**ARTIGO ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 2**

1. **Introdução**

Ataxias Espinocerebelares (SCA) perfazem um subconjunto de ataxias cerebelares hereditárias transmitidas de forma autossômica dominante. São doenças neurodegenerativas progressivas que compartilham as características clínicas de ataxia, resultantes da degeneração progressiva do cerebelo, mas que também podem afetar outras regiões interconectadas, incluindo o tronco encefálico, medula espinhal e nervos periféricos. AS SCAs constituem um grupo altamente heterogêneo de distúrbios com um complexo espectro genotípico e fenotípico, cuja apresentação inclui sintomas atáxicos e não atáxicos. (Sullivan R et al, 2019) Estão descritos na literatura pelo menos 51 tipos de SCA. (Dandan Tan et al, 2023). As principais manifestações clínicas incluem comprometimento na coordenação, equilíbrio e controle motor (Poston KL e Rosenthal LS, 2022) sendo que, dor, câimbra, fadiga, disfunção autonômica, disfunção respiratória (Biswas DB et al, 2022), disartria(46), disfagia(47), distúrbios do sono, desordens psiquiátricas, distonia, déficits cognitivos e olfatórios, fazem parte do cenário das SCAs. (9) (Vogel AP)

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

**Dentre as SCAs, a SCA2**, possui amplo espectro clínico, podendo apresentar envolvimento do cerebelo e de suas conexões aferentes e eferentes e, inclusive, sinais não cerebelares indicando comprometimento de outras regiões do sistema nervoso, tais como o tronco encefálico, medula espinhal, trato piramidal, nervos periféricos e nervos ópticos. (Velázquez-Pérez L et al, 2011) Mundialmente, a SCA2 é o segundo tipo mais frequente de ataxia espinocerebelar, sendo superada apenas pela SCA3. Em Holguín, Cuba, a doença atinge a maior prevalência, resultante de um suposto efeito fundador. (Velázquez-Pérez L et al, 2011; Reetz et al, 2018; Vogel et al, 2014) Trata-se, de uma doença autossômica dominante causada pela expansão anormal de repetições de trinucleotídeos citosina–adenina–guanina (CAG) na região codificadora do gene **ATXN2,** cromossomo 12q24.1(Scoles DR et al, 2018)

sendo, portanto, representada pela expressão de expansões tóxicas de poliglutamina na proteína ataxina 2, desencadeando morte neuronal progressiva das células de purkinje no cerebelo bem como, de vários neurônios pontinhos, mesencefálicos e talâmicos, entre outras células. (Velázquez-Pérez L et al, 2011) Todavia, a função exata da ataxina2 ainda permanece desconhecida. O que se sabe é que é uma proteína abundante no sistema nervoso e desempenha importante papel na homeostase neuronal, participa do metabolismo e da tradução do RNA, da resposta ao estresse e da regulação do cálcio. (Costa R et al, 2024) Os sintomas na SCA2 geralmente surgem entre a terceira e a quarta décadas de vida. Embora ensaios clínicos estejam em andamento, até o momento, não há tratamento eficaz disponível.

**Características clínicas e subclínicas da SCA2:**

• Ataxia de marcha

• Hiporreflexia ou arreflexia

• Lentificação das sácades (Zeigelboim BS et al, 2011)

• Disartria cerebelar

• Dismetria

• Disdiadococinesia

• Disfagia

• Distúrbios do sono, com destaque para apneia, hipopneia, distúrbio comportamental do REM, síndrome de pernas inquietas, movimento periódico dos membros, insônia e fragmentação do sono (Boesch SM et al, 2006; Tuin et al, 2006, Zanatta et al, 2018)

• Insuficiência respiratória (Srinjini, 2011; Biswass et al, 2023)

• Neuropatia periférica

• Distúrbios autonômicos. Estudos têm demonstrado que a disfunção autonômica é comum na SCA 2, representando um componente significativo do quadro complexo da doença, além de um amplo espectro de anormalidades cardiovasculares autonômicas. (G. de Joanna et al, 2008)

• Disfunção cognitiva, demência

• Sinais de envolvimento dos neurônios motores. (Reetz et al, 2018)

• Alteração da sensibilidade vibratória

• Comprometimento do neurônio motor

• Parkinsonismo

• Distonia

• Cãibras

• Amiotrofia

• Retinopatia puntata (pode estar presente na forma neonatal relacionada a grandes expansões de trinucleotídeos num dos alelos do gene ATXN2) (Soong BW e Morriison PJ, 2018; Zeigelboim BS et al, 2011)

**Controle da respiração:**

No que concerne à respiração, o papel do cerebelo no controle respiratório foi negligenciado por um longo período. Pesquisas recentes com utilização de abordagens eletrofisiológicas, farmacológicas e morfológicas, apontam para o envolvimento dos núcleos profundos do cerebelo (NPC), especialmente os núcleos fastigiais rostrais (NFr), no controle da respiração. É sabido que o NFr é capaz de receber, interagir e modular informações respiratórias, principalmente dos quimiorreceptores**.** (Xu F e Drazier DT, 2022) O ciclo respiratório normal resulta da atividade de neurônios existentes no bulbo. Superpostos a esse influxo neural existem intrincados circuitos neurais que retransmitem a informação proveniente dos centros cerebrais superiores, dos pulmões e de outros sensores espalhados por todo o corpo. A atividade inerente ao centro respiratório não pode, por si só, ser responsável pelo padrão respiratório regular em resposta às necessidades metabólicas. Um centro de comando neural no hipotálamo integra o influxo proveniente de neurônios descendentes nas áreas motoras superiores nos hemisférios cerebrais, da protuberância e de outras regiões do cérebro, de forma a afetar a duração e a intensidade do ciclo inspiratório. Ao mesmo tempo sinais neurais ascendentes, desencadeados por alterações mecânicas e/ou químicas dos músculos ativos, proporcionam um controle periférico de retroalimentação (feedback) através do cerebelo para o centro respiratório, a fim de influenciar a ajustagem ventilatória induzida pela atividade física. (McArdle W D et al, 1996) Em indivíduos saudáveis, o controle respiratório mantém uma troca gasosa fisiológica em repouso e durante o exercício, além de coordenar a respiração com reflexos como tosse, deglutição, engasgo e espirros. O centro respiratório também integra atividades voluntárias, como fala e canto ao ritmo respiratório, e medeia outras influências como sono, estresse, infecção, emoção e dor. O ritmo respiratório é dividido em uma fase inspiratória, uma fase pós-inspiratória, correspondente à expiração passiva, e uma fase expiratória, correspondente à expiração ativa, por exemplo, durante o exercício ou tosse (Richter, 1982; Oliver Summ et al, 2022) Análises computacionais do centro respiratório de mamíferos demonstra que o tronco cerebral contém bilateralmente circuitos pontinho-medulares envolvidos com no controle respiratório. Cada lado possui uma coluna de grupos de neurônios ventrais interconectados com diversos núcleos pontinhos, os quais compreendem o Grupo Respiratório Pontino (GRP). Essa rede ponto-medular é essencial para a geração do rimo respiratório e geração do padrão motor. Seus elementos são coordenados e modulados por numerosos sistemas aferentes. O núcleo do trato solitário (NTS), é ponto de entrada das aferências dos pulmões, dos barorreceptores carotídeos, quimiorreceptores periféricos e de outras influências importantes para o controle respiratório. Neurônios ritmicamente ativos no NTS formam o grupo respiratório dorsal (GRD). Coletivamente, o GRP, GRD e GRV constituem o padrão gerador respiratório central do tronco cerebral (PGC). Elementos centrais impulsionam a atividade de neurônios motores e recebem informações convergentes que adentram o núcleo do trato solitário (NTS), GRP (grupo respiratório pontinho) e estruturas superiores do sistema nervoso central, como o córtex cerebral, o cerebelo, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo e outras regiões cerebrais subpontinas. (Bruce Lindsey et al, 2013)

**Cerebelo e disfunção respiratória nas ataxias:**

O cerebelo constitui somente 10% do volume total do encéfalo, mas possui mais da metade dos neurônios encefálicos sendo que, recebe informações de várias partes do encéfalo e da medula espinhal que projetam-se para diferentes componentes dos sistemas motores. Anatomicamente o cerebelo é formado pelo vermis e duas porções lateriais, o hemisfério direito e esquerdo, do ponto de vista funcional, desempenha papéis importantes tanto em ações motoras quanto não motoras. (Koziol LF et al, 2014; Beckinghausen J, Sillitoe RV, 2019) A compreensão do funcionamento dessa estrutura é crucial para o entendimento de diversas doenças que o afetam. Uma das consequências mais relevantes de lesões no cerebelo é a ataxia. (Mariotti C et al, 2005; Radmard S et al, 2023) Ataxia, é uma palavra de origem grega que significa “sem ordem”. Clinicamente, ataxia pressupõe perda de equilíbrio e coordenação. A ataxia resulta do envolvimento das estruturas cerebelares, da combinação de lesões cerebelares e extracerebelares bem como, do tronco cerebral e nervo periférico. (1) (Coarelli G et al, 2023) Ataxia, portanto, é definida como uma disfunção neurológica da coordenação motora, que pode afetar atividades fundamentais como a visão, a fala, a postura, a marcha, o tônus muscular e o equilíbrio. É a manifestação mais proeminente dentre as doenças cerebelares. (Chien HF et al, 2022; Mariotti C et al, 2005; Witek N et al, 2021) A ataxia compreende causas genéticas e não genéticas. (Mariotti C et al, 2005) Um histórico familiar positivo orienta a investigação para formas genéticas de ataxia, como as ataxias espinocerebelares (SCAs) de herança autossômica dominante. (Chien HF et al, 2022; Witek N, 2021) A idade, a evolução da doença e o histórico familiar podem ser muito úteis na orientação do diagnóstico diferencial e da investigação geral. O histórico familiar poderá revelar o modo de herança, favorecendo a escolha dos testes genéticos contudo, histórico familiar negativo ou doença de início tardio, não exclui a possibilidade de ataxia hereditária. (Witek N et al, 2021)

