



## **ATAXIA ESPINOCEREBELAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE SCA1, SCA2, SCA3 E SCA6**

Julia Moreira De Lemos<sup>1</sup>, Jonathan Jordão De Mello Fernandes<sup>2</sup>, Giovanna Cristina Dourado Faria<sup>3</sup>, Ana Luiza Quevedo<sup>4</sup>, Luiz Antonio Lupi Junior<sup>5</sup>

### REVISÃO INTEGRATIVA

#### RESUMO

As ataxias espinocerebelares (SCAs) são doenças dominantes geneticamente adquiridas que causam neurodegeneração. Apesar de afetarem principalmente o cerebelo e a medula espinal, outras áreas do sistema nervoso, como os gânglios da base e o córtex cerebral, também são impactadas, comprometendo a execução precisa dos movimentos. Os sintomas incluem hipotonia postural, distúrbios oculomotores, marcha atáxica, atrofia cerebelar e disfunções respiratórias e da fala. Desde 2006, a Escala de Avaliação e Classificação de Ataxia (SARA) é usada para diagnosticar e determinar a gravidade da ataxia. Não existe cura ou terapia farmacológica aprovada para SCAs; o tratamento atual baseia-se em fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia para melhorar marcha, coordenação e postura. Pesquisas em camundongos visam suprimir a ataxina mutante causadora de SCAs. Este trabalho revisou a literatura dos últimos cinco anos sobre epidemiologia, patogenia, diagnóstico e tratamento das SCAs. Os dados revelam que portadores de SCA2 e SCA6 apresentam redução dos volumes cerebrais antes dos sintomas clínicos, com progressão mais rápida em homens. A degeneração extracerebelar em SCA6 é menos pronunciada do que em SCA1, SCA2 e SCA3. Estudos de sequenciamento indicam subestimação das repetições CAG em SCA6. Terapias combinadas e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) mostraram melhorias significativas nos sintomas motores e na qualidade de vida para todos os subtipos, com medidas de ressonância magnética (RM) sendo altamente sensíveis. Conclui-se que os estudos sobre SCAs são essenciais para compreender suas características, diagnósticos e tratamentos, aprimorando as abordagens terapêuticas e a qualidade de vida dos pacientes. Intervenções precoces, como terapias ocupacionais e uso de RM, são promissoras para o manejo eficaz dessas doenças.

**Palavras-chave:** Ataxia espinocerebelar, SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, diagnóstico, tratamento, epidemiologia.

## Spinocerebellar Ataxia: An integrative review of SCA1, SCA2, SCA3 and SCA6

### ABSTRACT

Spinocerebellar ataxias (SCAs) are genetically acquired dominant diseases that cause neurodegeneration. Although they mainly affect the cerebellum and spinal cord, other areas of the nervous system, such as the basal ganglia and the cerebral cortex, are also impacted, compromising the precise execution of movements. Symptoms include postural hypotonia, oculomotor disturbances, ataxic gait, cerebellar atrophy, and respiratory and speech dysfunctions. Since 2006, the Ataxia Rating and Assessment Scale (SARA) has been used to diagnose and determine the severity of ataxia. There is no cure or approved pharmacological therapy for SCAs; Current treatment is based on physical therapy, occupational therapy and speech therapy to improve gait, coordination and posture. Research in mice aims to suppress the mutant ataxin that causes SCAs. This work reviewed the literature from the last five years on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of SCAs. The data reveal that people with SCA2 and SCA6 present a reduction in brain volumes before clinical symptoms, with faster progression in men. Extracerebellar degeneration in SCA6 is less pronounced than in SCA1, SCA2, and SCA3. Sequencing studies indicate underestimation of CAG repeats in SCA6. Combination therapies and transcranial direct current stimulation (tDCS) have shown significant improvements in motor symptoms and quality of life for all subtypes, with magnetic resonance imaging (MRI) measurements being highly sensitive. It is concluded that studies on SCAs are essential to understand their characteristics, diagnoses and treatments, improving therapeutic approaches and patients' quality of life. Early interventions, such as occupational therapies and the use of MRI, hold promise for effective management of these diseases.

**Keywords:** Spinocerebellar ataxia; SCA1; SCA2; SCA3; SCA4; diagnosis; treatment; epidemiology.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Campus Jaú. <sup>2</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Campus Jaú. <sup>3</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Campus Jaú. <sup>4</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Campus Jaú. <sup>5</sup> Professor Doutor do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Campus Jaú.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 08 de Maio e publicado em 28 de Junho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p2036-2067>

**Autor correspondente:** Julia Moreira de Lemos [juliamedfacul@gmail.com](mailto:juliamedfacul@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

Atualmente, sabe-se que determinados programas motores para geração de movimento coordenados estão contidos na medula espinal e que eles são ativados, alcançados e alterados por comandos que provêm do encéfalo. Dessa forma, o controle motor é dividido em dois ramos: primeiro, o comando e o controle da medula espinal sobre a contração muscular coordenada, e segundo, pelo comando e controle do encéfalo sobre os programas motores na medula espinal. Sabe-se também que o músculo esquelético integra uma grande parte da massa muscular do corpo humano e exerce o papel de mover os ossos unidos pelas articulações, mover os olhos, inalar e exalar, além de controlar a expressão da face e de promover a fala<sup>1</sup>.

Cada músculo esquelético é envolvido por uma camada de tecido conectivo que dá origem aos tendões na extremidade de cada músculo. Dentro de cada músculo há centenas de fibras musculares, as células do músculo esquelético, e cada fibra é innervada por uma única ramificação axônica do sistema nervoso central. Resumidamente, o movimento do corpo é realizado através de um sistema de demasiadas ações complexas que envolve, várias redes neurais, sinapses, nervos cranianos, músculos, várias regiões do cérebro, como o córtex cerebral, medula espinal e cerebelo. Ou seja, engloba ações fisiológicas e anatômicas<sup>1-3</sup>.

O simples comando encefálico para acionar os músculos para contração não é suficiente. Executar um movimento demanda uma sequência detalhada de contrações musculares, em que cada músculo gera uma precisa quantidade de força no momento correto. Essas funções indispensáveis do controle motor pertencem ao cerebelo. As lesões cerebelares demonstram a crucial importância desse órgão, uma vez que podem tornar os movimentos descoordenados e imprecisos, o que caracteriza justamente a ataxia<sup>1,4,5</sup>.

Nesse contexto, pacientes com lesão cerebelar geralmente são incapazes de, por exemplo, realizar a simples tarefa de tocar o nariz com um dedo, enquanto seus olhos estão fechados. Ainda, ao tentarem realizar a tarefa, fazem-na com dissinergia, isto é, decompondo o movimento sinérgico multiarticular: em vez de realizarem um movimento coordenado e preciso, movem cada articulação sequencialmente. Dessa maneira, movem primeiro o ombro, depois o cotovelo e, por último, o pulso. Ademais,

não conseguem tocar o próprio nariz, porque o movimento dos seus dedos são dismétricos e, finalmente, acabam tocando a própria face<sup>1,6,7</sup>.

As funções relacionadas ao controle motor pertencem ao cerebelo. Nesse sentido, uma lesão cerebelar pode comprometer a precisão e a coordenação da atividade motora. A palavra “ataxia”, cujo significado é “ausência de ordem”, descreve esse raciocínio e se refere a um grupo de doenças que acometem, principalmente, a atividade motora<sup>1,8</sup>.

A falta da coordenação das contrações musculares voluntárias e do controle dos movimentos é denominada ataxia, que promove disfunções de marcha, de movimento oculares e de fala. Quando se trata da ataxia espinocerebelar (SCA), se faz menção a uma doença hereditária autossômica dominante neurodegenerativa que afeta especialmente o cerebelo. Essa doença possui em torno de 47 subtipos que até o momento foram descobertos, os quais são intitulados como SCA e numerados de 1 a 47<sup>3</sup>.

Sendo assim, a SCA é um conjunto heterogêneo de alterações atáxicas neurodegenerativas com herança autossômica dominante. As engrenagens cruciais da patologia das SCAs englobam aquisição da função de RNA tóxico, distúrbio mitocondrial, canalopatias, autofagia e desregulação da transcrição. Eles pertencem a um conjunto fortemente heterogêneo de anomalias com um complexo espectro genótipo-fenótipo, além do mais, muitas SCAs são ocasionadas por expansões repetidas de nucleotídeos CAG que codificam a poliglutamina e, portanto, envolvem a proteína poliglutamina tóxica (polyQ) e também há aquelas que se originam de repetições que não codificam proteínas<sup>2</sup>.

