



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CARELIS DEL VALLE GONZÁLEZ SALAZAR

AVALIAÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES COM PARAPARESIA ESPÁSTICA  
HEREDITÁRIA *SPG4*

CAMPINAS

2019

CARELIS DEL VALLE GONZÁLEZ SALAZAR

AVALIAÇÃO AUTÔNOMICA EM PACIENTES COM PARAPARESIA ESPÁSTICA  
HEREDITÁRIA *SPG4*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências.

ORIENTADOR: MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR.

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA CARELIS DEL VALLE GONZÁLEZ SALAZAR, E ORIENTADA PELO PROF. DR. MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR.

CAMPINAS

2019

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** CAPES, 001; FAPESP, 2013/01766-7  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2300-682X>

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

G589a González Salazar, Carelis Del Valle, 1985-  
Avaliação autonômica em pacientes com paraparesia espástica hereditária  
*SPG4* / Carelis Del Valle González Salazar. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Marcondes Cavalcante França Junior.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Sistema nervoso autônomo. 2. Paraplegia espástica hereditária. 3.  
QSART. 4. *SPG4*. 5. Disfunção sudomotora. I. França Junior, Marcondes  
Cavalcante, 1976-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Autonomic assessment in patients with hereditary spastic  
paraplegia *SPG4*

**Palavras-chave em inglês:**

Autonomic nervous system  
Spastic paraplegia, Hereditary  
QSART  
*SPG4*

Sudomotor dysfunction

**Área de concentração:** Fisiopatologia Médica

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Marcondes Cavalcante França Junior [Orientador]  
Anamarli Nucci  
Carlos Otto Heise

**Data de defesa:** 11-01-2019

**Programa de Pós-Graduação:** Fisiopatologia Médica

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**CARELIS DEL VALLE GONZÁLEZ SALAZAR**

---

**Orientador: PROF. DR. MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR**

---

## **MEMBROS:**

1. PROF. DR. MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR
2. PROFA. DRA. ANAMARLI NUCCI
3. PROF. DR. CARLOS OTTO HEISE

---

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

---

**Data da defesa: 11/01/2019**

## DEDICATÓRIA

À todos meus professores, em especial da *Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta"*. *Universidad de Oriente, Venezuela*, e da Residência Médica de *Medicina Física y Rehabilitación. Universidad Central de Venezuela, sede Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"*, *Venezuela*.

À todas as pessoas que fazem a diferença, em especial àquelas que ainda encontram-se na Venezuela trabalhando por un país mejor.

## AGRADECIMENTO

Aos meus pacientes.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcondes C. França Jr., pela oportunidade, ajuda e confiança para exercer esse interessante projeto, além da paciência e dedicação, por todas as lições que o senhor me deu.

Aos colegas MSc. Karen Giroto Takazaki, Alberto RM Martinez, Luciana Ramalho, Dra. Katiane Servelhere, da Universidade Estadual de Campinas.

Aos Drs. José Luiz Pedroso da Universidade Federal de São Paulo, Jonas Saute e Laís Scudeiro do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aos colegas da pós-graduação e funcionários do Departamento de Neurologia e Laboratório de Neuroimagem da Universidade Estadual de Campinas.

À professora de Português para falantes de espanhol Liliana Gottheim do Centro de Ensino de Línguas e os professores de português para estrangeiros Maria Gabriela Pileggi, Mariana Godoy Martins e Daniel dos Santos do Instituto de Ensino da Linguagem da Universidade Estadual de Campinas.

À banca avaliadora da qualificação, Dra. Anamarli Nucci, Dra. Cláudia Vianna Maurer Morelli e Dr. Carlos Roberto Martins Jr, pelas sugestões e contribuições para esta apresentação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## RESUMO

**Introdução:** As mutações no gene *SPAST* são a causa mais comum de paraparesia espástica hereditária (PEH-SPG4), a qual se caracteriza por fraqueza progressiva nos membros inferiores, espasticidade e hiperreflexia. Existem poucos estudos acerca das manifestações não motoras nesta doença e nenhum a respeito do envolvimento do sistema nervoso autônomo. Portanto, o objetivo deste trabalho foi determinar a frequência e padrão das manifestações autonômicas em pacientes com PEH-SPG4, além de determinar a relevância clínica e os possíveis fatores associados a estas manifestações. **Métodos:** Foram incluídos 34 pacientes com diagnóstico molecular confirmado de PEH-SPG4 em um estudo transversal multicêntrico. A versão adaptada e validada para o português da escala *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Autonomic Questionnaire* (SCOPA-AUT) foi aplicada para quantificar a gravidade dos sintomas autonômicos em todos estes indivíduos. Em 26 deles, realizamos a avaliação neurofisiológica detalhada (variabilidade da frequência, resposta simpática cutânea – RSC e estudo quantitativo do reflexo axonal sudomotor – QSART). Os resultados obtidos foram comparados com 44 indivíduos saudáveis pareados em idade e sexo. **Resultados:** No grupo de PEH-SPG4, havia 18 homens, com idade média de  $47,7 \pm 12,6$  anos. A pontuação da SCOPA-AUT foi similar entre pacientes e controles ( $p=0,238$ ). Apenas a pontuação do domínio urinário da escala foi significativamente maior entre os pacientes (4 vs 2,5;  $p=0,05$ ). Ausência da RSC em mãos e pés foi mais frequente em pacientes (20% vs 0%;  $p<0,001$  e 64% vs 0%;  $p=0,006$  respectivamente). A resposta do QSART foi menor em todas regiões registradas no grupo PEH-SPG4. **Discussão:** Os nossos resultados indicam que os pacientes com PEH-SPG4 apresentam disfunção sudomotora ocasionada pelo dano às fibras finas pós-ganglionares colinérgicas. A neurodegeneração nos pacientes com PEH-SPG4 se estende ao sistema nervoso periférico. **Palavras chaves:** Sistema nervoso autônomo, Paraplegia espástica hereditária, QSART, SPG4, Disfunção sudomotora.

## ABSTRACT

**Introduction:** *SPAST* mutations are the most common cause of hereditary spastic paraplegia (SPG4-HSP), which is characterized by progressive lower limb weakness, spasticity and hyperreflexia. There are few studies about non-motor manifestations in this disease and none about autonomic involvement. Therefore, our aim was to determine the frequency and pattern of autonomic complaints in patients with SPG4-HSP, as well as to determine the clinical relevance and the possible factors associated with these manifestations. **Materials and Methods:** We recruited 34 molecularly confirmed SPG4 patients in a multicenter cross-sectional study, of which 26 underwent detailed neurophysiologic testing (heart rate variability, Sympathetic skin response - SSR and Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test - QSART). The Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Autonomic Questionnaire (SCOPA-AUT) was applied to quantify the severity of autonomic symptoms. Results were compared with 44 age and gender-matched healthy controls using non-parametric tests. P-values <0.05 were considered significant. **Results:** In the SPG4-HSP group, there were 18 men, with a mean age of  $47.7 \pm 12.6$  years old. SCOPA-AUT scores were similar between patients and controls ( $p=0.238$ ). Only the urinary domain subscore was significantly higher among patients (4 vs 2.5,  $p=0.05$ ). Absent SSR in the hands and feet were more frequent among patients (20% vs 0%,  $p<0.001$  and 64% vs 0%,  $p=0.006$  respectively). QSART responses were also smaller throughout all recording regions in the SPG4-HSP group. **Discussion:** Our results indicate that SPG4-HSP patients have sudomotor dysfunction caused by damaged small postganglionic cholinergic fibers. Damage in SPG4-HSP extends to the peripheral nervous system.

**Keywords:** Autonomic nervous system, Hereditary spastic paraplegia, QSART, *SPG4* Sudomotor dysfunction.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1. Frequência relativa das diferentes formas de Paraplegia Espástica Hereditária.....	16
Figura 2. Função dos Componente Parassimpático e Simpático do Sistema Nervoso Autônomo.....	18
Figura 3. Representação gráfica do reflexo axonal sudomotor colinérgico.....	20
Figura 4. Organização esquemática das vias anatômica da resposta simpática cutânea.....	21
Figura 5. Seleção dos Pacientes com PEH-SPG4.....	26
Figura 6. Seleção do grupo controle.....	27
Figura 7. Posicionamento dos eletrodos para o ECG convencional.....	29
Figura 8. Posicionamento do estimulador na região supraorbitária esquerda para realizar o estudo da RSC.....	30
Figura 9. Montagem dos eletrodos para obtenção da RSC.....	30
Figura 10. Montagem dos eletrodos no antebraço, região proximal da perna, Região distal da perna e dorso do pé no hemicorpo esquerdo.....	31
Figura 11. Registro do volume total de suor até 10 minutos após iniciada iontoforese com ACh 10%.....	31
Figura 12. Análise de latência de início de sudorese e produção total de suor na área sob a curva.....	32
Figura 13. Estudo da resposta do QSART em pacientes PEH-SPG4 e grupo controle.....	36

## LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Questionários de avaliação dos sintomas autonômicos.....	19
Tabela 2. Alterações autonômicas em algumas doenças heredodegenerativas.....	23
Tabela 3. Critérios de Ewing para definição de Disautonomia Cardiovascular.....	29
Tabela 4. Características demográficas, genéticas e clínicas dos pacientes PEH-SPG4.....	33
Tabela 5. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com PEH-SPG4 e grupo Controle.....	34
Tabela 6. Dados da Avaliação Neurofisiológica Cardiovascular dos pacientes com PEH-SPG4 e grupo controle.....	35
Tabela 7. Resposta do Reflexo Quantitativo Axonal Sudomotor dos indivíduos pre-sintomáticos.....	36
Tabela 8. Correlação entre gravidade da doença, sintomas autonômicos e volume total de suor.....	36

## LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Testes de Avaliação da Função Autonômica cardíaca com Eferência Simpática.....	22
Quadro 2. Testes de Avaliação da Função Autonômica cardíaca com Eferência Parassimpática.....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACh:** Acetilcolina
- AD:** Autossômica dominante
- AR:** Autossômica recessiva
- bpm:** Batimento cardíaco por minuto
- DP:** Desvio Padrão
- ECG:** Eletrocardiograma
- E:I:** Expiração:Inspiração
- F:** Feminino
- FC:** Frequência cardíaca
- FCO:** Frequência cardíaca ortostática
- HC-UFRGS:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- HC-UNICAMP:** Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
- UNIFESP:** Universidade Federal de São Paulo
- IQR:** Intervalo Interquartil
- kHz:** quilo-hertz
- min:** minuto
- M:** Masculino
- máx:** máximo
- mín:** mínimo
- mA:** miliamperes
- mmHg:** Milímetros de mercúrio
- MAS:** Atrofia de múltiplos sistemas
- mV:** milivolts
- PEH:** Paraplegia Espástica Hereditária
- PAS:** Pressão arterial sistólica
- PAD:** Pressão arterial diastólica
- PAO:** Pressão arterial ortostática
- QSART:** Estudo quantitativo do reflexo axonal sudomotor
- RSC:** Resposta Simpática Cutânea
- SCOPA-AUT:** Escala para o Prognóstico na Doença de Parkinson –Questionário Autônomo
- SNA:** Sistema Nervoso Autônomo
- SPRS-BR:** Escala de Avaliação de Paraplegia Espástica Hereditária versão brasileira
- VFC:** Variabilidade da Frequência Cardíaca
- µL:** microlitro

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	25
3. MÉTODOS	
3.1. Seleção de sujeitos	
3.1.1 Seleção de pacientes.....	26
3.1.2 Seleção de controles.....	27
3.5 Aspectos éticos da pesquisa.....	27
3.2 Avaliação Clínica.....	28
3.3 Avaliação Neurofisiológica Autônômica	
3.3.1 Variabilidade da frequência cardíaca.....	28
3.3.2 Resposta Simpática Cutânea.....	30
3.3.3 Resposta Quantitativa do Reflexo Axonal Sudomotor.....	30
3.4 Processamento, análise e interpretação dos dados.....	32
4. RESULTADOS	
4.1 Avaliação Clínica.....	33
4.2 Avaliação Neurofisiológica Autônômica	
4.2.1 Variabilidade da frequência cardíaca.....	34
4.2.2 Resposta Simpática Cutânea.....	35
4.2.3 Estudo Quantitativo do Reflexo Axonal Sudomotor.....	35
5. DISCUSSÃO	
5.1 Avaliação Clínica.....	37
5.2 Avaliação Neurofisiológica Autônômica	
5.2.1 Variabilidade da frequência cardíaca.....	37
5.2.2 Resposta Simpática Cutânea.....	38
5.2.3 Estudo Quantitativo do Reflexo Axonal Sudomotor.....	38
5.3 Limitações do estudo e perspectivas futuras.....	39
6. CONCLUSÕES.....	40
7. REFERÊNCIAS.....	41
8. APÊNDICE	
8.1 Parecer Consubstanciado do CEP.....	46
8.2 Termo de Consentimento de pacientes.....	52
8.3 Termo de Consentimento de Controles.....	56
8.4 Protocolo de avaliação clínica e neurofisiológica autônômica.....	60
8.5 Copyright.....	62
8.6 Artigo.....	66

9. ANEXOS

9.1 Escala para o Prognóstico na Doença de Parkinson –Questionário Autônômico (SCOPA-AUT).....	73
9.2 Escala de Avaliação de Paraplegia Espástica Hereditária versão brasileira (SPRS-BR).....	75

## 1. INTRODUÇÃO

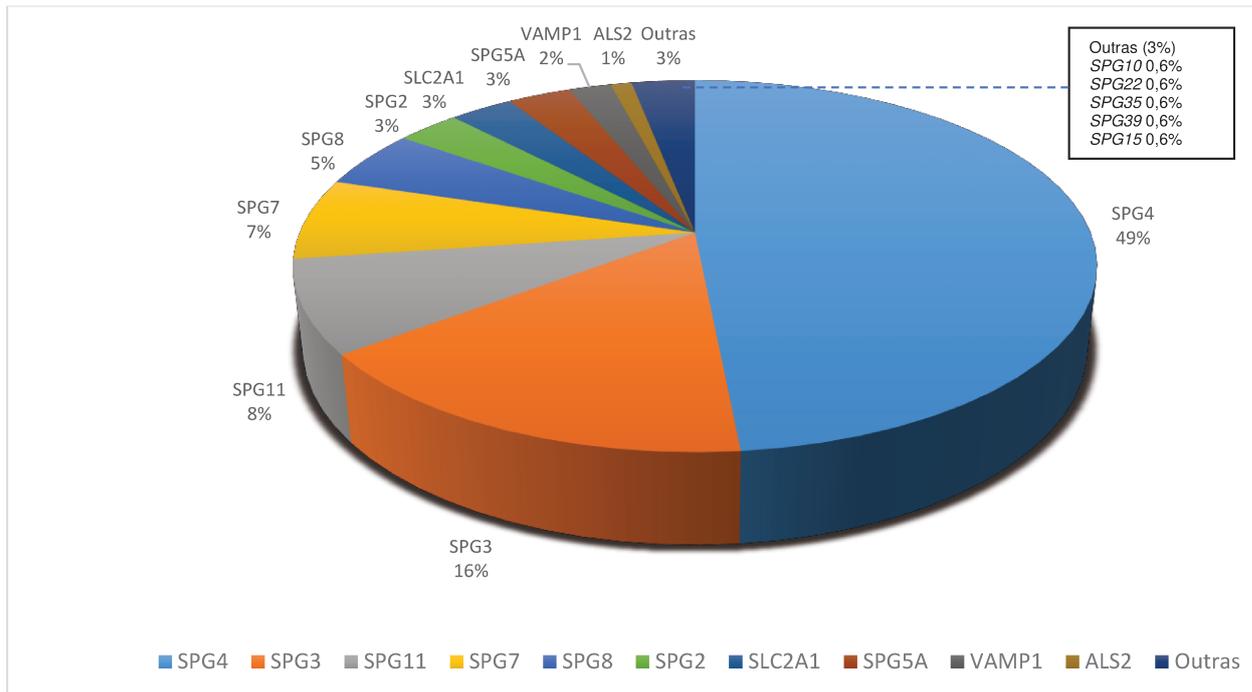
### **Paraplegia Espástica Hereditária**

Em 1880, o neurologista Ernst Adolf Gustav Gottfried von Strümpell descreve o caso de dois irmãos com paraparesia e espasticidade de membros inferiores, com início dos sintomas na idade adulta, evidenciando em um deles, como achado post-mortem, degeneração do trato corticoespinal lateral, fascículo grácil e trato espinocerebelar. Foi Maurice Lorrain, neurologista francês, quem realizou um trabalho anatômico e clínico mais detalhado sobre o tema em 1888. Por esta razão, a enfermidade ficou conhecida como síndrome de Strumpell-Lorrain. Cerca de um século após, a neurologista inglesa Anita Harding avaliou uma série de 22 famílias com paraplegias espásticas hereditárias (PEH) e propôs a classificação genotípica-fenotípica que empregamos até os dias de hoje<sup>1</sup>.

As PEH são um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários caracterizados por degeneração progressiva e retrógrada de axônios do trato corticoespinal da medula espinal<sup>2,3</sup>, com variabilidade genotípica e fenotípica. Elas são classificadas clinicamente como puras, que se apresentam apenas com paraparesia espástica, incontinência urinária e diminuição da sensibilidade vibratória, ou complicadas, quando existem sinais de comprometimento de outros domínios neurológicos ou sistêmicos. Normalmente, os sinais clínicos fundamentais são hiperreflexia de membros inferiores muitas vezes acompanhada de clônus; sinal de Babinski; tendência a tropeçar em superfícies irregulares; dificuldade em correr; fraqueza e marcada espasticidade dos membros inferiores. Esses sinais nos membros superiores são muito raros, mas podem aparecer no final da doença. Ataxia é encontrada raramente, porém distúrbios de esfíncteres são relativamente comuns nas formas puras<sup>1</sup>.

As PEH podem segregar nas formas autossômica dominante (AD), recessiva (AR) e ligada ao X (LX)<sup>4</sup>. De forma geral, as formas AD apresentam-se como PEH puras, enquanto que as formas AR e ligadas ao X tem fenótipo habitualmente complicado<sup>1</sup>. Hoje em dia já foram descritos em torno de 90 genes e/ou loci associados à doença (SPG1-78, entre outros)<sup>5</sup>. As mutações nos genes *SPAST/SPG4*, *ALT1/SPG3*, *SPG31/REEP1*, *SPG10/KIF5A* e nos genes *SPG11/KIAA1840*, *SPG5A/CYP7B1*, *SPG7* são, respectivamente, as causas mais frequentes de PEH- AD e AR no mundo<sup>6</sup> (Figura 1).

Figura 1. Frequência relativa das diferentes formas de Paraplegia Espástica Hereditária



Fonte: Adaptação de Chrestian et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet.* 2017.

Sabe-se que os genes relacionados às PEH codificam proteínas envolvidas principalmente na morfogênese do retículo endoplasmático, dinâmica dos microtúbulos, controle de qualidade de transporte mitocondrial, metabolismo lipídico e as funções endossomal / lisossomal. Desse modo, estes dados sugerem que as PEH podem ser causadas principalmente pelas alterações no tráfego celular ao longo dos axônios piramidais<sup>8</sup>.