**Distúrbios do sono:**

Os distúrbios do sono sobretudo, distúrbio comportamental do sono REM, distonia e disfagia estão fortemente relacionados à atrofia e perda neuronal do tronco cerebral e medula. (Biswas DB et al, 2023) Estudos neuropatológicos demonstraram a ocorrência de morte neuronal progressiva das células de Purkinje no cerebelo e de vários neurônios pontinos, mesencefálicos e talâmicos, entre outras células, resultando em uma redução no tamanho global do cérebro, com atrofia significativa do cerebelo, tronco encefálico e lobo frontal. Dados estruturais de ressonância magnética (RM) disponíveis até agora, confirmaram os achados neuropatológicos, mostrando atrofia do tronco encefálico e cerebelo, mas também há evidências de atrofia do córtex cerebral e anomalias microestruturais em pacientes com SCA2. (Reetz et al, 2018)

Anormalidades do sono, aparecem tanto nos estágios REM quanto não REM na SCA2. Estudos também demonstram redução do tempo e eficiência do sono, diminuição da latência do sono e densidade do REM. O avançar da doença demanda redução progressiva do movimento rápido dos olhos (REM) e da densidade do sono REM, de maneira que, em estágios avançados da doença, ocorre a perda completa do sono REM, além de presença de apneias e hipopneias. (Tuin et al, 2006; Zanatta et al, 2018).

Sabe-se que o sono REM está correlacionado com o aumento das atividades metabólicas tanto na ponte quanto no tálamo, e a degeneração talâmica no curso posterior da SCA2 pode contribuir para essa patologia REM. (Biswas et al, 2023) Outros achados são, movimentos periódicos de membros (PLM) e redução do sono REM com presença de atonia do REM, sendo a atonia do REM, um marcador de gravidade e progressão da doença. Insônia e fragmentação do sono também são reportadas nesses pacientes. (Valázquéz- Pérez et a, 2011)

**Aspectos neuro- respiratórios nas SCAs:** Pacientes com SCA 1,2,3,6 e 17 desenvolvem não apenas distúrbios do sono, sendo este o principal comprometimento respiratório na SCA2, mas também, complicações pulmonares e disfagia (11,12), de maneira que a pneumonia aspirativa, desponta como uma das principais causas de óbito nas SCAs. (13). Seguindo esse raciocínio, o estudo de Sriranjini SJ et al, 2010, avaliou a função pulmonar de 30 pacientes com SCA 1, 2 e 3 e comparou com 30 controles normais, onde identificou tanto padrão restritivo pulmonar quanto obstrutivo (14). Foi demonstrado que pacientes com SCA1, SCA2 e SCA3 podem apresentar disfunção pulmonar restritiva e obstrutiva das vias aéreas superiores. A disfunção pulmonar na SCA deve-se à falta de coordenação muscular e incapacidade de manter o esforço respiratório. (Sriranjini SJ et al, 2010) Mello et al, 2020, avaliou 36 pacientes com SCA 2, com idade média de 42,5±2,4 anos, dentre os quais observou queixas ventilatórias em 12 (33,3%). O estudo concluiu que a disfunção ventilatória, mesmo quando assintomática, está relacionada ao comprometimento do equilíbrio, à independência e à gravidade da ataxia.

O artigo de revisão de Biswas et al, 2023, menciona as implicações neuro-respiratória nas ataxias espinocerebelares (SCA), apresenta a insuficiência respiratória, como um sintoma comum, mas pouco compreendido nas SCAs. São abordados na revisão, nove tipos de SCA (SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA6, SCA7, SCA13, SCA34 e SCA36) e destaca as complicações respiratórias tais como, insuficiência respiratória, disfagia, apneia do sono e pneumonia aspirativa. O estudo aponta como achados clínicos nas SCAs, atrofia do tronco cerebral e medula espinhal, perda neuronal nos núcleos do hipoglosso e frênico, disfagia, distonia e apneia do sono. (Biswas et al, 2023)

Os principais aspectos observados são a insuficiência respiratória que poderá ocorrer como consequência de pneumonia por aspiração e disfagia, comprometimento ventilatório central, redução dos parâmetros espirométricos com consequente componente restritivo, fraqueza de língua e distonia oromandibular, podendo desencadear obstrução de vias aéreas superiores e apneia do sono, disfunção diafragmática - impactando negativamente a inspiração e com prejuízos em todo ciclo respiratório. Essa gama de complicações é inerente a degeneração dos neurônios motores do tronco cerebral, com envolvimento dos núcleos dos nervos cranianos, sobretudo o XII par, do envolvimento da medula cervical e, da região bulbopontina. Estima-se que essa perda neuronal finda por comprometer o controle respiratório e autonômico. Tradicionalmente a pesquisa tem se concentrado nos sintomas motores puros da ataxia cerebelar, enquanto as manifestações respiratórias e autonômicas têm sido pouco exploradas. No entanto, evidências emergentes sugerem que o cerebelo desempenha um papel crucial não apenas nas funções motoras, mas também em vários outros processos incluindo o controle respiratório.

Tendo em vista o recente e crescente reconhecimento do papel do cerebelo na função respiratória e autonômica, **o objetivo do presente** estudo foi avaliar o perfil respiratório e autonômico dos pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2).

1. **Metodologia**

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp/EPM. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

2.1-Materiais e Métodos

2.2- Desenho do estudo: estudo transversal de caso-controle. Foi uma escolha por conveniência sendo que, os pacientes que chegavam para avaliação médica eram convocados para avaliação respiratória e de condutibilidade frênica.

2.3- Seleção dos pacientes: Foram selecionados 13 pacientes e 19 controles saudáveis. Dentre os pacientes com SCA2, um desenvolveu insuficiência respiratória e passou a utilizar Bipap durante o sono e em alguns períodos do dia, outro precisou submeter-se a uma gastrostomia de emergência sendo que, não conseguiu realizar todos os testes propostos.

**Criterios de inclusão:**

Pacientes com diagnóstico clínico e genético confirmado de SCA 2, idade 18 anos ou mais e com investigação negativa para causas adquiridas

**Critérios de exclusão:**

Foram escluídos pacientes com ataxias adquiridas: tóxicas, inflamatórias, autoimune. Pacientes sem estabilidade clínica para avaliação da função respiratória. Aqueles com doença pulmonar grave tais como, DPOC, ICC descompensada, déficit cognitivo ou histórico de tabagismo importante (consumo maior ou igual a 20 cigarros/dia). Pacientes com histórico de infecção respiratória nos últimos quinze dias antecedentes ao exame e os que estavam em uso de marcapasso ou desfibrilador implantável. A idade média dos pacientes foi de 43.1(14.4 e dos controles-34,6 (9.4) enquanto que a duração média da doença do grupo SCA 2 foi de 8,6 (3,7) anos e a idade de início dos sintomas foi de 31,2 (16,9) anos.

**2.4- Instrumentos**

Este estudo utilizou vários testes de função pulmonar e duas escalas de avaliação de ataxia. A gravidade da ataxia foi avaliada através das escalas SARA (22) e ICARS (Maggi FA et al, 2018).