Hipotonia postural, disartria, disfagia, distúrbios oculomotores, marcha atáxica, atrofia cerebelar e disfunções pulmonares são algumas manifestações em indivíduos portadores de SCAs. Esta, descreve um grupo de doenças autossômicas dominantes geneticamente adquiridas e raras cujo início é mais frequente na vida adulta. As SCAs se subdividem, ainda, em mais de 40 tipos distintos, sendo que cada subtipo é diferenciado por números; estes números são organizados de acordo com a identificação ordenada dos loci genéticos<sup>2,3,4</sup>.

As SCAs são consideradas um grupo raro de ataxias cerebelares, com prevalência média de 2,7/100.000. Seus tipos mais frequentes são as doenças de expansão da

poliglutamina (polyQ) (ATXN1 /SCA1, ATXN2 /SCA2, ATXN3 /SCA3, CACNA1A /SCA6, ATXN7 /SCA7, TBP /SCA17 e ATN1 /DRPLA).

Essas doenças se manifestam acima de um número limite de repetições CAG, que é diferente para cada gene<sup>4</sup>. As ataxias espinocerebelares consistem, ainda, em um grande grupo de doenças neurodegenerativas e os diferentes tipos de ataxia mostram distinções no progresso sintomático da doença. As SCAs são caracterizadas pela degeneração cerebelar combinada com a atrofia do tronco encefálico<sup>5</sup>. Sabe-se que, além do cerebelo, outros componentes do sistema nervoso também são afetados: medula espinal, núcleos pontinos, nervos periféricos, córtex, gânglios da base e células de Purkinje<sup>5</sup>.

Em 2006 foi elaborada a Escala de Avaliação e Classificação de Ataxia (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia - SARA) para determinar a presença e a gravidade da ataxia. Atualmente a escala SARA é utilizada para avaliação da ataxia em pacientes com SCA. A pontuação da escala SARA varia entre 0 a 40, com zero apontando a ausência de ataxia e 40 indicando o grau mais grave de ataxia<sup>6</sup>.

Os itens 1, 2 e 3 analisam a postura (6 pontos), a marcha (8 pontos) e a posição sentada (4 pontos). O item 4, com pontuação máxima de 6 pontos, analisa a comunicação. Os itens 5, 6, 7 e 8 analisam a função cinética dos membros superiores e inferiores por meio dos testes de: dedo-perseguição,dedo-nariz, movimentos alternados rápidos das mãos e deslizamento calcanhar-canela (em que cada teste tem uma pontuação máxima de 4 pontos). Assim, a escala SARA é constituída por itens que se complementam e fornecem informações características para os diferentes estágios da SCA.<sup>6</sup> Para que haja o desenvolvimento de terapias bem-sucedidas para as ataxias espinocerebelares é preciso que haja a identificação de biomarcadores específicos da doença. Os biomarcadores são fundamentais para a descoberta e elaboração de novos medicamentos. Assim, ainda que biomarcadores moleculares em fluidos corporais não tenham sido encontrados para as SCAs, biomarcadores embasados em ressonância magnética apresentaram resultados promissores.<sup>7</sup>

As SCAs costumam ser doenças fatais e progressivas, com exceção de algumas como a SCA6, e nenhum medicamento para o tratamento de SCAs foi aprovado pela FDA (órgão que faz o controle da Administração de Alimentos e medicamentos nos Estados

Unidos) ou pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Entretanto, existem estudos que embasam a eficiência da fisioterapia coordenativa.<sup>7</sup>

### **Ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA1)**

A SCA1 está dentre o grupo mais comumente encontrado mundialmente em indivíduos afetados por SCA, sendo que sua maior prevalência é de 68% na Polônia. Esse subtipo de SCA também é encontrado em 3-16% das famílias com histórico prévio na América do Norte e na Europa. Também faz presença na Rússia (41%), África do Sul (41%), Sérvia (34%), Itália (25%) e Índia (22%) em famílias afetadas pela doença<sup>8</sup>.

A SCA1 é uma das formas de SCA causada por uma expansão de poliglutamina na ataxina 1 (ATXN1) responsável pela degeneração do sistema nervoso cujo início se dá tipicamente na terceira ou na quarta década de vida. As células de Purkinje (PCs) do cerebelo são as principais células neuronais afetadas por citotoxicidade seguidas de morte celular. Considerando que as PCs são responsáveis por movimentos finos e coordenação muscular, sabe-se que a degeneração dessas células está associada à ataxia. Logo, portadores de SCA1 têm declínio progressivo da coordenação motora, do desempenho visuoespacial e das habilidades cognitivas e, finalmente, a morte aproximadamente 15 anos após o aparecimento inicial dos sintomas<sup>9,10,11</sup>.

O mecanismo patogênico da SCA1 ainda não foi devidamente esclarecido, mas sugere-se que esse mecanismo é complexo e contribui para ganhos de função tóxica da ataxina-1 mutante em detrimento da função da ataxina-1 normal<sup>10</sup>. Há estudos que analisam as interações entre proteínas, as quais podem contribuir para a função e estabilidade da ataxina-1. Afirma-se que essas interações proteicas estão envolvidas com a neurotoxicidade em doenças de poliglutamina, embora esse mecanismo não esteja muito bem esclarecido atualmente. Entretanto, sabe-se que essas expansões de poliglutamina podem promover agregação e expansões dentro de proteínas da doença, alterando as interações entre proteínas e, logo, alteram também a função das proteínas nas quais residem<sup>8,10</sup>.

Nesse sentido, a ATXN1 é um cofator de transcrição capaz de interagir com várias outras proteínas relacionadas à expressão gênica. A expansão de ATXN1 através de repetições CAG favorece a sua interação com o homólogo da proteína repressora da transcrição capicua em detrimento de sua interação com a proteína de ligação ao RNA

e componente do spliceossomo RBP7; essa mudança de ligação do ATNX1 é capaz de interromper a expressão gênica e os eventos de splicing em neurônios vulneráveis<sup>8,10</sup>.

Para o tratamento de SCA1, leva-se em consideração dois fatores: o momento de administração do tratamento e os alvos, com relação ao estágio da doença. Nesse sentido, observou-se que o tratamento precoce é eficaz no retardamento da progressão da doença e melhora a recuperação motora em modelos de doença analisados em camundongos.<sup>11</sup>

### **Ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2)**

A SCA2 tem ampla distribuição geográfica e é a segunda ataxia espinocerebelar mais frequente no mundo, superada somente pela SCA3<sup>12</sup>. Estima-se que ela representa cerca de 15% de todos os casos<sup>13</sup>. Foram identificadas grandes famílias com SCA2 em países como Índia, Martinica, Austrália, Tunísia, Alemanha, Itália, México, Polônia e em Cuba<sup>12</sup>. Sendo este, o país com as maiores taxas de prevalência de SCA2 em razão de um efeito fundador. A maior frequência de casos em Cuba é encontrada na província de Holguin, em que são contabilizados 40,18 casos e 182,75 portadores a cada 100.000 habitantes<sup>14</sup>.

A SCA2 é uma doença genética com herança autossômica dominante da poliglutamina (polyQ) que é ocasionada pela expansão da repetição do trinucleotídeo citosina-guanina-adenina (CAG) na região codificadora do gene ATXN2, localizada no cromossomo 12q24.1<sup>14,15</sup>. Essa condição neurodegenerativa é ocasionada por uma mutação de expansão repetida no exon 10 do gene ATXN2, que normalmente tem um tamanho que varia entre 15 e 24 repetições CAG e se manifesta como SCA2 em indivíduos com  $\geq 33$  repetições CAG. De maneira geral, a instabilidade intergeracional no locus ATXN2 em SCA2 é determinada pelo comprimento de expansão CAG, sexo e a idade do pai transmissor no momento da concepção<sup>14,16</sup>.

A ataxina-2 é uma proteína citoplasmática com 140 kDa, codificada pelo gene ATXN2 que apresenta diversas funções celulares e, provavelmente, está relacionada ao metabolismo do RNA, pois ela contém 2 domínios Lsm globulares que parecem interagir diretamente com o ácido nucléico. Ela pode ser encontrada no retículo endoplasmático rugoso (RER) e em outros compartimentos celulares como o Complexo de Golgi,

grânulos de estresse, corpos de inclusão e citoplasma<sup>14</sup>. Além disso, ela é uma proteína expressa ubiquamente em todo o corpo e é essencial no desenvolvimento embrionário inicial<sup>16</sup>.

Normalmente, a ataxina-2 carrega entre 13 e 31 glutaminas (Q) em pessoas saudáveis, mas quando as repetições ultrapassam esse limite, ocorre o desenvolvimento da doença<sup>17</sup>. Entre os mecanismos que aparentam estar envolvidos com a patogênese da doença estão: estresse oxidativo, autofagia anormal, agregação, desregulação da homeostase do cálcio, sinalização celular perturbada e prejuízo do processamento do DNA<sup>14</sup>.