### Paraplegia Espástica Hereditária *SPG4*

O gene *SPG4* ou *SPAST* está localizado no cromossomo 2p24-p21 e é constituído por 17 exons. Ele codifica a produção da espastina, proteína que faz parte da família das ATPases associadas a diversas atividades celulares (AAA). A função da espastina é de promover a quebra de cadeias de microtúbulos nos axônios e, portanto, permitir o adequado fluxo axoplasmático. Assim, a proteína promove a formação da rede de microtúbulos, essencial para o crescimento e a ramificação dos axônios<sup>9,10</sup>.

A espastina tem dois domínios estruturais mais importantes: a região que interage com o microtúbulo situada no N-terminal (domínio MIT) e o domínio catalítico AAA localizado

no C-terminal. Todas as variantes genéticas patogênicas parecem afetar o domínio AAA e agem por um mecanismo de perda de função (haploinsuficiência)<sup>4</sup>. Deste modo, a doença está relacionada com a disfunção da atividade enzimática da proteína. Na PEH-SPG4 já foram descritas tanto mutações de ponto (missense, nonsense, splice site e frameshift) quanto grandes deleções e duplicações<sup>10,11</sup>.

De modo geral, PEH-SPG4 é a forma mais frequente da doença no mundo (40 - 50%)<sup>9,12</sup>. No Brasil, foi recentemente descoberto que mutações neste gene são a causa mais comum de PEH-AD (35-60% dos casos), com maior prevalência em homens e idade de início normalmente no adulto jovem<sup>3,8,14,15</sup>. O quadro clínico é típico de uma PEH pura, conforme descrito previamente. Há famílias descritas, entretanto, com declínio cognitivo tardio<sup>4</sup>.

Além das disfunções motoras, existem outras manifestações em pacientes com PEH-SPG4 incluindo dor, fadiga e sintomas depressivos em 60%, 30% e 36,6-50% dos casos respectivamente<sup>16,17</sup>. Curiosamente, não há estudos que avaliem a função autonômica nestes indivíduos. Em algumas doenças neurodegenerativas semelhantes, como doença de Parkinson e ataxias espinocerebelares, as manifestações autonômicas são frequentemente graves e incapacitantes<sup>18</sup>.

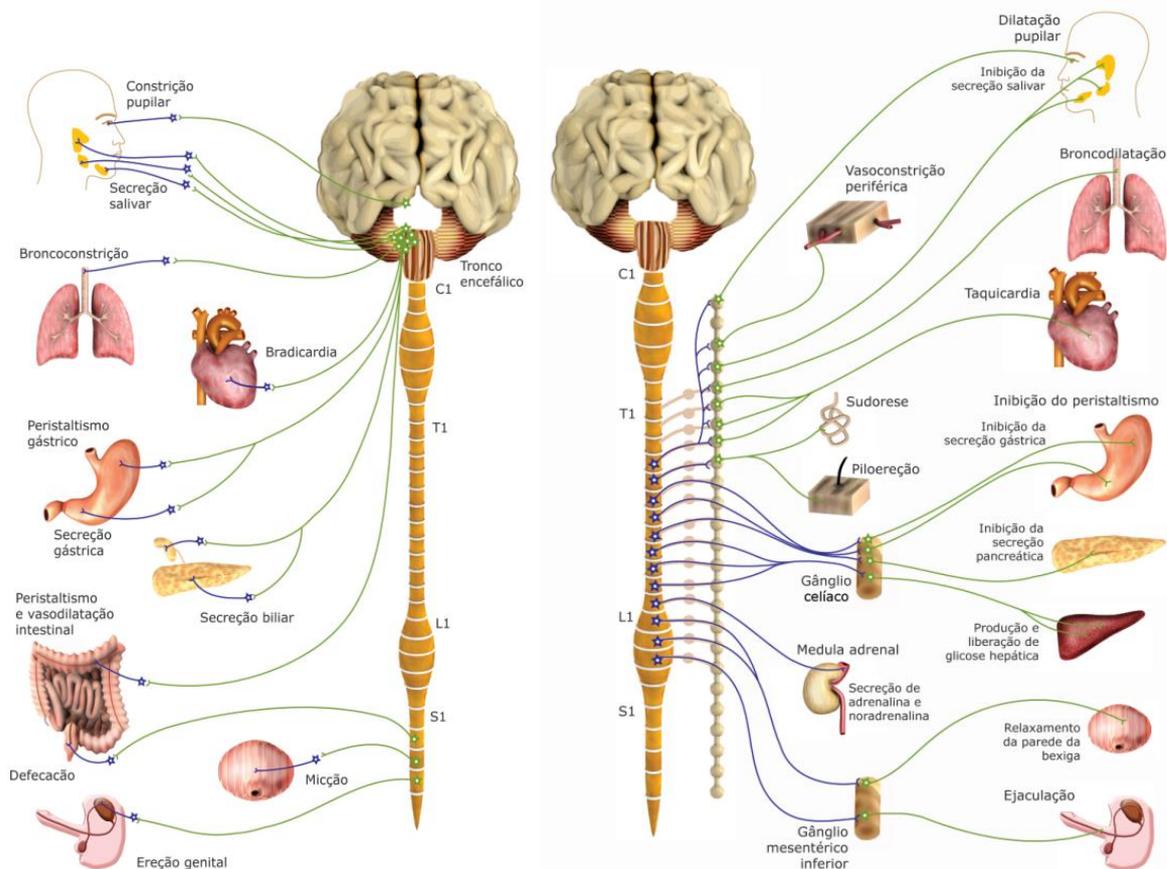
### **Sistema Nervoso Autônomo (SNA)**

O sistema nervoso autônomo (SNA) é uma rede neural complexa mantenedora da homeostase fisiológica interna, principalmente cardiovascular, termorregulatória, gastrointestinal, geniturinária, exócrina e pupilar<sup>19</sup>.

O SNA é dividido em dois componentes com funções opostas, mas complementares, o simpático e o parassimpático (Figura 2). O sistema nervoso simpático parte das regiões toracolombares da medula espinal e faz sinapse nos gânglios pré-vertebrais e paravertebrais. As fibras pré-ganglionares são mielinizadas, relativamente curtas e colinérgicas; as fibras pós-ganglionares não são mielinizadas, longas e primariamente adrenérgicas, exceto pela inervação das glândulas sudoríparas, que são colinérgicas. O sistema nervoso parassimpático acompanha os nervos cranianos: terceiro, sétimo, nono e décimo, além das raízes espinais sacrais. Os axônios pré-ganglionares são mielinizados e têm longas projeções periféricas que fazem sinapse em gânglios localizados próximo aos órgãos-alvo; os axônios pós-ganglionares são curtos e colinérgicos. A condução aferente tem origem em receptores nas vísceras e conduzem estímulos ao longo

de nervos somáticos e autonômicos para iniciar reflexos locais, segmentares ou rostrais. O controle e a regulação da função autonômica são realizados no sistema nervoso central, onde o hipotálamo tem papel fundamental<sup>19</sup>.

Figura 2. Função dos Componentes Parassimpático e Simpático do Sistema Nervoso Autonômico.



Fonte: Mazaró e Costa R, e Oliveira e Costa MF. Mecanismos de integração e regulação. Sistemas nervoso e hormonal. Eixo biológico. <http://nead.uesc.br/arquivos/Biologia/scorm/Texto Base Unidade EB9 Mecanismos de integração e regulação sistema nervoso e hormonal.pdf>

O comprometimento autonômico é frequente em determinadas doenças neurológicas e pode se expressar, por exemplo, através de: fotofobia, hipotensão postural, fadiga, diminuição da tolerância ao exercício, xeroftalmia e xerostomia, retardo do esvaziamento gástrico, constipação, diarreia, incontinência, (alterações da motilidade gastrointestinal), poliúria, urgência, incontinência, disfunção sexual, alteração do suor<sup>21</sup>. Muitas dessas manifestações são passíveis de tratamento específico. Desta forma, seu reconhecimento e terapia poderiam melhorar significativamente a qualidade de vida de muitos desses indivíduos.

## Métodos de Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo

### Estudo dos Sintomas Autonômicos

Os questionários clínicos tem sido de importante ajuda no diagnóstico de entidades autonômicas, em ambulatórios ou instituições onde é difícil ou não estão disponíveis os equipamentos para avaliação do SNA. Algumas das escalas validadas utilizadas para quantificar a gravidade dos sintomas autonômicos se mencionam na tabela 1. Nestas escalas, em geral, quanto maior a pontuação, mais intensas são as queixas disautonômicas.

Tabela 1. Questionários de avaliação dos sintomas autonômicos

Questionário	Autor	Domínios	Perguntas	Faixa de Pontuação	Adaptação ao Português Brasileiro
<i>Autonomic Symptom Profile (ASP)</i>	Suarez et al, 1999	11	169	0-200	Não
<i>Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31)</i>	Sletten et al, 2012	6	31	0-100	Não
<i>Scales for Outcomes in Parkinson's Disease- Autonomic Questionnaire (SCOPA-AUT)</i>	Visser et al, 2004	9	23	0-69	Carod-Artal et al, 2010

### Estudo Neurofisiológico do Sistema Nervoso Autônomo

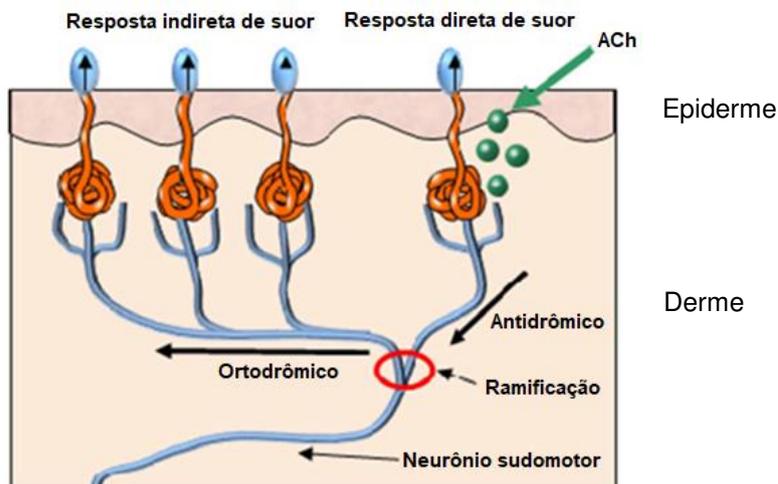
#### Técnicas de Avaliação Sudomotora

##### Estudo quantitativo do reflexo axonal sudomotor (QSART).

O QSART é um teste concebido para avaliar a integridade dos axônios pós-ganglionares simpáticos na região periférica. Para tanto, é realizada iontoforese de ACh através da pele<sup>26</sup>. Ao passar da epiderme, as moléculas de ACh inicialmente se ligam diretamente aos receptores localizados na base das glândulas sudoríparas produzindo a “primeira onda de suor”. Em seguida, a ACh ativa os receptores nicotínicos na fibra colinérgica pós-ganglionar sudomotora (Figura 3). A partir daí, são enviados impulsos

antidromicamente aos pontos de ramificação destas fibras, de modo que depois estes impulsos retornam ortodromicamente de volta às sinapses remotas neurosecretórias. Aparece então a “segunda onda de suor” que é medida e usada como marcador da integridade da via sudomotora periférica<sup>27</sup>. Em outras palavras, o QSART quantifica a função sudomotora simpática pós-ganglionar medindo o suor gerado em resposta à ativação do reflexo axonal. A resposta sudomotora é gravada a partir de um compartimento separado. Normalmente, quatro regiões (uma no antebraço e três na perna) são incluídas em cada estudo<sup>28</sup>. Assim, é um método que permite uma localização precisa e quantitativa do dano às fibras simpáticas pós-ganglionares.

Figura 3. Representação gráfica do reflexo axonal sudomotor colinérgico



Fonte: Adaptação do Buchmann et al. Assessment of sudomotor function. *Clin Aut Research* 2018.

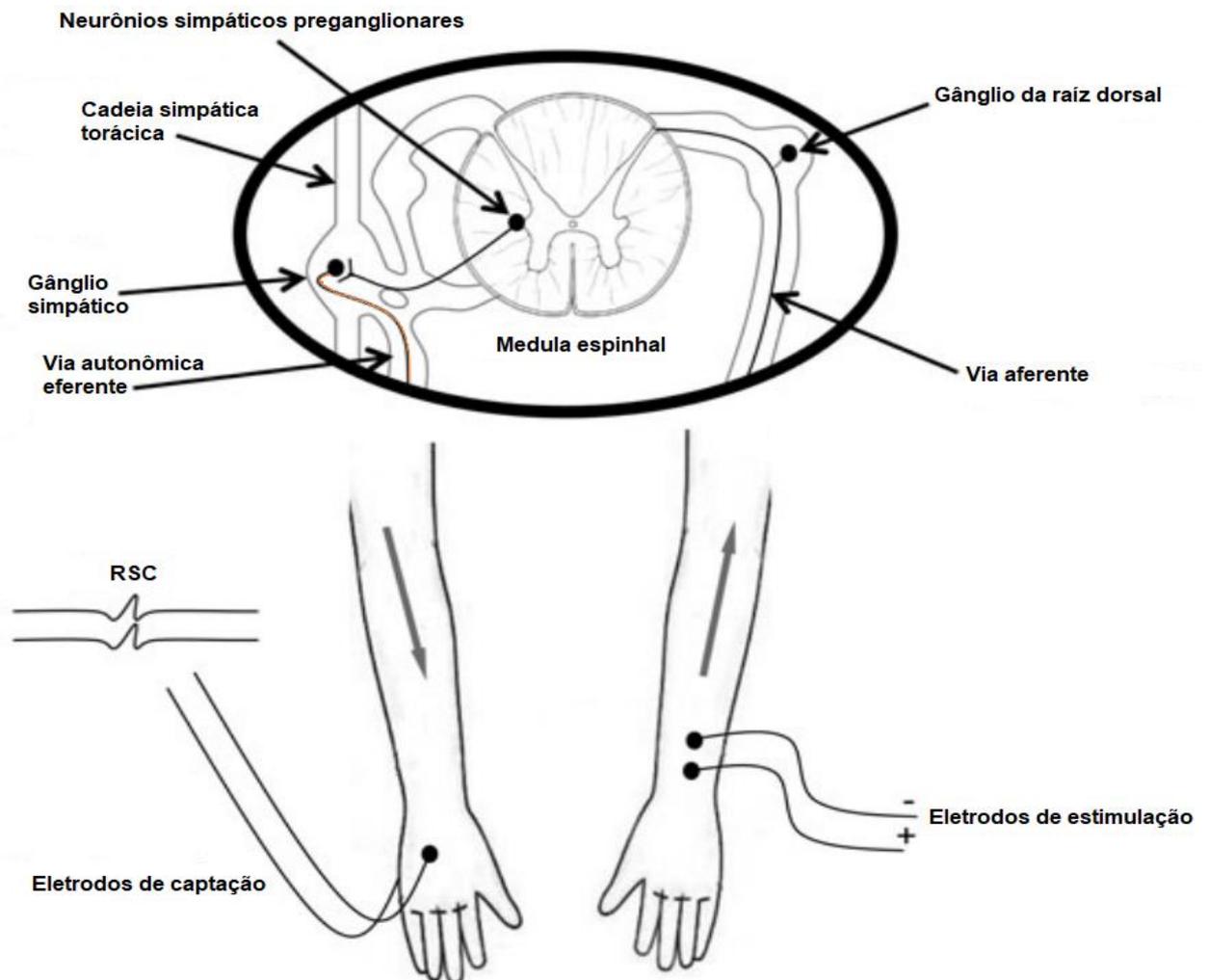
### Estudo da Resposta Simpática Cutânea (RSC)

O estudo da resposta simpática cutânea é um teste não invasivo que avalia a integridade da função sudomotora simpática colinérgica. A atividade eletrodérmica reflete a função simpática colinérgica sudomotora, a qual induz mudanças na resistência da pele à condução elétrica. Tais mudanças são reguladas pela atividade das glândulas sudoríparas da derme geradas mais pela atividade pré-secretória que pela atividade secretória<sup>27</sup>.

A via eferente da RSC é bem caracterizada e engloba o corpo celular autonômico simpático pré-ganglionar no núcleo intermediolateral da substância cinza da medula espinhal nos níveis T1-L2, os axônios mielinizados pré-ganglionares da raiz ventral e gânglio simpático com os neurônios simpáticos pós-ganglionares (como parte da cadeia simpática paravertebral) que inclui as fibras C não mielinizadas às glândulas ecrinas sudoríparas, cuja transmissão é mediada pela acetilcolina (ACh). As vias de integração aferente e central são

mais complexas. A RSC é o resultado da ativação de um arco reflexo polisináptico, com múltiplas fontes de entrada aferente (Figura 4). Isso é evidenciado mediante os diferentes estímulos que podem evocá-lo: emocional, acústico, visual, respiração profunda, nociceptivo, estimulação magnética sobre a medula espinhal e estimulação do nervo periférico. Segundo estudos animais, a geração central da RSC inclui o hipotálamo posterior, formação reticular ventrolateral e centros espinhais com entrada regulatória de múltiplas fontes supraespinhais. A RSC tem sido uma ferramenta útil para avaliar a integridade das vias autonômicas em pacientes com lesão de medula espinhal e se correlaciona com sinais clínicos de disautonomia, tais como hipotensão ortostática<sup>31</sup>. Na prática clínica, é um teste bastante usado por sua simplicidade e baixo custo, entretanto parece ser pouco sensível para o diagnóstico de algumas condições e padece de pequeno poder de localização anatômica.

Figura 4. Organização esquemática das vias anatômica da resposta simpática cutânea.



**Fonte:** Adaptação do Berger MJ, et al. Sympathetic Skin Responses and Autonomic Dysfunction in Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 2014.

## Testes de Regulação Cardiovascular Autonômica

### Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) separa e quantifica a modulação autonômica cardíaca tanto parassimpática (vagal) quanto simpática (adrenérgico). VFC é definido como a variação da distância entre intervalos RR consecutivos e depende de flutuações na estimulação do SNA sobre o coração. Fatores tais como a idade, reflexo barorreceptor, respiração, temperatura, mudanças na postura, entre outros, influenciam a VFC. O teste de variabilidade da frequência cardíaca é um estudo simples, não invasivo, de baixo custo e reprodutível, que tem sido empregado para o diagnóstico de neuropatia autonômica em estágios iniciais e até mesmo, para a detecção em fase pré-sintomática<sup>31</sup>.

A medição dos intervalos entre complexos QRS sucessivos (em ms) é realizada em um ECG, e se determina a variabilidade ao longo do tempo. Pode ser acessada pelo cálculo de índices baseados na análise estatística de intervalos RR (análise da função tempo) ou por análise espectral (análise da função frequência). Podem ser estudados durante o repouso por 5 minutos (min), durante a respiração profunda cíclica, durante o desafio ortostático, durante a manobra de Valsalva, etc. Nos quadros 1 e 2 se mencionam alguns testes para o estudo da função autonômica cardíaca<sup>32</sup>.