Para avaliar a função respiratória usamos a espirometria, as provas de força da musculatura inspiratória (Pi) e expiratória (Pe) máximas, o teste que avalia a pressão inspiratória nasal - sniff ou SNIP (21) teste e avaliação de condutibilidade frênica. (30,31,32)

As escalas foram aplicadas a todos os participantes (pacientes e controles)

- Escala SARA: Escala para Avaliação e Graduação da Ataxia**.** A SARA, foi traduzida e validada para a população brasileira por Braga-Neto et al em 2010. A escala contém 8 itens e produz uma pontuação de 0 (sem ataxia) a 40 (ataxia mais grave). Os itens são: **1)** - marcha (0 a 8), **2)** - postura (0 a 6), **3)** - sentado (0 a 4), **4)** - distúrbio da fala (0 a 6), **5)** - perseguição dos dedos (0 a 4), **6)** - teste dedo-nariz (0 a 4), **7)** - movimentos rápidos alternados das mãos (0 a 4), **8)** - manobra calcanhar-joelho (0 a 4). As funções cinéticas dos membros (itens **5 a 8**) são classificadas independentemente para ambos os lados de tal forma que, a média aritmética para ambos os lados é incluída na pontuação total (22). Os valores mais altos estão relacionados com a gravidade da doença (22)

– Escala Cooperativa Internacional para Graduação de Ataxia (ICARS): A escala ICARS, validada para a população brasileira por Maggi FA et al, 2018, foi utilizada sequencialmente à escala SARA. Por tratar-se da escala mais utilizada em todo o mundo e por ser validada para população brasileira, permitiu-nos análises adicionais à pesquisa. A ICARS tem sido demonstrada como um instrumento de avaliação válido e confiável no estudo das SCAs. Consta de **19** itens, divididos em **4** subescalas, com variação de pontuação de **0 a 100**. A pontuação máxima da escala, 100 pontos, é separada da seguinte forma: **1)** - Postura e distúrbio de marcha (itens de **1 a 7**, pontuação de 0-34); **2)** - Funções cinéticas (itens de 8 a 14, pontuação 0-52); **3)-** Distúrbios de fala (itens de **15 a 16**, pontuação 0-8) e Distúrbios oculomotores (itens de **17 a 19**, pontuação 0-6) (23,24). A escala ICARS dispõe de maior número de itens relacionados a ataxia que a escala SARA. Permite inclusive, avaliar a coordenação motora fina. Quanto maior a pontuação, maior o grau de ataxia e limitação funcional. (23,24)

- Espirometria: A espirometria consiste em um teste que calcula uma série de parâmetros relacionados à função respiratória humana. (15,16) Espirometria é a medida do ar inspirado e expirado dos pulmões (do latim *spirare =* respirar *+ metrum =* medida). O volume de ar expirado de maneira forçada após uma manobra inspiratória máxima é denominado capacidade vital forçada (CVF) e a quantidade de ar exalada durante o primeiro segundo da manobra de CVF é o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). O volume de ar expirado de maneira forçada pode ser avaliado através de curva de fluxo-volume ou volume-tempo. Outros parâmetros podem ser derivados destas curvas (15).A avaliação espirométrica foi realizada com uso do aparelho da marca COSMED, microQuark. www.cosmed.com. Made in Italy.Via Dei Piani de Monte Savello 37, Albano Laziale-Rome, Italy. Omnia 1.6.10 – microQuark 2019123389. O aparelho é calibrado diariamente antes de qualquer exame e anualmente junto ao fornecedor certificado no Brasil: Certificado de calibração do equipamento mais recente: 09/11/2023 por Phabios. Equip. Científicos e hospitalares. Rua: Orense,41. Sala 1211. Diadema/SP. CNPJ: 22565003/0001-05. Insc. Municipal: 69475.A avaliação espirométrica visa obtenção dos seguintes parâmetros: CVF, VEF1, VEF1/CVF e PFE, em valores absolutos e percentual do previsto. Foram realizados no mínimo três medidas espirométricas a fim de obter valores aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com determinação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, em conformidade com os valores aferidos na população brasileira. Os valores de referência utilizados para a espirometria estão em consonância com o trabalho de Pereira e colaboradores (predito nacional). (Pereira CAC, Neder J, 2002; Pereira et al, 2007; Duarte AA et al, 2007). A presença de distúrbio restritivo foi identificada de acordo com VEF1/CVF > Limite Inferior (LI); CVF < LI. Quando um padrão restritivo é identificado, observa-se sinais de redução da capacidade vital (CV forçada ou não), redução da VEF1 com Indice de Tiffeneau normal ou aumentado (VEF1/CVF). A espirometriafoi realizada em ambiente calmo. Os pacientes foram submetidos ao teste na posição sentada de forma confortável. (15,16,17) Foi acoplado um clipe nasal para que não ocorresse escape de ar pelas narinas.

**Procedimento:**

O procedimento foi explicado detalhadamente para que iniciasse com manobras de respirações tranquilas, seguidas de inspiração profunda e expiração forçada. Foram realizados exames com apresentação de curvas de fluxo-volume e volume-tempo. Os parâmetros espirométricos utilizados foram: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), Pico de fluxo expiratório (PFE), Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% (FEF 25-75%), Capacidade Vital (CV), Capacidade Inspiratória (CI), Relação entre Volume expiratório forçado no primeiro segundo e Capacidade Vital Forçada (VEF1/CVF). Os participantes foram previamente orientados em relação aos testes a serem realizados. Foram realizadas no mínimo 3 manobras para cada teste sugerido, objetivando obter-se curvas aceitáveis e reprodutíveis.

- Pressões inspiratórias e expiratórias máximas (Pi e Pe Max) e Sniff Teste através do *Micro RPM*.

Pi e Pe máximas: As pressões inspiratória e expiratória máximas são testesque possibilitam a mensuração de força da musculatura respiratória. Ambos são mensurados na boca durante esforços estáticos. Os testes são volitivos, não invasivos, amplamente utilizados e encontram-se bem estabelecidos em adultos. A Pi máx mensura a força dos músculos inspiratórios, especialmente o diafragma e intercostais externos que promovem a insuflação pulmonar. A Pe máx, avalia a força da musculatura expiratória representada pelos intercostais internos e abdominais, os quais promovem especialmente a tosse (20). O aparelho utilizado para mensurar a Pi e Pe máx foi o manovacuômetro da marca Proar life, variando em cmH2O de – 150 a + 150 cmH2O. A faixa de pressão (Escalas) sendo, escalas de 5 cmH2O. Classe de Exatidão. Norma - Segue padrões de exatidão Classe B (3/2/3%) - ABNT NBR 14105-1. Ano 2019. O aparelho dispõe de bocal em PVC anatômico para vedar a boca do paciente e o circuito do manovacuômetro. Adiconalmente possui um pequeno pertuito para manter a glote aberta, traduzindo a pressão intratorácica gerada pela contração da musculatura inspiratória ou expiratória e não meramente a pressão dentro da cavidade oral.

**Para mensurar a Pimáx**

Os participantes foram solicitados a permanecerem sentados, foi acoplado uma peça a boca e um clipe nasal sendo que, os participantes foram orientados a expirar até o volume residual (VR), em seguida fazer uma inspiração máxima e mantê-la por pelo menos 1 a 2 segundos. Foram realizadas de 3 a 8 medidas, considerando o maior valor obtido, de modo que a variação entre as medidas não poderia ultrapassar 10%. Os valores de referência utilizados foram os da população brasileira. (Neder JA et al, 1999) Valores de Pi máx > - 80 cmH2O e Pemáx > + 90 cmH2O excluem fraqueza da musculatura respiratória (18,19). (Laveneziana P et al, 2019)

**Para mensurar a Pe máx**

Osparticipantes permaneceram sentados, foi acoplado uma peça a boca e um clipe nasal de maneira que os participantes foram orientados a inspirar até a capacidade de insuflação máxima (CPT) depois, realizar uma expiraçãomáxima (manobra de Valsalva) e mantê-la por no mínimo 1 a 2 segundos. (49)Foram colhidas de 3 a 8 medidas sendo que, optou-se pela maior medida aferida, desde que não ultrapassasse o valor máximo de variação de 10%. Os valores dereferência usados foram os obtidos em uma população brasileira. (Neder et al, 1999).

SNIFF ou SNIP Teste: SNIP (sniff nasal inspiratory pressure), corresponde a pressão inspiratória medida na narina durante uma manobra inspiratória rápida e profunda, tal como o fungar (sniff do inglês). A medida consiste em um teste simples, não invasivo, capaz de avaliar a força do diafragma e demais músculos inspiratórios. O SNIP reflete a pressão esofágica de forma acurada e apresenta a vantagem de ser não invasivo, tal qual a PImáx, corresponde a um método alternativo de mensuração de força muscular ventilatória. (Heritier et al, 1994; Koulouris et al, 1989) O aparelho utilizado foi *Micro RPM* fabricado pela Care Fusion USA: Respiratory 22745 Savi Ranch Parkway Yorba Linda, CA 92887-4668. O SNIP teste vem sendo referido em diversos estudos destacando-se como um dos melhores marcadores de disfunção diafragmática (21) Nos pacientes com ataxia severa os valores apresentados variaram abruptamente, diferentemente dos controles saudáveis, estes não apresentaram variações significativas, denotando incoordenação respiratória dos pacientes.

