qual cor veio junto da figura apresentada. Os pares de figuras são sempre os mesmos. É apresentado ao examinando no máximo seis sets das figuras associadas às cores com suas respectivas evocações e somente é interrompido se a partir do terceiro set o examinando acerta todas as associações. Após 20 minutos são mostradas somente as figuras e solicita-se ao examinando que diga qual cor veio junto daquela figura. O escore é dado para cada resposta correta até o terceiro set totalizando um máximo de 18 para as evocações imediatas e seis pontos para a evocação tardia.

-(*)Memória para figuras- subtteste (Wechsler, 1983): Neste subtteste da escala de memória Wechsler é pedido ao examinando que observe desenhos abstratos para que posteriormente os identifique entre um grupo maior de desenhos. Primeiro aparece um desenho que é apresentado por cinco segundos para ser identificado entre três figuras. Nos próximos três sets, três desenhos são apresentados por 15 segundos para serem identificados entre nove desenhos. O escore é obtido somando o número de desenhos apontados corretamente.

- Teste de fluência verbal (categoria animal) (Lezak, 1995): Requer a produção do maior número possível de exemplos de animais em um minuto. Um ponto é dado para cada item correto gerado.

- Semelhanças- subtteste (Nascimento, 2004): É um subtteste da escala Wechsler de inteligência III. Em cada item do subtteste, duas palavras que representem objetos ou conceitos comuns são apresentadas, oralmente, ao examinando. Pede-se que ele identifique em que os dois objetos ou conceitos se parecem ou qual a característica comum entre eles. O teste é interrompido após quatro erros consecutivos. A pontuação é dada a partir do tipo de resposta fornecida pelo examinando: 0 ponto para resposta incorreta; 1 ponto para resposta concreta; 2 pontos para respostas com maior abstração totalizando 38 pontos. Exemplos de respostas e suas pontuações são oferecidos no manual do teste.

- Completar figuras- subteste (Nascimento, 2004): Subteste da escala Wechsler de inteligência III. Para cada item neste subteste, o examinando vê uma figura e então, aponta ou nomeia a parte principal que está faltando nela devendo responder cada questão no tempo limite de 20 segundos.

-(*)Teste de Organização Visual- Hooper (Hooper, 1983) Neste teste, 30 desenhos comuns são mostrados ao examinando. Cada objeto está cortado em duas ou mais partes e arranjados de forma ilógica no cartão. A tarefa consiste em o examinando nomear ou escrever o desenho que se formará juntando as partes do desenho.

- Teste Wisconsin de Classificação de Cartas- abreviado (WCT) (Cunha et al., 2005) é composto por 4 cartas-chave e 64 cartas-resposta, que estão representadas com figuras de diferentes formas (cruzes, círculos, triângulos ou estrelas), cores (vermelho, verde, amarelo ou azul) e quantidade de elementos no cartão (um, dois, três ou quatro). Na tarefa, o examinando é convidado a combinar as cartas-estímulo com as cartas-chave. Para cada combinação realizada o sujeito recebe o *feedback* de certo ou errado do examinador. O princípio de combinação é previamente estabelecido e jamais é revelado ao examinando. A idéia é que o sujeito possa utilizar o *feedback* do examinador para manter-se ou desenvolver novas estratégias.

- Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck, 1983): É uma escala de auto-relato, de 21 itens, cada um com quatro alternativas, subentendendo graus crescentes de gravidade de depressão. Os itens se referem a: tristeza, pessimismo, sentimento de fracasso, insatisfação, culpa, punição, auto-aversão, auto-acusações, idéias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança na auto-imagem, dificuldade de trabalhar, insônia, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupações somáticas e perda da libido. O score total é o resultado da soma dos escores individuais dos itens totalizando um máximo de 63 pontos.

- Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (Beck, 1983): O inventário é constituído de 21 itens, que são afirmações descritivas de sintomas de ansiedade e que devem ser avaliados pelo examinando com referência a si mesmo, numa escala de 4 pontos que refletem níveis de gravidade crescente de cada sintoma: 1 para absolutamente não; 2 para levemente; 3 para moderadamente e 4 para gravemente. Os itens incluídos são: dormência ou formigamento, sensação de calor, tremores nas pernas, incapacidade de relaxar, medo de que o pior aconteça, atordoamento ou tontura, palpitação ou aceleração no coração, desequilíbrio, aterrorizado, nervoso, sensação de sufocação, tremores nas mãos, tremedeira, medo de perda de controle, dificuldade de respirar, medo de morrer, assustado, indigestão ou desconforto no abdômen, sensação de desmaio; face enrubescida e suor (não devido à temperatura ambiental). O escore total é o resultado da soma dos escores dos itens individuais totalizando um máximo de 84 pontos.

- Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) (Cummings et al., 1994): Esta escala consiste na avaliação de 10 domínios comportamentais: delírio, alucinação, agitação, disforia, ansiedade, apatia, irritabilidade, euforia, desinibição e comportamento motor aberrante. A presença de comportamentos problemáticos em cada domínio é avaliada perguntando-se ao acompanhante/ cuidador do paciente questões de triagem que possibilitem resposta “sim” ou “não”. Caso a resposta seja “sim” para determinado domínio cognitivo, uma série de perguntas detalhadas a cerca daquele domínio são feitas ao cuidador que responde a frequência e a gravidade que acontece tal comportamento no paciente. O escore total é o resultado da frequência multiplicado pela gravidade em cada domínio e posteriormente soma-se todos os escores individuais de todos os domínios.

ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRAVIDADE DA ATAXIA (SARA)

Esta escala é útil para avaliar e medir a gravidade da ataxia cerebelar em pacientes com ataxia e foi realizada por neurologistas e fisioterapeutas do nosso serviço no mesmo dia da avaliação neuropsicológica e da aquisição de RM ou em até no máximo com 3 meses de diferença entre os exames. Ela é composta por oito itens que fornecem escores de 0 (sem ataxia) até 40 (ataxia grave). Os domínios avaliados são: 1- marcha (escore= 0 a 8); 2- postura (escore= 0 a 6); 3- sentar (escore= 0 a 4); 4- alteração de fala (escore= 0 a 6); 5- teste de perseguição do dedo (escore= 0 a 4); 6- teste índice- nariz (escore 0 a 4); 7- movimento alternados e rápidos das mãos (escore= 0 a 4); 8- manobra calcunar-jelho (escore 0 a 4). As funções cinéticas- límbicas (itens 5 a 8) são avaliadas simetricamente (lado direito e esquerdo) e é incluída a média aritmética dos lados no escore total da escala. (Braga- Neto et al., 2010).

AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens foram adquiridas em um aparelho de ressonância magnética de 3 Tesla de acordo com os seguintes parâmetros:

Imagem volumétrica ponderada em T1: imagem ponderada em T1 com voxel resolution de 1x1x1; Tempo de repetição (TR), 7ms; tempo de echo (TE), 3.2 ms e Field of view (FOV), 240X240X180.

Imagens de difusão (DTI): adquiridas no plano axial com 32 direções em sequência echoplanar não colinear; Field of view (FOV) 256x256x140; voxel resolution 1x1x1 mm; tempo de repetição (TR), 8.5 ms; tempo de echo (TE), 61 ms.

Espectroscopia de Prótons: aquisição de voxel único, utilizando a sequência PRESS: TR/TE=2000/144ms, 128 scans, largura da banda=2kHz, data points=1024, de 1.5x1.5x1.5 cm³. O voxel ficou localizado no cerebelo.

ANÁLISE DAS IMAGENS

Morfometria baseada em voxel (VBM)

A VBM é a técnica de análise automática de imagem que permite investigar diferenças na anatomia cerebral voxel-a-voxel usando abordagem estatística de mapeamento paramétrico. As imagens foram convertidas de DICOM para Niftii usando o software dcm2niigui no programa MRICron (www.mricron.com). Nós utilizamos o MATLAB para marcar a comissura anterior, a fim de determinar o ponto inicial da segmentação das imagens. Os dados foram processados e analisados com o toolbox VBM 8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) que está incorporado ao software SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) dentro do MATLAB R2010a (Mathworks). As imagens foram processadas automaticamente, de acordo com as seguintes etapas: (a) normalização espacial da imagem T1 de alta resolução de todos os participantes dentro de um espaço estereotáxico comum (MNI- Montreal Neurologic Institute); (b) extração da SC a partir das imagens normalizadas de cada participante; (c) suavização dos mapas de tecido extraídos e (d) realização da análise estatística. Para analisar a associação entre o volume de SC dos pacientes com os achados neuropsicológicos estatisticamente significativos em relação ao grupo controle, nós realizamos análise de correlação por voxel usando um modelo de regressão simples. Utilizamos cluster de 50 voxels (número de cluster esperado por voxel e $p < 0.001$ não corrigido, pois se trata de estudo exploratório. Escolhemos os $p < 0.05$ gerados pela tabela do peak-level. Nós utilizamos o Talairach para encontrar as coordenadas das áreas cerebrais que se correlacionaram com os testes neuropsicológicos.

Imagem por tensor de difusão (DTI)

O DTI é uma sequência de RM convencional, porém modificada para permitir a quantificação das características da difusão das moléculas de água in-vivo. Uma das variáveis obtidas com essa seqüência é a anisotropia fracionada (FA) que é uma medida de difusão anisotrópica da água e representa a orientação do eixo das estruturas dos feixes de fibras ao longo do qual as moléculas de água se movem de modo preferencial. Dessa forma, um meio puramente isotrópico, caracterizado pelo comprometimento dos feixes de fibras teria o $FA=0$ com valores crescentes tendendo a 1, caracterizado por uma difusão anisotrópica.

Para análise dessas imagens nós transformamos as imagens de DTI reconstruídas (Reg_DTI_high_iso20_SENSE-ENH-4620) do formato DICOM para Niftii usando o software *dcm2nii* do programa MRICron (www.mricron.com). A análise do DTI envolveu o pré-processamento automático de dados usando o programa FSL's DTI diffusion 4.1 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) seguindo as etapas: (a) correção da distorção espacial, por meio da ferramenta *eddycurrent*. Esta distorção é gerada durante a aquisição da imagem, quando os gradientes da imagem são colocados no seu máximo valor; (b) realização da máscara usando a ferramenta *Brain Extraction* (BET), a fim de diferenciar cérebro e crânio; (c) criação das direções e difusões das imagens, cálculo do tensor de difusão para cada ponto da imagem (já com a máscara) e criação dos mapas de anisotropia fracionada (FA) por meio do *DTIfit algorithm* e (d) para realizar a análise estatística baseada em voxel nós usamos o pacote estatístico *Tract- Based Spatial Statistics-v1.2* (TBSS) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index/html>) para realizar a um teste-t, a fim de verificar a área cerebral que mostrava diferença estatística entre os grupos quanto aos valores de FA e posteriormente realizamos a correlação entre os valores de FA de cada paciente com os aspectos cognitivos e clínicos usando o programa estatístico SYSTAT 9.

Espectroscopia por ressonância magnética (ERM)

A ERM é uma técnica não invasiva que permite avaliar a concentração de metabólitos em diferentes regiões cerebrais.

Nós obtivemos a quantificação da espectroscopia por meio do software LCModel, cujo método tem o mesmo nome (Provencher, 1993). Este método usa uma base de medidas ou de espectroscopia que simulam a atividade metabólica dos indivíduos e os combina linearmente para adequar aos dados obtidos. Nós usamos a base de dados fornecida pelo software específico para o campo de 3T e TE=144ms. Os grupos de metabólitos avaliados foram: N-acetil-aspartato (NAA), N-acetil-aspartato total (NAAG), creatina (Cr), glutamato (Glu), glutamina (Gln), fosfocolina (PCh), compostos de colina (GPC) e inositol (Ins). Apenas metabólitos quantificados no limite inferior Cramer-Rao (Cavassila, 2011) menores do que 30% foram usados na análise estatística. Após a obtenção dos metabólitos de cada participante nós utilizamos o software SYSTAT 9 para comparação entre grupos, por meio do teste estatístico de Mann-Whitney e posteriormente foi feita a correlação de Spearman entre os metabólitos e os testes neuropsicológicos que apresentaram diferença estatística entre os grupos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados segundo o software SYSTAT® para Windows, 9ª edição. Realizamos o teste de homogeneidade para observar a distribuição das amostras e visando inspeção qualitativa dos dados, realizou-se primeiramente análise descritiva para observação de médias e desvios- padrão referente a dados clínicos: extensão do CAG, idade de início da doença, tempo de duração da doença, escore na SARA, escore no NPI, idade, escolaridade e avaliação neuropsicológica de pacientes e controles. Já as análises inferenciais foram efetuadas pelo teste não- paramétrico de Mann-Whitney para comparação entre grupos, considerando o grupo (paciente x controle) como variável independente e

como variáveis dependentes os testes neuropsicológicos: matrizes progressivas de Raven- Escala Geral; subteste span de dígitos- ordem direta e inversa (WAIS-III); teste de nomeação de Boston; blocos de Corsi- ordem direta e inversa; teste de repetição de pseudopalavras; teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey- evocação imediata e tardia e reconhecimento; subteste memória lógica- evocação imediata e tardia (WMS-R); pares visuais associados I e II (WMS-R); memória para figuras- subteste (WMS-R); teste de fluência verbal (categoria animal); subteste semelhanças (WAIS-III); subteste completar figuras (WAIS-III); teste de organização visual de Hooper; teste Wisconsin de classificação de cartas- abreviado; inventário de depressão de Beck e inventário de ansiedade de Beck.