Quadro 1. Testes de Avaliação da Função Autonômica cardíaca com Eferência Simpática

Teste	Estímulo	Aferência	Eferência	Resposta normal	Comentário
PAO	Posição ortostática	Barorreceptores e nervos craniais IX e X.	Adrenérgica	Vasoconstrição Manter PA	Relevância clínica
Manobra de Valsalva	Esforço expiratório	Barorreceptores e nervos craniais IX e X.	Adrenérgica	PA aumenta nas fases I, II <sub>L</sub> e IV; e diminui nas fases II <sub>B</sub> e III	Necessita equipamento para monitorização por batimento
PA aperto de mão mantida	Exercício isométrico	Músculos aferentes	Adrenérgica	Vasoconstrição Aumento da PA	Não bem validado Desconfortável
PA com estresse mental	Aritmética	Nenhuma	Adrenérgica	Vasoconstrição Aumento da PA	Não bem validado
Frio	Mão imersa em frio	Vias de dor e temperatura	Adrenérgica	Vasoconstrição Aumento da PA	Não bem validado Desconfortante

PA: Pressão arterial, PAO: Pressão arterial ortostática

Fonte: Ravits. AAEM Minimonograph # 48: Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*. 1997.

Quadro 2. Testes de Avaliação da Função Autonômica cardíaca com Eferência Parassimpática

Test	Estímulo	Aferência	Eferência	Resposta normal	Comentário
FCO e Razão 30:15	Posição ortostática	Barorreceptores e nervos craniais IX e X.	Cardiovagal Colinérgica	Incremento inicial da FC, logo depois decremento	Relevância clínica
Respiração Profunda	Respiração	Nervo cranial X	Cardiovagal Colinérgico	FC aumenta com inspiração e diminui com expiração	Melhor teste cardiovagal
Razão Valsalva	Esforço expiratório	Barorreceptores e nervos craniais IX e X.	Cardiovagal Colinérgico	FC incrementa inicialmente e diminui após	Segundo melhor teste cardiovagal

FC: Frequência cardíaca, FCO: Frequência cardíaca ortostática.

Fonte: Ravits. AAEM Minimonograph # 48: Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*. 1997.

Contudo, a avaliação da resposta simpática cutânea e a variabilidade da frequência cardíaca são testes validados em várias patologias neurológicas, e por isso, os mais usados e disponíveis para o estudo da função autonômica.

### Distúrbios Autonômicos em Doenças Heredodegenerativas

A disfunção autonômica é um achado comum e muitas vezes grave em diversas enfermidades neurodegenerativas. Na doença de Parkinson e especialmente na atrofia de múltiplos sistemas, os sinais e sintomas de falência autonômica são causa de importante morbidade e podem muitas vezes inaugurar o quadro clínico (Tabela 2).

Tabela 2. Alterações autonômicas em algumas doenças heredodegenerativas

Doença	Autor	Casuística	Disautonomia (%)	RSC
<b>MSA</b>	Köllenoperger et al, 2007	27	70%	-
<b>MSA</b>	Augustis et al, 2017	130	90,6%	80% ausente
<b>DP</b>	Sariahmetoglu et al, 2014	20	60%	Latência prolongada
<b>DP</b>	Maetzler et al, 2015	45	-	13,3% ausente
<b>DP</b>	Augustis et al, 2017	577	85,5%	65,8% ausente

MSA: Atrofia de múltiplos sistemas, DP: Doença de Parkinson, RSC: Resposta Simpática Cutânea, - dado não informado.

Nas enfermidades heredodegenerativas também ocorre disfunção autonômica. A doença de Machado-Joseph, por exemplo, cursa com disautonomia cardiovascular e sudomotora em 45% e 30% dos pacientes respectivamente<sup>18</sup>. Na ataxia espinocerebelar do tipo 2 (SCA2), por outro lado, disfunção urinária na forma de bexiga neurogênica foi a manifestação mais comum<sup>37</sup>. Recentemente, dois estudos descreveram manifestações de disautonomia em pacientes com ataxia de Friedreich, incluindo alterações nos domínios: urinário (85%), termorregulador (65%) e deglutição (65%)<sup>38</sup>. Em um dos estudos, foi identificada alteração sudomotora nestes pacientes, especificamente das fibras simpáticas colinérgicas pós-ganglionares<sup>39</sup>.

De modo geral, o surgimento de disautonomia em pacientes com enfermidades neurodegenerativas impacta na qualidade de vida e até mesmo na sobrevivência deles. Por esta razão, recomenda-se rastreio ativo e precoce deste tipo de manifestação<sup>40</sup>.

### **Justificativa**

Diante do exposto, consideramos que os aspectos ligados à função autonômica anteriormente mencionados devem ser investigados em pacientes com PEH, pois poderiam ser fonte de debilidade importante. Além disso, ao contrário das manifestações puramente motoras, dispomos de ferramentas para tratar muitos dos sintomas disautonômicos e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Finalmente, ao estudar a integridade das vias autonômicas, podemos verificar se a doença está confinada aos tratos corticospinais e cordões posteriores da medula espinhal, ou se há dano em outras estruturas neurais. Este conhecimento pode permitir um entendimento mais amplo da biologia destas doenças com vistas a terapias e biomarcadores para o futuro.

Para atingir estes objetivos, executou-se a investigação ampla da função autonômica - tanto clínica quanto neurofisiológica, utilizando técnicas bem estabelecidas e capazes de estudar a integridade das vias simpáticas e parassimpáticas em uma coorte representativa de pacientes com PEH-SPG4.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência e padrão de distúrbios autonômicos em pacientes com PEH-SPG4

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a frequência e gravidade dos sintomas autonômicos.
2. Quantificar a frequência e padrão de anormalidades cardiovasculares.
3. Determinar a frequência e padrão da disfunção sudomotora em pacientes com PEH-SPG4.
4. Correlacionar parâmetros clínicos e neurofisiológicos da função autonômica em pacientes com PEH-SPG4.

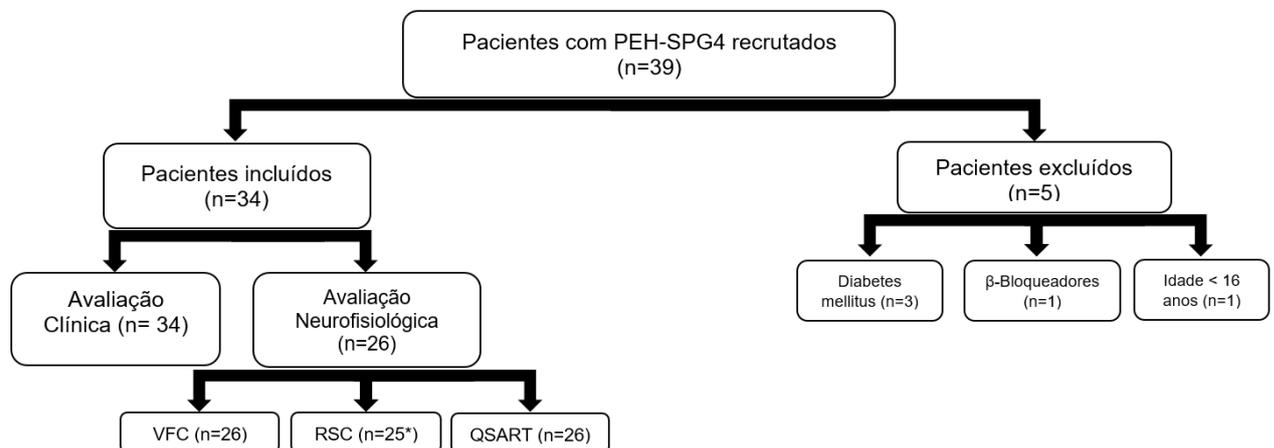
### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Seleção dos sujeitos

##### 3.1.1 Seleção dos pacientes

Foram avaliados inicialmente 39 pacientes com PEH-SPG4 confirmada mediante teste molecular, dos quais 34 foram selecionados. Esses pacientes são regularmente acompanhados nos ambulatórios de Neurogenética do HC-UNICAMP, HC-UFRS e da UNIFESP (Figura 5). Adicionalmente foram avaliados 2 indivíduos pre-sintomáticos.

Figura 5. Seleção dos Pacientes com PEH-SPG4



\*Um dos paciente negou-se à realização do teste da RSC.

#### **Crítérios de exclusão:**

1. Pacientes com idade inferior a 16 anos.
2. Pacientes com paraplegia espástica sem confirmação molecular da PEH-SPG4.
3. Pacientes que sofrem de doenças que afetam a função autonômica: Diabetes Mellitus, arritmia cardíaca, cardiomiopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica, alcoolismo, simpatectomia prévia.
4. Pacientes em uso de medicações que interferem com a função autonômica: betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos, alfa-metildopa, prazosina, anti-histamínicos, diuréticos e fludrocortisona.
5. Pacientes que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.1.2 Seleção dos controles

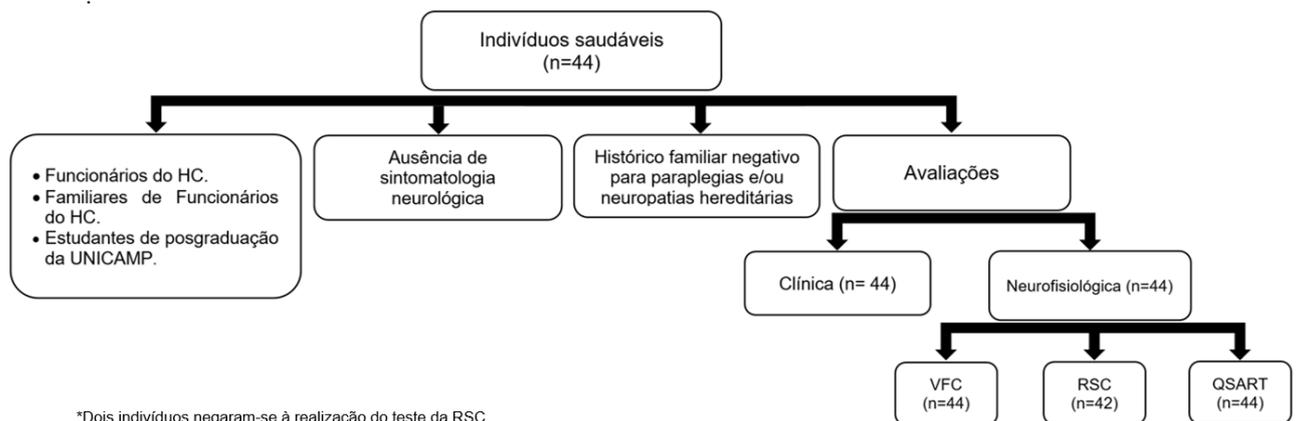
Constituiu-se um grupo de controles saudáveis com distribuição de idade e sexo semelhante aos pacientes com PEH-SPG4. Estes indivíduos foram recrutados entre funcionários e estudantes da UNICAMP (Figura 6).

Para este grupo, os critérios de inclusão foram:

- Histórico familiar negativo para paraplegias e/ou neuropatias hereditárias
- Ausência de sintomatologia neurológica
- Exame clínico-neurológico normal

Os critérios de exclusão foram os mesmos estabelecidos nos itens 3,4 e 5 referentes à seleção dos pacientes.

Figura 6. Seleção do grupo controle



### Aspectos Éticos da Pesquisa

O presente protocolo de estudo foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP, com aprovação Plataforma Brasil - CAAE: 62653816.7.0000.5404 (Apêndice 1). Os estudos moleculares dos pacientes já foram realizados no âmbito de projeto de pesquisa já aprovado em nossa instituição. Os pacientes e os indivíduos do grupo controle foram incluídos no estudo após assinarem o “Termo de consentimento Livre e esclarecido”, incluídos nos apêndices 2 e 3 respectivamente.

### **3.2 Avaliação clínica**

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, com anamnese dirigida e exame neurológico. A quantificação da gravidade da PEH e dos sintomas autonômicos realizou-se com o emprego das versões adaptadas e validadas para o português das escalas *Spastic Paraplegia Rating Scale* (SPRS-BR)<sup>41</sup> e *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic Questionnaire* (SCOPA – AUT)<sup>25</sup>. Estas escalas encontram-se disponíveis para visualização no Anexo 1 e 2 respectivamente. Estimou-se a taxa de progressão por ano de cada paciente, a qual foi definida como a razão do escore SPRS-BR pela duração dos sintomas em anos.

O exame físico dirigido ao sistema nervoso autônomo incluiu avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca obtida depois de 20 minutos na posição supina assim como após 1 e 3 minutos na posição ortostática, registrado no Protocolo de Avaliação Clínica Autonômica (Apêndice 4).

### **3.2 Avaliação Neurofisiológica Autonômica**

Os exames foram realizados no período da manhã e os pacientes foram orientados a não fazer uso de álcool, cafeína, nicotina ou outras medicações com ação autonômica nas 12 horas precedentes.

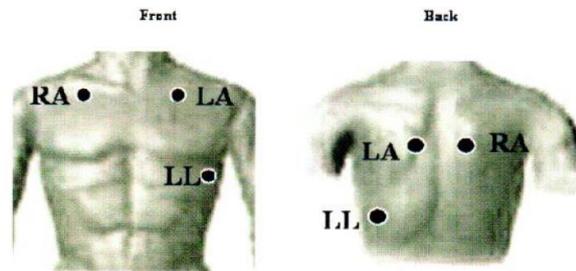
#### **3.2.1 Estudo da variabilidade da frequência cardíaca**

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca foi feito a partir da análise de uma derivação D2 do eletrocardiograma convencional (Figura 7). Utilizamos dois equipamentos distintos nas análises:

- 1) O pacote autonômico QP954BK do equipamento de eletroneuromiografia Nihon Kohden MEB9200J. Para o estudo do intervalo RR durante o repouso durante 5 min, para a estimar o RR máximo, RR médio e RR mínimo<sup>44</sup>.
- 2) O equipamento WR Medical Electronics Co. para o estudo do intervalo RR durante:
  - 2.1 **Desafio ortostático:** mudança da posição supina à posição ortostática, atingido para calcular a razão 30:15;
  - 2.2 **Manobra de Valsalva:** exalar com pressão de 40 mmHg durante 15 s, para realizar o cálculo da Razão Valsalva;

2.3 **Respiração profunda:** realizada durante 6 ciclos respiratórios em 1 min, para fazer o cálculo do índice E:I<sup>42</sup>.

Figura 7. Posicionamento dos eletrodos para o ECG convencional de 3 derivações.



**Fonte:** User guide Version 2.8.3 Neurological Testing Management Software. Testworks<sup>WR</sup>

**Calculamos os seguintes parâmetros para o domínio tempo (*time-domain*):**

- 1) O índice de Valsalva: razão entre o maior intervalo RR do período de recuperação da manobra e o menor intervalo RR durante o pico da manobra<sup>27</sup>.
- 2) A razão 30:15: a razão do maior RR (FC mais lenta) que acontece aproximadamente no 30º batimento após ficar em pé, dividida pelo menor RR (FC mais rápida), que acontece cerca do 15º batimento após posição ortostática<sup>27</sup>.
- 3) Razão E: I: foi calculada a partir da média dos seis intervalos RR mais longos durante a expiração, divididos pela média dos seis intervalos RR mais curtos durante a expiração (relação expiratória: inspiratória [E: I])<sup>27</sup>.

Foi definido como portador de Disautonomia Cardiovascular o indivíduo que apresentasse pelo menos 2 dos parâmetros abaixo discriminados na faixa anormal<sup>44</sup> (Tabela 3).

Tabela 3. Critérios de Ewing para definição de Disautonomia Cardiovascular

	<b>Normal</b>	<b>Limítrofe</b>	<b>Anormal</b>
<b>Razão E:I</b>	<b>≥1,21</b>	<b>1,20-1,06</b>	<b>≤1,05</b>
<b>Índice Valsalva</b>	<b>≥1,21</b>	<b>1,11-1,20</b>	<b>≤1,10</b>
<b>Razão 30:15</b>	<b>≥1,04</b>	<b>1,01-1,03</b>	<b>≤1,00</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>≤ 10</b>	<b>11-29</b>	<b>≥ 30</b>

PAS: Pressão arterial sistólica, mmHg: milímetros de mercúrio.

Fonte: Takazaki KAG. Alterações autonômicas na doença de Machado-Joseph (dissertação – UNICAMP). 2012.

### 3.2.2 *Estudo da resposta simpática cutânea (RSC)*

A resposta simpática cutânea foi obtida no equipamento Nihon Kohden MEB 9200J de quatro canais, a partir da estimulação elétrica sobre a fissura supraorbitária esquerda (intensidade e duração da corrente de 15-30 mA e 0,2 ms, respectivamente) (Figura 8). Os parâmetros de aquisição foram: tempo de análise 10 s, varredura de 0,5 s, ganho vertical de 1 mV e filtro de alta frequência 1 kHz e baixa frequência de 0,5 Hz. Foram utilizados eletrodos de disco, reutilizáveis, de cloridrato de prata, colocados com gel condutor e aderidos com Micropore sobre o dorso (referência) e a palma (captação) de ambas mãos e sobre o dorso (referência) e a planta (captação) de ambos pés (Figura 9). Realizou-se pelo menos 3 estímulos. A resposta foi determinada qualitativamente como presente ou ausente<sup>29</sup>.

Figura 8. Posicionamento do estimulador na região supraorbitária esquerda para realizar o estudo da RSC.



Figura 9. Montagem dos eletrodos para obtenção da RSC



### 3.2.3 *Estudo quantitativo do reflexo axonal sudomotor (QSART)*

O QSART foi realizado utilizando-se o equipamento Q-Sweat™ (WR Medical Electronic). O estímulo e a captação foram feitos através de uma capsula de suor multi – compartimental, nos locais padronizados para o teste: antebraço, região proximal da perna, região distal da perna e dorso do pé (Figura 10). A cápsula é colocada na pele e o anel

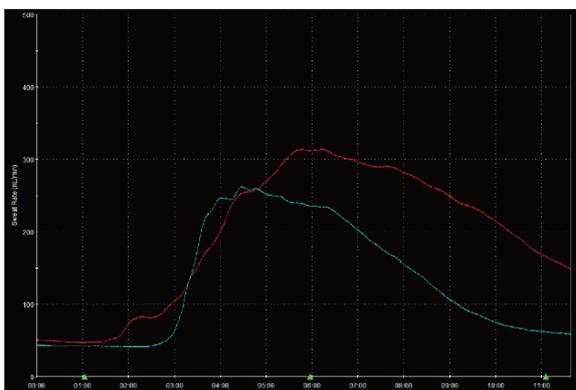
externo é preenchido com solução de ACh a 10%. Internamente há gás nitrogênio fluindo através da pele e o escoamento da umidade é medido por um higrômetro. Quando uma linha de base estável é atingida, inicia-se a iontoforese de ACh a 2 mA por 5 min. A umidade é continuamente medida desde a linha de base até 15 min após o estímulo (Figura 11). O débito da produção de suor é medido através da mudança de umidade<sup>27</sup>.

Figura 10. Montagem dos eletrodos no antebraço, região proximal da perna, região distal da perna e dorso do pé no hemitorço esquerdo.