**Procedimento**

Para realização do teste, optou-se pela narina mais pérvia, de modo que apenas uma foi escolhida durante as manobras. Foram solicitadas dez manobras, em alguns pacientes dado o quadro de ataxia, foram necessárias até 20 manobras com resultados insatisfatórios, ou seja, com evidências de que a incoordenação impossibilitava a adequada execução das mensurações. Para todas as medidas considerou-se o maior valor obtido. Os participantes foram previamente orientados quanto ao procedimento a ser realizado. Os indivíduos permaneceram sentados para realização do teste. Foi acoplado um plug a narina dos participantes, sendo este, ligado a um medidor de pressão digital. A boca permaneceu fechada (sem escape de ar). Foi solicitado aos pacientes que realizassem uma inspiração máxima. O valor numérico da força inspiratória foi detectado no visor do dispositivo, indicando valores dentro ou fora da normalidade. Após um período de respiração tranquila, partindo da capacidade residual funcional (CRF), foi solicitado aos pacientes que realizassem uma inspiração máxima e rápida, de até 500 ms, mantendo a boca fechada. De acordo com a literatura os valores de SNIP máx diminuem significativamente com a idade e são maiores no sexo masculino que no feminino. (Uldry C et al, 1997; Stefanutti D et al, 2000)

- Pico de fluxo de tosse (PFT): O PFT é o débito expiratório máximo e instantâneo, obtido em um esforço de tosse voluntário ou assistido (30). O PFT determina a capacidade de remoção das secreções durante a tosse (25).O teste foi realizado na posição sentada confortavelmente e sem oscilações de tronco. Os participantes foram solicitados a inspirar ao máximo, realizar apneia, e após a profissional acoplar a máscara em seu rosto, tossir com potência máxima. Para tal medida utilizou-se como instrumento o Peak Flow Meter Standartizado, com máscara oronasal de borda inflável (26). O teste pode ser realizado com máscaras ou bocais. Neste estudo optou-se pelo uso de máscara de borda inflável para todos os participantes, em virtude da dificuldade de alguns indivíduos em relação ao vedamento labial. Foram solicitadas pelo menos três manobras a fim de identificar o melhor valor, desde que não ultrapassassem entre si variações acima de 10%.

- Avaliação de condutibilidade frênica - Avaliação Neurofisiológica: Os participantes foram submetidos ao estudo de condutibilidade frênica, lado direito, na posição supina. O aparelho de eletroneuromiografia utilizado foi um NEURO-Mep-Micro, Neurosoft, Ivanovo, Russia, com configurações padrão (filtros de 2 Hz a 10 kHz). O ganho foi ajustado em 0,2mV e a varredura em 5mseg por divisão. Um estimulador bipolar percutâneo foi posicionado na região cervical na borda lateral posterior do músculo esternocleidomastoideo (30) e entre as cabeças esternal e clavicular do músculo esternocleidomastoideo, a fim se avaliar o ponto de obtenção da melhor resposta do nervo frênico para cada paciente.(31) A resposta motora do nervo frênico foi registrada com eletrodos de superfície posicionados sobre o diafragma 5cm acima do processo xifóide (eletrodo ativo) e eletrodo de referência a 16cm de distância do eletrodo ativo sobre o rebordo costal ipsilateral. (30,31,32) O estímulo foi aplicado durante a fase de inspiração máxima, em pulsos de 0,1 a 0,2 mseg de duração. A intensidade do estímulo foi aumentada em incrementos de 05 mA. Identificou-se a corrente de estímulo (mA) na qual uma resposta reprodutível (limiar de resposta) e na qual a amplitude máxima do potencial motor foi obtida sem novos incrementos com o aumento na intensidade da corrente (estimulação supra máxima). Foram obtidas um mínimo de 5 respostas motoras consistentes seguida por seleção daquela com maior amplitude para análise. A amplitude pico a pico foi mensurada para posterior correlação com outros parâmetros desse estudo. (32,33,34) Os participantes permaneceram na posição deitada em décubito dorsal, a cabeça foi apoiada em um pequeno travesseiro com o toráx desnudo. Os participates foram informados sobre a ocorrência de uma corrente elétrica que possivelmente aumentaria de intensidade sendo que seria perceptível na região do pescoço, tórax e diafragma. O teste foi bem tolerado pela maioria dos indivíduos, sem grandes dificuldades observadas.

**Análise estatística**

A análise estatística descritiva foi realizada por frequências absolutas e relativas para variáveis quantitativas, e por médias(desvios-padrão) ou medianas e intervalos interquartis de acordo com a aderência dos dados a normalidade. Teste de Fisher para comparação das variáveis qualitativas e de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas, mediante constatação de não-normalidade dos dados avaliado pelo teste de Shapiro-Wilk. Para avaliar a correlação entre tempo de doença e os desfechos estudados, utilizou-se teste de Correlação de Spearman. O nível de significância foi de 5%. O programa utilizado foi o STATA (StataCorp, LC, versão 18.0).

**Resultados**

Dos 13 pacientes com SCA2, tinham ----- Os mais prevalentes foram----- Outros aspectos observados foram---- os parâmetros espirométricos---, destacando a CVF, VEF1, VEF1/CVF, o PFE---- as análise de Pi e Pe máx----, o Sniff ---- entre os grupos, o PFT apresentou--- no grupo caso e no grupo controle sendo que,----

Os dados estão apresentados nas tabelas ([Tabela 1](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11506162/#brainsci-14-01003-t001), 2 e [Figura 1](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11506162/#brainsci-14-01003-f001)).

Tabela 1. Comparação das características entre os grupos.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Variáveis | Controle | SCA2 |  |
| 19,0 (59,38%) | 13,0 (40,62%) |  |
| Sexo, n(%) |  |  | p\* |
| Feminino | 10,0 (52,6) | 10,00 (76,92) | 0,16 |
| Masculino | 9,00 (47,4) | 3,00 (23,08) |  |
| Tabagismo, n(%) |  |  | 0,02 |
| Não | 19,0 (100,0) | 8 (66,7) |  |
| Sim | 0,0 (0,0) | 3 (25,0) |  |
| Ex | 0,0 (0,0) | 1 (8,3) |  |
|  |  |  |  |
| Idade, média (dp) | 34.6 (9.4) | 43.1 (14.4) | 0,06\*\* |
| Peso, média (dp) | 76.7 (17.0) | 78.4 (19.6) | 0,92\*\* |
| Altura, mediana(iqr) | 162.3 (24.9) | 160.4 (6.8) | 0,71+ |
| IMC, mediana(iqr) | 27.5 (4.5) | 30.3 (6.9) | 0,15+ |
| Circunferência |  |  |  |
| Cervical, média(dp) | 37,4 (4,4) | 37,8 (5,4) | 0,92\*\* |
| Abdômen, média(dp) | 91,7 (13,2) | 96,5 (16,5) | 0,35\*\* |
| Padrão ventilatório, n(%) |  |  |  |
| Normal | 20 (100,0) | 6 (45,2) |  |
| Restritivo |  | 7 (53,8) |  |
| Obstrutivo |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Tempo de doença, mediana(iqr) | - | 8,6 (3,7) |  |
| Idade de início dos sintomas, mediana(iqr) | - | 31,2 (16,9) |  |
| Alteração na condutibilidade frênica, n(%) |  | 8 (61,5) |  |

\*Teste de Fisher comparado ao grupo controle

\*\*Teste de t de Student comparado ao grupo controle

+ Teste de Mann-Whitney

# Tabela 2. Parâmetros respiratórios nos grupos estudados.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parâmetros | Controle | SCA2 | p\* |
| 19,0 (59,38%) | 13,0 (40,62%) |
| CVF L, média(dp) | 4,0 (1,0) | 2,9 (0,7) | <0,01 |
| CVF (%), média(dp) | 97,3 (13,7) | 81,4 (15,5) | <0,01 |
| VEF1 L, média(dp) | 3,4 (0,8) | 2,4 (0,6) | <0,01 |
| VEF1 (%), média(dp) | 97,3 (12,6) | 81,4 (18,2) | 0,01 |
| VEF1/CVF L, mediana(iqr) | 84,5 (4,2) | 84,3 (12,8) | 0,99 |
| VEF1/CVF (%), mediana(iqr) | 101,0 (8,0) | 101,0 (8,0) | 0,60 |
| PFE L, média(dp) | 6,7 (3,8) | 5,1 (1,4) | <0,01 |
| PFE (%), média(dp) | 86,1 (7,6) | 64,2 (16,3) | <0,01 |
| PI máx., mediana(iqr) | 101,4 (39,7) | 92,4 (15,7) | 0,06 |
| Li PI máx., mediana(iqr) | 86,5 (27,2) | 77,5 (14,2) | 0,05 |
| PI máx. Sentado, mediana(iqr) | 100,0 (45,0) | 60,0 (30,0) | <0,01 |
| PE, mediana(iqr) | 112,1 (26,5) | 81,0 (30,8) | <0,01 |
| Li PE máx., média(dp) | 90,3 (24,7) | 61,0 (29,0) | <0,01 |
| SNIP, mediana(iqr) | 133,0 (44,0) | 57,0 (36,0) | <0,01 |
| PFT, mediana(iqr) | 480,0 (280,0) | 300,0 (130,0) | <0,01 |
| SPO2, mediana(iqr) | 98,0 (2,0) | 95,0 (2,0) | <0,01 |
| Frequência Respiratória, média(dp) | 16,4 (3,0) | 20,2 (4,1) | <0,01 |
| FC, média(dp) | 75,3 (10,9) | 91,8 (8,6) | <0,01 |
| ETCO2, média(dp) | 35,7 (2,9) | 39,1 (3,9) | 0,01 |
| Amplit máx, mediana(iqr) | 0,8 (0,2) | 0,5 (0,2) | <0,01 |
| Amplit média, média(dp) | 0,7 (0,2) | 0,4 (0,2) | <0,01 |
| Amplit rapézio (mv), mediana(iqr) | 8,3 (2,3) | 8,7 (1,6) | <0,01 |
| Munix Trapézio, mediana(iqr) | 211,5 (59,6) | 204,9 (32,9) | <0,01 |
| Alfa, média(dp) | -1.0 (0.0) | -1,0 (0,1) | <0,01 |
| SARA, mediana(iqr) | 0 (0,0) | 16,0 (9,5) |  |
| ICARS, mediana(iqr) | - | 46,0 (14,0) |  |
| Borg, mediana(iqr) | - | 6,0 (4,0) |  |