Após esta análise foi realizada correlação de Spearman entre as variáveis cognitivas que mostraram diferença estatística significativa, na comparação entre grupos, com os valores de FA (DTI), com os metabólitos cerebelares (ERM), com as variáveis clínicas: tempo de duração da doença, escore total da SARA e com o número de expansão de CAG. A correlação entre desempenho cognitivo e substância cinzenta foi realizada pelo programa SPM8 (Statistical Parametric Mapping) que será descrito posteriormente. Foram considerados somente $p < 0.05$ não corrigidos para múltiplas comparações, a fim de flexibilizar a possibilidade estatística dos resultados, já que se trata de um estudo exploratório.

RESULTADOS

1. Aspectos clínicos e demográficos

A amostra deste estudo é composta por 32 pessoas com SCA3 e 32 pessoas saudáveis pertencentes ao grupo controle (17 mulheres e 15 homens) pareados por gênero, idade e escolaridade. De acordo com a classificação dos subtipos de SCA3 realizamos um gráfico com a porcentagem de cada um deles presentes nesta amostra e está representada pela figura 1.

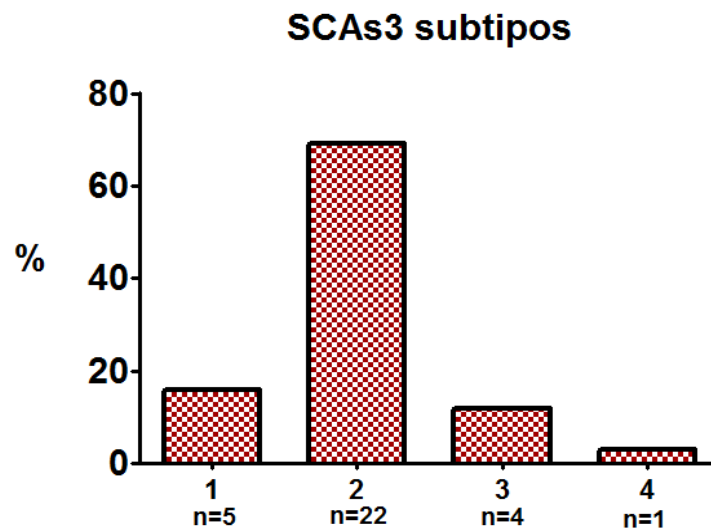


Figura 1: Distribuição dos pacientes SCA3 segundo os subtipos

O gráfico permite observar que nesta amostra a maioria dos pacientes SCA3 pertence ao subtipo II, já que compreendeu 69% da amostra (22 pessoas), seguido do subtipo I com 16% (5 pessoas), subtipo III com 12% (4 pessoas) e o subtipo IV com 3%,(1 sujeito).

A tabela 1 mostra a análise descritiva e inferencial dos dados clínicos e demográficos. Como pode ser observada a média do NPI é menor do que o seu desvio-padrão, pois nesta amostra houve grande variação quanto a pontuação das

alterações neuropsiquiátricas (entre 0 e 51), sendo que apenas 31% (10 pacientes da amostra) tiveram pontuação maior do que 12 (entre 16 e 51).

Tabela 1: Dados clínicos e demográficos.

	SCA3 (n=32)	Controles (n=32)	p	Min-Máx
	Média±DP	Média±DP		
CAG	69.0±5.0	—	—	62- 81
Idade início da doença	36.72±10.91	—	—	15- 58
Tempo de duração da doença	10.09±5.78	—	—	02- 30
SARA	13.6±6.3	—	—	4.5- 30
Inventário Neuropsiquiátrico	11.47±12.26	—	—	0- 51
Idade (anos)	46.78±11.47	46.97±12.06	0.846	—
Escolaridade (anos)	10.19±3.78	10.40±4.27	0.590	—

SCA3- ataxia espinocerebelar- tipo 3; CAG- citosina- adenina- guanina; SARA- Escala para avaliação e graduação da ataxia

2. Aspectos neuropsicológicos

A tabela 2 mostra que houve diferença significativa entre o grupo SCA3 e o grupo controle nos testes neuropsicológicos: RAVLT- codificação, evocação tardia e reconhecimento; matrizes progressivas: -escala geral; fluência verbal- categórica; span de Dígitos- ordem direta e blocos de Corsi- ordem direta e inversa. O pior desempenho foi observado no grupo SCA3.

Tabela 2: Dados neuropsicológicos.

	SCA3 (n=32)	Controles (n=32)	p
	Média±DP	Média±DP	
RAVLT A1-A5	41.97±11.02	51.69±9.55	0.001*
RAVLT A7	8.38±3.16	11.00±2.81	0.001*
RAVLT- reconhecimento	9.81±7.15	12.38±3.73	0.027*
Matrizes Progressivas	29.19±11.47	35.88±13.39	0.003*
Blocos de Corsi span- ordem direta	4.72±0.89	5.50±0.98	0.002*
Blocos de Corsi span- ordem inversa	4.81±1.36	5.94±1.22	0.001*
Dígitos span- ordem direta (WAIS-III)	4.56±1.19	5.06±1.11	0.024*
Fluência verbal- categórica	15.66±5.60	19.09±6.36	0.029*
Inventário de depressão Beck	13.63±12.25	3.53±2.84	<0.001*
Inventário de ansiedade Beck	9.44±9.27	2.44±2.36	<0.001*
Dígitos span- ordem inversa (WAIS-III)	3.50±0.84	3.84±1.14	0.175
Memória lógica I (WMS-R)	17.56±9.36	21.50±8.06	0.061
Memória lógica II (WMS-R)	14.69±8.90	17.72±8.29	0.160
Teste de repetição de pseudo-palavras	37.20±3.06	38.41±2.00	0.069
Semelhanças (WAIS-III)	12.50±8.25	16.06±9.96	0.119
TNB- total	50.34±7.57	51.72±8.54	0.296
TNB- resposta espontânea	48.12±7.96	50.19±9.35	0.150
TNB- resposta correta semantic	3.22±1.98	2.53±1.97	0.079
TNB- pistas fonêmicas	10.41±7.42	9.63±8.56	0.488
TNB- resposta correta fonêmica	6.19±3.87	4.56±2.71	0.103
Memória para figuras (WMS-R)	5.94±2.08	6.69±2.06	0.302
Completar figuras (WAIS-III)	12.88±5.16	14.56±6.68	0.223
Pares visuais associados I (WMS-R)	8.09±4.69	9.88±5.39	0.163
Pares visuais associados II (WMS-R)	5.16±2.07	5.06±2.26	0.863
Organização visuoespacial Hooper	19.00±5.46	20.58±6.63	0.302
WCT- categorias	3.25±1.11	3.34±1.68	0.793
WCT- erros	26.13±9.60	24.81±13.24	0.375
WCT- resposta perseverativa	15.59±11.60	17.69±15.62	0.545
WCT- erros perseverativos	13.31±8.52	14.72±11.31	0.576
WCT- erros não perseverativos	13.75±8.58	11.06±7.72	0.192
WCT- perda de set	1.63±0.83	1.41±0.84	0.299

*p<0.05; SCA3- ataxia espinocerebelar- tipo 3; RAVLT- Teste de aprendizagem auditivo verbal de

Rey; TNB- teste de nomeação de Boston; WCT- Teste de Classificação de Cartas

2.1 Depressão e ansiedade

Considerando a amplitude do desvio-padrão e a diferença estatística significativa entre os pacientes nos Inventários Beck de depressão e ansiedade foi realizada uma nova análise estatística considerando somente os pacientes que pontuaram até 19 nos inventários de depressão e ansiedade que considera pessoas sem depressão (0 a 10 pontos) e depressão leve (11 a 19 pontos). Esta análise compreendeu 24 pacientes SCA3 e 24 controles, já que foram excluídos 4 pacientes SCA3 que apresentaram escore maior que 19 em depressão e 4 pacientes que apresentaram depressão e ansiedade.

A tabela 3 mostra que o desempenho cognitivo dos pacientes ainda pode ser considerado estatisticamente significativo mesmo considerando somente os pacientes assintomáticos para depressão e ansiedade.

Tabela 3: Dados neuropsicológicos dos pacientes SCA3 sem sintomas indicativos de depressão e ansiedade.

	SCA3 (n=24)	Controles (n=24)	
	Média±DP	Média±DP	p
RAVLT A1-A5	43.46±11.30	53.83±9.11	0.002*
RAVLT A7	8.58±3.19	11.37±2.73	0.001*
RAVLT- reconhecimento	10.41±7.26	13.04±2.72	0.029*
Matrizes progressivas	30.71±11.76	38.71±11.57	0.020*
Blocos de Corsi span- ordem direta	4.87±0.85	5.46±0.98	0.033*
Blocos de Corsi span- ordem inversa	4.79±1.53	6.12±1.19	0.002*
Span dígitos- ordem direta	4.58±1.31	5.25±1.03	0.011*
Fluência verbal- semântica	16.83±5.58	20.87±5.79	0.021*

*p<0.05; SCA3- ataxia espinocerebelar- tipo 3; RAVLT- Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey

2.2 Desempenho cognitivo na SCA3

Realizamos análise qualitativa da performance do grupo SCA3 nos testes cognitivos a partir da média e desvio padrão obtidos do grupo controle, a fim de compreender a gravidade do déficit neuropsicológico dos pacientes com a doença. A Tabela 4 apresenta os dados detalhadamente e mostra que os pacientes têm

desempenho cognitivo classificado como médio inferior, exceto para codificação do RAVLT, cujo comprometimento é classificado como prejuízo leve.

Tabela 4: Classificação da gravidade do déficit neuropsicológico na SCA3.

	SCA3 (n=32) Média	Controles (n=32) Média±DP	Classificação
RAVLT A1- A5	41.97	51.69±9.55	Prejuízo leve
RAVLT A7	8.38	11.00±2.81	Prejuízo médio inferior
RAVLT- reconhecimento	9.81	12.38±3.73	Prejuízo médio inferior
matrizes Progressivas	29.19	35.88±13.39	Prejuízo médio inferior
Blocos de Corsi- ordem direta	4.72	5.50±0.98	Prejuízo médio inferior
Blocos de Corsi- ordem inversa	4.81	5.94±1.22	Prejuízo médio inferior
Dígitos span- ordem direta	4.56	5.06±1.11	Prejuízo médio inferior
Fluência verbal- categórica	15.66	19.09±6.36	Prejuízo médio inferior

*p<0.05; SCA3- ataxia espinocerebelar- tipo 3; RAVLT- Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey

3. Morfometria baseada em voxel (VBM)

As análises de correlação entre os testes neuropsicológicos significativos dos pacientes SCA3 e volume de SC apontaram, principalmente, para associação com áreas do córtex associativo dos lobos frontal, temporal e parietal e córtex cerebelar. Somente o teste blocos de Corsi- ordem inversa não apresentou correlação com substância cinzenta para o cluster de 50 voxels utilizado. Por tratar-se de um estudo exploratório, não utilizamos a correção para múltiplas comparações, pois durante a análise estatística o software VBM8 já realiza algumas correções. Os resultados detalhados estão descritos nas tabelas 5 a 11 e figuras 2 a 8.

Tabela 5: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste Rey auditory verbal learning (RAVLT)- codificação em pacientes com SCA3.