Figura 11. Registro do volume total de suor até 10 min após iniciada iontoforese com ACh 10%. A. Indivíduo saudável. B. Paciente com PEH-SPG4 com ausência de reposta.

A.



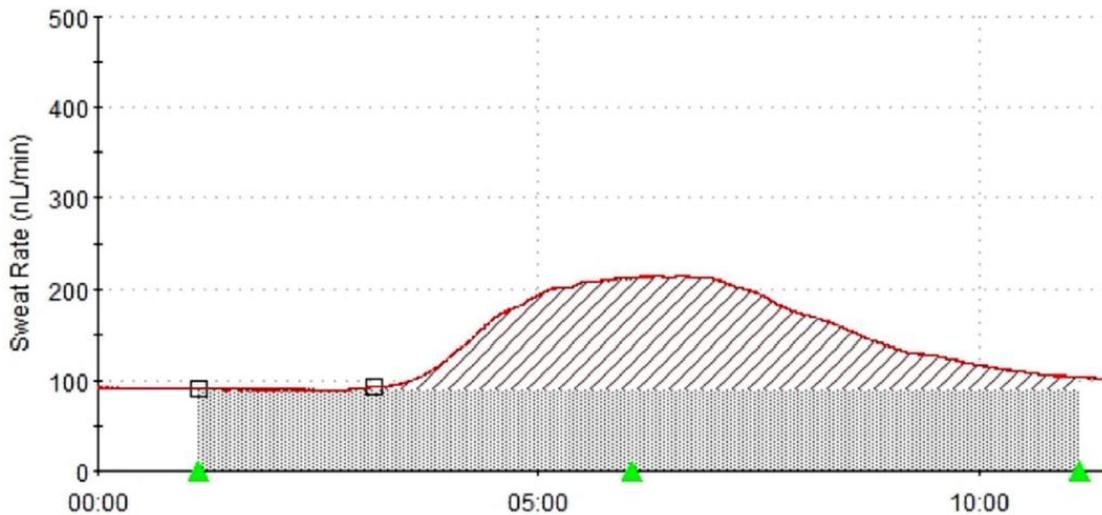
B.



Os resultados foram analisados através da área sob a curva, produção total de suor e latência de início do suor (Figura 12). Os valores obtidos foram comparados com os valores do grupo controle, e para a descrição dos pre-sintomáticos, foram considerados alterados se abaixo do percentil 5 para idade, gênero e altura (dados disponíveis no próprio

equipamento provenientes da base de dados da *Mayo Clinic*). A temperatura ambiente foi mantida em 24 °C.

Figura 12. Análise de latência de início de sudorese e produção total de suor na área sob a curva.



### 3.3 Processamento, análise e interpretação dos dados

A distribuição das variáveis foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram reportadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da sua distribuição. Para comparar os dados clínicos e neurofisiológicos entre pacientes e controles, foi usado o teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher para estimar proporções, e para avaliar variáveis contínuas o teste de Mann-Whitney. Para investigar a relação entre a gravidade da doença, sintomas autonômicos e os domínios sudomotores, foram empregadas as correlações de Pearson e Spearman. Todas as análises foram executadas no IBM SPSS v21. Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Avaliação Clínica

Todos os pacientes apresentaram fenótipo puro, sendo identificadas mutações do tipo *missense* em 70,6% (n=24) dos casos. Na tabela 4 descrevem-se as características demográficas, genéticas e clínicas dos pacientes com PEH-SPG4 recrutados para o estudo (por família). Os dados demográficos e clínicos dos pacientes com PEH-SPG4 e o grupo controle encontram-se detalhados na tabela 5. Referente à pontuação total da escala SCOPA-AUT, não houve diferença significativa entre os pacientes e o grupo controle. Entretanto, quando se considera somente o domínio urinário, o grupo de pacientes PEH-SPG4 obteve maior pontuação ( $p=0,05$ ). Nenhum dos pacientes apresentou hipotensão ortostática.

Tabela 4. Características demográficas, genéticas e clínicas dos pacientes PEH-SPG4.

Paciente	Gênero	Idade	Duração dos sintomas (anos)	Variante	Tipo de mutação	SPRS-BR	Taxa de progressão
F1	M	58	21	c.1255G>T	Nonsense	22	1,1
F2.1	M	49	4	c.1493G>C	Missense	42	10,5
F2.2	M	43	11	c.1493G>C	Missense	20	1,8
F3	F	54	33	c.1667_1668delCA	Frameshift deletion	42	1,3
F4.1	M	41	24	c.1291C>T	Missense	03	0,1
F4.2	M	42	6	c.1291C>T	Missense	20	3,3
F4.3	M	64	21	c.1291C>T	Missense	20	1
F5.1	M	64	27	c.1651G>C	Missense	37	1,4
F5.2	M	37	13	c.1651G>C	Missense	16	1,2
F5.3	M	38	8	c.1651G>C	Missense	16	2
F6	F	49	12	c.988del4	Frameshift deletion	26	2,2
F7.1	M	22	7	c.1108G>A	Missense	3	0,4
F7.2	M	50	33	c.1108G>A	Missense	13	0,4
F8.1	F	52	12	c.1360_1361insGGG	Missense	15	1,3
F8.2	M	61	6	c.1360_1361insGGG	Missense	19	3,2
F8.3	F	64	24	c.1360_1361insGGG	Missense	19	0,8
F8.4	F	44	19	c.1360_1361insGGG	Missense	18	1
F9.1	M	35	34	c.1651G>C	Missense	16	0,5
F9.2	M	67	66	c.1651G>C	Missense	28	0,4
F10	F	34	20	c.1841C>T	Missense	12	0,6
F11	M	33	13	c.1494-2A>G	Splice site	15	1,2
F12	M	21	6	C.1838A>G	Missense	9	1,5
F13	F	51	16	c.1378C>T	Missense	16	1
F14	F	33	23	c.1684C>T	Nonsense	16	0,7
F15	F	60	17	c.1435G>T	Nonsense	32	1,9
F16	F	49	17	c.1378C>T	Missense	17	1
F17.1	F	47	17	c.1492_1493+2delAGGT	Frameshift deletion	29	1,7
F17.2	F	49	8	c.1492_1493+2delAGGT	Frameshift deletion	30	5
F18	F	31	30	c.1273G>C	Missense	8	0,3
F19	F	37	30	c.1412_1413delGTinsAC	Frameshift deletion	35	1,2
F20.1	F	62	7	c.1378C>T	Missense	20	2,9
F20.2	M	58	13	c.1378C>T	Missense	13	1
F20.3	F	64	2	c.1378C>T	Missense	8	4
F21	M	58	13	c.1741C>T	Nonsense	12	0,9

M: masculino; F: feminino; SPRS-BR: Escala de Avaliação de Paraplegia Espástica Hereditária

Tabela 5. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com PEH-SPG4 e grupo controle.

	Pacientes (n=34)	Controles (n=44)	p-Valor	Teste
Idade; média ± DP	47,68 ± 12,6	46,36 ± 12,9	0,576	*
Gênero; F/M	16/18	21/23	0,568	♦
Duração dos sintomas; mediana (IQR) em anos	16,5 (16)	-	-	-
Taxa de progressão da doença; mediana (IQR)	1,2 (1,2)	-	-	-
SPRS-BR; mediana (IQR)	17,5 (13,5)	-	-	-
SCOPA-AUT; mediana (IQR)	13 (14,5)	9 (13,5)	0,238	▲
SCOPA-AUT Domínio Gastrointestinal; mediana (IQR)	1 (6)	2 (4)	0,612	▲
SCOPA-AUT Domínio Urinário; mediana (IQR)	4 (5,3)	2,5 (4,8)	0,050	▲
SCOPA-AUT Domínio Cardiovascular; mediana (IQR)	0 (2)	0 (1)	0,105	▲
SCOPA-AUT Domínio Termorregulatório; mediana (IQR)	2 (4,3)	2 (4)	0,781	▲
SCOPA-AUT Domínio Pupilar; mediana (IQR)	0 (1)	0 (1)	0,653	▲
SCOPA-AUT Domínio Sexual; mediana (IQR)	0 (1,3)	0 (1)	0,643	▲
PAS posição supina mmHg; média ± DP	123,8 ± 15,1	115,6 ± 15,3	0,074	*
PAS 1 m após posição ortostática mmHg; mediana (IQR)	119 (22,3)	122,5 (21)	0,973	▲
PAS 3 m após posição ortostática mmHg; média ± DP	125,9 ± 19,2	125,6 ± 13,9	0,948	*
PAD posição supina mmHg; média ± DP	81 ± 10,2	75,1 ± 10,7	0,062	*
PAD 1 m após posição ortostática mmHg; média ± DP	83,8 ± 11,3	86,4 ± 10,4	0,428	*
PAD 3 m após posição ortostática mmHg; média ± DP	84,7 ± 10,1	83,7 ± 10,5	0,725	*
FC bpm posição supina; média ± DP	72,3 ± 9,6	65,4 ± 12,7	0,041	*
FC bpm 1 m após posição ortostática; média ± DP	81,4 ± 13,5	75,8 ± 16,5	0,211	*
FC bpm 3 m após posição ortostática; média ± DP	83,5 ± 13,2	75,2 ± 14,9	0,051	*

DP: Desvio Padrão; F: Feminino, M: Masculino; IQR: Intervalo Interquartil; *SPRS-BR*: Escala de Avaliação de Paraplegia Espástica Hereditária; *SCOPA-AUT*: Escala para o Prognóstico na Doença de Parkinson –Questionário Autônomo; PAS: Pressão arterial sistólica; mmHg: Milímetros de mercúrio; m: minuto; PAD: Pressão arterial diastólica; FC: Frequência cardíaca; ▲ Mann-Whitney Teste; \* T-Teste; ♦ Teste exato de Fisher.

## 4.2 Avaliação Neurofisiológica Autônoma

### 4.2.1 Variabilidade da frequência cardíaca

Em geral, os índices da VFC foram similares em pacientes e controles (Tabela 6). O RR mínimo e médio no repouso (mediana 694 vs 732 p=0,025; 821,2 vs 870,3 p=0,03 respectivamente) e a razão 30:15 (1,2 vs 1,2; p=0,049) foram diferentes entre o grupo de pacientes e controles. Em nenhum dos pacientes, os critérios de Ewing para disautonomia cardiovascular foram preenchidos. Como grupo, os pacientes com PEH-SPG4 tiveram relativa taquicardia em repouso em relação aos controles.

Tabela 6. Dados da Avaliação Neurofisiológica Cardiovascular dos pacientes com PEH-SPG4 e grupo controle.

	Pacientes (n=26)	Grupo Controle (n=44)	p-Valor	Teste
RR máx; mediana (IQR)	1208 (599,5)	1083 (401)	0,376	▲
RR mín; mediana (IQR)	694 (138)	732 (156,3)	0,025	▲
RR médio; mediana (IQR)	821,1 (187,4)	870,3 (164,7)	0,030	▲
Índice de Valsalva; mediana (IQR)	1,7 (0,4)	1,6 (0,5)	0,253	▲
Razão E:I; mediana (IQR)	1,3 (0,3)	1,3 (0,3)	0,199	▲
Razão 30:15; mediana (IQR)	1,2 (0,2)	1,2 (0,3)	0,049	▲

máx: máximo; mín: mínimo; E:I: Expiração:Inspiração; IQR: Intervalo interquartil; ▲ Mann-Whitney Teste

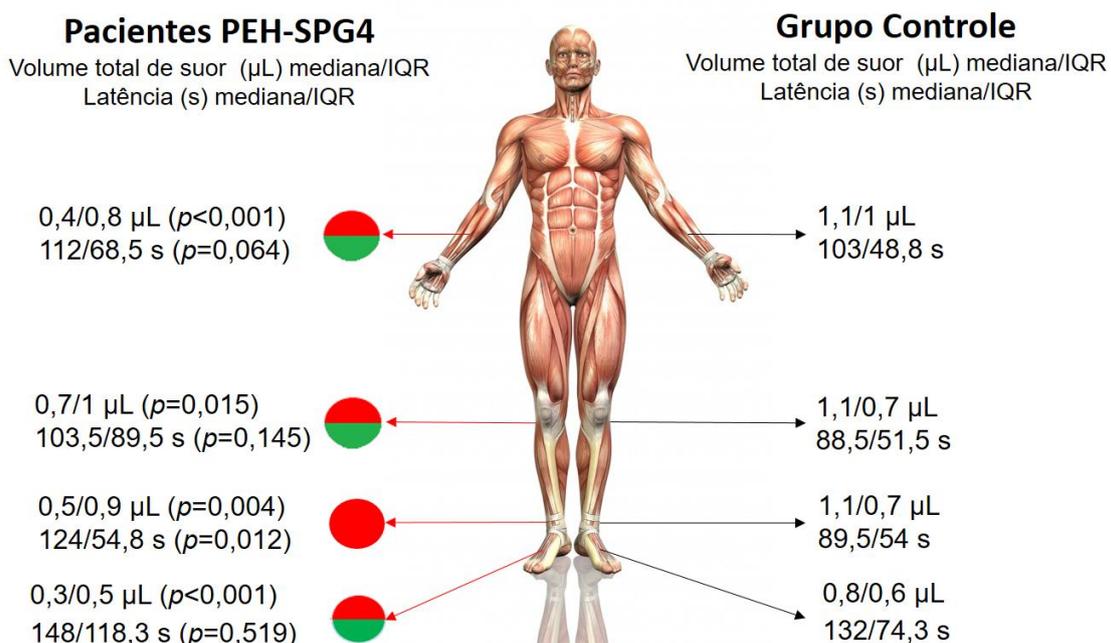
#### 4.2.2 Estudo da Resposta Simpática Cutânea (RSC)

Ausência da RSC nas mãos e nos pés foi mais frequente entre pacientes (20% vs 0%,  $p=0,006$  e 64% vs 0%,  $p<0,001$  respectivamente).

#### 4.2.3 Estudo quantitativo do reflexo axonal sudomotor (QSART)

No grupo com PEH-SPG4, o volume total de suor do QSART foi menor em todos os quatro pontos registrados em comparação aos controles. Além disto, as latências estavam prolongadas ao início da resposta. Os volumes e latências obtidos na resposta de sudorese em pacientes e indivíduos saudáveis estão detalhados na Figura 13.

Figura 13. Estudo da resposta do QSART em pacientes PEH-SPG4 e grupo controle



Referente aos dois sujeitos pre-sintomáticos, ambos apresentaram respostas abaixo do percentil 5, o feminino nos pontos avaliados nos membros inferiores e o masculino nos quatro pontos avaliados (Tabela 7).

Tabela 7. Resposta do Reflexo Quantitativo Axonal Sudomotor dos sujeitos pre-sintomáticos.

<b>Sujeito pre-sintomático, masculino de 27 anos de idade.</b>				
Localização (Percentil 5)	Antebraço (0,76)	Perna proximal (1,27)	Perna distal (1,37)	Pé (0,87)
Volume Total (µL)	<b>0,722</b>	<b>0,963</b>	<b>0,810</b>	<b>0,767</b>
Latência (s)	<b>109</b>	<b>101</b>	<b>88</b>	<b>85</b>

<b>Sujeito pre-sintomática, feminino de 20 anos de idade.</b>				
Localização (Percentil 5)	Antebraço (0,2)	Perna proximal (0,36)	Perna distal (0,61)	Pé (0,23)
Volume Total (µL)	<b>0,270</b>	<b>0,071</b>	<b>0,127</b>	<b>0,026</b>
Latência (s)	<b>119</b>	<b>196</b>	<b>275</b>	<b>127</b>

Houve correlação negativa significativa entre o SPRS-BR e a resposta de suor em todos os sítios estudados, exceto no pé (Tabela 8).

Tabela 8. Correlação entre gravidade da doença, sintomas autonômicos e volume total de suor.

<b>Sítios de registro do QSART</b>				
	Antebraço	Perna Proximal	Perna Distal	Pé
<b>SPRS-BR</b>	-0,448*	-0,542**	-0,490**	-0,247
<b>SCOPA-AUT</b>	-0,136	-0,137	-0,156	-0,216*
	◆	◆	◆	◆

QSART: Resposta quantitativa do reflexo axonal sudomotor, SPRS-BR: Escala de Avaliação de Paraplegia Espástica Hereditária, SCOPA-AUT: Escala para o Prognóstico na Doença de Parkinson –Questionário Autonômico, \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; ◆ Coeficiente de correlação de Spearman.

Este estudo foi aceito em 19/11/2018 e publicado no *European Journal of Neurology* doi: 10.1111/ene.13878 (Apêndice 5).

## 5. DISCUSSÃO

### **Avaliação Clínica**

Há muito pouco descrito sobre disautonomia em pacientes com PEH. Basicamente, encontramos o relato de um caso com disfunção autonômica marcante em um paciente com SPG3A causada por mutação em sítio de splice (c.35-3C>T). Neste paciente, observou-se hipotensão ortostática e sintomas urinários<sup>45</sup>.

No presente estudo, foram investigados, pela primeira vez, os sintomas e a função autonômica em uma coorte representativa de pacientes com PEH-SPG4 com confirmação molecular. Em geral, os sintomas autonômicos não foram limitantes para a maior parte dos pacientes, porém, o domínio urinário foi a exceção. De fato, foi descrito em pacientes com PEH de diferentes populações, sintomas urinários como achados frequentes, entre esses poliaciúria, urgência e incontinência urinária em 65,5%; 72,4%; 55,2% na França<sup>46</sup>; 27,4%; 51,9% e 30,5% na Noruega<sup>47</sup>, 24,5%; 75,5% e 26,4% na Alemanha<sup>48</sup>; 55,1%; 51% e 69,4% na Estônia<sup>49</sup>. Nessa última população, sem diferença significativa entre pacientes com PEH-SPG4 e outras mutações. Os sintomas urinários previamente descritos estiveram associados significativamente à hiperatividade do detrusor e à reduzida capacidade e compliance deste músculo<sup>49,50</sup>. A dissinergia do esfíncter detrusor é causada pela interrupção das vias autonômicas espinhais que conectam o centro miccional pontino e o sacral, cujos tratos encontram-se próximos aos tratos piramidais da coluna lateral<sup>46</sup>.

### **Avaliação Neurofisiológica Autonômica**

#### **Variabilidade da Frequência Cardíaca**

Testes neurofisiológicos, mostraram que os índices da VFC foram similares entre pacientes e controles. De modo geral, a função autonômica cardiovascular esteve preservada na doença. No entanto, pacientes com PEH-SPG4 tiveram frequência cardíaca significativamente maior, como foi mostrado no incremento da FC na posição supina assim como 3 min após posição ortostática. Em consonância com isto, os pacientes tiveram menores intervalos de RR mínimo e médio. Consideramos que isto não representa um verdadeiro sinal de disfunção autonômica. É provável que este achado esteja mais relacionado ao condicionamento físico precário da maioria dos pacientes, em consequência da deficiência motora e incapacidade de realizar atividades físicas regularmente. Neste sentido, duas autoras – estudando pacientes com ataxia de Friedreich – reportaram o

mesmo achado e consideraram também o descondicionamento físico como explicação razoável<sup>38,39</sup>.