Atualmente, para o diagnóstico e avaliação da progressão da doença são utilizadas avaliações motoras e cognitivas, juntamente com métodos modernos de neuroimagem, eletrofisiologia e rastreamento de biomarcadores nos fluidos corporais dos pacientes, para analisar a progressão de SCA2<sup>14</sup>. Em razão da inexistência de drogas neuroprotetoras que retardem ou paralitem a evolução da doença, a neuroreabilitação parece ser uma terapia adequada para o estágio prodrômico da SCA2<sup>15</sup>. Na realidade, os indivíduos com SCA2 dependem de terapias farmacológicas para elevar a qualidade de vida e alívio da sintomatologia da doença<sup>12,17</sup>.

### **Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 (SCA3)**

A SCA3 é um subtipo de SCA causado por uma repetição instável de trinucleotídeos CAG que codifica um aminoácido glutamina que caracteriza a doença, a ataxina-3 (ATXN3). Essa repetição de nucleotídeos possui tamanho variável em indivíduos afetados<sup>18</sup>. A principal característica clínica da SCA3 envolve ataxia progressiva causada pela disfunção cerebelar e do tronco encefálico. Logo, demais problemas clínicos são observados devido à degeneração do tronco encefálico, afetando o sistema oculomotor, vias (extra)piramidais, neurônios motores inferiores e nervos periféricos<sup>18</sup>.

Entre as SCAs de poliglutamina (polyQ) a SCA3 é a mais identificada mundialmente (20-50%) em famílias afetadas por SCA. Acredita-se que a MDJ possa ter surgido de dois eventos, sendo que o primeiro ocorreu na Ásia e o segundo, na população portuguesa; atribui-se a disseminação mundial dessa doença à emigração

portuguesa, o que também explica a segunda designação da doença (MJD)<sup>18,19</sup>. Em Portugal, a SCA3 é presente em 58-74% das famílias afetadas por SCA. Também tem alta frequência em outros países: no Brasil, faz presença em 69—92% das famílias afetadas; na China (48-49%); na Holanda (44%); na Alemanha (42%), e finalmente, no Japão (28%-63%)<sup>8</sup>.

O diagnóstico para SCA3 é realizado através de testes genéticos moleculares, os quais identificam a expansão heterozigótica de repetição de trinucleotídeos CAG anormal em ATNX3. Nesse sentido, o quadro patogênico envolve de 60-87 repetições CAG.<sup>20</sup> Atualmente, a SCA3 ainda é uma doença fatal e incurável, entretanto há vários estudos sendo realizados com o objetivo de compreender a doença e encontrar um tratamento efetivo. Ademais, não se compreende totalmente como a expansão CAG no gene ATXN3 pode levar à degeneração do sistema nervoso e, ainda, manifestar-se através de uma síndrome clínica característica<sup>19</sup>.

### **Ataxia Espinocerebelar Tipo 6 (SCA6)**

Considerando a quantidade de casos pela fração de todos os parentes com ataxia espinocerebelar autossômica dominante, as taxas de SCA6 são de 1% a 2% na Espanha e na França, 3% na China, 12% nos EUA, 13% na Alemanha e 31% no Japão. Ademais, a prevalência geral de ataxia autossômica dominante é estimada em 1:100.000, e a prevalência de SCA6 em 0,02: 100.000 a 0,31: 100.000. Na avaliação mais precisa até o momento, foi utilizado uma grande coleção de amostras não selecionadas de DNA genômico; eles estimaram a prevalência do CACNA1A patogênico expansão no Reino Unido em 5:100.000<sup>21</sup>.

Em resumo, a SCA6 é um subconjunto da ataxia espinocerebelar caracterizada por ser lentamente progressiva tendo início na faixa etária adulta. Os sintomas evidenciados no começo da doença são marcha instável, tropeço e desequilíbrio, disartria, disfagia e engasgos também são comuns, além disso, incoordenação dos membros superiores e tremor intencional podem ser encontrados na maioria dos pacientes. Dados levantados em pesquisa revelam que a hiperreflexia e as respostas plantares extensoras ocorrem em até 40%-50% dos indivíduos com SCA 6<sup>21</sup>, esses sintomas tendem a progredir vagarosamente. Além das deficiências motoras, pesquisas

que vem crescendo na área, demonstram que os pacientes com SCA6 também sofrem com déficits cognitivos leves nas capacidades executivas e visuoespaciais, além de um caráter sociocognitivo diminuído<sup>22</sup>.

Estudos recentes sugerem que a forma mais precisa de diagnóstico de SCA6 são testes genéticos moleculares, como o qPCR, array CGH e MLPA que permitem detectar uma expansão anormal de repetições de trinucleotídeos CAG em CACNA1A. Os indivíduos afetados têm de 20 a 33 repetições CAG<sup>21</sup>. O tratamento da SCA6 consiste, atualmente, em terapias de suporte, com uso na maioria das vezes do medicamento Acetazolamida. Esse medicamento pode eliminar episódios de ataxia, mas não atrasa ou retarda a progressão geral da doença, e com prescrições e orientações de atividades físicas, sessões fisioterapêuticas e terapias ocupacionais, além de orientações nutricionais, outros medicamentos podem ser escolhidos para o tratamento, a depender dos sintomas do paciente<sup>21</sup>.

## **METODOLOGIA**

Desenvolveu-se uma revisão integrativa da literatura, com abordagem metodológica que proporciona a síntese do conhecimento científico obtido de uma grande variedade de fontes, principalmente estudos observacionais e experimentais. A pergunta norteadora para a escrita desta revisão integrativa foi: Quais os conhecimentos acerca das Ataxias Espinocerebelares, nos últimos 5 anos, em relação ao diagnóstico, ao tratamento, à epidemiologia e às manifestações clínicas?

O levantamento bibliográfico para o desenvolvimento do projeto foi realizado a partir das seguintes plataformas: Periódico Capes, Pubmed e Scielo. Os descritores utilizados para o levantamento bibliográfico foram baseados nos termos disponíveis no cadastro dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MESH). Os descritores utilizados, entre outros que se mostraram relevantes durante o andamento do estudo, foram: (Spinocerebellar Ataxia) AND ((type 1 OR sca1)); (Ataxia Cerebelar OR Cerebellar Ataxia OR Ataxia Cerebelosa OR Ataxie cérébelleuse) AND ((type 2) OR (sca2)); (Spinocerebellar Ataxia) AND ((type 3) OR (SCA3)); (Ataxia Cerebelar

OR Cerebellar Ataxia OR Ataxia Cerebelosa OR Ataxie cérébelleuse) AND (tipo 6) OR (sca6).

A estratégia de busca foi planejada para recuperar os estudos que contivessem pelo menos um dos termos de cada conceito. Dessa forma, o operador OR utilizado dentro de cada conceito para ampliar o escopo da busca e o operador AND foi utilizado para conectar os conceitos e refinar os resultados da pesquisa. Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão dos trabalhos: artigos com relevante contribuição na área de estudo, escritos em português ou inglês e publicados no período de 2017 a 2023. Os artigos que não se encaixaram nos critérios citados foram excluídos.

Realizou-se análise dos dados extraídos dos artigos por meio de processo comparativo, com o intuito de produzir uma síntese descritiva capaz de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado nesta revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa buscou analisar e discutir os conhecimentos mais recentes acerca da Ataxia Espinocerebelar (SCA), com enfoque nas SCA1, SCA2, SCA3 e SCA6, no período entre 2018 e 2023. Isso envolve mecanismo da doença, progressão, manifestações clínicas, terapia e tratamento. O conhecimento sobre essa doença neurodegenerativa é importante para os profissionais de saúde que trabalham na área da neurologia, pois pode contribuir para o seu diagnóstico, tratamento e prevenção.

| Título do artigo   | Ano                | Autor           | Doença estudada | Objetivo principal   |
|--|--------------------|-----------------|-----------------|--|
| Brain atrophy measures in preclinical and manifest spinocerebellar ataxia type 2 | 2018 <sup>23</sup> | Reetz K, et al. | SCA2            | O objetivo do estudo foi investigar portadores de mutação SCA2 pré-clínica e manifesta em comparação com controles usando volumetria quantitativa. |

---

|   |            |                    |      |  |
|---|------------|--------------------|------|--|
| Differential temporal dynamics of axial and apendicular ataxia in SCA3  | 2022<br>24 | Maas RP, et al.    | SCA3 | Investigar a dinâmica temporal dos escores dos itens SARA em pacientes com SCA3 e avaliar se fatores clínicos e demográficos estão diferencialmente associados à evolução da ataxia axial e apendicular.                   |
| Sequencing analysis of the SCA6 CAG expansion excludes an influence of repeat interruptions on disease onset  | 2018<br>25 | Wiethoff S, et al. | SCA6 | Avaliar se a pureza/interrupção de repetição desempenha um papel nessa associação e possivelmente atua em sinergia com o comprimento de repetição e a variação do gene de reparo do DNA permanece indeterminado para SCA6. |
| Age-related differences of cerebellar cortex and nuclei: MRI findings in healthy controls and its application to spinocerebellar ataxia (SCA6) patients | 2023<br>26 | Jäschke D, et al.  | SCA6 | Investigar o impacto do envelhecimento nos núcleos cerebelares e no córtex cerebelar em 109 controles saudáveis (faixa etária: 16 a 78 anos) usando ressonância magnética (MRI) de 3 Tesla.                                |