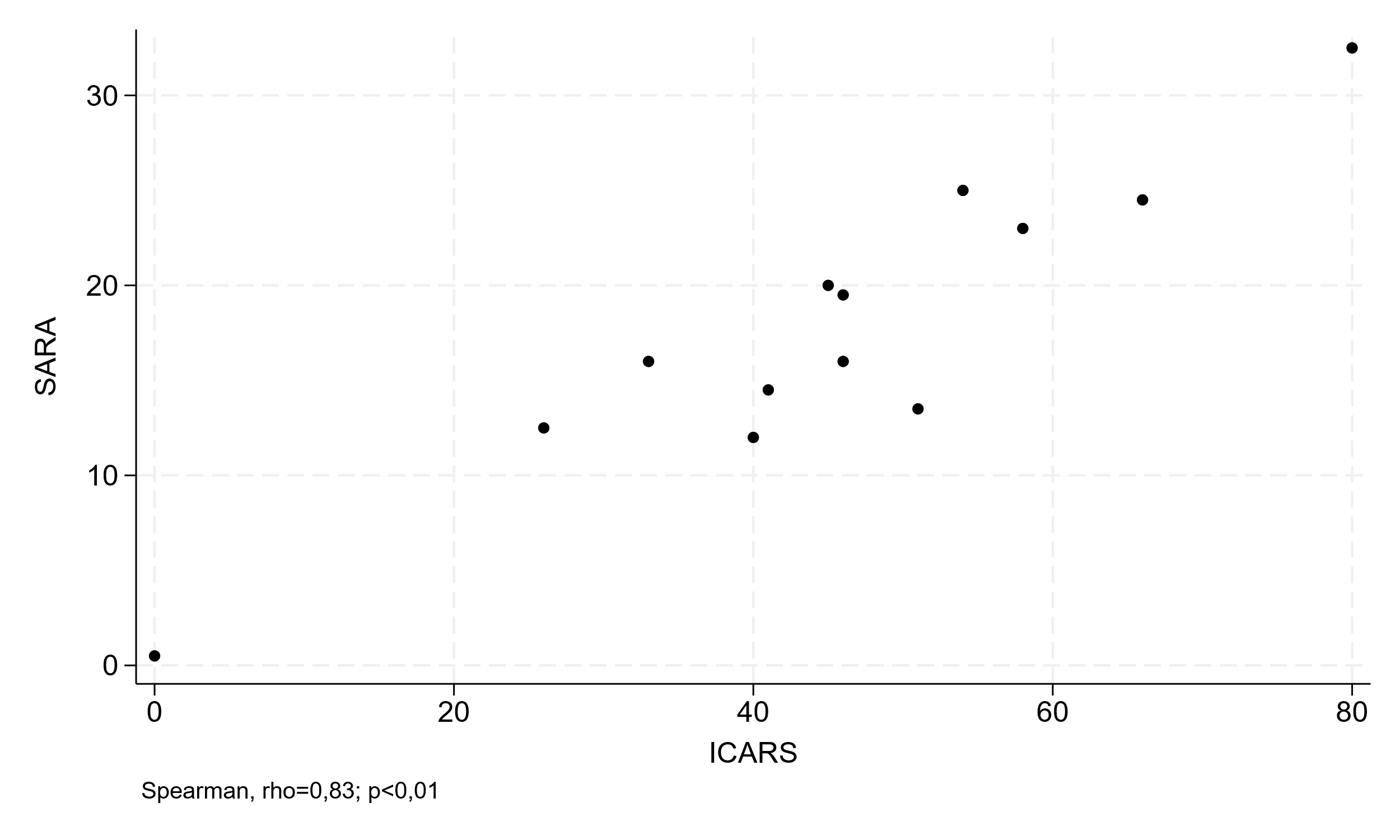
\* Teste t de student para variáveis apresentadas em média(dp) e teste de Mann-Whitney para variáveis apresentadas em mediana(iqr)

iqr: Intervalo interquartil

Li: Limite Interior

Máx.: Máximo

L : Litros



**Figura 1.** Correlação entre escores das escalas SARA e ICARS em pacientes com SCA2.

1. **Discussão**

Postula-se na atualidade, que o cerebelo também desempenhe um papel na respiração. O sono é uma etapa vital da função respiratória, os distúrbios do sono estão presentes em um amplo número de doenças neurodegenerativas, tais como, Parkinson, Alzheimer, atrofia de múltiplos sistemas, doenças por corpos de Lewi e inclusive, entre as SCAs. (10). Na SCA2 o sono REM anormal é o sintoma respiratório mais frequentemente encontrado. Zanatta et al. 2018, analizaram gravações polissonográficas de dezessete pacientes com SCA2 geneticamente confirmada sendo que,  [onde observou-se redução no tempo total de](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9808489/#R50) sono (TTS), eficiência do sono (ES) latência do sono e densidade REM. O estudo demonstrou que quanto maior o tempo de doença menores as porcentagens de REM, caracterizando correlação direta. No entanto, não houve diferença significativa no índice de apneia-hipopneia entre os pacientes com SCA2 e seus controles. (Zanatta A et al, 2019)Pacientes com SCA 2 podem ainda, apresentar distúrbios autonômicos. (Scoles DR et al, 2018) Diversos estudos demonstraram atrofia da medula e da ponte em pacientes com SCA2, com amplo envolvimento dos nervos cranianos. Os núcleos de nervos cranianos oculomotores, somatomotores, somatossensoriais, auditivos, vestibulares e autonômicos podem sofrer neurodegeneração durante no curso da SCA2.  Há evidências do envolvimento dos centros respiratórios com prejuízos à patência das vias aéreas quando comparados a controles saudáveis. (Gierga K. et al, 2005) Foram observados ainda, astrogliose, perda neuronal, perda de fibras e desmielinização do nervo XII. (Gierga K. et al, 2005) Estudos de ressonância magnética (RMN) com SCA 2 e controles saudáveis, demonstraram que pacientes com SCA 2 em relação aos controles, apresentaram muito mais atrofia nas regiões do mesencéfalo, substância negra, base da ponte, pedúnculos cerebelares médios e medula posterior correspondentes aos tratos e núcleos dos nervos grácil e cuneiforme, substância branca cerebelar (SBC) e substância cinzenta cortical (SCC) nas porções inferiores dos hemisférios cerebelares. O estudo conclui que a RMN poderá funcionar como um possível biomarcador em ensaios futuros. (Mascalchi M et al, 2014; Biswass et al, 2023) A distonia pode surgir na língua e mandíbula, com prejuízos sobre a respiração, deglutição e fala, pode ser inclusive, o primeiro sintoma a surgir na SCA2, de modo que poderá ser a causa de problemas respiratórios quando envolve músculos das vias aéreas superiores e da caixa torácica. (Mehanna R, Jankovic J, 2012) Fraqueza de língua pode predispor oclusão das vias aéreas superiores comprometendo assim a função respiratória durante o sono, a distonia de língua intensifica essa problemática. Discinesia respiratória é outro sintoma que pode ser desencadeado por perda da função do neurônio motor com prejuízos da fala e deglutição (Giardina F et al, 2020) Disfagia é também um sintoma frequente nas SCAs podendo atuar como precursora de complicações respiratória, sobretudo nas pneumonias aspirativas (Rub U et al, 2006) e pode inclusive, ser uma causa de morte nas SCAs. (Chen-Ya Yanga et al, 2020). O estudo de Chen et al, avaliou 237 pacientes com diagnóstico de SCA1,2,3,e 6, destes, 59,9% apresentavam disfagia. (Chen-Ya Yanga et al, 2020)

A espirometria demonstrou em nosso estudo que a maioria dos pacientes com SCA 2 apresenta um padrão restritivo. Alguns apresentam quadro obstrutivo e um menor percetntual é de indivíduos com padrão de normalidade ventilatória. Nossos dados estão em consonância com o estudo de Sriranjini et al 2010). A força muscular respiratória também esteve abaixo da normalidade no comparativo do grupo SCA2 com os controles normais. O mesmo ocorreu em relação às medidas do Sniff e Pico de fluxo de tosse. As escalas SARA e ICARS apresentaram correlação entre si. Foi demonstrado que quanto maior o tempo de doença, maiores as implicações respiratórias no grupo SCA2 e do ponto de vista da avaliação neurofisiológica, não houve diferença estatística entre os grupos estudados.