Coordenadas			Área de Brodmann	Área anômica	Valores estatísticos	
x (mm)	y (mm)	z (mm)			T	FWE-unc
40	-72	31	39	Giro angular_D	4.46	<0.001*
52	-19	0	22	Giro temporal Sup_D	4.38	<0.001*
24	9	58	6	Giro frontal Sup_D	4.32	<0.001*
-44	35	-2	47	Giro frontal Med_E	4.21	<0.001*
-44	20	-5	47	Giro frontal Inf_E	4.12	<0.001*
-57	-24	-15	21	Giro temporal Med_E	4.11	<0.001*
-32	17	6	13	Ínsula_E	4.10	<0.001*
18	-18	-17	28	Giro parahipocampal_D	3.73	<0.001*
-12	-45	-17	-	Cúlmen_E	3.66	<0.001*

*p<0.05; Sup: superior; Med= médio; Inf= inferior; D= direito; E= esquerdo

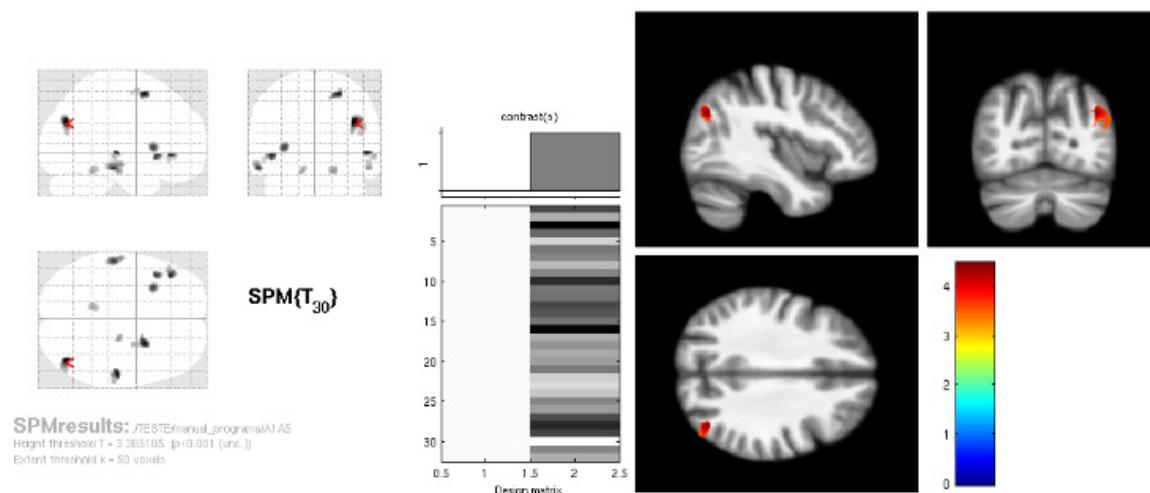


Figura 2: Mapas estatísticos das áreas cerebrais que apresentaram correlação entre volume de substância cinzenta (SC) e o teste Rey auditory verbal learning test (RAVLT- codificação)

Tabela 6: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste Rey auditory verbal learning (RAVLT)- evocação tardia em pacientes com SCA3.

Coordenadas			Área de Brodmann	Área anômica	Valores estatísticos	
x (mm)	y (mm)	z (mm)			T	FWE-unc
28	-19	72	4	Giro precentral_D	4.62	<0.001*
15	-33	-23	-	Cúlmen_D	4.15	<0.001*
-44	20	-5	47	Giro frontal Inf_E	4.06	<0.001*
-50	-28	-17	20	Giro temporal Inf_E	4.04	<0.001*
-45	-54	13	39	Giro temporal Sup_E	3.99	<0.001*
-54	-42	25	40	Lobo parietal Inf_E	3.82	<0.001*
-12	-42	-17	-	Cúlmen_E	3.80	<0.001*

* $p < 0.05$; Sup: superior; Inf= inferior; D= direito; E= esquerdo

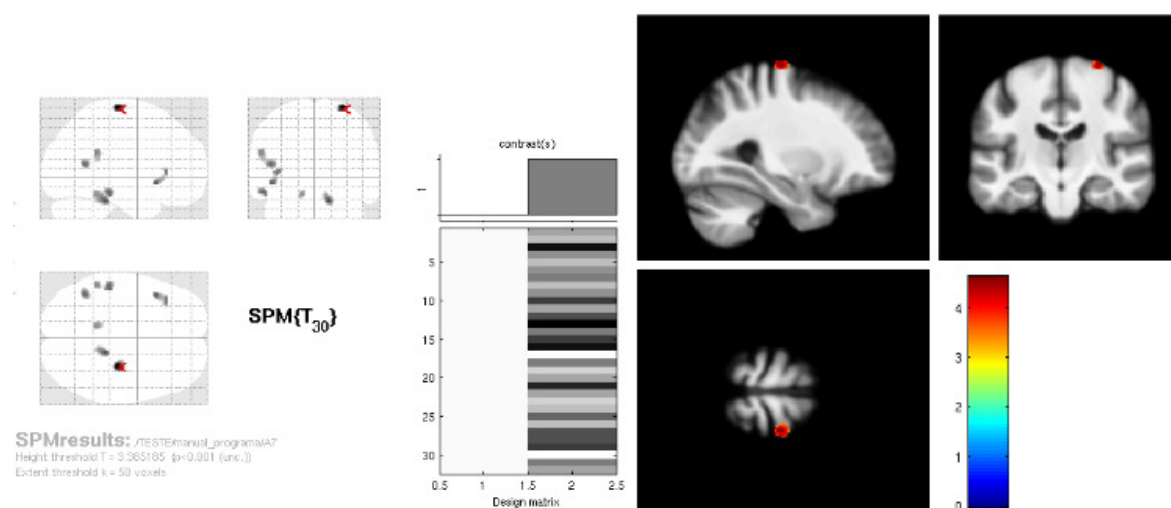


Figura 3: Mapas estatísticos das áreas cerebrais que apresentaram correlação entre volume de substância cinzenta (SC) e o teste Rey auditory verbal learning test (RAVLT- evocação tardia).

Tabela 7: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste Rey auditory verbal learning (RAVLT)- reconhecimento em pacientes com SCA3.

Coordenadas			Área de Brodmann	Área anatômica	Valores estatísticos	
x (mm)	y (mm)	z (mm)			T	FWE-unc
56	38	7	46	Giro frontal Inf_D	4.17	<0.001*

*p<0.05; Inf= inferior; D= direito

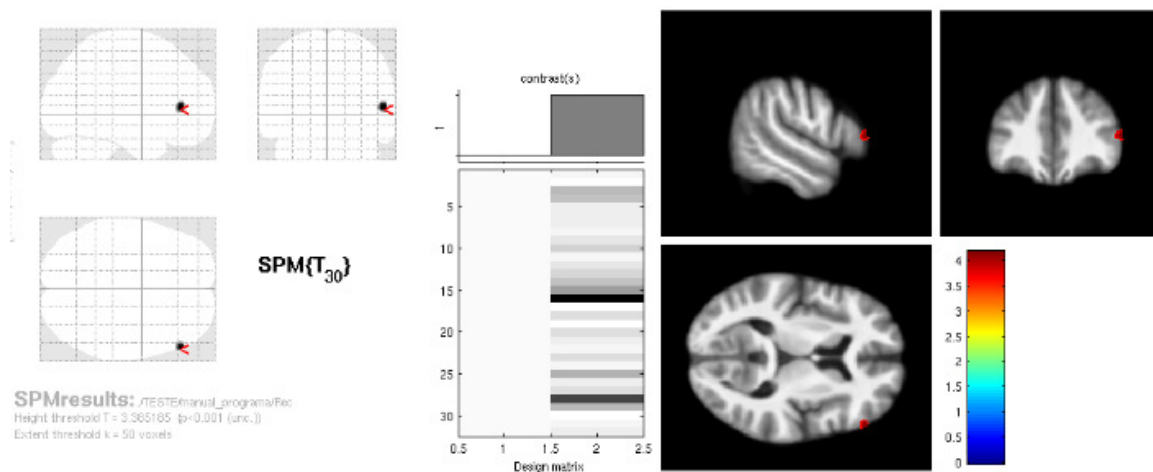


Figura 4: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de substância cinzenta (SC) e o teste Rey auditory verbal learning test (RAVLT)- reconhecimento.

Tabela 8: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste matrizes progressivas: escala geral em pacientes com SCA3.

Coordenadas			Área de Brodmann	Área anatômica	Valores estatísticos	
x (mm)	y (mm)	z (mm)			T	FWE-unc
-18	-51	55	7	Precúneo_D	4.92	<0.001*
-63	-9	-17	21	Giro temporal Inf_E	4.27	<0.001*

*p<0.05; Inf= inferior; D= direito; E= esquerdo

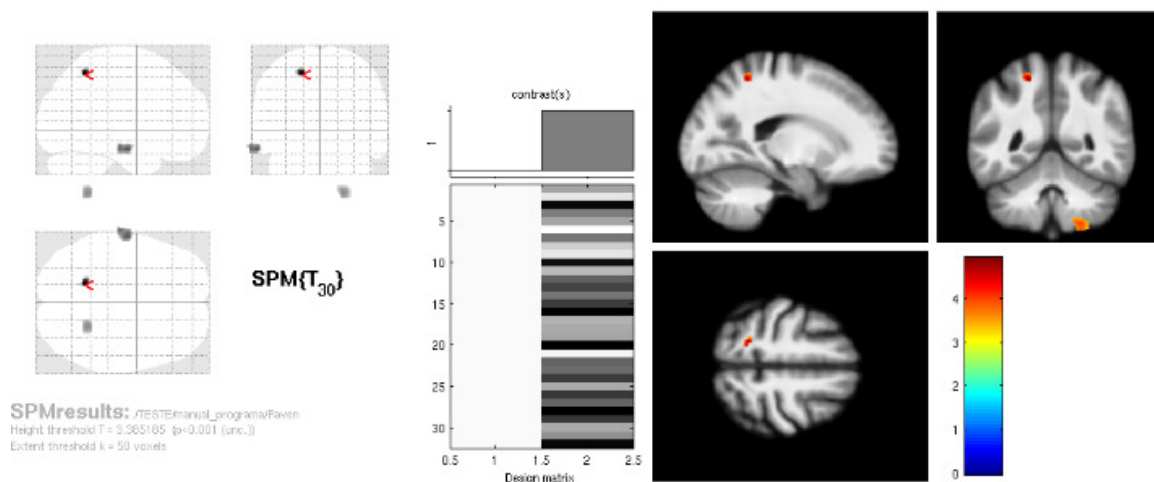


Figura 5: Mapas estatísticos das áreas cerebrais que apresentaram correlação entre volume de substância cinzenta (SC) e o teste matrizes progressivas: escala geral.

Tabela 9: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste blocos de Corsi- ordem direta em pacientes com SCA3.

Coordenadas			Área de Brodmann	Área anatômica	Valores estatísticos	
x (mm)	y (mm)	z (mm)			T	FWE-unc
-44	-34	27	40	Lobo parietal Inf_E	3.96	<0.001*

*p<0.05; Inf= inferior; E= esquerdo

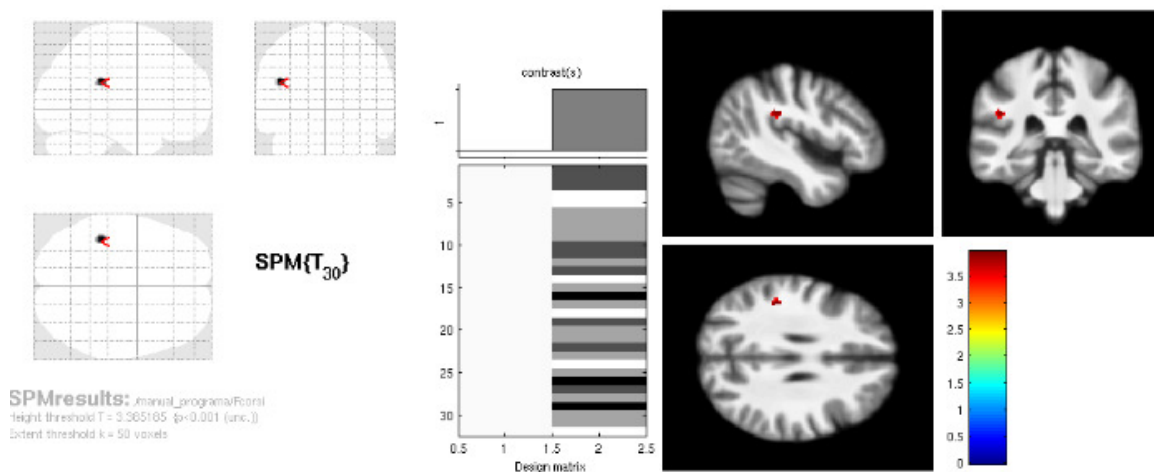


Figura 6: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de substância cinzenta (SC) e o teste blocos de Corsi- ordem direta.