### **Resposta Simpática Cutânea**

Encontramos abolição da RSC em pacientes em 20% das mãos e 64% dos pés. Estes resultados são similares àqueles encontrados em outras afecções medulares. Em uma doença relacionada – a paraparesia espástica tropical, Alamy et al. acharam ausência da RSC em 100% nos pés e 35% nas mãos dos pacientes<sup>51</sup>. Por outro lado, em um estudo realizado com lesados medulares, estratificados por nível de lesão, foi evidenciada ausência da RSC global em pacientes com lesão C3-T3, ausência apenas nos pés em pacientes com lesão T4-T8 e presença (tanto nos pés quanto nas mãos) em pacientes com lesão abaixo de T9<sup>52</sup>. Em conjunto, estes dados reforçam o papel das vias medulares, sobretudo cervico-torácicas, para a RSC.

### **Estudo Quantitativo do Reflexo Axonal Sudomotor**

QSART é um teste devidamente validado para avaliar a função simpática sudomotora<sup>53</sup>. Além disso, esse reflexo envolve exclusivamente as fibras periféricas colinérgicas simpáticas pós-ganglionares. Portanto, a resposta anormal obtida nos pacientes com PEH-SPG4 indica não apenas que a disfunção sudomotora acontece nesta doença, mas também que está relacionada com envolvimento periférico. Este achado sugere que o dano nesta doença se estende além do trato corticoespinal da medula espinal e envolve as fibras finas dos nervos periféricos. É interessante que tal envolvimento não segue o padrão comprimento-dependente, já que todos os pontos avaliados sofreram comprometimento na mesma extensão.

Não foram encontrados estudos patológicos prévios focados em neuropatia periférica na PEH-SPG4 que sustentem os achados desta investigação. No entanto, existem algumas publicações que mostram em pacientes com PEH alteração no estudo de condução nervosa sensitiva e motora, sendo outra evidência de dano no nervo periférico<sup>54,55</sup>. Em uma coorte de 182 pacientes com PEH, de origem europeia e australiana, foi feita avaliação neurofisiológica em 15 pacientes de 8 famílias com PEH SPG3A, onde evidenciou-se neuropatia axonal sensitiva e motora em 6 pacientes, sem correlação entre o genótipo e a presença de neuropatia<sup>56</sup>.

Um outro achado interessante foi a presença de resposta anormal do QSART em dois pacientes assintomáticos com mutação no gene *SPAST*. Isto indica que a disfunção sudomotora poderia ser um fenômeno precoce durante o curso da doença. Além disso, foi encontrada uma correlação da resposta de suor com a gravidade da doença. Todos esses aspectos, em conjunto, sugerem que o QSART possa ser útil como teste para acompanhar a progressão da doença.

### **Limitações do estudo e perspectivas futuras**

Neste estudo, pudemos caracterizar um novo aspecto fenotípico na PEH-SPG4, algo que ajuda a entender tanto as características clínicas quanto neuroanatômicas desta doença rara. Entretanto, devem ser ressaltadas algumas limitações da pesquisa, como o tamanho amostral relativamente pequeno (devido à raridade da doença) e o seu caráter transversal. Não exploramos também análises ligadas ao domínio frequência da VFC. Deste modo, vislumbramos a necessidade de prosseguir com esta linha de investigação abordando estes aspectos. A partir daqui estudos longitudinais devem ser executados para descobrir a história natural destes achados, assim como a utilidade dos testes autonômicos, em especial do QSART, como marcadores biológicos.

## 6. CONCLUSÕES

- Os pacientes com PEH-SPG4 não apresentaram queixas autonômicas proeminentes. A única exceção foi o aspecto urinário no qual os sintomas foram significativamente mais intensos nos pacientes em comparação aos controles.
- Os pacientes com PEH-SPG4 apresentaram taquicardia de repouso, mas os outros parâmetros de função autonômica cardiovascular estavam preservados.
- Os pacientes com PEH-SPG4 apresentam disfunção autonômica sudomotora evidente em membros superiores e inferiores. Esta disfunção, ao menos em parte, é causada por dano às fibras simpáticas colinérgicas pós-ganglionares do sistema nervoso periférico.
- A disfunção sudomotora se correlacionou com a gravidade da doença, expressa pela escala SPRS-BR.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Faber I, Pereira ER, Martinez ARM, França M, Teive HAG. Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75: 813-818.
2. Finsterer J, Loscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-Grumbach M, Stevanin G. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J Neurol Sci* 2012; 318: 1–18.
3. Faber I, Servelhere KR, Martinez ARM, D'Abreu A, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Clinical features and management of hereditary spastic paraplegia. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72:219-26.
4. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014; 261:518-39.
5. Roda RH, Schindler AB, Blackstone C. De novo *REEP2* missense mutation in pure hereditary spastic paraplegia. *Ann Clin Transl Neurol* 2017;4:347-350
6. Bis-Brewer DM, Züchner S. Perspectives on the Genomics of HSP Beyond Mendelian Inheritance. *Front Neurol* 2018; 9:958.
7. Christian N, Dupré N, Gan-Or Z, Szuto A, Chen A, Venkitachalam A, et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122.
8. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner T. Hereditary spastic clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 2008; 7:1127-38.
9. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, et al. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet* 1999;23: 296–303
10. Fonknechten N, Mavel D, Byrne P, Davolne CS, Cruaud C, Boentsch D, et al. Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 637-644
11. Tesson C, Koht J, Stevanin G. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology. *Hum Genet* 2015; 134:511-38.
12. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary Spastic Paraplegia: Clinicogenetic Lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016;79:646 – 658.

13. Lynch DS, Koutsis G, Tucci A, Panas M, Baklou M, Breza M, et al. Hereditary spastic paraplegia in Greece: characterization of a previously unexplored population using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 857-863.
14. Burguez D, Polese-Bonato M, Scudero LAJ, Björkhem I, Schöls L, Jardim LB, et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci* 2017; 383: 18-25
15. Martinuzzi A, Montanaro D, Vavla M, Paparella G, Bonanni P, Musumeci O, et al. Clinical and Paraclinical Indicators of Motor System Impairment in Hereditary Spastic Paraplegia: A Pilot Study. *PLoS ONE* 11: e0153283.
16. Servelhere K, Faber I, Sauteb J, Moscovichc M, D'Abreu A, Jardim L, Teivec H, Lopes-Cendes I and Franca M. Non-motor symptoms in patients with hereditary spastic paraplegia caused by SPG4 mutations. *Eur J Neurol* 2016, 23: 408–411
17. Vahter L. The prevalence of depression in hereditary spastic paraplegia. *Clin Rehabil* 2009; 23: 857-861
18. Takazaki K, D'Abreu A, Nucci A, Lopes-Cendes I, França M. Dysautonomia Is Frequent in Machado-Joseph Disease: Clinical and Neurophysiological Evaluation. *Cerebellum* 2013;12: 513–519
19. Shields RW Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993;10: 2-13.
20. Mazaro e Costa R, e Oliveira e Costa MF. Mecanismos de integração e regulação. Sistemas nervoso e hormonal. Eixo biológico. [http://nead.uesc.br/arquivos/Biologia/scorm/Texto\\_Base\\_Unidade\\_EB9\\_Mecanismos\\_de\\_integracao\\_e\\_regulacao\\_sistema\\_nervoso\\_e\\_homonal.pdf](http://nead.uesc.br/arquivos/Biologia/scorm/Texto_Base_Unidade_EB9_Mecanismos_de_integracao_e_regulacao_sistema_nervoso_e_homonal.pdf)
21. Hoitsma E, Reulen JP, de Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci* 2004; 227:119-30.
22. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien O, et al. The autonomic symptom profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; 52: 523-528
23. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1196-1201
24. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19: 1306-1312
25. Carod-Artal FJ, Ribeiro LS, Kummer W, Martinez-Martin P. Psychometric properties of the SCOPA-AUT Brazilian Portuguese Version. *Mov Disord* 2010; 25: 205-212.

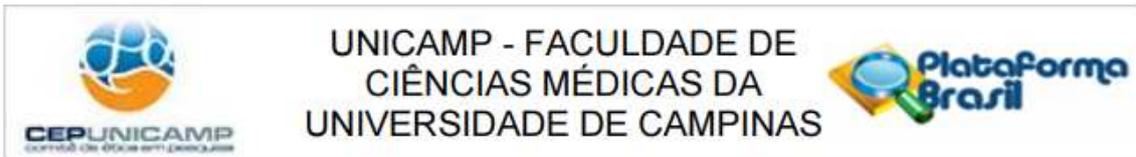
26. Ben M.W. Illigens, MD and Christopher H. Gibbons, 2009 Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2009; 19: 79–87.
27. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997; 20: 919-937
28. Sletten D, Weigand S, Low P. Relationship of Q-Sweat to Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (Qsart) Volumes. *Muscle Nerve* 2010; 41: 240-246
29. Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML, Illigens BM, Siepmann T. Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res* 2019; 29: 41-53
30. Berger MJ, Hubli M, Krassioukov AV. Sympathetic skin responses and autonomic dysfunction in spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2014; 31: 1531-1539
31. Gutiérrez A, Montes M, Jiménez J. Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 y estandarización en población mexicana por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Rev Mex Med Fis Rehab* 2012; 24: 45-55
32. Takazaki KAG. Alterações na doença de Machado-Joseph (dissertação de Mestrado). Universidade Estadual de Campinas, 2012
33. Köllensperger M, Stampfer-Kountchev M, Seppi K, Gesser F, Frick C, Del Sorbo F, et al. Progression of dysautonomia in multiple system atrophy: a prospective study of self-perceived impairment. *Eur J Neurol* 2007; 14: 66-72
34. Augustis S, Saferis V, Wolfgang HJ. Autonomic disturbances including impaired hand thermoregulation in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; 124: 965-972
35. Sariahmetoglu H, Soysal A, Sen A, Yuksel B, Celiker S, Ciftci-Kavaklioglu B, et al. Forehead sympathetic skin responses in determining autonomic involvement in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2436-2440
36. Maetzler W, Karam M, Fruhmann M, Hegger T, Maetzler C, Ruediger H. Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2015; 122: 419-425
37. Indelicato E, Fanciulli A, Ndayisaba JP, Wolfgang N, Granada R, Wanschitz J, et al. Autonomic function testing in spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Auton Res* 2018; 28: 341-346
38. Indelicato E, Fanciulli A, Ndayisaba JP, et al. Autonomic function testing in Friedreich's ataxia. *J Neurol* 2018; 265: 2015-2022
39. Takazaki KAG, Rezende T, Martinez ARM, et al. Sudomotor dysfunction is frequent and correlates with disability in Friedreich ataxia. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 2290-2295

40. De Pablo-Hernández E, Tur C, Lees A, Holton J, Warner T. Association of Autonomic Dysfunction with Disease Progression and Survival in Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2017; 74: 970-976.
41. Servelhere K, Faber I, Coan A, França M. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 489-494
42. Task Force of the European Society of cardiology and the North American society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. *Circulation* 1996; 83: 1043-1065.
43. User guide Version 2.8.3 Neurological Testing Management Software. Testworks<sup>WR</sup> Autonomic and Peripheral Labs and Software. Medical Electronics 2014.
44. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498.
45. Shin JW, Jung KH, Lee ST, *et al.* Novel mutation in the ATL1 with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia presented dysautonomia. *Auton Neurosci* 2014; 185: 141-143
46. Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, Hajjioui A, Charvier K *et al.* Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012; 50: 558-562
47. Kanavin ØJ, Fjermestad KW. Gastrointestinal and urinary complaints in adults with hereditary spastic paraparesis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 58
48. Schneider S.A, Beckinger V.E, Möller B, Knüpfer S, Hamann M, Deuschl G. Urinary symptoms, quality of life, and patient satisfaction in genetic and sporadic hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2018. doi: 10.1007/s00415-018-9129-8
49. Braschinsky M, Zopp I, Kals M, Haldre S, Gross-Paju K. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: what to expect?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 263
50. Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with hereditary spastic paraplegia: Urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurol Urodyn* 1993; 12: 163-170
51. Alamy AH, Menezes FB, Leite ACB, Nascimento OM, Araújo AQ-C. Dysautonomia in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Ann Neurol* 2001; 50: 681-685.
52. Curt A, Weinhardt C, Dietz V. Significance of sympathetic skin response in the assessment of autonomic failure in patients with spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 1996; 61: 175-180
53. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006; 34: 57-61

54. Schulte T, Mitterski B, Börnke C, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L. Neurophysiological findings in *SPG4* patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology* 2003; 60: 1529-1532.
55. Karle KN, Schüle R, Klebe S, *et al.* Electrophysiological characterisation of motor and sensory tracts in patients with hereditary spastic paraplegia (HSP). *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 158
56. Ivanova N, Claeys KG, Deconinck T, Litvinenko I, Jordanova A, Auer-Grumbach M, *et al.* Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol* 2007; 64:706-713

## 8. APÊNDICES

### 8.1 Parecer Consubstanciado do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ALTERAÇÕES AUTÔNOMICAS NAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

**Pesquisador:** Marcondes Cavalcante França Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 62653816.7.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

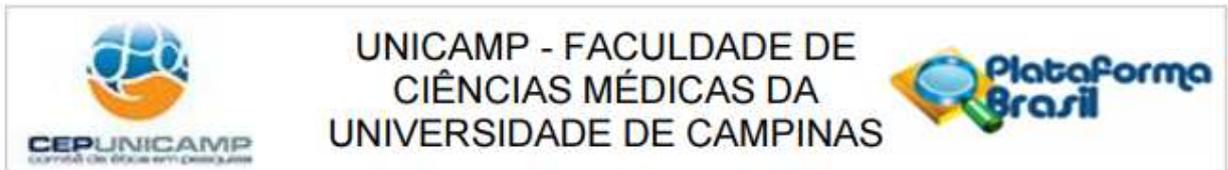
##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.885.762

##### Apresentação do Projeto:

Adequada. As paraplegias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários caracterizados por degeneração progressiva e retrógrada de axônios do trato córtico-espinhal da medula espinhal, com heterogeneidade genotípica e fenotípica. Eles são classificados clinicamente como puros ou complicados (quando há sinais de comprometimento de outros domínios neurológicos ou sistêmicos). Normalmente, os sinais clínicos fundamentais são hiperreflexia de membros inferiores muitas vezes acompanhada de clônus; sinal de Babinski; uma tendência a tropeçar em superfícies irregulares; dificuldade em correr; fraqueza e marcada espasticidade dos membros inferiores em pacientes afetados. Esses sinais nos membros superiores são muito raros, mas podem aparecer no final da doença. Ataxia é encontrada raramente. O dano sensitivo pode ocorrer, com a característica de que existe uma grande discrepância entre a degeneração quase obrigatória de colunas dorsais do ponto de vista anatomopatológico, em relação à sutileza de déficits sensitivos no exame clínico. O exame dos nervos cranianos é normal e não há, invariavelmente, distúrbios cognitivos nas formas puras. Distúrbios de esfíncteres são relativamente comuns nas formas puras. As PEH podem segregar nas formas autossômica dominante (AD), recessiva (AR) e ligada ao X (LX). De forma geral, as formas AD apresentam-se como PEH puras, enquanto que as formas AR e ligadas ao X tem fenótipo habitualmente complicado. Até hoje foram descritos mais de 70 tipos genéticos. Sabe-se que os

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.885.762

genes relacionados às PEH, codificam proteínas envolvidas principalmente na morfogênese do retículo endoplasmático, dinâmica dos microtúbulos, controle de qualidade de transporte mitocondrial, metabolismo lipídico e as funções endossomal / lisossomal. Desse modo, estes dados sugerem que as PEH pode ser causadas por alterações no tráfego celular ao longo dos axônios piramidais. O gene SPG4 está localizado no cromossomo 2p24-p21 e é o mais frequentemente encontrado em estudos de famílias com PEH-AD (40 e 70% deles). O gene codifica a produção da espastina, que é uma proteína da família das ATPases AAA cuja função é de promover o corte de cadeias de microtúbulos nos axônios e portanto, permitir o adequado fluxo axoplasmático. No Brasil, foi recentemente descoberto que mutações neste gene são a causa mais comum de PEH-AD (35% dos casos). De modo geral, PEH-SPG4 é a forma mais frequente da doença no mundo (40 - 50%), com maior prevalência em homens e idade de início normalmente no adulto jovem. O quadro clínico é típico de uma PEH pura, conforme descrito acima. Há famílias descritas, entretanto, com declínio cognitivo tardio. Além das disfunções motoras, existem outras manifestações em pacientes com PEH-SPG4 incluindo dor, fadiga, sintomas depressivos. Curiosamente, não há estudos que avaliam a função autonômica nestes indivíduos. Em algumas enfermidades neurodegenerativas semelhantes, como doença de Parkinson e ataxias espinocerebelares, as manifestações autonômicas são frequentemente graves e incapacitantes. Assim, consideramos que este aspecto deve ser investigado em pacientes com PEH pois pode ser fonte de debilidade importante. Além disso, ao contrário das manifestações puramente motoras, dispomos de ferramentas para tratar muitos dos sintomas disautonômicos e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Finalmente, ao estudar a integridade das vias autonômicas, podemos verificar se a doença está confinada aos tratos córtico-espinais e cordões posteriores da medula espinhal, ou se há dano em outras estruturas neurais.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

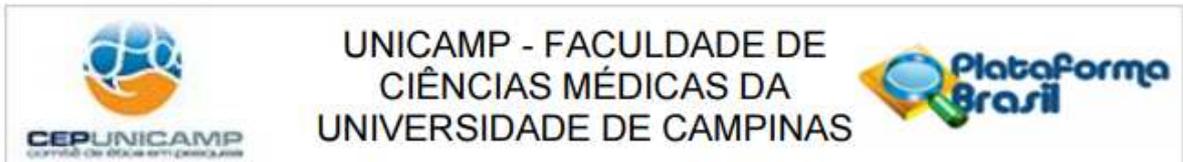
##### **Objetivo Primário:**

Determinar a frequência e padrão de distúrbios autonômicos em pacientes com PEH-SPG4.

##### **Objetivo Secundário:**

1. Descrever a frequência e gravidade dos sintomas autonômicos; 2. Quantificar a frequência e padrão de anormalidades cardiovasculares; 3. Indicar a frequência e padrão de disfunção sudomotora em pacientes com PEH-SPG4; 4. Investigar os aspectos demográficos, clínicos e genéticos, provavelmente associados à disfunção autonômica; 5. Correlacionar parâmetros clínicos e neurofisiológicos da função autonômica com os dados demográficos e genéticos em pacientes com PEH-SPG4.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.885.762

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Os procedimentos propostos são exames de uso estabelecido no diagnóstico rotineiro de afecções do sistema nervoso autônomo. O estudo da variabilidade da frequência cardíaca consiste num exame de eletrocardiograma prolongado e portanto, não apresenta riscos. Os riscos envolvidos nestes procedimentos são mínimos, podendo ocorrer desconforto pelo estímulo elétrico aplicado no estudo da resposta simpática cutânea e da estimulação por iontoforese na pele no exame do QSART.