---

---

|   |            |                          |                          |   |
|---|------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Disease progression of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6 before and after ataxia onset | 2023<br>27 | Jacobi H, et al.         | SCA1,SCA2,S<br>CA3, SCA6 | O objetivo foi investigar e modelar a evolução da ataxia e dos sintomas neurológicos por um longo período antes e depois do início da ataxia, identificando fatores que influenciam a progressão. Além de determinar e comparar a sensibilidade à mudança das avaliações de resultados clínicos (COAs) utilizados num período de conversão de 5 anos antes e após o início da ataxia. |
| The longitudinal progression of MRI changes in pre-ataxic carriers of SCA3/MJD                  | 2023<br>28 | Oliveira CM, et al.      | SCA3                     | Relatar dados transversais e longitudinais dos parâmetros de ressonância magnética em indivíduos pré-ataxicos da SCA3/MJD, com propósito de definir quais variáveis apresentam maior sensibilidade à mudança.   |
| Effect of speech therapy on quality of life in patients with spinocerebellar ataxia type 3      | 2022<br>29 | Giovana Diaféria, et al. | SCA3                     | Avaliar o impacto de um programa de reabilitação fonoaudiológica na qualidade de vida de pacientes com SCA3, através de um programa de reabilitação fonoaudiológica de 12 sessões com exercícios de fortalecimento oral, faríngeo e laríngeo.   |

---



---

|  |                    |                           |             |  |
|--|--------------------|---------------------------|-------------|--|
| Combined overexpression of ATXN1L and mutant ATXN1 knockdown by AAV rescue motor phenotypes and gene signatures in SCA1 mice | 2022 <sup>30</sup> | Carrell EM, et al.        | SCA1        | Validar se a hipótese de que a combinação knockdown de hATXN1 com a expressão de hATXN1L geraria uma terapia mais robusta do que a superexpressão sozinha. |
| Baseline clinical and blood biomarkers in patients with preataxic and early-stage disease spinocerebellar ataxia 1 and 3     | 2023 <sup>31</sup> | Tezenas Du Montcel et al. | SCA1 e SCA3 | Investigar marcadores clínicos, de imagem ou biológicos que estivessem presentes em um estágio inicial da doença.  |
| Pre-ataxic loss of intrinsic plasticity and motor learning in a mouse model of SCA1  | 2023 <sup>32</sup> | Osório C, et al.          | SCA1        | Investigar a sequência de eventos patológicos que levam à disfunção das PCs antes do início da ataxia em um modelo de camundongo com SCA1.                 |

---



---

|  |            |                   |                         |   |
|--|------------|-------------------|-------------------------|---|
| Progression of cerebellar atrophy in spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers: A longitudinal MRI study in preclinical and early disease stages. Frontiers in Neurology | 2020<br>33 | Nigri A, et al.   | SCA2                    | objetivo de estabelecer: (I) a taxa de progressão da doença nas fases pré-clínica e precoce da doença; (II) a janela de tempo em que podem ser observadas alterações estruturais do cérebro; e (III) as correlações entre medidas de resultados clínicos e de neuroimagem.                                      |
| Cerebellar contribution to threat probability in a SCA6 mouse model  | 2022<br>22 | Bohne P, et al.   | SCA6                    | Investigar a contribuição cerebelar em evocar o comportamento de escape defensivo apropriado usando um modelo de camundongo neurodegenerativo puramente cerebelar para ataxia espinocerebelar tipo 6, causada por uma repetição CAG expandida no exon 47 da subunidade $\alpha$ 1A do canal de cálcio tipo P/Q. |
| Motor and cognitive outcome of cerebello-spinal stimulation in neurodegenerative ataxia  | 2021<br>34 | Benussi A, et al. | SCA (1, 2, 14, 28 e 38) | Investigar se o tratamento com ETCC é capaz de melhorar os sintomas motores e cognitivos em pacientes com ataxia neurodegenerativa a curto e longo prazo.   |

---

---

|  |            |                      |             |   |
|--|------------|----------------------|-------------|---|
| Effects of repeated waist-pull perturbations on gait stability in subjects with cerebellar ataxia  | 2019<br>35 | Aprigliano F, et al. | SCA1 e SCA3 | Investigar a resposta corretiva de participantes com AC a perturbações inesperadas da marcha e a eficácia de um treinamento baseado em perturbação para melhorar sua estabilidade dinâmica durante as respostas de recuperação do equilíbrio e caminhada constante. |
| Antisense oligonucleotide-mediated ataxin-1 reduction prolongs survival in SCA1 mice and reveals disease-associated transcriptome profiles | 2018<br>36 | Friedrich J, et al.  | SCA1        | Investigar a capacidade terapêutica de um oligonucleotídeo antisense (ASO) direcionado a ATXN1 de camundongo ATXN1 <sup>154Q/2Q</sup> de camundongos Knockin que manifestam déficits motores e letalidade prematura.  |

---

---

|  |            |                          |              |  |
|--|------------|--------------------------|--------------|--|
| Clinically meaningful magnetic resonance endpoints sensitive to preataxic spinocerebellar ataxia types 1 and 3 | 2022<br>37 | Chandrasekaran J, et al. | SCA 1 e SCA3 | Identificar as métricas de RM que são mais sensíveis a alterações precoces no cérebro em SCA1 e SCA3, utilizando um protocolo avançado de imagem multimodal de RM (MRI) na configuração de teste multisítio. |
|--|------------|--------------------------|--------------|--|

---

### **Terapia e tratamento**

Ressalta-se que, atualmente, não há tratamento eficaz para a maioria das ataxias neurodegenerativas, com exceção de terapias sintomáticas, físicas, ocupacionais, imunomediadas e suplementação específica<sup>34</sup>. Diversos outros estudos exploram a terapia genética em camundongos transgênicos, visando suprimir a ATXN1 mutante e superexpressar o seu homólogo transgênico (ATXN1L), com o objetivo de normalizar a expressão gênica da doença<sup>30,36</sup>.

A estimulação por corrente contínua transcraniana (tDCS) também tem sido uma alternativa explorada por outros estudos, pois esse tipo de tratamento não invasivo promove a neuroplasticidade, além de ter proporcionado melhoras nos sintomas motores em pacientes com ataxias cerebelares neurodegenerativas<sup>34</sup>. As abordagens terapêuticas ocupacionais, que visam a melhoria da qualidade de vida do paciente, também estão em destaque, e esta revisão apresentou um estudo clínico de reabilitação de terapia da fala, a qual proporcionou melhoras na deglutição e disartria dos pacientes<sup>29</sup>. Outro estudo clínico abordou uma terapia não invasiva baseada nos efeitos de perturbações de tração da cintura, explorando a estabilidade da marcha em indivíduos com ataxia cerebelar. Um dos resultados do estudo foi a adaptação de padrões de marcha em direção a um desempenho mais seguro, durante a locomoção sem perturbação, somente nos indivíduos que foram submetidos à terapia<sup>35</sup>.

O primeiro tipo de terapia mencionada, que aborda o mecanismo genético da doença em camundongos, é estudado por dois artigos. O primeiro deles desenvolveu

uma estratégia terapêutica que combina os dois mecanismos da SCA1: a interferência viral da expressão de RNA ATXN1, revertendo os fenótipos da doença, juntamente com a superexpressão do homólogo ATXN1L, isto é, ATXN1L<sup>30</sup>. Os resultados desse estudo apontaram que a combinação terapêutica permitiu a prevenção e reversão dos fenótipos de SCA, bem como melhorias motoras adicionais<sup>30</sup>. O segundo artigo investigou a capacidade terapêutica de um oligonucleotídeo antisense (ASO) direcionado a camundongos ATXN1 geneticamente modificados, que manifestam déficits motores e letalidade prematura<sup>36</sup>. Após injeções de ASO353, observou-se melhoria do desempenho motor na trave de equilíbrio, bem como prolongamento significativo da sobrevivência dos camundongos<sup>36</sup>. Nesse sentido, a sobrevivência média foi prolongada em quase 7 semanas em comparação aos camundongos que não receberam injeção, com significância estatística ( $P=0,0001$  pelo teste de log-rank de Mantel-Cox e  $P = 0,0005$  pelo teste de Gehan-Breslow-Wilcoxon)<sup>36</sup>.