A tosse dos pacientes com SCA 2, tanto no aspecto relacionado a coordenação quanto ao valor de normalidade, foi mensurada nesse estudo, através da medida do PFT. A tosse é um dos principais mecanismo de defesa da via aérea e é severamente comprometida nas doenças neuromusculares tendo inúmeros trabalhos evidenciando o quanto essa medida é importante no sentido de identificar fraqueza muscular respiratória bem como, predizer o maior ou menor risco de insuficiência respiratória. (Zhang et al, 2022; L Tabor-Gray et al, 2020; Rodrigues PR, 2017) Todavia nas ataxias em geral, a função respiratória é pouco valorizada, de modo que as implicações respiratórias são subdiagnosticadas. Nesse contexto, exceção seja feita aos casos de ataxia telangiectasia (AT) que sabidamente cursam para além da ataxia cerebelar progressiva, com imunodeficiência, insuficiência respiratória e suscetibilidade ao câncer (Zielen S et al, 2021; [Vilozni](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Vilozni+D&cauthor_id=26364772) D,2016) os demais casos não são avaliados. No que concerne à tosse, estudos de neuroimagem em humanos mostraram que tanto a tosse voluntária quanto reflexa, em resposta à exposição a irritantes nas vias aéreas, está associadas à ativação de várias regiões supramedulares, incluindo o córtex insular, o córtex cingulado anterior, o córtex orbitofrontal, o córtex sensorial primário, a área motora suplementar e o cerebelo. O cerebelo, parece atuar tanto durante a tosse voluntária quanto involuntária, exercendo um papel regulador. Talvez possa explicar a presença de tosse em diversos mecanismos neurológicos e inclusive, na síndrome de arreflexia vestibular (CANVAS). (Reece M Hass, 2024) A tosse requer envolvimento de músculos inspiratórios, expiratórios e bulbares de maneira que seu mecanismo de ação é absolutamente dependente da coordenação desses três grupos musculares. (Reece M Hass, 2024; Novaleski CK, 2024) Estudos com animais experimentais demonstraram interação entre a atividade do córtex cerebelar e do núcleo fastigial rostral (NFr) com a respiração eupneica. Esses estudos também demostram que o NFr pode afetar o padrão respiratório por meio do núcleo vestibular medial e pode mediar respostas ventilatórias à hipercapnia. (Reece M Hass, 2024) Considerando os aspectos abordados neste e em outros estudos, com evidências de comprometimento dos neurônios do tronco cerebral, dos núcleos dos pares cranianos, em especial o XII (nervo hipoglosso) bem como, as lesões referidas no nervo frênico (V par craniano) que tem origem entre C3 e C5 e suas repercussões sobre o desempenho do diafragma, podendo desencadear hipoventilação respiratória decorrente da fraqueza diafragmática, considerando os achados dos estudos *pós mortem* em humanos e em animais de laboratório, em presença de SCAs, tipos: 1,2,3,4,6,7,13,34,36 e, ainda, para além das SCAs, o envolvimento respiratório também nas ataxias recessivas, fica muito mais robusta a percepção de que as ataxias de um modo geral, têm de fato prejuízos subclínicos a serem notificados pela comunidade científica no que tange a função respiratória, com evidente comprometimento de neurônios do tronco cerebral e da medula espinhal, do nervo frênico, e XII par.

1. **Conclusão**

Nosso estudo aponta para a necessidade de um olhar mais acurado sobre a questão respiratória nas populações de pacientes atáxicos de maneira que o reforço e tratamento da insuficiência respiratória nas SCAs pode minorar os sintomas da doença e melhorar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Em todas as variáveis respiratórias analisadas observou-se p< 0,5. Exceção à avaliação de condutibilidade frênica. O estudo conclui que há uma interferência na função respiratória nas ataxias com possíveis influências de degeneração neuronal no XII para craniano, nos núcleos do frênico, centro respiratório, no tronco cerebral, na medula espinhal cervical e na região bulbopontina. Ocasionando, portanto, padrões respiratórios anormais nessa população com grandes índices de restrição pulmonar e fraqueza muscular respiratória. A ideia foi caracterizar o padrão respiratório de uma pequena amostra de pacientes com diagnóstico de SCA 2. Uma das limitações do nosso estudo foi um n pequeno. Sugerimos novos trabalhos para corroborar nossos resultados sendo que, com populações mais numerosas.

1. **Bibliografia:**
2. Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Monorsky PV, Orr RB: Biologia de Campbell. 12ª Edição. 2022.
3. Xu F and Frazier DT: Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. *The Cerebellum 2002; 1: pp 35–40*
4. Zhang Q-J, Huang J-C, Chen J, Hu W, Xu L-Q and Guo Q-F: Peak expiratory flow is a reliably household pulmonary function parameter correlates with disease severity and survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurology (2022) 22:105*
5. Tabor-Gray L, Vasilopoulos T, Plowman EK: [Concordant Validity of a Digital Peak Cough Flow Meter to Assess Voluntary Cough Strength in Individuals with ALS.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493068/) Dysphagia. 2020 Aug;35(4):568-573.
6. Rodrigues PR, Brito PU, Fernandes L, Rodrigues C, Reis A, Moita J. [Peak cough flow measurement with a pneumotacograph and a portable peak flow meter in patients with neuromuscular diseases.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769818/) Rev Port Pneumol (2006). 2017 Jan-Feb;23(1):39-40.
7. Zielen S; Duecker PD;  Woelke S; Donath H; Bakhtiar S; Buecker A; Kreyenberg H; Huenecke S; Bader P; Mahlaoui N;  Ehl S; El‑Helou SM; Pietrucha B; Plebani A;  Flier M; Aerde K; Kilic SS; Reda SM; Kostyuchenko L; McDermott E; Galal N; Pignata C; Pérez JLS; Laws H-J; Niehues T; Kutukculer N; Seidel MG; Marques L; Ciznar P, Edgar JDM; Palacín PS;  Bernuth H; Krueger R; Meyts I; Baumann U; Kanariou  M; Grimbacher B;· Hauck F; Graf D; Granado LIG; Prader S; Reisli I; Slatter M; Gallego CR · Arkwright  PD; Bethune C; Deripapa E; Sharapova SO; Lehmberg K; Davies EG; Schuetz C; Kindle G; Schubert R: Simple Measurement of IgA Predicts Immunity and Mortality in Ataxia‑Telangiectasia. Journal of Clinical Immunology (2021) 41:1878–1892

1. [Vilozni](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Vilozni+D&cauthor_id=26364772) D, [Lavie](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Lavie+M&cauthor_id=26364772) M, [Sarouk](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Sarouk+I&cauthor_id=26364772) I, [YonitLevi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Levi+Y&cauthor_id=26364772) Y, [Ofek](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Alcaneses+Ofek+MR&cauthor_id=26364772) MRA, [Efrati](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Efrati+O&cauthor_id=26364772) O: Cough ability measurements and recurrent respiratory symptoms in individuals with Ataxia Telangiectasia. J Asthma. 2016;53(1):37-42.
2. Novaleski C K, Near LA, and Benzo RP. Cough: An Introductory Guide for Speech-Language Pathologists. Perspectives of the ASHA Special Interest Groups Vol. 9 75–91 February 2024.
3. Scoles DR, Pulst SM. Ataxia espinocerebelar tipo 2. Adv Exp Med Biol. 2018; 1049:175–95.
4. [Zanatta](https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-018-0982-x#auth-Alessandra-Zanatta-Aff1) A,  [Camargo](https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-018-0982-x#auth-Carlos_Henrique_Ferreira-Camargo-Aff2) CHF,   [Germiniani](https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-018-0982-x#auth-Francisco_Manoel_Branco-Germiniani-Aff1) FMB,  [Raskin](https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-018-0982-x#auth-Salmo-Raskin-Aff3) S, [Crippa](https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-018-0982-x#auth-Ana_Chrystina-Crippa-Aff4) ACS &  [Teive](https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-018-0982-x#auth-H_lio_Afonso_Ghizoni-Teive-Aff1) HAG. Abnormal Findings in Polysomnographic Recordings of Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2). Cerebellum. Abr. 2019, 2019;18(2):196-202
5. Gierga K, Bürk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C, et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). Acta Neuropathol. 2005;109(6):617–31.
6. Mascalchi M, Diciotti S, Giannelli M, Ginestroni A, Soricelli A, Nicolai E, et al. Progression of brain atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: a longitudinal tensor-based morphometry study. PLoS One. 2014;9(2):e89410.
7. Biswas DB, Haddad LE, Sethi R, Huston M, Lai E, Abdelbarr M, Mhandire D,ElMallah MK. Neuro-respiratory pathology in Spinocerebellar ataxia: a review. J Neurol Sci. 2023 December 15; 443: 120493.
8. Lindsey BG, Rybak IA, and Smith JC. Computational Models and Emergent Properties of Respiratory Neural Networks. Compr Physiol. ; 2(3): 1619–1670.
9. Yamane FO, Montovani LMC, Barbosa D, Nasser TF, Santos AP. Ataxia espinocerebelar do tipo 2: aspectos clínicos, qualidade vida, depressão e ansiedade em cinco portadores de uma família. Ver. Brasileira de Neurologia- Volume 51(4):93-9. 2015
10. Soong BW, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. Handbook of clinical neurology (internet). 2018; 155:143-174
11. Poston, KL, Rosenthal, LS. Neurodegenerative Cerebellar Ataxia. CONTINUUM Lifelong Learn. Neurol. 2022, 28, 1409–1434.
12. Boesch SM, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Högl B, Poewe W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. Mov Disord. 2006;21(10):1751–4.
13. Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rüb U, Nolte D, et al. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). Neurology. 2006;67(11):1966–72.
14. Zanatta A, Camargo CHF, Germiniani FMB, Raskin S, de Souza Crippa AC, Teive HAG. Abnormal Findings in Polysomnographic Recordings of Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2). Cerebellum. 2019;18(2):196–202.
15. Velázquez-Pérez L & Rodríguez-Labrada R & García-Rodríguez JC & Almaguer-Mederos LE & Cruz-Mariño T & Laffita-Mesa JM. A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. Cerebellum (2011) 10:184–198
16. Zeigelboim BS, Teive HAG, Sampaio R, Jurkiewicz AL, Liberalesso PBN. Electronystagmography findings in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) and type 2 (SCA2). Arq Neuropsiquiatr 2011;69(5):760-765
17. Mehanna R, Jankovic J. Respiratory disorders associated with dystonia. Mov Disord. 2012;27(14):1816–9.
18. Giardina F, Lanza G, Calì F, Ferri R. Late-onset oro-facial dyskinesia in Spinocerebellar Ataxia type 2: a case report. BMC Neurol. 2020;20(1):156.
19. Rüb U, Brunt ER, Petrasch-Parwez E, Schöls L, Theegarten D, Auburger G, et al. Degeneration of ingestion-related brainstem nuclei in spinocerebellar ataxia type 2, 3, 6 and 7. Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(6):635–49.
20. Chen-Ya Yanga,b,c, Ruo-Yah Laia,b, Nadia Amokranea,b, Chi-Ying Lina,b, Karla P. Figueroad, Stefan M. Pulstd, Susan Perlmane, George Wilmotf, Christopher M. Gomezg, Jeremy D. Schmahmannh, Henry Paulsoni, Vikram G. Shakkottaii, Liana S. Rosenthalj, Sarah H. Yingj, Theresa Zesiewiczk, Khalaf Busharal, Michael Geschwindm, Guangbin Xian, S.H. Subramonyo, Tetsuo Ashizawap, Michelle S. Trochea,b,q, Sheng-Han Kuoa,b, Dysphagia in spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3 and 6. Neurol Sci. 2020 August 15; 415: 116878.