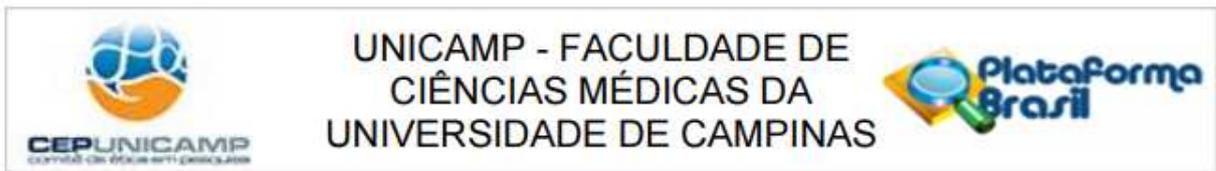
##### **Benefícios:**

A participação nessa pesquisa poderá trazer benefício direto, já que o seu tratamento poderá ser modificado no caso de identificarmos alguma alteração autonômica. Por exemplo, no caso de identificarmos alterações da função cardiovagal podemos fazer orientações sobre o manejo e inclusive introduzir medicações apropriadas para seu controle.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Trata-se de um projeto com investigação ampla da função autonômica - tanto clínico quanto neurofisiológico. Serão utilizadas técnicas bem estabelecidas e capazes de estudar a integridade das vias simpáticas e parassimpáticas. A função simpática será avaliada através da resposta simpática cutânea (RSC) e do estudo quantitativo do reflexo axonal sudomotor (QSART). Ambas as técnicas investigam a integridade da função sudomotora. QSART é um teste concebido para avaliar a integridade dos axônios pós-ganglionares simpáticos na região periférica, células que inervam diretamente as glândulas sudoríparas da pele. Os terminais axonais são estimulados por iontoforese de acetilcolina (ACh), e a resposta sudomotora é gravada a partir de um compartimento separado. Normalmente, quatro regiões (uma no antebraço e três na perna) são incluídas em cada estudo. Assim, é um método que permite uma localização precisa e quantitativa do dano às fibras simpáticas. A função parassimpática será examinada pelos testes cardiovagais, que quantificam a variabilidade da frequência cardíaca (vista no ECG) no repouso, na respiração profunda, na manobra de Valsalva e durante o desafio ortostático. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) separa e quantifica a resposta cardíaca resposta autônoma parassimpático (vagal) e simpático (adrenérgico). VFC é definido como a variação da distância entre intervalos RR e depende de flutuações na estimulação SNA sobre o coração. Idade, reflexo barorreceptor, respiração, temperatura e mudanças na postura, entre outros fatores influenciam a VFC. O teste de variabilidade da frequência cardíaca é um estudo simples, não invasivo de neuropatia autonômica

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.885.762

em estágios iniciais, até mesmo, para a detecção da mesma antes do aparecimento dos sintomas e sinais típicos da doença. Os dados serão digitados e armazenados em programa de gerenciador de banco de dados. Serão realizadas comparações entre os grupos controle e PEH-SPG4 e em seguida, entre os grupos PEH-SPG4 com e sem alteração autonômica. Nestas análises, serão feitas comparações de médias e de frequências. Os testes estatísticos serão selecionados de acordo com a distribuição das amostras encontradas. Valores de  $p < 0.05$  serão considerados significativos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pelo pesquisador e complementada por autorização do Coordenador de Assistência do HC/FCM/Unicamp. No TCLE, a linguagem é clara. Nele constam o título completo da pesquisa e o nome do pesquisador responsável. Constam a justificativa, uma descrição dos procedimentos envolvidos, riscos e benefícios. Está explicado como será feito o acompanhamento, e que poderá haver esclarecimentos se necessário. Está claro o direito de recusa, e que a recusa não acarretará em consequências para o tratamento do paciente. Está claro que haverá confidencialidade dos dados. Está claro no TCLE que este será elaborado em duas vias, e que o participante irá receber uma delas. Há dados do CEP e formas de contato com o pesquisador. É detalhado como será feito o ressarcimento de possíveis despesas.

**Recomendações:**

O texto como foi descrito no TCLE não garante indenização por danos decorrentes da pesquisa. A Resolução 466/12 (item IV.3) define que "os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e das instituições envolvidas". Cabe enfatizar que a questão da indenização não é prerrogativa da Resolução 466/12, estando prevista no código civil. Portanto, solicitamos que seja assegurado, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa tem direito à indenização em casos de danos decorrentes da pesquisa.

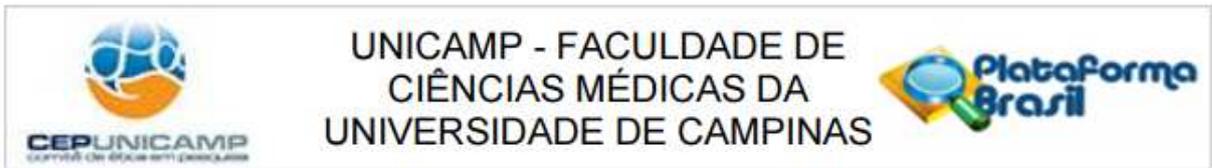
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado com Recomendações (VIDE ITEM ACIMA RECOMENDAÇÕES).

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.885.762

em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

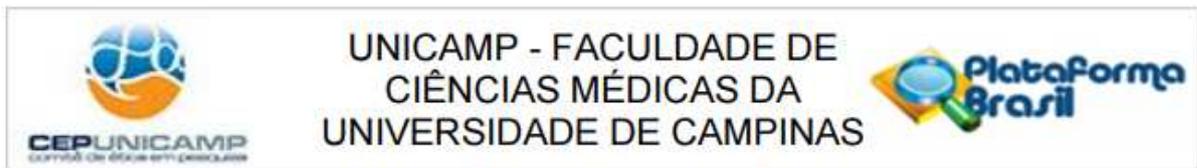
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

<b>Endereço:</b> Rua Tessália Vieira de Camargo, 126				
<b>Bairro:</b> Barão Geraldo		<b>CEP:</b> 13.083-887		
<b>UF:</b> SP		<b>Município:</b> CAMPINAS		
<b>Telefone:</b> (19)3521-8936		<b>Fax:</b> (19)3521-7187		<b>E-mail:</b> cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.885.762

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_813596.pdf	30/11/2016 10:55:11		Aceito
Outros	marcondes.pdf	30/11/2016 10:53:59	Marcondes Cavalcante França Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Controles_SPG4.pdf	30/11/2016 10:52:35	Marcondes Cavalcante França Junior	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	26/10/2016 15:41:38	Marcondes Cavalcante França Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPEHautonomico.pdf	20/10/2016 19:02:41	Marcondes Cavalcante França Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TclePEHautonomico.pdf	20/10/2016 19:02:29	Marcondes Cavalcante França Junior	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 05 de Janeiro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

## 8.2 Termo de Consentimento informado para pacientes

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTES**

#### **ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS NAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITARIAS**

**Pesquisador responsável: Marcondes C. França Jr.**

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Pacientes.**

**Pesquisador Responsável:** Marcondes C. França Jr. **Data:** \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa que envolve pacientes com Paraparesia Espástica Hereditária (PEH). Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

#### **Justificativa e Objetivos:**

Os portadores de Paraplegia Espástica Hereditária (PEH) têm dificuldades motoras, mas pouco se sabe sobre alterações do sistema nervoso autonômico na doença. Esta é uma parte do sistema nervoso encarregada do controle dos órgãos internos, como coração, pulmões e trato digestivo. Desta forma, anormalidades autonômicas podem levar a alterações do controle da pressão e dos batimentos cardíacos, alterações respiratórias e diarreia, por exemplo.

O objetivo geral do estudo é o de avaliar o sistema nervoso autônomo dos pacientes com Paraplegia Espástica Hereditária (PEH). Esses estudos poderão levar a identificação de distúrbios do sistema nervoso autônomo na doença da qual sou portador. Além de levantar dados que possibilitarão um conhecimento mais aprofundado da PEH.

#### **Procedimento:**

Participando do estudo você está sendo convidado a:

1. Ser submetido a uma entrevista onde serão feitas perguntas sobre a doença bem como sobre os antecedentes médicos pessoais e familiares. Após tal entrevista, seguindo os moldes de uma consulta médica normal, será realizado exame físico seguido por preenchimento de escalas de avaliação clínica para Paraplegia Espástica Hereditária.

**Rubrica Pesquisador:**

**Rubrica Paciente:**

2. Ser submetido a exame de estudo da variabilidade da frequência cardíaca. A duração do exame é de aproximadamente 10 minutos, e deverá ser realizada em dia que eu já venha ao hospital por outros motivos, como para consulta médica.
3. Ser submetido a exame de estudo da resposta simpática cutânea, a partir da estimulação elétrica acima da pálpebra. A duração do exame é de aproximadamente 5 minutos.
4. Ser submetido a exame de estudo do reflexo axonal sudomotor quantitativo, cujo estímulo e a captação são feitos através de uma capsula de registro de suor, no antebraço, região proximal da perna, região distal da perna e dorso do pé. A capsula é colocada na pele e o anel externo é preenchido com 10% de acetilcolina. A duração do exame é de aproximadamente 15 minutos.

**Risco e desconforto:**

Será realizado exame de eletrocardiograma prolongado (5 minutos), estudo da resposta simpática cutânea, estudo do reflexo axonal sudomotor quantitativo. Os riscos envolvidos nestes procedimentos são mínimos, podendo ocorrer desconforto pelo estímulo elétrico aplicado no segundo procedimento e da estimulação por iontoforese na pele no terceiro procedimento.

**Benefícios:**

A participação nessa pesquisa poderá trazer benefício direto, já que o seu tratamento poderá ser modificado no caso de identificarmos alguma alteração autonômica.

**Ressarcimento:**

Não haverá ressarcimento com despesas de transporte, visto que os procedimentos serão realizados no dia de sua consulta médica ou dias de execução de exames no HC-UNICAMP. Caso o paciente e/ou seu acompanhante necessitem alimentar-se durante o período que vão permanecer no hospital para participação no estudo, refeição será fornecida pelos pesquisadores.

**Acompanhamento e assistência:**

Se você esta sendo convidado a participar desta pesquisa é porque já realiza acompanhamento neurológico neste hospital. Seu acompanhamento será mantido tanto durante quanto após o estudo. Caso você apresente algum novo sintoma poderá comparecer ao ambulatório de neurologia em qualquer sexta-feira à tarde. Caso necessite ser avaliado antes disto, você deverá entrar em contato com um dos médicos da equipe. Alternativamente poderá comparecer ao Pronto Socorro do Hospital da Unicamp a qualquer horário, onde será avaliado por médico neurologista.

**Contato:****Rubrica Pesquisador:****Rubrica Paciente:**

Caso queira pedir informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento, o Dr Marcondes França estará disponível para responder suas questões e preocupações pelos telefones por email [mcfraancajr@gmail.com](mailto:mcfraancajr@gmail.com), ou pessoalmente no Hospital de Clínicas da UNICAMP no setor de Ambulatório de Neurologia (2º andar do HC/UNICAMP). O Hospital está localizado na Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária, Campinas-SP; CEP 13083-888.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30 h às 11:30 h e das 13:00 h as 17:00 h na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**Recusa ou descontinuação da participação:**

SUA PARTICIPAÇÃO É VOLUNTÁRIA E A RECUSA DE PARTICIPAÇÃO OU RETIRADA DO SEU CONSENTIMENTO INTERROMPENDO A SUA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO PODEM SER FEITOS A QUALQUER MOMENTO, SEM COMPROMETER OS CUIDADOS MÉDICOS ATUAIS OU FUTURAMENTE RECEBIDO NO HC- UNICAMP.

**Sigilo e privacidade:**

Todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do seu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

**Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do participante)

**Responsabilidade do Pesquisador:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a

**Rubrica Pesquisador:**

**Rubrica Paciente:**

utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**(Assinatura do pesquisador)**

Dr. Marcondes C. França Jr.

Email: mcfrancajr@gmail.com

Tel:(19) 3521-7754; 3521-9217

Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Neurologia - Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - Campinas - SP – Brasil. CEP: 13083-887

**Rubrica Pesquisador:**

**Rubrica Paciente:**

### 8.3 Termo de Consentimento informado para controles

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROL**

#### **ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS NA PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA SPG-4**

**Pesquisador responsável: Carelis González, Marcondes C. França Jr.**

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Pacientes.**

**Pesquisador Responsável:** Carelis González, Marcondes C. França Jr. **Data:** \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa que envolve pacientes com Paraparesia Espástica Hereditária (PEH). Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

#### **Justificativa e Objetivos:**

Os portadores de Paraplegia Espástica Hereditária SPG4 (PEH) têm dificuldades motoras, dor, fadiga e sintomas depressivos, mas não conhecidos sintomas relacionados ao envolvimento do sistema nervoso autônomo.

O objetivo geral do estudo é o de avaliar o sistema nervoso autônomo dos pacientes com Paraplegia Espástica Hereditária (PEH). Esses estudos poderão levar a identificação de distúrbios do sistema nervoso autônomo na doença. Além de levantar dados que possibilitarão um conhecimento mais aprofundado da PEH-SPG4. Como se trata de um estudo clínico, para melhor análise desses dados necessitamos de controles, não acometidos com a doença, para avaliação e comparação dos resultados (Estudo da variabilidade da frequência cardíaca, estudo da resposta simpática cutânea, estudo do reflexo axonal sudomotor quantitativo). Desta maneira, pelo fato de que NÃO SOU PORTADOR DA PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA, fui selecionado para participação como GRUPO CONTROLE, no qual os resultados dos meus exames serão utilizados como padrão de normalidade.

#### **Procedimento:**

Participando do estudo você está sendo convidado a:

**Rubrica Pesquisador:**

**Rubrica Paciente:**

1. Ser submetido a uma entrevista onde serão feitas perguntas sobre os antecedentes médicos pessoais e familiares.
2. Ser submetido a exame de estudo da variabilidade da frequência cardíaca. A duração do exame é de aproximadamente 10 minutos, e deverá ser realizada em dia que eu já venha ao hospital por outros motivos, como para consulta médica.
3. Ser submetido a exame de estudo da resposta simpática cutânea, a partir da estimulação elétrica acima da pálpebra. A duração do exame é de aproximadamente 5 minutos.
4. Ser submetido a exame de estudo do reflexo axonal sudomotor quantitativo, o estímulo e a captação são feitos através de uma capsula de suor, no antebraço, região proximal da perna, região distal da perna e dorso do pé. A capsula é colocada na pele e o anel externo é preenchido com 10% de acetilcolina. A duração do exame é de aproximadamente 15 minutos.

**Risco e desconforto:**

Será realizado exame de eletrocardiograma prolongado (5 minutos), estudo da resposta simpática cutânea, estudo do reflexo axonal sudomotor quantitativo. Os riscos envolvidos neste procedimento são mínimos, podendo ocorrer desconforto pelo estímulo elétrico aplicado no segundo procedimento e da estimulação por iontoforese na pele no terceiro procedimento.

**Benefícios:**

A participação nessa pesquisa não trará benefício direto.

**Ressarcimento:**

Haverá ressarcimento com despesas de transporte e alimentação.

**Contato:**

Caso queira pedir informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento, a Dra. Carelis González estará disponível para responder suas questões e preocupações pelos telefones (19)992479342, por email [carelisgonz@gmail.com](mailto:carelisgonz@gmail.com), ou pessoalmente no Hospital de Clínicas da UNICAMP no setor de Ambulatório de Neurologia (2º andar do HC/UNICAMP). O Hospital está localizado na Rua Vital Brasil, 251, Cidade Universitária, Campinas-SP; CEP 13083-888.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30 h às 11:30 h e das 13:00 h as 17:00 h na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**Rubrica Pesquisador:****Rubrica Paciente:**

**Recusa ou descontinuação da participação:**

SUA PARTICIPAÇÃO É VOLUNTÁRIA E A RECUSA DE PARTICIPAÇÃO OU RETIRADA DO SEU CONSENTIMENTO INTERROMPENDO A SUA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO PODEM SER FEITOS A QUALQUER MOMENTO, SEM COMPROMETER OS CUIDADOS MÉDICOS ATUAIS OU FUTURAMENTE RECEBIDO NO HC- UNICAMP.

**Sigilo e privacidade:**

Todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do seu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

**Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

**Nome do (a) participante:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do participante)

**Responsabilidade do Pesquisador:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do pesquisador)

Carelis González

Email: carelisgonz@gmail.com

Tel.: (19) 992479342

Hospital das Clínicas da Unicamp - Departamento de Neurologia - Rua: Zeferino Vaz, 251 Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - Campinas - SP – Brasil. CEP: 13083-888

**Rubrica Pesquisador:**

**Rubrica Paciente:**

Outros Membros da Equipe:

Dr. Marcondes C. França Jr.

Email: mcfrancajr@uol.com.br

Tel:(19) 3521-7754; 3521-9217

Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Neurologia - Rua: Tessália Vieira de Camargo,  
126 Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - Campinas - SP – Brasil. CEP: 13083-887

Qualquer intercorrência médica, ligar para um dos membros da equipe.

**Rubrica Pesquisador:**

**Rubrica Paciente:**

## 8.4 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROFISIOLÓGICA AUTÔNOMICA

### IDENTIFICAÇÃO

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

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

HC: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_Kg Altura: \_\_\_\_m

Tempo dos sintomas: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Mutação: \_\_\_\_\_

Medicações em uso: \_\_\_\_\_

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- A) Diagnóstico confirmado:  
 Teste molecular SPG4
- B) Idade maior que 16 anos.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- A) Uso de medicação com ação no SNA:  
 B-bloqueador  Tricíclicos   $\alpha$ -metildopa  Prazosin  Anti-histamínicos  Diuréticos  Fludrocortisona
- B) Possui outras doenças neurológicas?  
 Sim  Não
- C) Exclusão de outras doenças:  
 Arritmia  DM  DPOC  Alcoolismo  Cardiopatia  Simpatectomia
- D) Condições para avaliação autonômica:  
 Jejum 12 hs  Álcool  Cafeína  Nicotina  Medicação \_\_\_\_\_

### EXAME FÍSICO:

- A) Autônomo:

	Supino	Em pé 1min	Em pé 3 min
--	--------	------------	-------------

**Pressão Arterial (mmHg)**

**Frequência Cardíaca (bpm)**

Hipotensão ortostática presente?  Sim  Não

### AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA

- A) Intervalo RR:  
 Repouso: 5 minutos

RR máx	RR mín	RR Médio
--------	--------	----------

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

30:15 Ratio

**Valsalva**


---

 Ratio
 

---

**Respiração profunda**


---

 E: I Ratio
 

---

**B) QSART**

Localização (Percentil 5)	Antebraço	Perna Proximal	Perna Distal	Pé
Volume Total ( $\mu\text{L}$ )	( )	( )	( )	( )
Latência (s)				

**C) Resposta Simpática Cutânea (RSC):**
**Mão D:** ( )Presente ( )Ausente      **Mão E:** ( )Presente ( )Ausente

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

## 8.5 Copyright

18/02/2019

RightsLink Printable License

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Feb 18, 2019

This Agreement between Miss. CARELIS GONZALEZ SALAZAR ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	4531940102798
License date	Feb 18, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	European Journal of Neurology
Licensed Content Title	Autonomic dysfunction in hereditary spastic paraplegia type 4
Licensed Content Author	C. González-Salazar, K. A. G. Takazaki, A. R. M. Martinez, et al
Licensed Content Date	Jan 10, 2019
Licensed Content Volume	0
Licensed Content Issue	0
Licensed Content Pages	7
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	AVALIAÇÃO AUTÔNOMICA EM PACIENTES COM PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA SPG4
Expected completion date	Feb 2019
Expected size (number of pages)	72
Requestor Location	Miss. CARELIS GONZALEZ SALAZAR RUA TESSALIA VIEIRA DE CAMARGO, 126  CAMPINAS, SAO PAULO 13083887 Brazil Attn: Miss. CARELIS GONZALEZ SALAZAR
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

**TERMS AND CONDITIONS**

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

### Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts.** You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED

18/02/2019

RightsLink Printable License

BY YOU.

- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.

18/02/2019

RightsLink Printable License

- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

### **WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS**

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

#### **The Creative Commons Attribution License**

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

#### **Creative Commons Attribution Non-Commercial License**

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

#### **Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License**

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

#### **Use by commercial "for-profit" organizations**

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online

Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

#### **Other Terms and Conditions:**

**v1.10 Last updated September 2015**

**Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.**

## ORIGINAL ARTICLE

## Autonomic dysfunction in hereditary spastic paraplegia type 4

C. González-Salazar<sup>a</sup>, K. A. G. Takazaki<sup>a</sup>, A. R. M. Martinez<sup>a</sup>, L. R. Pimentel-Silva<sup>a</sup>, L. A. Jacinto-Scudeiro<sup>b,c</sup>, É. Y. Nakagawa<sup>d</sup>, C. E. Fujiwara Murakami<sup>d</sup>, J. A. M. Saute<sup>b,c</sup>, J. L. Pedroso<sup>e</sup>, O. G. P. Barsottini<sup>e</sup>, H. A. G. Teive<sup>d</sup> and M. C. França Jr<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas; <sup>b</sup>Medical Genetics and Neurology Services, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre; <sup>c</sup>Department of Internal Medicine and Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre; <sup>d</sup>Department of Internal Medicine, Neurology Service, Universidade Federal do Paraná, Curitiba; and <sup>e</sup>Department of Neurology, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

**Keywords:**

autonomic nervous system, hereditary spastic paraplegia, Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test, *SPG4*, sudomotor dysfunction

Received 23 October 2018  
Accepted 19 November 2018

*European Journal of Neurology* 2019, **0**: 1–7

doi:10.1111/ene.13878

**Background and purpose:** *SPAST* mutations are the most common cause of hereditary spastic paraplegia (SPG4-HSP), which is characterized by progressive lower limb weakness, spasticity and hyperreflexia. There are few studies about non-motor manifestations in this disease and none about autonomic involvement. Therefore, the aim was to determine the frequency and pattern of autonomic complaints in patients with SPG4-HSP, as well as to determine the clinical relevance and the possible factors associated with these manifestations.

**Methods:** Thirty-four molecularly confirmed SPG4 patients were recruited in a multicenter cross-sectional study, of whom 26 underwent detailed neurophysiological testing (heart rate variability, sympathetic skin response and the Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test). The Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Questionnaire (SCOPA-AUT) was applied to quantify the severity of autonomic symptoms. Results were compared with 44 age- and gender-matched healthy controls using non-parametric tests. *P* values <0.05 were considered significant.

**Results:** In the SPG4-HSP group, there were 18 men with a mean age of  $47.7 \pm 12.6$  years. SCOPA-AUT scores were similar between patients and controls (*P* = 0.238). Only the urinary domain subscore was significantly higher amongst patients (4 vs. 2.5, *P* = 0.05). Absent sympathetic skin response in the hands and feet was more frequent amongst patients (20% vs. 0%, *P* < 0.001, and 64% vs. 0%, *P* = 0.006, respectively). Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test responses were also smaller throughout all recording regions in the SPG4-HSP group.

**Conclusion:** Our results indicate that SPG4-HSP patients have sudomotor dysfunction caused by damaged small post-ganglionic cholinergic fibers. Damage in SPG4-HSP extends to the peripheral nervous system.

**Introduction**

Mutations in *SPAST* (*SPG4*) have been described as the most frequent autosomal dominant cause of hereditary spastic paraplegia (SPG4-HSP) [1,2]. Overall, SPG4-HSP accounts for approximately half of all

patients with HSP [3–5]; in Brazil, there are reports ranging from 35% to 60% of all autosomal dominant HSP [6,7]. This is a rare neurodegenerative disease characterized by a pure phenotype with progressive weakness and spasticity in the lower limbs, related to the retrograde degeneration of the axonal fibers of the corticospinal tracts and posterior columns of the spinal cord [8]. Most of these patients also have mildly decreased vibration sense and urinary complaints [9].

Non-motor manifestations have been increasingly recognized in SPG4-HSP [10]. These are often frequent

Correspondence: M. C. França Jr, Department of Neurology, University of Campinas – UNICAMP, Rua Tessália Vieira de Camargo 126, Cidade Universitária 'Zeferino Vaz', 13083-887, Campinas/SP-Brazil (tel.: + 55 19 3521 9217; fax: + 55 19 3521 7933; e-mail: mcfrancajr@uol.com.br).

and may greatly impact the quality of life of affected subjects. Servelhere *et al.* reported fatigue, depression and pain in 30%, 36.6% and 60% of the patients, respectively. Also, Vahter *et al.* reported depression in 58% of patients with HSP [11]. Despite that, little is known about autonomic involvement in the disease. Closely related hereditary degenerative disorders, such as spinocerebellar ataxias, have major autonomic manifestations [12,13]. In some of these disorders, the combination of neurogenic orthostatic hypotension and gait disturbance is ominous and dramatically increases the risk of falls [14,15] with secondary hip fractures and head trauma, affecting their quality of life.

In this scenario, the current study was designed to determine the frequency and pattern of autonomic complaints in patients with SPG4-HSP, as well as the clinical relevance and the possible factors associated with these manifestations. Our hypothesis was that patients with SPG4-HSP had autonomic dysfunction, which is related to the severity of the disease. Such an investigation might help not only to assist in the clinical care of affected subjects, but also to understand the whole phenotypic spectrum of SPG4-HSP.

## Materials and methods

### Subjects' selection

From May 2017 to March 2018 34 symptomatic and two pre-symptomatic adult patients with molecular confirmation of SPG4-HSP were studied; they were regularly followed at the neurogenetics clinic at the University of Campinas (UNICAMP), at the Federal University of São Paulo and at the Federal University of Rio Grande do Sul hospitals.

Patients who used medications known to interfere with autonomic function such as  $\alpha$  and  $\beta$  blockers,  $\beta$  agonists, tricyclic antidepressants,  $\alpha$ -methyl dopa,

antihistamines, diuretics and fludrocortisone were excluded. Children and subjects with comorbid diabetes mellitus were excluded as well (Fig. 1).

During the study 44 volunteer healthy controls (workers and students at UNICAMP) with similar age and gender distribution as the SPG4-HSP group were recruited. They all had normal clinical and neurological examination, with negative family history for paraplegias and hereditary neuropathies.

This study was approved by the institutional review board of our institutions (Plataforma Brasil – CAAE: 62653816.7.0000.5404 and 38378614200005327). All subjects gave written informed consent before any study-related procedure.

### Clinical evaluation

Clinical and neurological evaluations were performed for SPG4-HSP patients and controls. The severity of the disease and autonomic symptoms were measured with the Brazilian Portuguese validated versions of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS-BR) [16] and the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Questionnaire (SCOPA-AUT) [17], respectively. The last questionnaire was chosen because it is the only autonomic instrument validated for our language. The estimated rate of progression for each patient was defined as the SPRS-BR score divided by disease duration (in years). Measurements of the heart rate and blood pressure were obtained after 20 min in the supine position as well as 1 and 3 min after assuming the orthostatic position.

### Neurophysiological tests

Neurophysiological tests were performed in a silent room, with the temperature around 26 °C, in the morning, without coffee, nicotine or alcohol consumption 12 h before the examination. In the supine

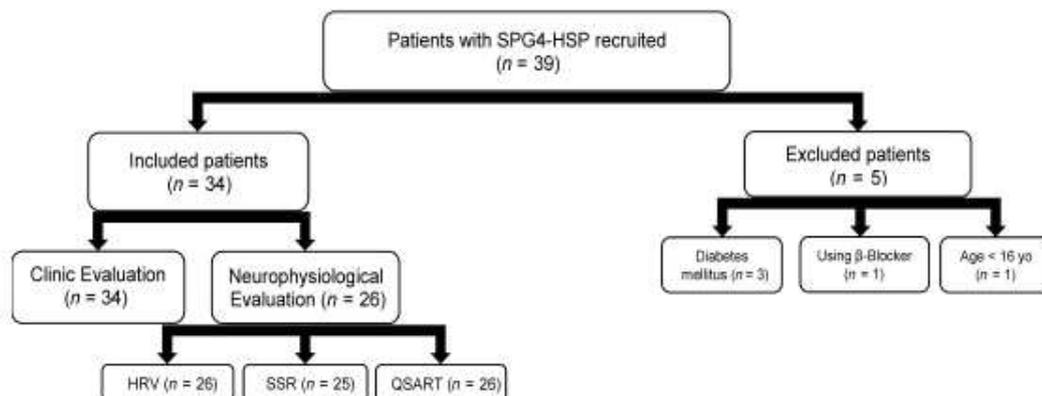


Figure 1 Design of the study.

position, the subjects relaxed 5 min before the evaluation was started. Tests of both sympathetic [sympathetic skin response (SSR) and Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test (QSART)] and parasympathetic [heart rate variability (HRV)] function were performed.

#### *Heart rate variability*

To study the HRV during and after the Valsalva maneuver, after active standing and during deep breathing (six incursions per minute), continuous non-invasive heart rate monitoring with the WR Medical Electronics Co. (Maplewood, MN, USA). HRV testing laboratory was used. In accordance with standardized guidelines [18], for each subject the following parameters were then computed: the Valsalva ratio, 30:15 ratio and expiratory–inspiratory ratio. Minimal, maximal and mean resting RR intervals were also recorded with the autonomic software QP954BK, Nihon Kohden MEB9200J (Tokyo, Japan).

#### *Cardiovascular dysautonomia*

Cardiovascular autonomic dysfunction was defined according to the modified Ewing criteria [19] that take into account standardized tests: Valsalva maneuver, heart rate response to standing up, heart rate response to deep breathing and blood pressure response to standing.

#### *Sympathetic skin response (SSR)*

A Nihon Kohden MEB 9200J electromyographer was employed to obtain the SSR using electrical stimulation at the supraorbital fissure (intensity between 15 and 20 mA, duration 0.2 ms, analysis time 10 s). Recording electrodes were placed on the palm and dorsum of the hands and feet. Three stimuli were performed and the potential with the highest amplitude was chosen for further analyses. The latency was registered in milliseconds and was considered to be absent if skin responses were missing either in the hands or feet.

#### *Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test (QSART)*

The QSART was employed to assess the integrity of peripheral sympathetic cholinergic sudomotor function [20]. The procedure was performed on WR QSweat® equipment WR Medical electronics Co. (Maplewood, MN, USA). Each subject underwent acetylcholine 10% iontophoresis at 2 mA for 5 min at four distinct recording sites on the left side of the body: the medial forearm, the proximal leg, the distal leg and the proximal foot. Afterwards, sweat production was registered at each site over 10 min through a multicompartamental sweat capsule. Volumes and latencies (to the onset of sweat production) were then obtained.

#### **Statistical analysis**

The distribution pattern of the variables was verified with the Shapiro–Wilk test. Continuous variables were reported as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR), depending on their distribution. To compare clinical and neurophysiological data between patients and controls, the chi-squared or Fisher's exact test was used to assess proportions and the Mann–Whitney test to evaluate continuous variables. Pearson and Spearman correlations were performed to investigate the relationship between disease severity, autonomic symptoms and sudomotor domains. All statistical analyses were performed in IBM SPSS v21 (Armonk, NY, USA). *P* values <0.05 were considered significant.

## **Results**

#### **Clinical evaluation**

Detailed information on demographic, clinical and neurophysiological data of all subjects is provided in Table 1. There were 18 men and 16 women, with a mean age of  $47.7 \pm 12.6$  years and median disease duration of 16.5 (IQR 16) years. Median SPRS-BR score at baseline and estimated annual rate of progression were 17.5 and 1.2, respectively. All patients with SPG4-HSP had pure phenotypes; missense mutations were found in 70.6% ( $n = 24$ ) of the cases (Table 2).

Regarding the total SCOPA-AUT score, there was no significant difference between patients and controls. However, when only the SCOPA-AUT urinary domain was considered the SPG4-HSP group had higher scores.

None of the patients had orthostatic hypotension.

#### **Neurophysiological evaluation**

##### *Cardiovascular dysautonomia*

In general, HRV indices were similar in patients and controls (Table 1). The minimum and mean RR intervals (median 694 vs. 732,  $P = 0.025$ ; 821.1 vs. 870.3,  $P = 0.030$ , respectively) and 30:15 ratio (1.2 vs. 1.2,  $P = 0.049$ ) were different between patients and controls. Ewing criteria for cardiovascular dysautonomia were not met by any of the patients either. As a group, patients with SPG4-HSP had relative resting tachycardia in comparison with controls (Table 1).

##### *Sympathetic skin response (SSR)*

Absent SSR in the hands and feet was more frequent amongst patients (20% vs. 0%,  $P = 0.006$ , and 64% vs. 0%,  $P < 0.001$ , respectively).

**Table 1** Demographic, clinical and neurophysiological data of SPG4-HSP patients and the control group

	Patients	Control group	P value	Test
Demographic data (n)	34	44		
Age; mean $\pm$ SD	47.68 $\pm$ 12.6	46.36 $\pm$ 12.9	0.576	<sup>a</sup>
Gender; F/M	16/18	21/23	0.568	<sup>b</sup>
Clinical evaluation (n)	34	44		
Disease duration; median (IQR) in years	16.5 (16)	–	–	–
Annual rate of progression; median (IQR)	1.2 (1.2)	–	–	–
SPRS-BR; median (IQR)	17.5 (13.5)	–	–	–
SCOPA-AUT; median (IQR)	13 (14.5)	9 (13.5)	0.238	<sup>c</sup>
SCOPA-AUT Gastrointestinal Domain; median (IQR)	1 (6)	2 (4)	0.612	<sup>c</sup>
SCOPA-AUT Urinary Domain; median (IQR)	4 (5.3)	2.5 (4.8)	0.050	<sup>c</sup>
SCOPA-AUT Cardiovascular Domain; median (IQR)	0 (2)	0 (1)	0.105	<sup>c</sup>
SCOPA-AUT Thermoregulatory Domain; median (IQR)	2 (4.3)	2 (4)	0.781	<sup>c</sup>
SCOPA-AUT Pupillary Domain; median (IQR)	0 (1)	0 (1)	0.653	<sup>c</sup>
SCOPA-AUT Sexual Domain; median (IQR)	0 (1.3)	0 (1)	0.643	<sup>c</sup>
SBP supine position, mmHg; mean $\pm$ SD	123.8 $\pm$ 15.1	115.6 $\pm$ 15.3	0.074	<sup>a</sup>
SBP 1 min after orthostatic position, mmHg; median (IQR)	119 (22.3)	122.5 (21)	0.973	<sup>c</sup>
SBP 3 min after orthostatic position, mmHg; mean $\pm$ SD	125.9 $\pm$ 19.2	125.6 $\pm$ 13.9	0.948	<sup>a</sup>
DBP supine position, mmHg; mean $\pm$ SD	81 $\pm$ 10.2	75.1 $\pm$ 10.7	0.062	<sup>a</sup>
DBP 1 min after orthostatic position, mmHg; mean $\pm$ SD	83.8 $\pm$ 11.3	86.4 $\pm$ 10.4	0.428	<sup>a</sup>
DBP 3 min after orthostatic position, mmHg; mean $\pm$ SD	84.7 $\pm$ 10.1	83.7 $\pm$ 10.5	0.725	<sup>a</sup>
HR bpm supine position; mean $\pm$ SD	72.3 $\pm$ 9.6	65.4 $\pm$ 12.7	0.041	<sup>a</sup>
HR bpm 1 min after orthostatic position; mean $\pm$ SD	81.4 $\pm$ 13.5	75.8 $\pm$ 16.5	0.211	<sup>a</sup>
HR bpm 3 min after orthostatic position; mean $\pm$ SD	83.5 $\pm$ 13.2	75.2 $\pm$ 14.9	0.051	<sup>a</sup>
Neurophysiology (n)	26	44		
RR max; median (IQR)	1208 (599.5)	1083 (401)	0.376	<sup>c</sup>
RR min; median (IQR)	694 (138)	732 (156.3)	0.025	<sup>c</sup>
RR mean; median (IQR)	821.1 (187.4)	870.3 (164.7)	0.030	<sup>c</sup>
Valsalva ratio; median (IQR)	1.7 (0.4)	1.6 (0.5)	0.253	<sup>c</sup>
E:I ratio; median (IQR)	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)	0.199	<sup>c</sup>
30:15 ratio; median (IQR)	1.2 (0.2)	1.2 (0.3)	0.049	<sup>c</sup>

bpm, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; E:I ratio, expiratory–inspiratory ratio; F, female; HR, heart rate; IQR, interquartile range; M, male; SBP, systolic blood pressure; SCOPA-AUT, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Questionnaire; SPRS-BR, Spastic Paraplegia Rating Scale. <sup>a</sup>t test; <sup>b</sup>Fisher's exact test; <sup>c</sup>Mann–Whitney test.

#### Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test (QSART)

The QSART responses were also smaller throughout all four recording regions in the SPG4-HSP group. Prolonged latencies to the onset were identified in SPG4-HSP patients. Total sweat volume and latencies of each site in SPG4-HSP patients and the control group are detailed in Fig. 2. Regarding the two pre-symptomatic patients, both of them had sweat responses below the fifth percentile (of normal people) at all sites tested.

There was a significant negative correlation between SPRS scores and sweat output at all sites tested except for the foot (Table 3).