O segundo tipo de terapia mencionada, abordando a tDCS, foi explorada por um único artigo contido na tabela de resultados<sup>34</sup>. Esse estudo realizou um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo, seguido de uma fase aberta incluindo pacientes com SCA1 ( $n=5$ ) e SCA2 ( $n=12$ )<sup>34</sup>. Os resultados apontaram melhoria significativa nos sintomas motores e cognitivos após tDCS cerebelo-espinal, independentemente do subtipo da doença em estudo<sup>34</sup>. Observou-se melhora significativa nas pontuações SARA e ICARS nos pacientes que receberam tDCS real, em comparação aos pacientes que receberam tDCS simulada<sup>34</sup>. A diferença média nas pontuações SARA foi de 3,1 pontos e nas pontuações ICARS foi de 8,7 pontos<sup>34</sup>. O efeito principal estatisticamente significativo do tratamento em relação à postura e à marcha ( $P<0,001$ ,  $\eta$  parcial 0,30) indica que a tDCS real foi mais eficaz do que a tDCS simulada para melhorar os sintomas motores relacionados à postura e à marcha<sup>34</sup>.

Os pacientes do estudo referiram melhora na qualidade de vida, vide restauração de medidas neurofisiológicas de excitabilidade do córtex motor e conectividade cerebelar-cerebral, apoiando a recuperação nos domínios motor e cognitivo<sup>34</sup>. É relevante salientar que o tratamento evidenciou que, quanto mais precoce for a intervenção aplicada, melhores serão os resultados terapêuticos<sup>34</sup>. A melhoria nas medidas clínicas e neurofisiológicas perdurou, em média, entre 3 e 6 meses, sugerindo a viabilidade de repetir o tratamento com Estimulação Transcraniana por Corrente

Contínua (ETCC) a cada 3 meses, visando a manutenção do benefício clínico<sup>34</sup>. Além de caracterizar-se como uma terapia não invasiva, a ETCC é indolor e de fácil execução, apresentando efeitos duradouros<sup>34</sup>.

O terceiro tipo de terapia, que engloba abordagens terapêuticas ocupacionais, foi conduzido por meio de um estudo que direcionou sua atenção a pacientes com Ataxia Espinocerebelar do Tipo 3 (SCA3), totalizando 48 participantes distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o grupo de intervenção e o grupo controle<sup>29</sup>. O grupo de intervenção recebeu terapia fonoaudiológica semanalmente, realizando um total de 12 sessões que incluíram exercícios de fortalecimento oral, faríngeo e laríngeo, denominada Ataxia Terapia Miofuncional Orofacial e Vocal (A-MOVT)<sup>29</sup>.

Os resultados evidenciaram um efeito principal significativo do LwD sobre a qualidade de vida ao comparar ambos os grupos ( $F(1,46) = 44.675$ ,  $p = 0,001$ )<sup>29</sup>. O grupo de intervenção demonstrou uma redução significativa na pontuação do LwD, passando de 179 para 129 pontos após a intervenção, enquanto o grupo controle apresentou um aumento na pontuação do LwD, indo de 179 para 196 pontos, considerando  $p < 0,001$ <sup>29</sup>. O LwD continuou a mostrar diferenças significativas entre o grupo de intervenção e o grupo controle, apresentando escores totais e individuais mais elevados em todas as subescalas ( $p < 0,050$  para todas as comparações)<sup>29</sup>.

Vale lembrar que a pontuação mínima de LwD indica um impacto reduzido da disartria na qualidade de vida, ao passo que a pontuação máxima (300 pontos) sugere um impacto elevado<sup>29</sup>. A pontuação EAT-10 também foi empregada na análise de dados, revelando um efeito principal com redução dos sintomas de deglutição (de 5 para 2) ( $F(1,46) = 6,019$ ,  $p = 0,018$ )<sup>29</sup>. O teste post hoc, com correção de Bonferroni, destacou uma melhora significativa no mesmo escore em comparação ao grupo de intervenção ao final de 3 meses ( $p = 0,024$ )<sup>29</sup>. É importante a implementação de intervenções fonoaudiológicas, dada a dificuldade de deglutição que impacta na qualidade de vida de pacientes com Ataxia Espinocerebelar do Tipo 3 (SCA3), podendo também influenciar adversamente a função alimentar e aspectos sociais<sup>29</sup>.

O último tipo de terapia investiga a resposta corretiva de indivíduos com ataxia cerebelar a perturbações inesperadas durante a marcha, avaliando a eficácia de um treinamento baseado em perturbações para aprimorar a estabilidade dinâmica durante as respostas de recuperação do equilíbrio e a caminhada constante<sup>35</sup>. O estudo envolveu

dez indivíduos com Ataxia Cerebelar (incluindo SCA1 e SCA3) e oito adultos saudáveis da mesma faixa etária, todos submetidos a uma única sessão de treinamento perturbatório<sup>35</sup>. Essas perturbações inesperadas de tração foram aplicadas na cintura no momento em que os participantes caminhavam em uma esteira<sup>35</sup>.

Os resultados indicam que os indivíduos com Ataxia Cerebelar mantiveram uma base de apoio mais ampla durante as respostas corretivas e durante a marcha constante antes e depois do treinamento<sup>35</sup>. Devido ao treinamento, os pacientes apresentaram melhora na margem de estabilidade antero-posterior apenas durante a caminhada constante, sugerindo que os pacientes com Ataxia Cerebelar se comportaram de maneira distinta dos indivíduos saudáveis (o componente AP do Momento de Estabilidade obteve efeito principal significativo da sessão;  $p < 0,0001$ )<sup>35</sup>. Isso revelou que os indivíduos com Ataxia Cerebelar ainda eram capazes de utilizar sua capacidade de aprendizagem para modificar a marcha em direção a um comportamento mais seguro<sup>35</sup>. No entanto, não conseguiram aproveitar plenamente sua capacidade de aprendizagem residual quando foram submetidos a perturbações<sup>35</sup>.

É reconhecido que o dano cerebelar pode impactar estruturas neurais associadas à locomoção, resultando em distúrbios de equilíbrio, anormalidades na execução de movimentos e ataxia da marcha<sup>35</sup>. Nesse contexto, a marcha desses indivíduos é caracterizada pelo aumento da largura e variabilidade do passo, oscilações anormais do tronco, padrões de caminhada descoordenados, trajetórias irregulares dos pés e redução da estabilidade<sup>35</sup>. Todos esses aspectos estão diretamente correlacionados com quedas<sup>35</sup>. Nesse contexto, um programa de treinamento baseado em perturbações do equilíbrio pode influenciar as habilidades neuromusculares essenciais para prevenir quedas<sup>35</sup>. Isso ocorre por meio de adaptações motoras que aprimoram a resposta geral diante de novas perturbações, resultando em uma melhor recuperação após a perda inesperada de equilíbrio<sup>35</sup>. Portanto, o treinamento proposto pelo estudo pode ser considerado uma abordagem promissora para aprimorar o controle do equilíbrio, principalmente durante a caminhada constante, em indivíduos com Ataxia Cerebelar<sup>35</sup>. Isso se justifica pelo fato de que a integridade do cerebelo não parece ser crítica na gestão de mudanças ambientais súbitas e inesperadas, como perturbações durante a caminhada<sup>35</sup>.

### **Progressão**

É crucial ressaltar que o principal sinal clínico das SCAs é a ataxia progressiva<sup>27</sup>. Nesse contexto, diversos estudos foram conduzidos para investigar a evolução da ataxia após o início dos sintomas clínicos<sup>27</sup>. Um desses trabalhos consistiu em um estudo de coorte longitudinal que analisou dados de 677 participantes, sendo 525 provenientes do estudo EUROSCA e 152 do estudo RISCA<sup>27</sup>. As escalas SARA, SARAaxial, SCAFI e INAS foram empregadas no estudo, revelando uma trajetória sigmoideal caracterizada por uma deterioração ocorrendo 10 a 15 anos antes do início dos sintomas de ataxia<sup>27</sup>. Os resultados indicaram que essa deterioração foi sucedida por uma fase quase linear próxima ao início da ataxia, seguida por uma desaceleração posterior a partir de aproximadamente 10 anos após o início dos sintomas de ataxia<sup>27</sup>. Conforme o estudo, as SCA1, SCA2 e SCA3 atingiram o patamar aproximadamente 20 anos após o início da ataxia, em contraste com a evolução da SCA6<sup>27</sup>.