**BIBLIOGRAFIA DA TESE:**

1. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**
2. Barsottini O, Albuquerque M, Braga-Neto P, Pedroso J. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. Arquivos Neuropsiquiatria 2014;72(3): 232-240.
3. Braga-Neto P, Pedroso JL, Kuo SH, França MC, Teive HAG, Barsottini OGP.Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. Arquivos Neuropsiquiatria 2016;74(3):244-252.
4. Teive HAG. Ataxias espinocerebelares. Rev. Neurosciências, 1997;5(2)7-15.
5. Kim JS, Cho JW. Hereditary Cerebellar Ataxias: A Korean Perspective. J Mov Disord 2015;8(2):67-75.
6. Milne SC, Corben LA, Nellie Georgiou-KaristianisN, Delatycki MB and M. Yiu EM. Rehabilitation for Individuals with Genetic Degenerative Ataxia: A Systematic Review. Neurorehabilitation and Neural Repair 00(0).
7. Bureau MA, Ngassan P, Lemieux B, and Trias A. Pulmonary Function Studies in Friedreich's Ataxia. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 1976;3(4).
8. Oliveira LAS, Martins CP, Horsczaruk CHR, Silva DCL, Vasconcellos LP, Lopes AJ, Mainenti MRM, and Rodrigues EC. Partial Body Weight-Supported Treadmill Training in Spinocerebellar Ataxia. Rehabilitation Research and Practice Volume 2018, Article ID 7172686, 8 pages.https://doi.org/10.1155/2018/7172686.
9. Moro A. Sintomas não motores em pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10. Estudo comparativo com doença de Machado-Joseph e controles. Tese apresentada para obtenção de título de doutora em medicina interna. Curitiba, 2015.
10. Moro A, Farah MMM, Camargo CHF, Teive HAG and Renato P. Munhoz.RP. Non motor symptoms in spinocerebellar ataxias (SCAs). Cerebellum & Ataxias (2019) 6:12. <https://doi.org/10.1186/s40673-019-0106-5>
11. Pedroso JL, 2013, Franca MC, Braga-Neto P, D’Abreu A, Pereira MLS, Jonas A. Saute JA, Teive HA, Caramelli P, Jardim LB, Lopes-Cendes I, Barsottini OGP. Non motor and Extracerebellar Features in Machado-Joseph Disease: A Review. Movement Disorders, 2013;28(9).
12. Kim JK, Kim JM, BaeYJ,Yoon YO, Song S,Kim SE.Occurrence of Stridor During Sleep in a Patient With Spinocerebellar Ataxia Type 17.Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 15, No. 1
13. Pedroso JL, Braga-Neto P, Felício AC, Aquino CCH, Prado LBF,Prado GF, Barsottini OGP. Sleep disorders in cerebellar ataxias. Arq Neuropsiquiatr 2011;69(2-A).
14. Orengo JP, Heijden MEV, Hao S, Tang J, Orr HT. and Zoghbi HY. Motor neuron degeneration correlates with respiratory dysfunction in SCA1. Disease Models & Mechanisms (2018) 11, dmm032623. doi:10.1242/dmm.032623.
15. Sriranjini SJ, Pal PK, Krishna N, Sathyaprabha TN. Subclinical pulmonary dysfunction in spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3. Acta Neurol Scand: 2010;122:323-328.
16. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Pneumol. 2002;28(Supl 3):1-238.
17. Pereira CAC. Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J. Pneumol 2002; 28(supl 3):1-12.
18. McCool F, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. N Engl J Med 2012; 366(10):932-42.
19. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res. 1999;32(6):719-27.
20. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. J Pneumol. 2002;28 Suppl 3:S.155-65
21. Rocha CBJ, Araújo S. Avaliação das pressões respiratórias máximas em pacientes renais crônicos nos momentos pré e pós-hemodiálise J. Bras. Nefrol. vol.32 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2010
22. Hughes PD, Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Moxham J, Green M:Measurement of sniff nasal and diaphragm twitch mouth pressure in patients. Thorax 1998;53:96–100.
23. Braga-Neto P, Godeiro C, Dutra LA, Pedroso JL, Barsottini OGP, Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). Arq Neuropsiquiatr 2010;68(2):228-230.
24. Schmitz-Hubsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Bonato S, Fancellu R, Giunti P et al. Reliability and Validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: A Study in 156 Spinocerebellar Ataxia Patients. Mov Disord, 2006; 21(5): 699-704
25. Maggi FA, Braga-Neto P, Chien HF, Gama MTD, Rezende FM, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, Voos MC, Pedroso JL, Barsottini OGP: Cross-cultural adaptation and validation of the International Cooperative Ataxia Rating. Scale (ICARS) to Brazilian Portuguese. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(10):67
26. Servera, E, Sancho J, Zafra MJ. Cough and neuromuscular diseases. Noninvasive airway secretion management. Arch Bronconeumol, 2003;39(9):418-27.
27. Bach J. Guide to the Evaluation and Management of Neuromuscular Disease. Philadelphia. Hanley & Belfus.
28. Borg GAV: Phychophysical bases of perceived exertion: Med. Sci. Sports. Exerc. 1999;14:377-381.
29. Pianosi PT, Zhang Z, Hernandez P and Huebner M: Measuring Dyspnea and Perceived Exertion in Healthy Adults and with Respiratory Disease: New Pictorial Scales. Sports Medicine - Open (2016) 2:17 DOI 10.1186/s40798-015-0038-4.
30. Peñafiel FS, Poniachika JG, Lópeza AC, Monasterio JU, Patiño OD.Evaluación de los cuestionarios de sueño en la pesquisa de pacientes con síndrome de apneas obstructivas del sueño. Rev Med Chile 2018;146:1123-1134.
31. Chen R, Collins S, Remtulla H, Parkes A, Bolton CF. Phrenic nerve conduction study in normal subjects. Muscle Nerve. 1995;18(3):330-5.
32. Resman-Gaspersc A, Podnar S. Phrenic nerve conductions Studies: technical aspects and normative data. Muscle Nerve. 2008;37(1):36-41.
33. Zifko UA, Hahn AF, Remtulla H, George CF, Wihlidal W, Bolton CF. Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy. Brain 1996;119:1911-1922.
34. Pinto S, Turkman, A., Pinto, A., Swash, M., & de Carvalho, M. Predicting respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis: The role of phrenic nerve studies. Clinical Neurophysiology. 2009;120(5):941-946.
35. Torrieri, M. C., Miranda, B., Gromicho, M., Pinto, S., & de Carvalho, M. Reliability of phrenic nerve conduction study: In healthy controls and in patients with primary lateral sclerosis. Clinical Neurophysiology. 2020;131(5):994-999.
36. Mello MN, Zonta MB, Teive HAG, Meira AT, Lopes Neto FDN, Silva JTSN, Camargo CHF, Zeigelboim BS: Assessment of ventilatory function in patients with spinocerebellar ataxia type 2. Arq Neuropsiquiatr 2020;78(2):96-102
37. D’Abreu A, França MC Jr, Paulson HL, Lopes-CendesI. Caring for Machado\_Joseph disease: current understanding and how to help patients. Parkinsonism Relat Disord 2010; 16: 2–7)
38. Radmard S, Zesiewicz T A, Kuo SH: Evaluation of Cerebellar Ataxic Patients. [Neurol Clin. 2023 Feb; 41(1): 21–44.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=36400556)
39. Chien HF, Zonta BM, Chen J, Diaferia G, Viana CF, Teive HAG, Pedroso JL, Barsottini OGP: Rehabilitation in patients with cerebellar ataxias. Arq Neuropsiquiatr. 2022 Mar;80(3):306-315.
40. Coarelli G, Wirth T, Tranchant C, Koening M, Durr A, Anheim M: The inherited cerebellar ataxias: an update. Journal of Neurology (2023) 270:208–222
41. Mariotti C, Fancellu R, Di Donato S: An overview of the patient with ataxia**.** J Neurol (2005) 252 : 511–518
42. Lo RY, Figueroa KP, Pulst S M, Lin C-H, Perlman S, Wilmot G, Gomez C, Schmahmann J, Paulson H, Shakkottai VG, Ying S, Zesiewicz T, Bushara K, Geschwind M, Xia G, Subramony SH, Ashizawa T, and Kuo S-H: Coenzyme Q10 and Spinocerebellar Ataxias.*Mov Disord*. 2015 February;30(2):214–220.
43. Tan D, Wei C, Chen Z, Huang Y, Deng J, Li J, Liu Y, Bao X., Xu J, Hu Z, Wang S, Fan Y, Jiang Y, Wu YE, Wu Y, Wang S, Liu P: CAG Repeat Expansion in THAP11 Is Associated with a Novel Spinocerebellar Ataxia. Movement Disorders, Vol. 38, No. 7, 2023
44. Sullivan R, Yau WY, O’Connor E, Houlden H: Spinocerebellar ataxia: an update.Journal of Neurology (2019) 266:533–544