### Discussion

To the authors' best knowledge, there is a single previous report of autonomic dysfunction in HSPs; this was a patient with an atypical *SPG3A* phenotype caused by a splice site mutation [21]. In the current study, autonomic symptoms and functioning in a representative cohort of patients with molecular confirmation of SPG4-HSP were

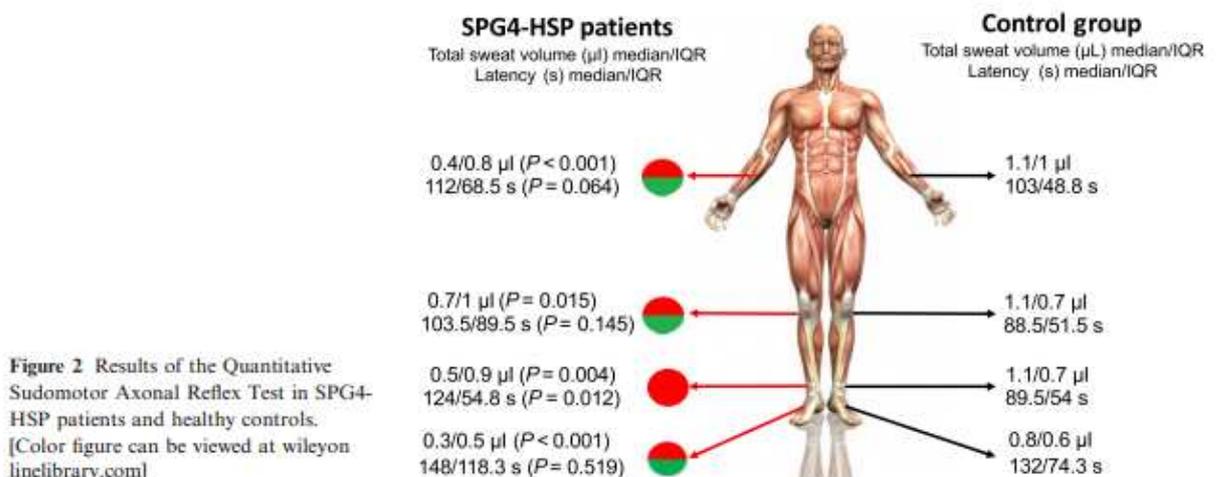
investigated for the first time. Autonomic symptoms in general were not troublesome for most patients; urinary complaints were the sole exception. Kanavin and Fjermestad indeed described frequent urinary urgency and incontinence symptoms in HSP patients [22]. Neurophysiological testing revealed that HRV indices were also similar between patients and controls. The major finding in the study was the identification of widespread sudomotor dysfunction in SPG4-HSP.

Overall, cardiovascular autonomic function was preserved in the disease, but patients with SPG4-HSP had a significantly higher heart rate, as shown by increased heart rate in the supine position as well as 3 min after orthostatic challenge. In line with that, they had shortened minimal and mean resting RR intervals. Our belief is that this is not a true sign of autonomic failure, but instead may be related to poor physical conditioning due to motor handicap. Indelicato *et al.* and Takazaki *et al.* found similar results in a closely related hereditodegenerative disorder – Friedreich's ataxia – and also considered deconditioning as a reasonable explanation [23,24].

**Table 2** Demographic, genetic and clinical features of SPG4-HSP patients

Patient	Sex	Age	Disease duration (years)	Variant	Mutation	SPRS-BR	Rate of progression
F1	M	58	21	c.1255G>T	Nonsense	22	1.1
F2.1	M	49	4	c.1493G>C	Missense	42	10.5
F2.2	M	43	11	c.1493G>C	Missense	20	1.8
F3	F	54	33	c.1667_1668delCA	Frameshift deletion	42	1.3
F4.1	M	41	24	c.1291C>T	Missense	03	0.1
F4.2	M	42	6	c.1291C>T	Missense	20	3.3
F4.3	M	64	21	c.1291C>T	Missense	20	1
F5.1	M	64	27	c.1651G>C	Missense	37	1.4
F5.2	M	37	13	c.1651G>C	Missense	16	1.2
F5.3	M	38	8	c.1651G>C	Missense	16	2
F6	F	49	12	c.988del4	Frameshift deletion	26	2.2
F7.1	M	22	7	c.1108G>A	Missense	3	0.4
F7.2	M	50	33	c.1108G>A	Missense	13	0.4
F8.1	F	52	12	c.1360_1361insGGG	Missense	15	1.3
F8.2	M	61	6	c.1360_1361insGGG	Missense	19	3.2
F8.3	F	64	24	c.1360_1361insGGG	Missense	19	0.8
F8.4	F	44	19	c.1360_1361insGGG	Missense	18	1
F9.1	M	35	34	c.1651G>C	Missense	16	0.5
F9.2	M	67	66	c.1651G>C	Missense	28	0.4
F10	F	34	20	c.1841C>T	Missense	12	0.6
F11	M	33	13	c.1494-2A>G	Splice site	15	1.2
F12	M	21	6	c.1838A>G	Missense	9	1.5
F13	F	51	16	c.1378C>T	Missense	16	1
F14	F	33	23	c.1684C>T	Nonsense	16	0.7
F15	F	60	17	c.1435G>T	Nonsense	32	1.9
F16	F	49	17	c.1378C>T	Missense	17	1
F17.1	F	47	17	c.1492_1493+2delAGGT	Frameshift deletion	29	1.7
F17.2	F	49	8	c.1492_1493+2delAGGT	Frameshift deletion	30	5
F18	F	31	30	c.1273G>C	Missense	8	0.3
F19	F	37	30	c.1412_1413delGTinsAC	Frameshift deletion	35	1.2
F20.1	F	62	7	c.1378C>T	Missense	20	2.9
F20.2	M	58	13	c.1378C>T	Missense	13	1
F20.3	F	64	2	c.1378C>T	Missense	8	4
F21	M	58	13	c.1741C>T	Nonsense	12	0.9

SPRS-BR, Spastic Paraplegia Rating Scale.



**Figure 2** Results of the Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test in SPG4-HSP patients and healthy controls. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

The QSART is a well validated test to assess sympathetic sudomotor functioning [25]. Moreover, this reflex relies exclusively upon peripheral cholinergic

post-ganglionic sympathetic fibers. Therefore, the abnormal QSART responses in SPG4-HSP indicate not only that sudomotor dysfunction takes place in the

**Table 3** Correlation between disease severity, autonomic symptoms and total sweat volume

	QSART recording sites			
	Forearm	Proximal Leg	Distal Leg	Foot
SPRS-BR	-0.448*	-0.542**	-0.490**	-0.247
SCOPA-AUT	-0.136 <sup>a</sup>	-0.137 <sup>a</sup>	-0.156 <sup>a</sup>	-0.216*

QSART, Quantitative Sudomotor Axonal Reflex Test; SCOPA-AUT, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Questionnaire; SPRS-BR, Spastic Paraplegia Rating Scale. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ . <sup>a</sup>Spearman correlation coefficient.

disease but also that it is related to peripheral involvement. This suggests that damage in the disease extends beyond corticospinal tracts within the spinal cord and involves small peripheral nerve fibers. Interestingly, such involvement does not follow a length-dependent pattern, since all sites tested were compromised to the same extent. It was not possible to find previous pathological reports of peripheral neuropathy in HSP-SPG4 to support these findings, but there are some papers showing abnormal sensory and motor nerve conduction studies in the disease – further evidence of peripheral nerve damage [5,26].

Another interesting result was the presence of abnormal QSART responses in the two pre-symptomatic subjects with *SPAST* mutations. This indicates that sudomotor dysfunction may be an early phenomenon during the disease course. Moreover, it was found that in general sweat output correlated with disease severity. Taken together, these results raise the potential usefulness of QSART testing to track the progression of the illness, but this needs validation in longitudinal studies.

Some limitations of this study should be acknowledged. It was a cross-sectional investigation and due to the rarity of the disease the sample size was relatively small. Moreover, the assessment of blood pressure changes during orthostatic challenge was made with manual measurements, since beat to beat measuring devices were not available at the time. Despite that, we believe that these findings highlight a novel phenotypic aspect of HSP-SPG4 and help us to understand the full clinical as well as neuroanatomical features of this rare disorder. Longitudinal studies should be done now to uncover the natural history of these findings and to explore the usefulness of QSART as a biological marker.

### Acknowledgements

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Grant

#2013/01766-7 and 2013/07559-3) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001.

### Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

### References

- Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, *et al.* Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet* 1999; **23**: 296–303.
- Finsterer J, Loscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-Grumbach M, Stevanin G. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J Neurol Sci* 2012; **318**: 1–18.
- Wei QQ, Chen Y, Zheng ZZ, *et al.* Spastin mutation screening in Chinese patients with pure hereditary spastic paraplegia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; **20**: 845–849.
- Fei QZ, Tang WG, Rong TY, *et al.* Two novel mutations in the Spastin gene of Chinese patients with hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 1194–1196.
- Schulte T, Mitterski B, Börnke C, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L. Neurophysiological findings in *SPG4* patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology* 2003; **60**: 1529–1532.
- Franca MC Jr, Dogini DB, D'Abreu A, *et al.* SPG4-related hereditary spastic paraplegia: frequency and mutation spectrum in Brazil. *Clin Genet* 2014; **86**: 194–196.
- Burguez D, Polese-Bonato M, Scudero LAJ, *et al.* Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: a next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci* 2017; **383**: 18–25.
- Faber I, Servelhere KR, Martinez AR, D'Abreu A, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Clinical features and management of hereditary spastic paraplegia. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; **72**: 219–226.
- Reid E. Pure hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet* 1997; **34**: 499–503.
- Servelhere KR, Faber I, Saute JA, *et al.* Non-motor symptoms in patients with hereditary spastic paraplegia caused by *SPG4* mutations. *Eur J Neurol* 2016; **23**: 408–411.
- Vahter L, Braschinsky M, Haldre S, Gross-Paju K. The prevalence of depression in hereditary spastic paraplegia. *Clin Rehabil* 2009; **23**: 857–861.
- Thaisetthawatkul P. Pure autonomic failure. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; **16**: 74.
- Takazaki KA, D'Abreu A, Nucci A, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Dysautonomia is frequent in Machado-Joseph disease: clinical and neurophysiological evaluation. *Cerebellum* 2013; **12**: 513–519.
- Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; **12**: 195–204.
- François C, Biaggioni I, Shibao C, *et al.* Fall-related healthcare use and costs in neurogenic orthostatic hypotension with Parkinson's disease. *J Med Econ* 2017; **20**: 525–532.

16. Servelhere K, Faber I, Coan AC, França M Jr. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). *Arq Neuropsiquiatr* 2016; **74**: 489–494.
17. Carod-Artal FJ, Ribeiro Lda S, Kummer W, Martinez-Martin P. Psychometric properties of the SCOPA-AUT Brazilian Portuguese version. *Mov Disord* 2010; **25**: 205–212.
18. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for test of autonomic function. *Br Heart J* 1986; **55**: 348–354.
19. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years' experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; **8**: 491–498.
20. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997; **20**: 919–937.
21. Shin JW, Jung KH, Lee ST, et al. Novel mutation in the ATL1 with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia presented dysautonomia. *Auton Neurosci* 2014; **185**: 141–143.
22. Kanavin ØJ, Fjermestad KW. Gastrointestinal and urinary complaints in adults with hereditary spastic paraparesis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; **13**: 58.
23. Indelicato E, Fanciulli A, Ndayisaba JP, et al. Autonomic function testing in Friedreich's ataxia. *J Neurol* 2018; **265**: 2015–2022.
24. Takazaki KAG, Rezende T, Martinez ARM, et al. Sudomotor dysfunction is frequent and correlates with disability in Friedreich ataxia. *Clin Neurophysiol* 2018; **129**: 2290–2295.
25. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006; **34**: 57–61.
26. Karle KN, Schüle R, Klebe S, et al. Electrophysiological characterisation of motor and sensory tracts in patients with hereditary spastic paraplegia (HSP). *Orphanet J R Dis* 2013; **8**: 158.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ESCALA: SCOPA-AUT - ESCALA DE AVALIAÇÃO AUTÔNOMICA

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

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

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

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

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

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

- |  |                          |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. Durante o último mês, teve dificuldade para segurar a urina?  | <input type="checkbox"/> |
|  | Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Frequentemente           | Uso sonda                |
| 9. Durante o último mês, teve perdas involuntárias de urina?   | <input type="checkbox"/> |
|  | Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Frequentemente           | Uso sonda                |
| 10. Durante o último mês, teve a sensação de que, depois de urinar, a bexiga não tinha esvaziado completamente?                          | <input type="checkbox"/> |
|  | Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Frequentemente           | Uso sonda                |
| 11. Durante o último mês, o jato da urina esteve fraco?  | <input type="checkbox"/> |
|  | Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Frequentemente           | Uso sonda                |
| 12. Durante o último mês, você teve que urinar de novo com menos de 2 horas após ter urinado?  | <input type="checkbox"/> |
|  | Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Frequentemente           | Uso sonda                |
| 13. Durante o último mês, teve que urinar <u>durante a noite</u> ?   | <input type="checkbox"/> |
|  | Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Frequentemente           | Uso sonda                |
| 14. Durante o último mês, <u>ao ficar em pé</u> , teve a sensação de tontura, alteração da visão ou dificuldade para pensar com clareza? | <input type="checkbox"/> |
|  | Nunca                    | Raramente                | Ocasionalmente           | Frequentemente           |                          |

15. Durante o último mês, sentiu-se tonto ao ficar em pé durante algum tempo?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente
16. Teve desmaio nos últimos 6 meses?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

17. Durante o último mês, seu demais durante o dia?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente
18. Durante o último mês, seu demais durante a noite?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente
19. Durante o último mês, teve problemas para tolerar o frio?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente
20. Durante o último mês, teve problemas para tolerar o calor?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente

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

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

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

22. Durante o último mês, apresentou impotência ( incapacidade de ter ou manter uma ereção)?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       Não se aplica
23. Durante o último mês, com que frequência você foi incapaz de ejacular?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       Não se aplica
- 23a. Durante o último mês, teve que tomar alguma medicação por dificuldades de ereção? (Se for o caso, qual medicação?)  
 Não       Sim – Qual? : \_\_\_\_\_

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

24. Durante o último mês, está apresentando ressecamento (secura) vaginal durante a relação sexual?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       Não se aplica
25. Durante o último mês, teve dificuldade para ter orgasmo?  
 Nunca       Raramente       Ocasionalmente       Frequentemente       Não se aplica

<b>PONTUAÇÃO SCOPA-AUT</b>	
--------------------------------	--

## 9.2 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE PARAPLEGIA ESPÁSTICA (SPRS-BR)

### (1) Distância que caminha sem pausa

*De acordo com a história, dispositivos auxiliares são permitidos*

- 0: Normal, ilimitada
- 1: Cansaço anormal devido à espasticidade após mais de 500m
- 2: Caminha menos de 500m
- 3: Caminha menos de 10m
- 4: Incapaz de andar

### (2) Qualidade da marcha

*É solicitado ao paciente andar o mais rápido possível uma distância de 10 metros, incluindo uma volta*

- 0: Normal
- 1: Rigidez leve, correr ainda é possível
- 2: Marcha claramente espástica, interferindo no correr
- 3: Marcha espástica, com necessidade de dispositivos auxiliares
- 4: Incapaz de andar uma distância de 10 metros mesmo com apoio máximo

### (3) Velocidade máxima da marcha

*Tempo cronometrado para uma distância de 10 metros, incluindo uma volta.*

- 0: Normal
- 1: Levemente reduzida(10m:  $\geq 5s$ )
- 2: Moderadamente reduzida(10m:  $\geq 10s$ )
- 3: Gravemente reduzida(10m:  $\geq 20s$ )
- 4: Incapaz de andar uma distância de 10m ou tempo  $\geq 40s$

### (4) Subir escadas

*Subir 5 degraus–volta/giro–descer 5 degraus*

- 0: Normal: não necessita apoio do corrimão
- 1: Incapacidade leve: necessita de apoio intermitente do corrimão
- 2: Incapacidade moderada: necessita de apoio contínuo do corrimão
- 3: Incapacidade grave: necessita de apoio/suporte de outra pessoa ou dispositivo adicional para realizar a tarefa
- 4: Incapaz de subir escadas

### (5) Velocidade para subir escadas

*Tempo cronometrado para subir 5 degraus – volta/giro – descer 5 degraus*

- 0: Normal
- 1: Levemente reduzida ( $\geq 5s$  para realizar a tarefa)
- 2: Moderadamente reduzida ( $\geq 10s$  para realizar a tarefa)
- 3: Gravemente reduzida ( $\geq 20s$  para realizar a tarefa)
- 4: Incapaz de subir escadas

### (6) Levantar-se da cadeira

*O paciente tenta se levantar de uma cadeira de madeira ou metal e encosto reto, com os braços cruzados sobre o peito*

- 0: Normal
- 1: Lento ou pode necessitar de mais de uma tentativa.
- 2: Levanta-se com apoio dos braços da cadeira.
- 3: Tende a cair para trás e pode necessitar de mais de uma tentativa, mas pode se levantar sem ajuda.
- 4: Incapaz de se levantar sem ajuda.

### (7) Espasticidade -músculos adutores do quadril (Escala Modificada de Ashworth) Pontue o lado mais afetado

- 0: Tônus muscular normal
- 1: Leve aumento de tônus muscular, manifestado por tensão momentânea
- 2: Aumento mais marcante do tônus muscular durante a maior parte da amplitude de movimento
- 3: Considerável aumento do tônus muscular – movimento passível é difícil
- 4: Membro fixo em adução

### (8) Espasticidade -flexão do joelho (Escala Modificada de Ashworth) pontue o lado mais afetado

- 0: Tônus muscular normal
- 1: Leve aumento de tônus muscular, manifestado por tensão momentânea
- 2: Aumento mais marcante do tônus muscular durante a maior parte da amplitude de movimento
- 3: Considerável aumento do tônus muscular – movimento passível é difícil
- 4: Membro fixo em flexão ou extensão

**(9) Fraqueza–abdução do quadril (Medical Research Council 1976)**

- 0: Sem fraqueza
- 1: Fraqueza leve (4/5)
- 2: Fraqueza moderada (3/5)
- 3: Fraqueza grave (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

**(10) Fraqueza–dorsiflexão do pé (Medical Research Council 1976)**

- 0: Sem fraqueza
- 1: Fraqueza leve (4/5)
- 2: Fraqueza moderada (3/5)
- 3: Fraqueza grave (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

**(11) Contraturas dos membros inferiores Pontue na posição supina**

- Extensão de quadril: coluna lombar e coxas tocam a superfície. Abdução de quadril: abdução até um ângulo >60° entre as pernas é possível
- Extensão de joelhos: coxas e panturrilhas tocam a superfície.
- Extensão dorsal do tornozelo: > 10° é possível. Pronação do tornozelo : > 10° é possível

- 0: Sem contraturas
- 1: Leve, posição anormal não fixa de uma articulação (unilateral ou bilateral)
- 2: Contratura fixa de uma articulação (unilateral ou bilateral)
- 3: Contratura fixa de duas articulações (unilateral ou bilateral)
- 4: Contratura fixa de mais de duas articulações (unilateral ou bilateral)

**(12) Dor secundária a sintomas relacionados à paraplegia espástica**

- 0: Sem dor
- 1: Presente em ≤ 50% do dia enquanto acordado E intensidade 0 - 3 pontos na escala visual analógica
- 2: Presente em ≤ 50% do dia enquanto acordado E intensidade 4 - 10 pontos na escala visual analógica
- 3: Presente em > 50% do dia enquanto acordado E intensidade 0 - 3 pontos na escala visual analógica
- 4: Presente em > 50% do dia enquanto acordado E intensidade 4 - 10 pontos na escala visual analógica

**(13) Função vesical e intestinal**

- 0: Função vesical e intestinal normais
- 1: Urgência urinária ou fecal (dificuldade de chegar ao banheiro a tempo)
- 2: Urge incontinência rara e leve (sem necessidade de fralda)
- 3: Urge incontinência moderada (necessidade de fralda ou cateter quando fora de casa)
- 4: Uso de cateter ou fralda permanentes.

**PONTUAÇÃO**

<b>SPRS-BR</b>	
----------------	--