Portanto, ao analisar o INAS para a SCA6, observou-se que essa doença apresentou uma deterioração mais lenta em comparação com SCA1, SCA2 e SCA3, seguindo uma trajetória quase linear<sup>27</sup>. O estudo constatou que a progressão da avaliação dos resultados clínicos foi linear nas SCA1, SCA2, SCA3 e SCA6 durante um intervalo de tempo de 5 anos antes e depois do início dos sintomas de ataxia<sup>27</sup>. Os autores observaram que a escala SARA apresentou a maior razão de sensibilidade à mudança (SCS) para SCA1, SCA2 e SCA3, com médias de 1,21 (IC 95%: 1,20, 1,21) em SCA1, 0,94 (IC 95%: 0,93, 0,94) em SCA2 e 1,23 (IC 95%: 1,22, 1,23) em SCA3<sup>27</sup>.

Esses resultados estão em concordância com as conclusões de um estudo de coorte prospectivo que investigou a dinâmica temporal dos itens do escore SARA em indivíduos portadores de SCA3<sup>24</sup>. Os autores constataram que os itens SARA axiais e apendiculares exibiram padrões distintos de progressão, e uma menor variabilidade foi observada inicialmente nos testes de perseguição digital e dedo-nariz<sup>24</sup>. Esses testes evoluíram com um declínio mais moderado durante o acompanhamento de 1 ano<sup>24</sup>. Apesar da existência de variabilidade interindividual, o estudo constatou um declínio anual médio aproximadamente três vezes maior no escore SARA em portadores com a

doença por um período superior a 10 anos ( $2,24 \pm 2,41$ ) em comparação com aqueles no intervalo dos primeiros 10 anos após o início ( $0,78 \pm 3,13$ ,  $P = 0,002$ )<sup>24</sup>.

Estes resultados, que indicam um declínio anual médio superior nos pacientes com SCA3 a mais de 10 anos após o início (em comparação com os 10 primeiros anos), entram em conflito com os achados do estudo anterior que sugerem uma subsequente desaceleração da deterioração a partir de aproximadamente 10 anos após o início da ataxia<sup>27,24</sup>. Os resultados indicaram que, embora não tenham sido encontradas diferenças significativas entre pacientes do sexo masculino e feminino em relação à idade ( $P = 0,30$ ), duração da doença ( $P = 0,27$ ) e pontuação SARA ( $P = 0,63$ ) no início do estudo, é possível afirmar que existem influências do sexo na progressão do escore SARA e também no padrão específico de declínio<sup>24</sup>. A taxa média de deterioração exibida pelos homens ( $2,02 \pm 2,78$ ) foi duas vezes maior do que a exibida pelas mulheres ( $0,96 \pm 2,85$ )<sup>7</sup>. Adicionalmente, a taxa média de deterioração do subescore apendicular foi mais de cinco vezes maior nos homens do que nas mulheres<sup>24</sup>.

Neste estudo, também foram avaliados a marcha e a postura (com um aumento médio anual  $\pm$  DP de  $0,51 \pm 1,60$  pontos); a marcha, postura, sentar e falar (com um aumento médio anual  $\pm$  DP de  $0,97 \pm 1,98$  pontos); e a marcha, postura, sentar, falar, movimentos alternados rápidos das mãos e deslizamento calcanhar-canela (com aumento médio anual  $\pm$  DP de  $1,41 \pm 2,42$  pontos)<sup>24</sup>.

Um estudo prospectivo adicional também investigou a progressão das alterações em portadores de SCA3, com a distinção de direcionar a pesquisa para as modificações pré-atáxicas identificadas na ressonância magnética<sup>28</sup>. Os resultados, obtidos por meio da imagem por tensor de difusão (DTI), revelaram que a anisotropia fracionária estava reduzida no pedúnculo cerebelar inferior (PIC) direito e no lemnisco medial direito<sup>28</sup>. Por outro lado, a difusividade média estava aumentada nos pedúnculos cerebelares médios (MCP) bilaterais, no PIC direito e no lemnisco medial direito<sup>28</sup>. Além disso, a difusividade radial estava aumentada no lemnisco medial bilateral e no PIC direito<sup>28</sup>.

Os autores também observaram que a área da medula espinhal cervical no nível C1 estava significativamente menor em portadores pré-atáxicos ( $p$  ajustado =  $0,044$ )<sup>28</sup>. O estudo estabeleceu que apenas a difusividade radial do lemnisco medial esquerdo correlacionou-se com o NESSCA ( $p = 0,006$ )<sup>28</sup>. Dessa forma, os pesquisadores constataram a diminuição da microestrutura dos pedúnculos cerebelares e lemniscos

mediais, assim como a redução da medula espinhal cervical ao nível de C1 em portadores pré-atáxicos. Eles defenderam que a imagem por tensor de difusão dos pedúnculos cerebelares é um dos melhores candidatos a biomarcadores para o estágio pré-atáxico da SCA3<sup>28</sup>.

### **Mecanismo da doença**

Sabendo que o sintoma característico das SCAs é a ataxia, resultante de disfunções cerebelares, é importante destacar que as células de Purkinje são as principais estruturas afetadas por essas doenças neurodegenerativas<sup>32</sup>. Por essa razão, essas células têm sido objeto de numerosas pesquisas, visando esclarecer a origem da disfunção associada a essas condições<sup>32</sup>.

Um estudo de coorte empregou um modelo de camundongo ATXN1[82Q] SCA1 para investigar a sequência de eventos patológicos que conduzem à disfunção das células de Purkinje<sup>32</sup>. Esse modelo de camundongos revelou altos níveis de ATXN1[82Q] semanas antes do início da ataxia<sup>32</sup>. Os resultados constataram que a expressão dessa proteína tóxica ocasionou uma redução da excitabilidade intrínseca das células de Purkinje, seguida por atrofia na arborização dos dendritos dessas células, sinalização glutamatérgica aberrante, interrupção da inervação das células de Purkinje pelas fibras trepadeiras e perda da plasticidade intrínseca das células de Purkinje<sup>32</sup>.

Os autores notaram que após a disfunção das células de Purkinje ocorre o início da degeneração das fibras ascendentes em camundongos ATXN1 [82Q] <sup>32</sup>. Essa degeneração das fibras ascendentes resultou, segundo os pesquisadores, de um receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1 defeituoso (mGluR1) para a cascata de proteína quinase C gama (PKCγ) nas células de Purkinje<sup>32</sup>. Eles também descobriram que a plasticidade intrínseca (forma de aprendizagem neural) reduzida das células de Purkinje precede o fenótipo atáxico<sup>32</sup>.

Os resultados deste estudo apresentam correlações com outra pesquisa científica elaborada para investigar a contribuição do cerebelo nas funções cognitivas na SCA6<sup>22</sup>. Assim como no estudo anterior, foram empregadas linhagens de camundongos transgênicos<sup>22</sup>. Conforme os resultados obtidos, os camundongos CT-longQ27, em estágios avançados da progressão da doença, manifestam uma melhoria no comportamento ansioso<sup>22</sup>. Os pesquisadores submeteram os camundongos a vários

testes para investigar os efeitos ansiolíticos<sup>22</sup>. Após a realização do teste de campo aberto, observou-se que os camundongos passaram mais tempo nas regiões central e intermediária, e menos tempo na área de fronteira, quando comparados aos controles CT-short PC<sup>22</sup>. Isso indica que os CT-longQ27 PC não manifestam ansiedade, mas, ao contrário, são ansiolíticos<sup>22</sup>.

Os camundongos CT-longQ27<sup>PC</sup> também passaram mais tempo nos braços abertos ( $P = 0,01$ ) e menos tempo nos braços fechados ( $P < 0,001$ ) do labirinto em cruz elevado<sup>22</sup>. O teste de preferência claro/escuro revelou que os camundongos passaram mais tempo nos braços da zona clara ( $P = 0,02$ ) e menos tempo na zona escura ( $P = 0,03$ ) em comparação com os camundongos CT-short PC<sup>22</sup>.

Com o intuito de avaliar se os camundongos CT-longQ27 PC apresentavam comprometimento em sua capacidade de perceber o perigo, os pesquisadores estabeleceram condições com níveis crescentes de ameaça<sup>22</sup>. Os resultados indicaram que os camundongos CT-longQ27 PC apresentaram uma menor resposta aos níveis mais baixos de perigo (iluminação brilhante de 1000 lux), uma resposta semelhante aos níveis moderados de perigo (iluminação brilhante de 1700 lux e sons de miados), e uma resposta exagerada aos níveis mais elevados de perigo (repelente de ultrassom) em comparação com seus controles, no teste de preferência claro/escuro<sup>22</sup>.

### **Genética e Diagnóstico**

No que se refere à genética das ataxias em foco de estudo, por meio das análises realizadas nesta pesquisa de revisão integrativa, observou-se que as Ataxias Espinocerebelares de poliglutamina são causadas pela codificação de repetições expandidas (CAG)<sub>n</sub> nos genes correspondentes<sup>25</sup>. Além disso, inferiu-se que repetições mais extensas estão geralmente associadas a idades de início mais precoces (AAO) e/ou a uma evolução mais complexa da patologia<sup>25</sup>. Essa conclusão foi corroborada por um estudo conduzido no Reino Unido, que analisou 173 amostras de DNA de um estudo de coorte de pacientes com SCA6<sup>25</sup>. Nesse estudo, foi observada uma relação inversa entre a idade de início da SCA6 e o tamanho da repetição CACNA1A (CAG)<sub>n</sub> nos alelos expandidos<sup>25</sup>.