45. Agessandro A, Pedroso JL, Braga-Neto P, Bor-Seng-Shu E, Aguiar PC, Barsottini OGP: Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still Learning.Neurogenetics 2015 Jul;16(3):151-60.
46. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L. Friedreich’s ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1979;1996(7):271–1423.
47. Witek N, Hawkins J, Hall D: Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. Review.Curr Neurol Neurosci Rep.2021 Feb 26;21(3):13.
48. Vogel AP, Folker J, Poole ML:Treatment for speech disorder in Friedreich ataxia and other hereditary ataxia syndromes**.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 28;2014(10):CD008953.
49. Vogel A P, Brown S E, Folker J E, Corben L A, Delatycki M B: Dysphagia and swallowing-related quality of life in Friedreich Ataxia. J Neurol (2014) 261:392–399
50. Pereira C, Neder J. Diretrizes para teste de função pulmonar. *Pneumologia*. 2002. p. S3-S238.
51. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues S C: Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*.2007;33(4):ISSN 1806-3756.
52. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras.Pneumol*. 2007;33(5):527-35.
53. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis*. 1971;103(5):641-50.
54. Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. Am *J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1678-83.
55. Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, Green M, Moxham J. Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *Am Rev Resp Dis.*1989;139(5):1213-7.
56. Uldry C, Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10(6):12926.
57. Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P, Chaussain M, Fitting JW. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1507-11
58. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti, Babb AT, Barreiro E, Dres M, Dubé B P, Gea BFJ, Guenette JA, Hudson AL., Laghi HJK, Langer D, Luo Y-M, Neder J A, O’Donnell D, Polkey MI, Rabinovich RA, Series ARF, Similowski T, Spengler CM, Vogiatzis I, and Verges S: ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. Eur Respir J 2019; 53: 1801214
59. Vinante E, Colombo E, Paparella G, Martinuzzi M and Martinuzzi A.Respiratory Function in Friedreich’s Ataxia. Children 2022, 9, 1319.
60. [Anheim](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Anheim+M&cauthor_id=22409940) M, [Mariani](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Mariani+LL&cauthor_id=22409940) LL, [Calvas](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Calvas+P&cauthor_id=22409940) P,  [Cheuret](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Cheuret+E&cauthor_id=22409940) E,  [Zagnoli](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Zagnoli+F&cauthor_id=22409940) F, [Odent](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Odent+S&cauthor_id=22409940) S,  [Seguela](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Seguela+C&cauthor_id=22409940) C, [Marelli](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Marelli+C&cauthor_id=22409940) C, [Fritsch](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Fritsch+M&cauthor_id=22409940) M, [Delaunoy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Delaunoy+JP&cauthor_id=22409940) JP, [Brice](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Brice+A&cauthor_id=22409940) A,  [Dürr](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=D%C3%BCrr+A&cauthor_id=22409940) A,  [Koenig](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=fauth&term=Koenig+M&cauthor_id=22409940) M: Exonic deletions of FXN and early-onset Friedreich ataxia Arch Neurol.2012 Jul;69(7):912-6.
61. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. N Engl J Med. 2012;366(7):636-46.
62. Hou JG, Jankovic J. Movement disorders in Friedreich's ataxia. **J Neurol Sci**. 2003; 206(1):59-64.
63. Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, Subramony S, Pandolfo M, Schulz JB, Lin K and Delatycki MB**:** Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases**.** Orphanet Journal of Rare Diseases (2022) 17:415
64. Summ O, Hassanpour N, Mathys C, Groß M: Disordered breathing in severe cerebral illness – Towards a conceptual framework. Respiratory Physiology & Neurobiology 300 (2022) 103869
65. Koziol LF; Budding D and Andreasen N; D'Arrigo S and Bulgheroni S; Imamizu H; Ito M; Manto M; Marvel C, Parker K, and Pezzulo G; Ramnani N; Riva D; Schmahmann J and Vandervert L; Yamazaki T. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition *Cerebellum*. 2014 February ; 13(1): 151–177.
66. Witek N & Hawkins J & Hall D. Genetic Ataxias: update on classification and diagnostic approaches. Curr Neurol Neurosci Rep (2021) 21: 13
67. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an introni GAA triplet repeat expansion. Science 1996;271:1423-1426
68. Beckinghausen J, Sillitoe RV: Insights into cerebellar development and connectivity. Neurosci Lett. 2019 January 01; 688: 2–13.
69. Fogel Bl, Perlman S: Clinical features and molecular genetics of autossomal recessive cerebelar ataxias. Lancet Neurol. 2007;6:246-57
70. Cook A and Giunti P:Friedreich’s ataxia: clinical features, pathogenesisand management British Medical Bulletin, 2017, 124:19–30
71. [Reetz](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Reetz/Kathrin) K, [Rodríguez-Labrada](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Rodr%C3%ADguez%E2%80%90Labrada/Roberto) R, [Dogan](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Dogan/Imis) I,  [Mirzazade](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Mirzazade/Shahram) S, [S Romanzetti](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Romanzetti/Sandro) S,  [Schulz](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Schulz/J%C3%B6rg+B.) JB, [Cruz-Rivas](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Cruz%E2%80%90Rivas/Edilia+M.) EM, [Alvarez-Cuesta](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Alvarez%E2%80%90Cuesta/Jose+A.) JA, [Rodríguez](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Aguilera+Rodr%C3%ADguez/Raul) RA, [Zaldivar](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Gonzalez+Zaldivar/Yanetza) YG,  [Auburger](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Auburger/Georg) G,  [Velázquez-Pére](https://onlinelibrary-wiley-com.ez69.periodicos.capes.gov.br/authored-by/Vel%C3%A1zquez%E2%80%90P%C3%A9rez/Luis) L: Brain atrophy measures in preclinical and manifest spinocerebellar ataxia type 2.Annals of Clinical and Translational Neurology, January 2018
72. G. De Joanna, A. De Rosa, E. Salvatore, I. Castaldo, N. De Luca, R. Izzo, V. Manzo A. Filla, G. De Michele: Autonomic nervous system abnormalities in spinocerebellar ataxia type 2: A cardiovascular neurophysiologic study. Journal of the Neurological Sciences 275 (2008) 60–63
73. Velázquez-Pérez L, Voss U, Rodríguez-Labrada R, Auburger G, Ochoa N C, Cruz GS, Polo LG, Valencia RH, Rodríguez RA, Montero JM, Mesa JML, Inka Tuin I. Sleep Disorders in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients. Neurodegenerative Dis 2011;8:447–454
74. Tuin I, Voss U, Kang JS, et al: Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2(SCA2). Neurology 2006; 67: 1966–1972.
75. Reimold M, Globas C, Gleichmann M, et al:Spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3 and restless legs syndrome: striatal dopamine D2 receptor status investigated by [11C]raclopride positron emission tomography. Mov.Disord 2006; 21: 1667–1673
76. Costa RG, Conceição A, Matos CA and Nóbrega C. The polyglutamine protein ATXN2: from its molecular functions to its involvement in disease. Cell Death and Disease (2024) 15:415
77. Seshagiri DV, Botta R, Sasidharan A, Pal PK, Jain S, Yadav R, Kutty BM. Assessment of Sleep Spindle Density among Genetically Positive Spinocerebellar Ataxias Types 1, 2, and 3 Patients. Ann Neurosci 2018;25:106–111

Parte superior do formulárioParte inferior do formulário