Tabela 10: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste dígitos (WAIS-III)- ordem direta em pacientes com SCA3.

Coordenadas			Área de Brodmann	Área anatômica	Valores estatísticos	
x (mm)	y (mm)	z (mm)			T	FWE-unc
-48	-7	-21	20	Giro temporal Inf_E	4.13	<0.001*

*p<0.05; Inf= inferior; E= esquerdo

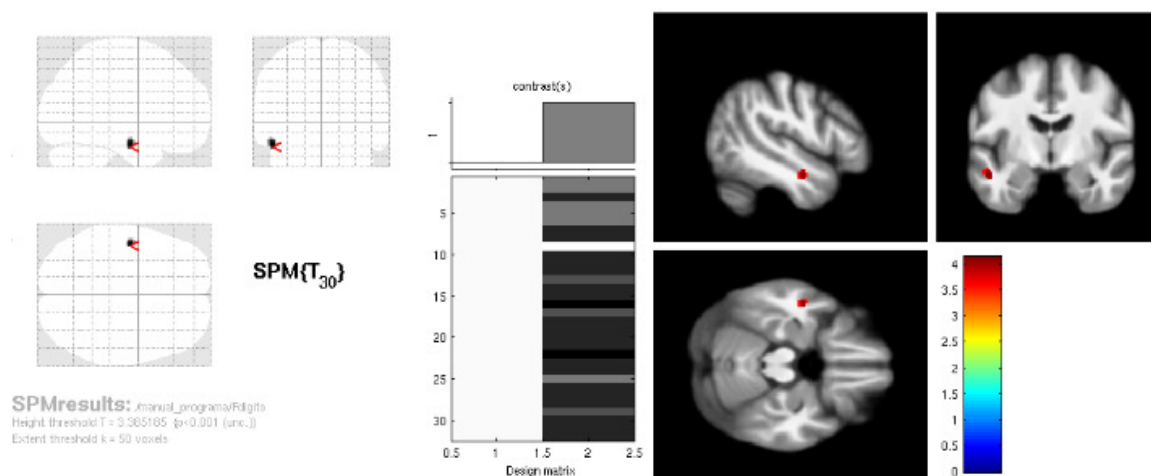


Figura 7: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de substância cinzenta (SC) e o teste dígitos- ordem direta.

Tabela 11: Áreas de correlação significativa entre substância cinzenta e o teste fluência verbal- categoria animal em pacientes com SCA3.

Coordenadas			Área de Brodmann	Área anatômica	Valores estatísticos	
x (mm)	y (mm)	z (mm)			T	FWE-unc
-28	-10	51	6	Giro pré-central_D	3.68	<0.001*

*p<0.05; E= esquerdo

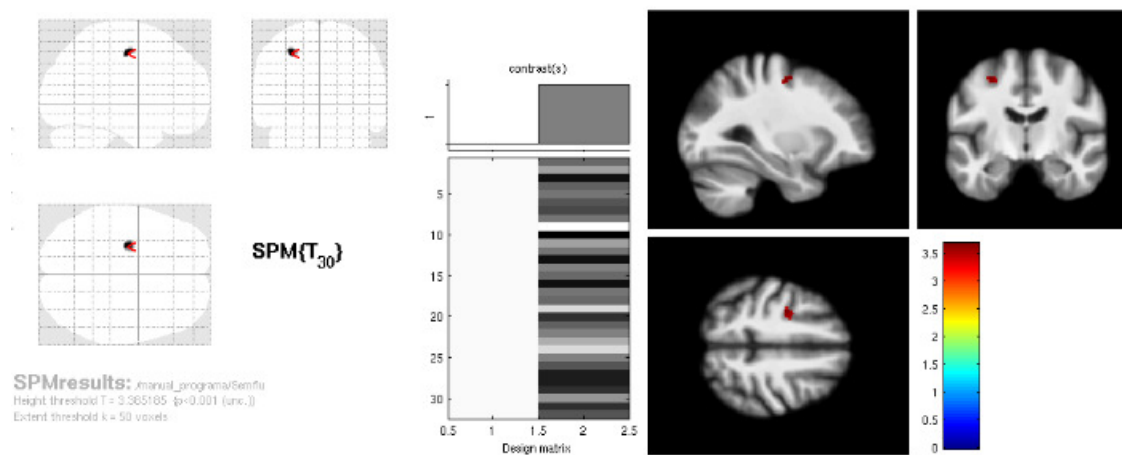


Figura 8: Mapas estatísticos da área cerebral que apresentou correlação entre volume de substância cinzenta (SC) e o teste fluência verbal- categoria animal.

4. Imagem por tensor de difusão (DTI)

A análise das imagens de difusão entre os grupos apontou para diferença de valores de FA no tronco cerebral como mostra a figura 9.

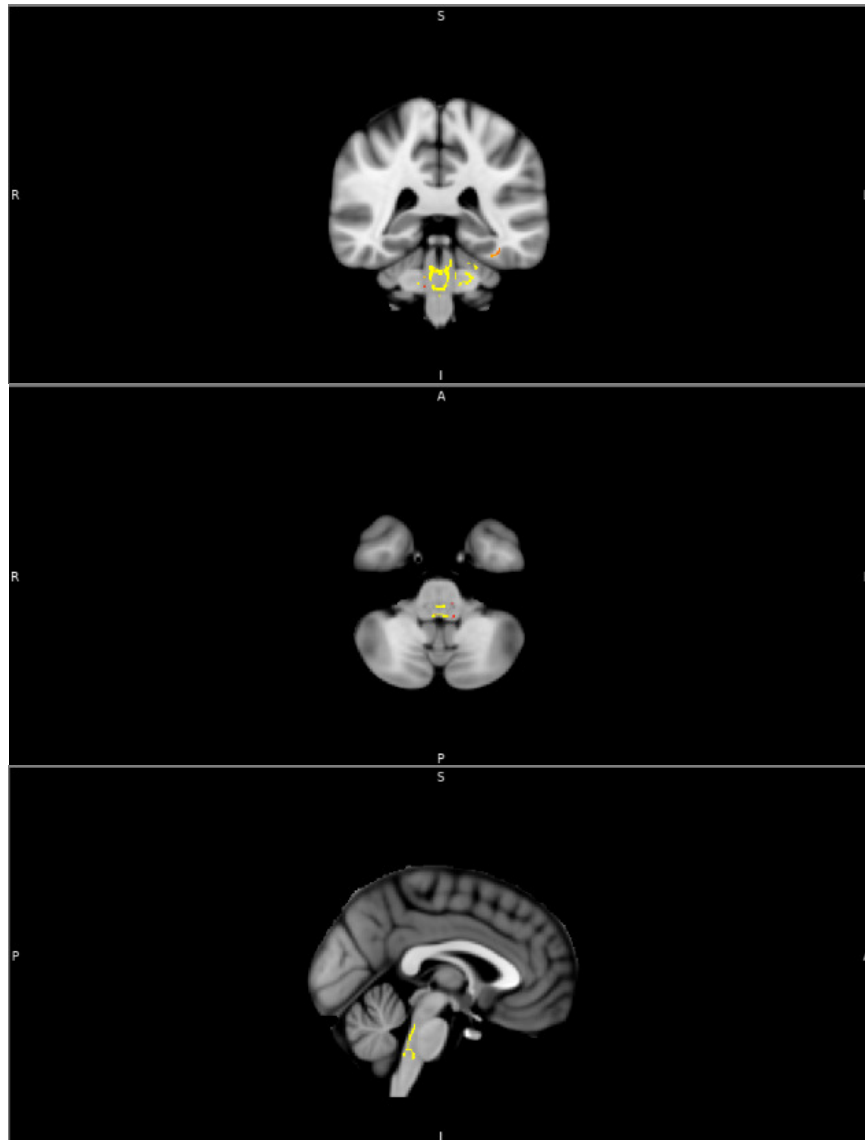


Figura 9: Mapa estatístico da diferença entre grupos quanto aos valores de FA (anisotropia fracional).

Houve correlação significativa entre os valores de FA do tronco cerebral de pacientes SCA3 com o teste span de dígitos- ordem direta ($r_s=0.485$), porém não encontramos correlação entre os valores de FA e os demais testes neuropsicológicos: RAVLT A1-A5 ($r_s=-0.220$); RAVLT- A7 ($r_s=-0.249$); RAVLT-reconhecimento ($r_s=-0.080$); Raven ($r_s=-0.200$); blocos de Corsi- ordem direta ($r_s=-0.087$); blocos de Corso- ordem inversa ($r_s=0.253$); span de dígitos- ordem inversa ($r_s= 0.014$) e fluência verbal semântica ($r_s=-0.050$). Foi considerado nível de significância de $p<0.05$.

5. Espectroscopia por ressonância magnética (ERM)

A análise da espectroscopia de cerebelo foi composta por 26 pacientes com SCA3 e 26 pessoas do grupo controle. Foi realizada a comparação dos níveis totais de creatina entre pacientes e controles, porém não foi encontrada diferença significativa entre os grupos, assim como para o metabólito inositol (Ins). Nós consideramos o valor relativo de creatina (Cr) com relação aos outros grupos de metabólitos. A comparação entre os metabólitos dos pacientes com SCA3 e indivíduos controle mostrou diferença nos níveis relativos de N-acetil-aspartato (NAA), N-acetil-aspartato total (NAAG), glutamato (Glu), glutamina (Gln), fosfocolina (PCh) e compostos de colina (GPC). Todos esses metabólitos apresentaram diminuição dos níveis em pacientes comparados ao grupo controle. Consideramos significativos $p<0.05$ sem correção para múltiplas comparações. Os dados detalhados estão apresentados na tabela 13.

Tabela 12: Comparação entre grupos quanto aos metabólitos cerebelares

	SCA3 (n=26) Média±DP	Controles (n=26) Média±DP	p
Cr	21.48±3.70	21.58±4.09	0.522
Ins/Cr	0.83±0.20	0.81±0.18	0.475
NAA/Cr	0.76±0.15	0.98±0.19	<0.001*
NAAG	0.88±0.15	1.28±0.41	<0.001*
Glu/Cr	0.35±0.10	0.44±0.17	0.017*
Gln/Cr	0.37±0.09	0.47±0.15	0.005*
PCh/Cr	0.22±0.06	0.25±0.08	0.019*
GPC/Cr	0.24±0.04	0.27±0.05	0.014*

*p<0.05; SCA3- ataxia espinocerebelar- tipo 3; Cr=creatina; Ins= inositol; NAA= N-acetil-aspartato; NAAG= N-acetil-aspartato total; Glu= glutamato; Gln= glutamina; PCh= fosfocolina; GPC= compostos de colina

Foram realizadas correlações de Spearman entre o desempenho dos pacientes com SCA3 nos testes neuropsicológicos e os metabólitos que apresentaram diferença estatística significativa na análise entre grupos e houve correlação significativa entre: blocos de Corsi- ordem direta e Glu/Cr ($r_s=-0.419$); blocos de Corsi- ordem direta e Gln/Cr ($r_s=-0.405$); fluência verbal e PCh/Cr ($r_s=0.661$); fluência verbal e GPC/Cr ($r_s=0.692$); span dígitos- ordem direta e NAA/Cr ($r_s=0.418$); span de dígitos- ordem direta e NAAG/Cr ($r_s=0.432$). Em todas as análises foi considerado $p<0.05$.

6. Desempenho cognitivo versus dados clínicos e genético.

Verificamos se houve correlação com as variáveis clínicas e genéticas somente nos testes cognitivos que apresentaram diferença significativa entre grupos. Assim, realizamos correlações de Spearman entre o desempenho nos testes neuropsicológicos dos pacientes com SCA3 e o número de repetição de CAG, tempo de duração da doença, escore na SARA e escore no NPI, porém nenhuma correlação foi considerada significativa para o nível de $p<0.05$.

DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo, de acordo com o nosso conhecimento, com o objetivo de investigar os domínios cognitivos alterados na SCA3, por meio da correlação com achados de neuroimagem. Além disso, utilizamos um grupo controle devidamente pareado por idade, gênero e escolaridade e correlacionamos a cognição também com aspectos clínicos e genético da doença.

A heterogeneidade da doença permite classificá-la em cinco subtipos diferentes de acordo com a gravidade, progressão da doença e idade de início (Coutinho, 1978). Nesta amostra, 68% dos pacientes pertencem ao tipo II que é considerado o subtipo mais freqüente (Coutinho, 1994) caracterizando pessoas com SCA3 com um número intermediário de repetições de CAG (média desta amostra=69), início da doença por volta dos 36 anos (média desta amostra=36), com progressão moderada (média tempo de duração=10 e escore SARA=13.61, desta amostra).

Esta classificação engloba somente os aspectos motores, porém pacientes com SCA3 também podem sofrer com disfunções psiquiátricas e cognitivas (Ishikawa et al., 2002; Zawacki et al., 2002). Neste estudo realizamos entrevista com familiares e ou acompanhantes, por meio do NPI. Apesar deste inventário não estabelecer nenhuma nota de corte, Cummings et al. (1994) descrevem que a nota máxima possível obtida por indivíduos saudáveis é 12. Dessa forma, 31% dos pacientes (n=10) com SCA3 obtiveram escores entre 16 e 51 referentes aos domínios: agitação, irritabilidade, ansiedade, euforia, disforia, apatia, alucinação (caracterizadas como leve e ocasional em duas pacientes com 1º grau de parentesco) e desinibição (caracterizado como grave e freqüente em apenas um paciente).

Além destas alterações, também observamos sintomas indicativos de depressão e ansiedade avaliados pelos inventários de Beck, no entanto apenas quatro pacientes apresentaram sintomas indicativos de depressão classificados como moderado (três pacientes) e grave (um paciente) e quatro apresentaram

sintomas indicativos de depressão e ansiedade (alternando entre as classificações de moderado e grave) sugerindo a presença dessas alterações em alguns pacientes como apontado por outros pesquisadores. Desta forma, distúrbios psiquiátricos estão presentes em pacientes com SCA3, mesmo que não universalmente, fato que reflete a heterogeneidade da doença referente a esses aspectos.

Distúrbios da cognição, um outro aspecto não motor da mesma doença, também está presente em alguns sujeitos e é o foco deste estudo.

Assim, após comparação entre grupos, encontramos alterações cognitivas que apontam para comprometimento em testes que avaliam: memória episódica verbal- codificação, evocação tardia e reconhecimento; raciocínio abstrato não verbal; memória operacional- alça fonológica ordem direta e esboço visuoespacial- ordem direta e inversa e fluência verbal semântica, assim como mostraram outros estudos (Radvany et al., 1993; Burk et al., 2003; Kawai et al., 2004, Kinkle et al., 2009; Zawacki et al., 2002).

Estes achados não foram corrigidos para múltiplas comparações, pois se tratou de um estudo exploratório. Além disso ainda que utilizássemos o valor de p corrigido, encontraríamos provavelmente resultados significativos nos testes RAVLT- codificação e evocação, testes matrizes progressivas: escala geral, blocos de Corsi- ordem direta e inversa e inventários de depressão e ansiedade de Beck, visto que obtivemos $p < 0.003$.

Preferimos não corrigir para múltiplas comparações o p dos testes RAVLT- reconhecimento, dígitos: ordem direta e fluência verbal semântica, já que utilizamos a hipótese de que se tratam de testes que avaliam disfunção frontal e que estudos prévios apontam para um possível comprometimento dessa função em pacientes SCA3 (Garrard et al., 2008; Braga-Neto et al., 2011). Esse mesmo

método de análise estatística foi usado para todas as outras análises deste estudo com base nestes mesmos princípios.

No entanto, tentamos corrigir a influência dos aspectos psiquiátricos sobre os achados cognitivos, em uma análise secundária, excluindo oito pacientes SCA3 com sintomas indicativos de depressão e ansiedade e seus respectivos controles. Logo, demonstramos que as alterações cognitivas estão presentes independente de alterações psiquiátricas.

Embora o pior desempenho dos pacientes em relação aos controles nos testes descritos tenha sido significativo, eles são classificados dentro de uma faixa média inferior, exceto para codificação do teste RAVLT que apontou para prejuízo leve. Isto pode corresponder à falta de queixas cognitivas observada nesses pacientes e auxilia na compreensão de que, apesar de trabalhos anteriores já relatarem déficits cognitivos na SCA3, ainda havia pouco consenso com relação à existência de tais manifestações. Outrossim, a interpretação dos resultados dos testes utilizados geraram dificuldade na determinação do domínio cognitivo comprometido.

Outros fatores como o baixo número de sujeitos da amostra, a falta de grupo controle devidamente pareado (Kawai et al., 2004) e o uso de testes impróprios que necessitavam de controle motor adequado, como cópia ou reprodução de desenhos e cubos da WAIS-III, também forneceram dados pouco consistentes. Um exemplo está em um dos mais recentes estudos a cerca de alterações cognitivas na SCA3 que referiu prejuízo nas funções visuoespacial e executiva numa amostra de 38 pacientes. O desempenho cognitivo foi comparado apenas com 31 pessoas do grupo controle e foram descartados pacientes com mais de 60 anos de idade (Braga- Neto et al., 2011).

Assim, poderíamos inferir que nossos resultados apontam para déficits em memória episódica verbal, raciocínio abstrato não verbal, memória operacional e fluência verbal categórica assim como observado por outros pesquisadores que

estudaram a SCA3 e com os achados relatados por Schmahmann e Sherman (1991) em pacientes com lesão cerebelar.

Portanto, tratando-se de uma doença que o perfil cognitivo não está claro é bastante impreciso concluir que o desempenho cognitivo encontrado nos pacientes com SCA3 se deva exclusivamente à função que o instrumento neuropsicológico utilizado se propõe a medir, já que um só teste pode mensurar mais de uma função cognitiva e o ser humano apresenta um complexo sistema neuro-funcional (Damasceno, 2010). Sabe-se ainda que na SCA3 encontramos alteração cerebral difusa (D'Abreu et al., 2011), que vai além do cerebelo e tronco cerebral. Portanto, para melhor caracterizar os domínios cognitivos comprometidos tentamos compreendê-los a partir do correlato neuroanatômico e funcional que será descrito a seguir.

A correlação entre volume de SC e testes cognitivos mostrou que quanto menor o volume da SC em lobos frontal, temporal e parietal e cúlmem cerebelar de pacientes com SCA3 menor o desempenho nos testes RAVLT- aprendizagem, evocação tardia e reconhecimento; matrizes progressivas; blocos de Corsi- ordem direta, dígitos- ordem direta e fluência verbal.

O teste RAVLT é um instrumento neuropsicológico útil para avaliar memória episódica mensurando componentes de aquisição imediata, evocação de novas informações e o reconhecimento das informações apresentadas, além de possibilitar a investigação dos processos de memória separadamente (Spreen, Strauss, 1998; Malloy-Diniz et al., 2007). Neste estudo, o desempenho dos pacientes com SCA3 na tarefa de codificação se correlacionou com volume de SC nos giros: angular, superior e parahipocampal do lobo temporal direito e médio do lobo temporal esquerdo; giros superior do lobo frontal direito, médio e inferior do lobo frontal esquerdo; ínsula esquerda e cúlmen cerebelar esquerdo. A evocação tardia se correlacionou com os giro inferior e superior do lobo temporal esquerdo; giros precentral do lobo frontal direito; giros inferior do lobo frontal esquerdo, lobo

parietal inferior esquerdo e córtex cerebelar direito e esquerdo e o processo de reconhecimento com o giro inferior do lobo frontal direito.

Esses resultados estão de acordo com a associação da memória episódica a uma rede que interliga o lobo temporal, frontal e parietal sendo bem estabelecido que o lobo temporal, principalmente o mesial, mas também outras sub-regiões estão envolvidas com memória episódica e cada área pode se especializar no processamento de diferentes tipos de estímulos e de materiais específicos (Scoville, Milner, 1957; Duarte et al., 2011).

Um exemplo é o envolvimento do lobo temporal mesial conhecido após uma série de estudos em doenças como encefalite viral (Rose, Symonds, 1960), oclusão da artéria cerebral posterior (Benson et al., 1974), doença de Alzheimer, (Hyman et al., 1984) e epilepsia de lobo temporal mesial, (Scoville, Milner, 1957) entre outros, possibilitando o entendimento de que a habilidade para adquirir novas memórias se caracteriza como uma função cerebral distinta. Embora outras regiões do lobo temporal também causem prejuízo de memória, as lesões de hipocampo e amígdala parecem gerar prejuízos mais graves (Squire et al., 2004; Squire, Zola- Morgan, 1991).

Este dado apóia o achado deste estudo que encontrou desempenho dos pacientes com SCA3 classificado como prejuízo leve em aprendizagem no teste RAVLT associada a diminuição de SC em giro temporal médio esquerdo e parahipocampal direito, além de outras áreas fora do lobo temporal mesial.

Já o desempenho dos pacientes em evocação tardia e reconhecimento foi classificado como médio inferior e não se associou a nenhuma área do lobo temporal mesial, porém com áreas extra temporais sendo que o processo de reconhecimento se associou somente ao lobo frontal.

As lesões em lobo frontal também podem gerar prejuízo de memória episódica, porém menos graves do que as observadas em pacientes com

acometimento de lobo temporal mesial. Isso ocorre, pois os déficits se referem à dificuldade relacionada ao “controle” de memória (Moscovitch, 1992; Shimamura, 2000) ocasionando prejuízos na utilização de estratégias para memorização que levaria a dificuldades na codificação e evocação do conteúdo a ser lembrado.

Estas dificuldades ocorrem, pois tarefas de evocação requerem habilidade para organizar, codificar e recuperar informação com um mínimo de ajuda externa, por isso pacientes com lesão frontal são prejudicados em tarefas que envolvem evocação livre de lista de palavras, assim como mostrou nosso estudo.

O mesmo processo explicaria o esforço necessário para inibir/controlar a tendência a expressar falso-positivo para palavras semanticamente relacionadas e que, portanto funcionam como distratores na tarefa de reconhecimento da lista de palavras do teste RAVLT (Baldo et al., 2002). Outros estudos mostram que escores de memória episódica verbal no teste RAVLT se correlacionam fortemente com função executiva (Duff et al., 2005; Hamdan, Bueno, 2005), já que o lobo frontal coordena os vários processos implicados nesse domínio cognitivo, por meio de um mecanismo chamado controle executivo (Tekin, Cummings, 2002). Este está associado a processos atencionais necessários para o desempenho adequado de tarefas que envolvam a memória, conforme apontam estudos a cerca das alterações tanto em memória, quanto em função executiva no envelhecimento normal (Grady, Craik, 2000).

Já o lobo parietal, geralmente relacionado ao processamento da informação espacial (Tulving et al., 1994) e temporal (Cabeza et al., 1997) e adicionalmente o córtex parietal inferior considerado um córtex de associação (Andersen, Buneo, 2002) pode ter papel no processo de evocação da memória episódica, conforme apontam estudos utilizando default mode network (DMN), cujos resultados mostraram ativação de áreas parietais posteriores, principalmente do giro angular na tarefa de evocação em memória episódica (Fletcher, Henson, 2001; Sestieri et al., 2011).

Um outro estudo descreveu a participação do lobo parietal inferior na tarefa de evocação imediata no teste RAVLT em pessoas com comprometimento cognitivo leve que é uma doença que normalmente se associa a disfunção hipocampal (Wolk, Dickerson, 2011). Dessa forma, o volume de SC no lobo parietal inferior de pacientes com SCA3 desta amostra parece estar associada ao desempenho médio inferior na evocação tardia de lista de palavras.

Não somente áreas dos lobos temporal, frontal e parietal se associaram ao teste de RAVLT, mas também o volume de SC da ínsula esquerda que se associou a evocação imediata deste teste.

A principal função da ínsula é o processamento do estímulo emocional e sensorial (Critchley, 2004). Ela apresenta conexões com áreas corticais, inclusive com hipocampo (ínsula anterior) e tálamo (ínsula anterior e posterior) que indiscutivelmente têm papel importante no desempenho de memória episódica (Shelley, Trimble, 2004).