A mesma observação foi sugerida em outro estudo realizado em Cuba, que envolveu 60 indivíduos<sup>23</sup>. Este grupo era composto por 16 portadores de mutação SCA2

não-tóxica (idades entre 27 e 64 anos) e 26 indivíduos com SCA2 manifesta (idades entre 18 e 59 anos), sendo comparados a um grupo controle composto por 18 indivíduos saudáveis<sup>23</sup>. O estudo identificou uma correlação significativa entre o número de repetições triplas de citosina-adenina-guanina (CAG) na região codificadora do gene ATXN2 e a idade<sup>23</sup>. Isso sugere que um maior número de repetições está associado ao desenvolvimento mais precoce da doença e, à medida que a idade avança, há um comprometimento mais severo do indivíduo<sup>23</sup>.

Além disso, reforçando ainda mais o que foi apontado nos demais estudos citados, uma pesquisa realizada nos principais centros de referência de ataxia nos Estados Unidos, com 200 participantes, revelou que indivíduos com repetições CAG mais longas apresentam início mais precoce da ataxia<sup>31</sup>. A durabilidade da repetição explica entre 44% a 75% da variabilidade na idade de início<sup>31</sup>. Dessa forma, compreende-se que as expansões instáveis de repetições CAG, traduzidas em ATXN1, 2 e 3, respectivamente, ocasionalmente ocorrem entre os 30 e 40 anos de idade para essas SCAs<sup>31</sup>. Dessa forma, os achados do presente estudo são validados, evidenciando a relação entre a extensão das repetições CAG nas ataxias de poliglutamina e a manifestação da doença<sup>31</sup>.

Ademais, no que se refere ao diagnóstico das Ataxias Espinocerebelares 1, 2, 3 e 6, é válido lembrar que o diagnóstico das SCAs de poliglutamina é complexo, e diversos instrumentos são necessários para confirmar a hipótese diagnóstica<sup>37</sup>. Isso inclui o rastreamento molecular por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), avaliação clínica mediante a análise dos sinais e sintomas, exames imuno-histoquímicos, além da avaliação SARA, uma ferramenta composta por uma escala que mensura o grau de comprometimento da SCA no indivíduo<sup>37</sup>.

Além disso, é importante ressaltar que as ataxias espinocerebelares representam um grupo de doenças neurodegenerativas hereditárias raras que causam danos no cerebelo e em suas vias<sup>26</sup>. Os estudos analisados sugerem a Ressonância Magnética (RM) como uma das principais ferramentas de diagnóstico, pois possibilita a identificação da atrofia nas estruturas afetadas em cada tipo de SCA<sup>26</sup>. Nesse contexto, um estudo conduzido no Hospital Universitário de Essen e no Hospital Universitário de Jena, envolvendo 151 participantes, sendo 126 saudáveis no grupo controle e 25 com SCA6, destacou a importância da Ressonância Magnética (RM) no rastreamento das SCAs<sup>26</sup>. A RM permitiu a investigação do cerebelo e suas subestruturas de maneira não

invasiva em controles de envelhecimento saudável e em pacientes com SCA6<sup>26</sup>. Os achados da RM indicaram um grave declínio no tecido cerebelar de aproximadamente 25% em pacientes com SCA6, além de reduções de volume nos lóbulos cerebelares, vermis e uma significativa diminuição do volume de substância branca em pacientes com SCA6, quando comparados aos controles<sup>26</sup>.

Além disso, os resultados de uma ressonância magnética em uma amostra composta por 44 adultos pertencentes a famílias com diagnóstico de SCA2 indicaram uma redução significativa da espessura cortical cerebelar (-13%) e uma diminuição do volume cerebelar total (-22%) em pacientes com SCA2 em comparação com o grupo controle (CTR) ( $p < 0,0001$  para ambos)<sup>33</sup>. Todos os lóbulos cerebelares, exceto o lóbulo IX, apresentaram perdas relevantes de volume em comparação com o CTR<sup>33</sup>.

Finalmente, os resultados de uma pesquisa realizada com a finalidade de identificar métricas de ressonância magnética (RM) mais sensíveis a alterações precoces no cérebro na ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA1) e tipo 3 (SCA3), por meio de um protocolo avançado de imagem de RM multimodal (MRI) em um contexto multilocal, com uma amostra de 107 participantes portadores de SCA tipo 1 e 3, revelaram que a atrofia e as lesões microestruturais no tronco cerebral e pedúnculos cerebelares, juntamente com anormalidades neuroquímicas na ponte, foram elevadas em ambos os grupos pré-atáxicos<sup>37</sup>. Nesses pacientes, não houve diferença clínica em comparação com os controles. As métricas de RM foram fortemente associadas aos sintomas de ataxia, às atividades da vida diária e à duração estimada da ataxia<sup>37</sup>. Uma medida neuroquímica foi a métrica mais sensível às alterações pré-atáxicas na SCA1 (área ROC sob a curva [AUC] = 0,95), enquanto uma métrica microestrutural foi a mais sensível às alterações pré-atáxicas na SCA3 (AUC = 0,92)<sup>37</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os estudos sobre ataxias espinocerebelares (SCAs), doenças neurodegenerativas frequentes e de alta prevalência, são essenciais para entender suas características e impactos na vida dos portadores. Conhecer a etiologia, sintomas, fatores associados, diagnósticos e tratamentos contribui para melhorar as abordagens terapêuticas e



atender as necessidades dos pacientes e suas famílias. Esta revisão integrativa mostrou que as SCAs representam um desafio terapêutico, mas intervenções precoces e contínuas, incluindo terapias ocupacionais, programas de treinamento motor e estimulação cognitiva, são promissoras. Tais intervenções melhoram a estabilidade da marcha, postura e qualidade de vida dos pacientes.

A pesquisa sobre a progressão e eventos patológicos das SCAs ajudou a entender os mecanismos da doença, correlações genéticas e possíveis marcadores diagnósticos. O score SARA mostrou-se eficaz na análise da gravidade das ataxias, enquanto estudos clínicos apontaram redução no tronco cerebral e volumes cerebelares em pacientes. Modelos animais transgênicos aprofundaram a compreensão dos eventos patológicos, como a superexpressão da proteína mutante ATXN1 e a disfunção das células de Purkinje. Esses modelos também destacaram a potencialidade da terapia genética para aumentar a sobrevivência dos animais.

Para o diagnóstico das SCAs 1, 2, 3 e 6, é necessária uma abordagem complexa que inclui PCR e análise clínica, com a ressonância magnética (RM) se destacando na identificação de atrofia e outras alterações estruturais e neuroquímicas. A RM tem se mostrado crucial para o diagnóstico precoce e manejo das SCAs, evidenciando a necessidade contínua de pesquisas para desenvolver métodos de diagnóstico mais precisos. Esta revisão espera contribuir com o conhecimento atual sobre as SCAs, servindo de base para futuras pesquisas e desenvolvimento de estratégias terapêuticas, visando melhorar a qualidade de vida dos portadores de ataxia espinocerebelar.

## REFERÊNCIAS

1. Bear MF. Neurociências. 4a.ed. Local:Porto Alegre. Local de Publicação: Artmed; 2017.
2. Bhandari J, Thada PK, Samanta D. Spinocerebellar Ataxia. [Atualizado em 10 ago. 2022; citado em 2022 dez. 27]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2022 jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557816/>
3. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol.* 2019 fev [citado em 2022 dez. 27];266(2):533-44. doi: 10.1007/s00415-018-9076-4



- 4.Coarelli G, Brice A, Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Res*. 2018 nov 12 [citado em 2022 dez. 27];7:F1000 Faculty Rev-1781. doi: 10.12688/f1000research.15788.1
- 5.Müller U. Spinocerebellar ataxias (SCAs) caused by common mutations. *Neurogenetics* [Internet]. 16 ago 2021 [citado em 2023 jan. 13];22(4):235-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10048-021-00662-5>
- 6.Moulaire P, Poulet P. E, Petit E, Klockgether T, Durr A, Ashisawa T. Temporal dynamics of the scale for the assessment and rating of ataxia in spinocerebellar ataxias. *Movement Disorders* [Internet]. 23 out 2022 [citado em 2023 jan. 13]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.29255>
- 7.Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. 21 ago 2018 [citado em 2023 jan. 13];14(10):590-605. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0051-6>
- 8.Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 abr 11 [citado em 2023 jan. 13];5(1):24. doi: 10.1038/s41572-019-0074-3
- 9.Elsaey MA, Namikawa K, Köster RW. Genetic Modeling of the Neurodegenerative Disease Spinocerebellar Ataxia Type 1 in Zebrafish. *Int J Mol Sci*. 2021 jul 8 [citado em 2023 jan 13];22(14):7351. doi: 10.3390/ijms22147351
- 10.Chen JM, Chen SK, Jin PP, Sun SC. Identification of the ataxin-1 interaction network and its impact on spinocerebellar ataxia type 1. *Hum Genomics*. 2022 jul 29 [citado em 2023 jan. 13];16(1):29. doi: 10.1186/s40246-022-00404-0
- 11.Srinivasan SR, Shakkottai VG. Moving Towards Therapy in SCA1: Insights from Molecular Mechanisms, Identification of Novel Targets, and Planning for Human Trials. *Neurotherapeutics*. 2019 out [citado em 2023 jan. 10];16(4):999-08. doi: 10.1007/s13311-019-00763-y
- 12.Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, González-Garcés Y, Vázquez-Mojena Y, Pérez-Rodríguez R, Ziemann U. Neurophysiological features in spinocerebellar ataxia type 2: prospects for novel biomarkers. *Clin Neurophysiol*. 2022 mar [citado em 2023 jan. 13];135:1-12. doi: 10.1016/j.clinph.2021.12.005
- 13.Pelosi L, Iodice R, Antenora A, Kilfoyle D, Mulroy E, Rodrigues M, et al. Spinocerebellar ataxia type 2-neuronopathy or neuropathy? *Muscle Nerve*. 2019 set [citado em 2023 jan. 13];60(3):271-78. doi: 10.1002/mus.26613
- 14.Egorova PA, Bezprozvanny IB. Molecular mechanisms and therapeutics for spinocerebellar ataxia type 2. *Neurotherapeutics*. 2019 ago 21 [citado em 2023 jan. 13];16(4):1050-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00777-6>



15.Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Díaz JC, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, Aguilera Cruz AB, Reynaldo-Cejas L, et al. Neurorehabilitation improves the motor features in prodromal SCA2: a randomized, controlled trial. *Mov Disord.* 2019 jul [citado em 2023 jan. 13];34(7):1060-68. doi: 10.1002/mds.27676.

16.Afonso IT, Lima P, Conceição A, Matos CA, Nóbrega C. Mutant ataxin-2 expression in aged animals aggravates neuropathological features associated with spinocerebellar ataxia type 2. *Int. J. Mol. Ciência.* 2022 [citado em 2023 jan. 13];23(19):11896. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911896>

17.Marcelo A, Afonso IT, Afonso-Reis R, Brito DV, Costa RG, Rosa A, et al. Autophagy in Spinocerebellar ataxia type 2, a dysregulated pathway, and a target for therapy. *Cell Death Dis.* 2021 nov 29 [citado em 2023 jan. 13];12(1117). doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04404-1>

18.Paulson H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Handb Clin Neurol.* 2012 [citado em 2023 jan. 13];103:437-49. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00027-9

19.McLoughlin HS, Moore LR, Paulson HL. Pathogenesis of SCA3 and implications for other polyglutamine diseases. *Neurobiol Dis.* 2020 fev [citado em 2023 Jan. 13];134:104635. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104635

20.Paulson H, Shakkottai V. Ataxia espinocerebelar tipo 3. 1998 out 10 [atualizado em 2020 jun 4; citado em: 13 jan. 2023]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>

21.Casey HL, Gomez CM. Ataxia espinocerebelar tipo 6. 23 out 1998 [Atualizado em 21 nov 2019; citado em: 21 dez. 2022]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1140/>

22.Bohne P, Rybarski M, Mourabit DB, Krause F, Mark MD. Cerebellar contribution to threat probability in a SCA6 mouse model. *Hum Mol Genet.* 2022 Nov 10 [citado em 2022 dez. 21];31(22):3807-28. doi: 10.1093/hmg/ddac135

23.Reetz K, Rodríguez-Labrada R, Dogan I, Mirzazade S, Romanzetti S, Schulz JB, et al. Brain atrophy measures in preclinical and manifest spinocerebellar ataxia type 2. *Ann Clin Transl Neurol.* fevereiro de 2018;5(2):128–37.

24.Maas RP, Teerenstra S, Lima M, Pires P, Pereira de Almeida L, van Gaalen J, Timmann D, Infante J, Onyike C, Bushara K, Jacobi H, Reetz K, Santana MM, Afonso Ribeiro J, Hübener-Schmid J, de Vries JJ, Synofzik M, Schöls L, Garcia-Moreno H, Giunti P, Faber J, Klockgether T, van de Warrenburg BP. Differential temporal dynamics of axial and appendicular ataxia in SCA3. *Mov*



Disord [Internet]. 8 jul 2022 [citado 15 jan 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.29135>

25. Wiethoff S, O'Connor E, Haridy NA, Nethisinghe S, Wood N, Giunti P, et al. Sequencing analysis of the SCA6 CAG expansion excludes an influence of repeat interruptions on disease onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. novembro de 2018;89(11):1226–7.

26. Jäschke D, Steiner KM, Chang DI, Claaßen J, Uslar E, Thieme A, et al. Age-related differences of cerebellar cortex and nuclei: MRI findings in healthy controls and its application to spinocerebellar ataxia (SCA6) patients. *NeuroImage*. abril de 2023;270:119950.

27. Jacobi H, Schaprian T, Schmitz-Hübsch T, Schmid M, Klockgether T. Disease progression of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6 before and after ataxia onset. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 17 ago 2023 [citado 24 out 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/acn3.51875>

28. Oliveira CM, Leotti VB, Polita S, Anes M, Cappelli AH, Rocha AG, Ecco G, Bolzan G, Kersting N, Duarte JA, Saraiva-Pereira ML, Junior MC, Rezende TJ, Jardim LB. The longitudinal progression of MRI changes in pre-ataxic carriers of SCA3/MJD. *J Neurol* [Internet]. 16 maio 2023 [citado 15 jan 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11763-6>

29. Giovana Diaféria, Bommarito S, Henrique P, Sung Woo Park, Padovani M, Louise F, et al. Effect of speech therapy on quality of life in patients with spinocerebellar ataxia type 3. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*. 2022 Oct 1;80(10):1017–25.

30. Carrell EM, Keiser MS, Robbins AB, Davidson BL. Combined overexpression of ATXN1L and mutant ATXN1 knockdown by AAV rescue motor phenotypes and gene signatures in SCA1 mice. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* [Internet]. 2022 Jun 9 [cited 2023 Jul 24];25:333–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35573049/>

31. Tezenas Du Montcel S, Petit E, Olubajo T, Faber J, Lallemand-Dudek P, Bushara K, et al. Baseline Clinical and Blood Biomarkers in Patients With Preataxic and Early-Stage Disease Spinocerebellar Ataxia 1 and 3. *Neurology*. 25 de abril de 2023;100(17):e1836–48.

32. Osório C, White JJ, Lu H, Beekhof GC, Flocchi FR, Andriessen CA, Dijkhuizen S, Post L, Schonewille M. Pre-ataxic loss of intrinsic plasticity and motor learning in a mouse model of SCA1. *Brain* [Internet]. 10 nov 2022 [citado 15 jan 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awac422>

33. Nigri A, Sarro L, Mongelli A, Pinardi C, Porcu L, Castaldo A, et al. Progression of Cerebellar Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Gene Carriers: A Longitudinal MRI Study in Preclinical and Early Disease Stages. *Front Neurol*. 15 de dezembro de 2020;11:616419.

34. Benussi A, Cantoni V, Manes M, Libri I, Dell'Era V, Datta A, et al. Motor and cognitive outcomes of cerebello-spinal stimulation in neurodegenerative ataxia. *Brain*. 2021 May



5;144(8):2310–21.

35. Aprigliano F, Martelli D, Kang J, Kuo SH, Kang UJ, Monaco V, et al. Effects of repeated waist-pull perturbations on gait stability in subjects with cerebellar ataxia. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2019 Apr 11;16(1).

36. Friedrich J, Kordasiewicz H, O’Callaghan BL, Handler HP, Wagener C, Duvick LA, et al. Antisense oligonucleotide-mediated ataxin-1 reduction prolongs survival in SCA1 mice and reveals disease-associated transcriptome profiles. 2018 Nov 2;3(21).

37. Chandrasekaran J, Petit E, Park YW, Du Montcel ST, Joers JM, Deelchand DK, et al. Clinically Meaningful MAGNETIC RESONANCE Endpoints Sensitive to Preataxic Spinocerebellar Ataxia Types 1 and 3. *Ann Neurol*. abril de 2023;93(4):686–701.