Scoville e Millner (1957) demonstraram que o hipocampo é uma região identificada como o centro capacitado para desempenhar memória episódica, pois após sua remoção ocorre perda de memória. Além disso, é conhecido que o hipocampo está conectado, via fórnix, com várias regiões cerebrais, incluindo o núcleo talâmico anterior (Saunders, Aggleton, 2007) e que a patologia associada a esta área é consistente com amnésia diencefálica (Gold, Squire, 2006).

Além disso, a ínsula processa informação com relevância emocional, assim quanto maior o impacto emocional, melhor a codificação e consolidação das novas informações.

Além dos lobos temporal, frontal e parietal outras estruturas podem estar envolvidas no processo de memória episódica, tal como o cerebelo devido sua conexão cortico-cerebelar e sua função em tarefas que exijam iniciar e monitorar

tarefas de evocação consciente que se relacionam a memória episódica (Schmahmann, 1991).

Porém, neste estudo a evocação imediata e tardia em memória episódica se correlacionou com a diminuição de SC no cúlmem que corresponde aos lóbulos IV e V do lobo anterior do cerebelo, cuja função até hoje é considerada predominantemente sensório-motora (Stoodley, Schmahmann, 2010).

Outros estudos apóiam essa visão apresentando a idéia de que há uma separação entre o cerebelo quanto suas funções motoras e não motoras, já que somente as regiões Crus I e II se conectam com áreas do córtex prefrontal, porém essas regiões pertencem ao cerebelo posterior que participa de funções cognitivas (Salmi et al., 2010). Desta forma, tendo-se que as tarefas de evocação imediata e tardia de memória episódica não necessitam de função motora e o cúlmem não apresenta função cognitiva e nem conexão com áreas associativas uma possibilidade é a co-ocorrência desta alteração cognitiva e atrofia nesta região na amostra de SCA3 aqui estudada. Vale lembrar ainda que em se tratando de um estudo exploratório, as associações encontradas precisam ser validadas posteriormente.

Na tentativa de abordar cada função cognitiva utilizamos o teste matrizes progressivas: escala geral, conhecido como teste de Raven e amplamente usado em contexto clínico para avaliar inteligência fluida que consiste na habilidade para pensar logicamente e resolver problemas a partir de novas situações, independente de um conhecimento já adquirido. Portanto, ele possibilita avaliar a capacidade de raciocínio e pensamento abstratos, (Cattell, 1963) por meio de tarefa que também exige a habilidade de organização percepto-visual.

Logo, inteligência fluida avaliada pelo teste de Raven pode estar associada, neuroanatomicamente, ao córtex frontal e parieto-mesial (Woolgar et al., 2010).

Em pacientes com SCA3 deste estudo houve associação entre o teste de Raven e volume de SC no precúneo também conhecido como região mesial do lobo parietal, porém não encontramos nenhuma associação com qualquer área do córtex frontal, embora o giro temporal inferior esquerdo também tenha se correlacionado. Portanto, a participação dos lobos parietal e temporal no teste de Raven pode estar envolvida com a função da via parieto– mesial temporal que liga porções do lobo parietal inferior com o lobo temporal mesial, incluindo o hipocampo (Hassabis et al., 2009; Bartsch et al., 2010). Esta via está implicada em um complexo processamento espacial necessário para tarefas que requerem “navegação pelo ambiente” e possivelmente outras funções visuoespaciais. A região parietal posterior parece conter predominantemente representações egocêntricas do espaço, enquanto o lobo temporal mesial contém representações espaciais de cenas que são predominantemente allocêntricas (Kravitz et al., 2011).

Dessa forma, o desempenho dos pacientes com SCA3 no teste de Raven parece depender do funcionamento adequado de habilidades visuoespaciais e não aponta para déficits em raciocínio abstrato não verbal como sugerido por Garrard et al. (2008).

O teste blocos de Corsi é um teste útil para avaliar memória de curto prazo e sua forma direta requer a habilidade para manter a informação visuoespacial por um período curto possibilitando a avaliação do esboço visuoespacial da memória operacional como proposto por Baddeley (2002).

O funcionamento adequado desta função cognitiva normalmente se associa ao córtex prefrontal dorsolateral (Fletcher, Henson, 2001) e parietal concomitantemente (Walter et al., 2003; Glabus et al., 2003; Constandinis, Wang, 2004). Neste estudo, somente o córtex do lobo parietal inferior esquerdo se correlacionou com o teste blocos de Corsi- ordem direta concordando com estudos prévios de imagem que apontam para a participação do córtex parietal

posterior, assim como para todo o lobo parietal em memória operacional visuoespacial (Xu, Chun, 2006; Berryhill, Olson, 2008).

Considerando que a forma indireta do teste não apresentou correlação neuroanatômica, inferimos que o tamanho do cluster de 50 voxel tenha sido muito grande para a pequena alteração cortical, sugerindo que se houver uma mudança metodológica é possível encontrar alguma alteração no córtex que se associe ao desempenho dos pacientes SCA3 neste teste e que essa pequena alteração justifique o desempenho classificado como médio inferior para habilidade de manipular itens visuoespacialmente apresentados por curto período de tempo.

Já o teste span de dígitos- ordem direta possibilita avaliar o componente da memória operacional referente à alça fonológica, cujo papel na memorização e recuperação da informação verbal por um limitado período sugere a participação de aspectos mnemônicos. Isto está de acordo com o achado do presente estudo que apontou para correlação entre volume de SC no giro temporal inferior esquerdo e o teste citado.

Interessantemente, Gazzaley et al. (2004) mostraram que o hipocampo apresenta conectividade funcional com o córtex temporal inferior durante tarefas de memória operacional corroborando os achados de Milner (1991) e Cabeza et al. (2002) que sugeriram que a memória operacional se utiliza do lobo temporal mesial para acessar as representações da memória de curto prazo, enquanto a memória episódica usa o lobo temporal mesial para codificar e recuperar a informação da memória de longo prazo.

Logo, o volume de SC no lobo temporal inferior esquerdo presente tanto na tarefa de evocação da lista de palavras (teste RAVLT), quanto de span de dígitos associado ao desempenho dos pacientes com SCA3 poderiam ser explicados pelos estudos acima descritos e apontam para a relação entre evocação tardia em memória episódica e memória operacional em pacientes com SCA3.

O teste fluência verbal permite avaliar vários domínios cognitivos, como função executiva (principalmente organização e busca de estratégias), memórias semântica e operacional, velocidade de processamento, linguagem, acesso ao léxico semântico e atenção (Frith et al., 1991) podendo estar envolvido com o lobo frontal, principalmente região inferior esquerda (áreas de Brodmann 44, 45 e 47), mesial (áreas de Brodmann 9 e 46), cingulado, área motora suplementar e áreas do lobo temporal (Gaillard et al., 2003; Wood et al., 2001).

Birn et al. (2010) também demonstraram a participação de áreas do lobo frontal e temporal, além do giro precentral em indivíduos saudáveis, porém nós encontramos, somente o envolvimento do giro precentral com o teste de fluência verbal. Birn interpretou a participação do giro precentral, que desempenha papel motor, com a função articulatória necessária para a geração de palavras, portanto em pacientes com SCA3 desta amostra a associação entre volume de SC e o desempenho no teste de fluência verbal categórica possivelmente esteja associado a prejuízo motor referente à disartria (Schols et al., 2004).

A diferença entre grupos quanto aos valores de FA na região do tronco cerebral apontam para um comprometimento da integridade dos feixes de fibras de substância branca (SB) e estão de acordo com os achados neuropatológicos (Rub et al., 2008) e de neuroimagem (Taniwacki, 1997; Camargos e Marques, 2011 e D'Abreu et al., 2011) sugerindo que nesta doença o processo de degeneração é bastante amplo, já que envolve além de SC, também a substância branca (SB).

Quanto à associação entre o comprometimento cognitivo e o acometimento de SB nós encontramos uma correlação positiva entre a anisotropia fracionada e o teste span de dígitos- ordem direta. Portanto, esta associação sugere uma disfunção atencional associada á anormalidades de feixe de fibras de SB do tronco cerebral.

Embora não tenhamos encontrado correlações significativas entre FA e os demais achados cognitivos há relatos deste tipo de alteração relacionadas a lesões de SB em doenças neurodegenerativas (De Groot et al., 1998). É possível que nosso resultado seja apenas o reflexo de um problema associado ao tamanho amostral, já que pequenas lesões em tronco cerebral são suficientes para afetar o funcionamento cognitivo (Zandvoort et al., 2003).

Neste estudo também foram estudados os principais metabólitos no cerebelo de pacientes com SCA3 e controles por meio de espectroscopia por imagem de ressonância magnética considerada uma técnica de imagem não invasiva (Stanley et al., 2000) e que avalia a atividade dos metabólitos cerebrais por meio de aquisições single voxel (Öz et al., 2005; Öz et al., 2006).

Primeiro foi realizada análise de diferença entre grupos. Como não houve diferença em relação ao nível total de creatina, a utilizamos como valor relativo para os outros grupos de metabólitos, já que pode ser considerado o metabólito mais estável no cérebro humano, pois está relacionado ao metabolismo geral (Valenzuela, Sachdev, 2001). O Ins não apresentou diferença significativa permitindo inferir que nestes pacientes a sustentação e nutrição dos neurônios se encontra preservada, já que este é considerado um marcador de gliose (Öz et al., 2005). No entanto, houve diferença estatística entre grupos com relação aos outros grupos de metabólitos estudados.

O NAA existe, principalmente, em corpos celulares de neurônios agindo como um marcador neuronal (Clark, 1998) e o NAAG é encontrado principalmente no cerebelo. A diminuição de concentração desses metabólitos tem sido descrita em diferentes neuropatologias, incluindo alterações psiquiátricas (Coyle, 1997).

No presente estudo, demonstramos diminuição de NAA e NAAG no cerebelo dos pacientes em relação aos controles, o que sugere perda e disfunção neuronal nesta região (Bates et al., 1996). Um estudo com chineses acometidos

com SCA3 também demonstrou diminuição de NAA/Cr no córtex cerebelar, núcleo denteado, vermis e pedúnculo cerebelar, assim como diminuição de NAA/Cho no núcleo denteado e vermis (Lifang et al., 2011).

Já a diminuição de Glu/Cr e Gln/Cr permite inferir que os pacientes desta amostra apresentam interrupções no ciclo de glutamato-glutamina que pode ser resultado de perda de sinapse glutamatérgica no córtex cerebelar, o principal neurotransmissor para células de Purkinje (Öz et al., 2010).

O pico de colina reflete a quantidade total deste metabólito obtido no cérebro (Miller, 1991) sendo a GPC e PCh os compostos que mais contribuem para essa totalidade (Barker et al., 1994). A relação entre as concentrações de compostos de colina tem sido avaliada e documentada em várias patologias, inclusive em doenças neurodegenerativas (Firbank et al., 2002).

Normalmente nestas doenças ocorre destruição dos neurônios e conseqüentemente da mielina dos axônios gerando diminuição de compostos de colina. Nossos achados corroboram os de Miller et al. (1996) que apontou para correlação entre o sinal de colina e densidade celular medida *in vitro*. Portanto a diminuição de NAA, NAAG, Glu, Gln, e compostos de colina sugere que pacientes com SCA3 apresentam perda da integridade neuronal e de células Purkinje no cerebelo

Quanto as correlação entre os metabólitos e os achados cognitivos podemos sugerir que as alterações de metabólitos cerebelares se associam com disfunções atencionais e de função executiva, assim como mostraram estudos realizados com pacientes com HIV (Ernst et al., 2010; Paul et al., 2007), doença de Parkinson (Summerfield et al., 2002) e em idosos saudáveis (Kantarci et al., 2011).

Também correlacionamos os testes neuropsicológicos estatisticamente significativos com variáveis referentes ao número de repetição de CAG e tempo de

duração da doença. Não encontramos, porém, nenhuma associação entre os dados mencionados. Este achado é interessante, visto que existe (Maruyama et al., 1995; Jardim et al., 2001) uma correlação negativa entre CAG e idade de início bem estabelecida na literatura (DeStefano et al., 1996), o número de CAG com manifestações piramidais e distônicas e a neuropatia periférica associada a duração da doença (Jardim et al., 2001b).

A mensuração do tempo de duração da doença pode ser bastante difícil, pois o início da doença normalmente é percebido a partir de manifestações como desequilíbrio e tontura, no entanto outras manifestações podem anteceder os aspectos motores (D'Abreu et al., 2005). Neste estudo foi considerado a análise subjetiva do paciente quanto a sua observação a cerca da alteração relacionada à doença e talvez essa observação possa ser equivocada ou realmente não haja associação entre tempo de duração da doença e aspectos cognitivos na SCA3.

A SARA é uma escala que avalia a gravidade dos aspectos motores da doença e é descrita sua correlação com estruturas cerebrais como tronco cerebral (Schulz et al., 2010), com tempo de duração da doença (Schmitz-Hübsch et al., 2008) entre outros aspectos, no entanto, nós não encontramos correlação com aspectos cognitivos neste estudos, sugerindo que os aspectos motores ocorram independentemente dos aspectos cognitivos.

É possível ainda que os resultados das correlações entre a cognição e neuroimagem e as variáveis clínicas se deva ao número da amostra ou pela ocorrência de *floor effect* ou a intensidade da disfunção cognitiva não seja suficiente para apresentar qualquer associação com os traços descritos referindo-se somente aos aspectos não-motores da doença.

Logo, os resultados mostraram que embora haja ampla degeneração cerebral, em SC, SB e metabólica, os domínios cognitivos na SCA3 se associam a anormalidades corticais e não somente cerebelares. Os prejuízos cognitivos estão

localizados dentro da faixa médio inferior sugerindo que as alterações cerebrais ocorrem em idade precoce, ainda que micro estruturalmente possibilitando que o cérebro reorganize as funções cognitivas compensando os déficits que poderiam ser mais notórios.

CONCLUSÕES

1. Apesar de a comparação entre os grupos mostrar diferenças nos testes de RAVLT- codificação, evocação tardia e reconhecimento, matrizes progressivas: escala geral, blocos de Corsi- ordem direta e inversa, span de dígitos- ordem direta e fluência verbal categórica, as correlações com SC referem que:

1.1 esses comprometimentos compreendem dificuldades de memória episódica, memória operacional e habilidades visuoespaciais;

1.2 o desempenho cognitivo dos pacientes desta amostra se associou com o volume de SC dos lobos frontal, temporal, parietal e ínsula;

1.3 as associações entre desempenho cognitivo e SC se deram com áreas adjacentes àquelas, cuja função cognitiva está intimamente relacionada podendo justificar o comprometimento cognitivo classificado como leve e médio inferior;

1.4 os resultados sugerem que a SCA3 não é uma síndrome cognitiva cerebelar, mas sim encefálica.

2. Somente alguns pacientes com SCA3 apresentam sintomas indicativos de alterações neuropsiquiátricas, sugerindo um perfil heterogêneo da doença também com relação a este aspecto.

3. A cognição na SCA3 parece ocorrer independentemente dos aspectos clínicos e genético

A decorative L-shaped border consisting of two parallel black lines, forming a corner that frames the bottom and left sides of the page.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albin RL. Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Current Opinion Neurology*.2003;16:507-514.

Andersen RA, Buneo CA. Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annals Review Neuroscience*.2000;25:189–220.

Asahina M, Katagiri A, Yamanaka Y, et al. Spectral analysis of heart rate variability in patients with Machado-Joseph disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*.2010;154:99–101.

Baddeley AD. Is working memory still working? *European Psychologist*.2002;7:85–97.

Baldo JV, Delis DC, Kramer J, Shimamura AP. Memory performance on the California Verbal Learning Tests-II: findings from patients with focal frontal lesions. *Journal International Neuropsychology Society*.2002;8:539-546.

Bandmann O, Singleton AB. Yet another spinocerebellar ataxia: the saga continues. *Neurology*.2008;71:542-543.

Barker PB, Breiter SN, Soher BJ, et al. Quantitative proton spectroscopy of canine brain: in vivo and in vitro correlations. *Magnetic Resonance Med*.1994;32:157–163.

Bartsch T, Schonfeld R, Muller FJ et al. Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science*.2010;328:1412–1415.

Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1HMRS studies in vivo. *Neuroreport*.1996;7:1397–400.

Birn RM, Kenworthy L, Case L, et al. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*.2010;49:1099-1107.

Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory Manual. San Antonio: Psychology Corporation, 1993.

Benson DF, Marsden CD, Meadows JC. The amnesic syndrome of posterior cerebral artery occlusion. *Acta Neurológica Scandinavica*.1974;50:133-145.

Berryhill ME, Olson IR. The right parietal lobe is critical for visual working memory. *Neuropsychologia*.2008;46:1767–1774.

Braga-Neto P, Pedroso JL, Alessi H, et al. Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Machado Joseph Disease: Core Clinical Features. *Cerebellum*,2011; DOI: 10.1007/s12311-011-0318.

Braga- Neto P, Godeiro-Junior C, Dutra LA, Pedroso JL, Barsottini OGV. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arquivos de Neuropsiquiatria*.2010;68:228-230.

Bürk K, Globas C, Bösh S, et al. Cognitive déficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2 and 3. *Journal Neurology*.2003;250:207-211.

Cabeza R, Mangels J, Nyberg L, et al. Brain regions differentially involved in remembering what and when: a PET study. *Neuron*.1997;19:863-870.

Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L. Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *NeuroImage*.2002;16:317–330.

Camargos ST, Marques-Jr W, Santos AC. Brain stem and cerebellum volumetric analysis of Machado Joseph disease patients. *Arquivos Neuro-Psiquiatria*.2011;69:292-296.

Cassa E. Ataxia cerebelar autossômica dominante no Brasil: análise de 270 anos de história e genealogia, incluindo a caracterização molecular de uma grande família com doença de Machado-Joseph. Tese de Doutorado, USP-RP, Ribeirão Preto, 1996.

Cattell RB. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal Education Psychology*.1963;54:1-22.

Clark JB. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neuroscience*.1998;20:271–276.

Constantinidis C, Wang XJ. A neural circuit basis for spatial working memory. *Neuroscientist*.2004;10:553–656.

Coyle JT. The nagging question of the function of N-acetylaspartylglutamate. *Neurobiology Disease*.1997;4:231-238.

Coutinho P, Andrade C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology*.1978;28:703–709.

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.

Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness. *Nature Neuroscience*.2004;7:189-195.

Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994;44:2308-2314.

Cunha JA, Trentini CM, Argimon IL, et al. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: Adaptação e Padronização Brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.

D'Abreu A, Friedman J, Coskun J. Non- movement disorder heralds symptoms of Machado-Joseph disease years ataxia. *Movement and Disorders*.2005;20:739-741.

D'Abreu A, França MC Jr, Appenzeller S, et al. Axonal Dysfunction in the Deep White Matter in Machado-Joseph Disease. *Journal Neuroimaging*.2009a;19:9-12.

D'Abreu A, França MC Jr, Conz L, et al. Sleep symptoms and their clinical correlates in Machado-Joseph disease. *Acta Neurologica Scandinavica*.2009b;119:277-280.

D'Abreu A, França MC Jr, Yasuda CL, et al. Thalamic Volume and Dystonia in Machado-Joseph Disease. *Journal Neuroimaging*.2010;20:1-3.

D'Abreu A, França Jr MC, Yasuda CL, Campos BA, Lopes-Cendes I, Cendes F. Neocortical Atrophy in Machado-Joseph Disease: A Longitudinal Neuroimaging Study. *Journal Neuroimaging*.2011.DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00614.x.

Damasceno B. Methodological issues and controversies in research on cognitive disorders. *Dementia and Neuropsychology*.2010;4:268-276.

Darvesh S, Freedman M. Subcortical dementia: a neurobehavioral approach. *Brain Cognition*.1996;31:230-249.

De Groot JC, De Leeuw FE, Breteler MMB. Cognitive correlates of cerebral white matter changes. *J Neural Transm Suppl.*1998;53:41–67.

DeStefano AL, Cupples LA, Maciel P, et al. A familial factor independent of CAG repeat length influences age at onset of Machado-Joseph disease. *American Journal Human Genetic.*1996;59:119-127.

Duarte A, Henson RN, Graham KS. Stimulus content and the neural correlates of source memory. *Brain research.*2011;1373:110-123.

Duenas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain,* 2006;129:1357-1370.

Duff K, Schoenberg MR, Scott JG, Adams RL. The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. *Archives of Clinical Neuropsychology.*2005;20:111-122.

Dürr A, Stevanin G, Cancel G et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Annals Neurology.*1996;39:490-499.

Dürr A, Brice A. Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Current Opinion Neurology.*2000;13:407-413.

Ernst T, Jiang CS, Nakama H, Buchthal S, Chang L. Lower brain glutamate is associated with cognitive deficits in HIV patients: a new mechanism for HIV-associated neurocognitive disorder. *Journal Magnetic Resonance Imaging.*2010;32:1045–1053.

Etchebehere ECSA, Cendes F, Lopes-Cendes I, et al. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. *Archives Neurology.*2001;58:1257-1263.

Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*.2001;124:849–881.

França-Jr MC, D'Abreu A, Friedman JH, et al. Chronic Pain in Machado-Joseph Disease: A Frequent and Disabling Symptom. *Archives Neurology*.2007;64:1767-1770.

França-Jr MC, D'Abreu A, Nucci, AM, et al. Muscle Excitability Abnormalities in Machado-Joseph Disease. *Archives Neurology*.2008;65:525-529.

França-Jr MC, D'Abreu A, Nucci, AM, et al. Clinical correlates of autonomic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Acta Neurologica Scandinavica*.2010;121:422-425.

Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RS. A PET study of word finding. *Neuropsychologia*.1991;29:1137-1148.

Firbank MJ, Harrison RM, O'Brien JT. A comprehensive review of proton magnetic resonance spectroscopy studies in dementia and Parkinson's disease. *Dementia Geriatric. Cognition Disorder*.2002;14:64–76.

Gaillard WD, Sachs BC, Whitnah JR et al. Developmental Aspects of Language Processing: fMRI of Verbal Fluency in Children and Adults. *Human Brain Mapping*.2003;18:176-185.

Garrard P, Martin NH, Giunti P, et al. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia: a preliminary characterization. *Journal Neurol*.2008;255:398-405.

Gazzaley A, Rissman J, D'Esposito M. Functional connectivity during working memory maintenance. *Cogn Affect Behavior Neuroscience*.2004;4:580–599.

Glabus M F, Horwitz, B, Holt JL, et al. Interindividual differences in functional interactions among prefrontal, parietal and parahippocampal regions during working memory. *Cerebral Cortex*.2003;13:1352–1361.

Gold JJ, Squire LR. The anatomy of amnesia: neurohistological analysis of three new cases. *Learn Mem*.2006;13:1–12.

Grady CL, Craik FI. Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology*.2000;10:224-231.

Habas C. Functional Imaging of the Deep Cerebellar Nuclei: A Review. *Cerebellum*.2010;9:22–28.

Hamdan AC, Bueno OFA. Relações entre controle executivo e memória episódica verbal no comprometimento cognitivo leve e na demência tipo Alzheimer. *Estudos de Psicologia*.2005;10:63-71.

Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Advances Neurology*.1993;61:1-14

Hassabis D, Chu C, Rees G. et al. Decoding neuronal ensembles in the human hippocampus. *Current Biology*.2009;19:546–554.

Hirano S, Shinotoh H, Arai K, et al. PET Study of Brain Acetylcholinesterase in Cerebellar Degenerative Disorders. *Movement Disorders*.2008; 23:1154–1160.

Hooper HE. Hooper visual organization test (VOT). Los Angeles: Western Psychological Services, 1983.

Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*.1984;225:1168-1670.

Iranzo A, Muñoz E, Santamaria J, et al. REM sleep behavior disorder and vocal Cord paralysis in Machado–Joseph disease. *Movement Disorders*.2003;18:1179-1183.

Ishikawa A, Yamada M, Makino K, et al. Dementia and delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Archives Neurology*.2002;59:1804-1808.

Jardim LB, Silveira I, Pereira ML et al. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil: 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA 7, SCA 8, or unidentified disease-causing mutations. *Journal Neurology*.2001a;248:870-876.

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)_n. *Archives Neurology*.2001b;58:899-904.

Kantarci K, Lowe V, Przybelski SA, et al. Magnetic resonance spectroscopy, β -amyloid load and cognition in a population-based sample of cognitively normal older adults. *Neurology*.2011;77:953-958.

Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston naming test*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

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.

Kawai Y, Takeda A, Abe Y, et al. Cognitive impairments in Machado-Joseph disease. *Archives Neurology*.2004;61:1757-1760.

Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, et al. Cognitive Impairment in Spinocerebellar Degeneration. *European Neurology*.2009;61:257–268.

Klinke I, Minnerop M, Schmitz-Hübsch T, et al. Neuropsychological Features of Patients with Spinocerebellar Ataxia (SCA) Types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum*.2010;9:433-442.

Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Ver Neurosci*.2011;12:217-230.

Lezak MD. Neuropsychological assessment (3th ed). New York: Oxford University Press, 1995.

Lifang L, Yunjie L, Weihua L et al. Magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in patients with spinocerebellar ataxia type3/Machado-Joseph disease. *J Cent South University*.2011;36:511-519.

Lopes-Cendes I, Silveira I, Maciel P et al. Limits of clinical assessment in the accurate diagnosis of Machado-Joseph disease. *Archives Neurology*.1996;53:1168-1174.

Maciel P, Gaspar C, DeStefano AL et al. Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease. *American Journal Humann Genetic*.1995;57:54-61.

Malloy-Diniz LFM, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*.2007;29:324-329.

Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum*,2005;4:2–6.

Margolis RL. The spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. *Current Neurology Neuroscience Republic*. 2002;2:447-456.

Maruff P, Tyler P, Burt T, et al. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. *Annals Neurology*.1996;40:421–427.

Maruyama H, Nakamura S, Matsuyama Z et al. Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Human Mol Genet*.1995;4:807-812.

Miller R. *Cortico-Hippocampal Interplay and the Representation of Contexts in the Brain*. Berlin: Springer, 1991.

Miller BL. A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed*.1991;4: 47-52.

Miller BL, Chang L, Booth R, et al. In vivo ¹H MRS choline: correlation with in vitro chemistry histology. *Life Science*.1996;58:1929-1935.

Moscovitch M. Memory and working-with-memory: a component process model based on modules and central systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*.1992;4:257–267.

Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H, et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Archives Neurology*.1998;55:33-37.

Nascimento E. *Escala de Inteligência Wechsler para adultos: Adaptação e padronização de uma amostra brasileira*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology*.1972;22:49-55.

Oliveira MS, D'Abreu A, França Jr MC, Lopes-Cendes I, Cendes F, Castellanno G. MRI-Texture Analysis of Corpus Callosum, Thalamus, Putamen, and Caudate in Machado-Joseph Disease. *Journal Neuroimaging*.2010.DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00553.x.

Öz G, Tkáč I, Charnas LR et al.. Assessment of adrenoleukodystrophy lesions by high field MRS in non-sedated pediatric patients. *Neurology*.2005;64:434-441.

Öz G, Terpstra M, Tkáč I et al.. Proton MRS of the unilateral substantia nigra in the human brain at 4 tesla: detection of high GABA concentrations. *Magnetic Resonance Med*.2006;55:296–301.

Öz G, Hutter D, Tkáč I et al. Neurochemical alterations in spinocerebellar ataxia type 1 and their correlations with clinical status. *Mov Disord*.2010;25:1253-1261.

Paul RH, Yiannoutsos CT, Miller EN, et al. Proton MRS and neuropsychological correlates in AIDS dementia complex: evidence of subcortical specificity. *Journal Neuropsychiatry Clinic Neuroscience*.2007;19:283-292.

Pedroso JL, Braga-Neto P, Felício AC, et al. Sleep Disorders in Machado-Joseph Disease: Frequency, Discriminative Thresholds, Predictive Values, and Correlation with Ataxia-Related Motor and Non-Motor Features. *Cerebellum*.2011.DOI 10.1007/s12311-011-0252-7.

Radvany J, Camargo CHP, Costa ZM, et al. Machado-Joseph disease of Azorean ancestry in Brazil: The Catarina Kindred. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*.1993;51:21–30.

Raven JC. *Teste das Matrizes Progressivas – Escala Geral (Séries A, B, C, D e E)*. Rio de Janeiro: CEPA, 2003.

Rose FC, Symonds CP. Persistent memory defect following encephalitis. *Brain*.1960;83:195-212.

Rosenberg, RN, Nyhan WL, Bay C, Shore, P. Autosomal dominant striato-nigral degeneration: a clinical, pathologic and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology*.1976;26:703-714.

Rosenberg RN. Machado-Joseph disease: an autosomal dominant motor system degeneration. *Movement Disorders*.1992;7:193-203.

Rüb U, de Vos RA, Schultz C, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease): severe destruction of the lateral reticular nucleus. *Brain*.2002;125:2115-2124.

Rüb U, Brunt ER, Deller T. New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *Current Opinion Neurology*.2008;21:111-116.

Salmi J, Pallesen KJ, Neuvonen T, et al. Cognitive and motor loops of the human crebro-cerebellar system. *Journal Cognitive Neuroscience*.2010;22:2663-2676.

Santos FH, Bueno OFA. Validation of de Brazilian children's Test of pseudoword repetition in portuguese speakers aged 4-10 years. *Brazilian Journal Medical Biology Research*.2003;36:1533-1547.

Saunders RC, Aggleton JP. Origin and topography of fibers contributing to the fornix in macaque monkeys. *Hippocampus*.2007;17:396-411.

Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurology*.2004;3:291-304.

Schmahmann JD. An emerging concept: the cerebelar contribution to higher function. *Archives Neurology*.1991;48:1178-1187.

Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*.1998;121:561-579.

Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum [Scientific Commentaries]. *Brain*.2006;129:290-292.

Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*.2008;71:982-989.

Schulz JB, Borkert J, Wolf S, et al. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage*. 2010;49:158-168.

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.1957;20:11-21.

Sestieri C, Corbetta M, Romani GL, Shulman GL. Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. 2011;23:4407-4420.

Shelley BP, Trimble MR. The insular lobe of Reil – its anatomico-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in Humans – a review. *World Journal Biology Psychiatry*.2004;5:176-200.

Shimamura AP. The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*.2000;28:207-218.

Silva RC, Saute JA, Silva AC, et al. Occupational therapy in spinocerebellar ataxia type 3: an open label trial. *Brazilian Journal Med Biology Research*.2010;43:537-542.

Spreen, O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press, 1998.

Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*.1991;253:1380-1386.

Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annals Review Neurosciwnce*.2004;27:279-306.

Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: Methodological issues and findings- part I. *Biology Psychiatry*.2000;48:357-638.

Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Annals Neurology*.1996;39:490-499.

Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*.2010;46:831-844.

Storey E, Bahlo M, Fahey M, et al. A new dominantly inherited pure cerebellarea ataxia, SCA 30. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*.2009;80:408-411.

Subramony SH, Filla A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum?. *Neurology*.2001;56:287-289.

Sudarsky L, Corwin. L, Dawson DM. Machado-Joseph disease in New England: clinical description and distinction from the olivopontocerebellar atrophies. *Movement Disorders*. 1992;7:204-208.

Sudarsky L, Coutinho P. Machado Joseph Disease. *Clinic Neuroscience*.1995;3:17-22.

Summerfield C, Gómez-Ansón B, Tolosa E, et al. Dementia in Parkinson Disease: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Arquivos de neurologia*.2002;59:1415-1420.

Taniwaki T, Sakai T, Kobayashi T, et al. Positron emission tomography (PET) in Machado-Joseph disease. *Jouranl Neurological Science*.1997;145:63-67.

Teive HAG. Spinocerebellar degenerations in Japan: new insights from an epidemiological study. *Neuroepidemiology*.2009;32:184-185.

Tekin S; Cummings JL. Frontal- subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: Na update. *Journal of Psychomatic Research*.2002;53:647-654.

Tokumar AM, Kamakura K, Maki T, et al. Magnetic resonance imaging findings of Machado-Joseph disease: histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*.2003;27:241-247.

Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, Craik FIM, Habib R, Houle S. Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: Auditory sentence recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.1994;91:2012-2015.

Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology*.2001;56:592-598.

Xu Y, Chun MM. Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*.2006;440:91-95.

Walter H, Bretschneider V, Gron G et al. Evidence for quantitative domain dominance for verbal and spatial working memory in frontal and parietal cortex. *Cortex*.2003;39:897-911.

Wechsler D. Wechsler memory scale– Revised. San Antonio TX: The Psychological Corporation, 1987.

Wood AG, Saling MM, Abbot DF, Jackson GD. A neurocognitive account of frontal lobe involvement in orthographic lexical retrieval: an fMRI study. *Neuroimage*.2001;14:162-169.

Woods, BT, Schaumburg HH. Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: a unique and partially treatable clinico-pathological entity. *Journal Neurologic Science*.1972;17:149-166.

Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease.*Neuroimage*.2011;15:1530-1539.

Woolgar A, Parr A, Cusack R et al. Fluid intelligence loss linked to restricted regions of damage within frontal and parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2010;107: 14899-14902.

Yamada M, Hayashi S, Tsuji S, et al. Involvement of the cerebral cortex and autonomic ganglia in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathology*.2001;101:140-144.

Yamada M, Makino K, Aida I et al. Dementia and delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Archives Neurology*.2002;59:1804-1808.

Zandvoort MV, Haan E, Gijn JV, Kappelle LJ. Cognitive functioning in patients with a small infarct in the brainstem. *Journal of the International Neuropsychological Society*.2003;9:490-494.

Zawacki TM, Grace J, Friedman JH, et al. Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Movement Disorders*.2002;17:1004-1010.

Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the α -1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet*.1997;15:62–69.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Avaliação do perfil cognitivo de pacientes com doença de Machado-Joseph.

Investigadora principal: Tátilla Martins Lopes

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar de um projeto de pesquisa, cujo objetivo geral é o de estabelecer o perfil cognitivo de pacientes com a doença de Machado-Joseph. A identificação e quantificação da progressão dessa doença pode levar a um melhor conhecimento sobre ela e pode, eventualmente levar a melhora no tratamento. No entanto alguns testes e escalas que serão utilizados na presente pesquisa não apresentam validação e normatização para a população brasileira, sendo necessária a comparação de dados com grupo controle pareados por sexo, idade e escolaridade. As informações a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre a doença de Machado Joseph ou outras ataxias.

A avaliação neuropsicológica em grupo controle deve auxiliar no entendimento de como deve ser o desempenho de uma pessoa que não apresenta alterações neurológicas ou psiquiátricas, a fim de comparar com pessoas acometidas por tais alterações. Esta avaliação permite que se faça um estudo detalhado das funções cognitivas, emocionais e comportamentais, sendo realizada por meio de um conjunto de testes e procedimentos padronizados e não invasivos. Serão utilizados instrumentos apropriados para avaliação cognitiva, além de escalas que avaliam aspectos emocionais. Os procedimentos serão previamente esclarecidos ao participante.

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo. Os resultados de minha avaliação neuropsicológica serão utilizados para serem comparados com os dados dos pacientes com doença de Machado-Joseph que tenham a mesma idade, sexo e escolaridade que a minha.

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 entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. **A Tátilla Martins Lopes, tel (19) 8259-4357, que estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3521-8936.**

Eu confirmo que Tátilla Martins Lopes me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido 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 _____ e Assinatura _____ do participante
data _____

Nome _____ e 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.

Assinatura do pesquisador ou associado

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Avaliação do perfil cognitivo de pacientes com doença de Machado-Joseph.

Investigadora principal: Tátilla Martins Lopes

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com doença de Machado Joseph (DMJ). O objetivo geral do estudo é o de estabelecer o perfil cognitivo desses pacientes. A identificação e quantificação da progressão dessa doença pode levar a um melhor conhecimento sobre ela e pode, eventualmente levar a melhora no tratamento. As informações a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre a doença de Machado Joseph ou outras ataxias.

A avaliação neuropsicológica dos pacientes com DMJ deve auxiliar na melhor caracterização da doença. Esta avaliação permite que se faça um estudo detalhado das funções cognitivas, emocionais e comportamentais, sendo realizada por meio de um conjunto de testes e procedimentos padronizados e não invasivos. Serão utilizados instrumentos apropriados para avaliação cognitiva, além de escalas que avaliam aspectos emocionais. Os procedimentos serão previamente esclarecidos ao paciente.

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Os resultados de minha avaliação neuropsicológica ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

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 entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. **A Tátilla Martins Lopes, tel (19) 8259-4357, que estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP, tel. (19) 3521-8936.**

Eu confirmo que Tátilla Martins Lopes me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido 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 e Assinatura do participante ou responsável

Nome e Assinatura da testemunha

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.

Assinatura do pesquisador ou associado