Impact of respiratory Respiratory parameters in adults with SCA2: what’s really is important? A cross-sectional study

Celiana Figueiredo VianaCristina Saade Jaques, Orlando Graziani Povoas Barsottini, José Luiz Pedroso

Endereços e afiliações

Autor correspondente: celianafigueiredo@hotmail.com

# ABSTRACT

Linguagem mais direta…

Ataxia-Telangiectasia(A-T) is an autosomal recessive neurodegenerative disease associated with cerebellar ataxia and extrapyramidal features. A-T has a complex and diverse phenotype with varying rates of disease progression. The development of robust natural history studies and therapeutic trials relies on the accurate recording of phenotype using relevant and validated severity of illness indexes. We compared the commonly used Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and the disease-specific A-T Neurological Examination Scale Toolkit (A-T NEST), in our adult A-T cohort. We found a strong correlation between A-T NEST and the established SARA score, validating the use of A-T NEST and SARA in capturing the natural history of A-T patients.

Agora Podemos fazer o resumo…

**Keywords:** Cerebellar Ataxia, Respiratory parameters, Public Health

# Introdução

Ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2) é um distúrbio genético causado pela expansão anormal das repetições de trinucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG) no cromossomo 12q24.1. Essa mutação causa degeneração do cerebelo, afetando principalmente as células de Purkinje, os núcleos pontinos e as olivas inferiores. Pacientes com SCA2 apresentam uma síndrome cerebelar progressiva caracterizada por ataxia da marcha, disartria cerebelar, dismetria e disdiadococinesia[1].

**A SCA2, segundo tipo mais frequente dentre as Ataxias Espinocerebelares (SCA)**, é caracterizada por ser doença autossômica dominante causada pela expansão anormal de repetições de trinucleotídeos citosina–adenina–guanina (CAG) na região codificadora do gene **ATXN2,** cromossomo 12q24.1[2], possui amplo espectro clínico, podendo apresentar envolvimento do cerebelo e de suas conexões além de 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[3].

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 se projetam para diferentes componentes dos sistemas motores. O papel do cerebelo no controle respiratório em indivíduos portadores de SCA2 foi negligenciado por um longo período, mas 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[4]**.**

Um artigo de revisão menciona as implicações neurorespiratórias 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[5].

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[5].

Essa gama de complicações é atribuída a degeneração dos neurônios motores do tronco cerebral, com envolvimento dos núcleos dos nervos cranianos, sobretudo o XII par, ao 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 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[5].

Tendo em vista o recente e crescente reconhecimento do papel do cerebelo na função respiratória, o objetivo do presente estudo foi analisar as diferenças no perfil respiratório de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2) em relação a adultos saudáveis.

# Método

# Study Design

Esse é um estudo transversal.

# Setting

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).

Os pacientes pertenciam ao ambulatório de neurologia geral e neuro ataxia da Universidade Federal de São Paulo. Após avaliação médica neurológica, os pacientes eram convidados a participar da pesquisa em dia e hora previamente agendados. Além da avaliação respiratória que constava de espirometria, avaliação de força muscular respiratória, Sniff ou snip teste, pico de fluxo de tosse e avaliação neurofisiológica de condutibilidade frênica, os pacientes foram submetidos a aplicação de duas escalas de graduação de ataxia, a escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA) e a escala cooperativa internacional para graduação de ataxia (ICARS), ambas já haviam sido validadas para o português por pesquisadores do mesmo setor. A aplicação das escalas contava com duas profissionais, uma fisioterapeuta e uma neurologista.

Os pacientes foram recrutados a partir de agosto de 2021 após a aprovação do CEP. As avaliações iniciaram a partir de outubro de 2021. O período de avaliação foi comprometido em função da pandemia de Covid 19 sendo que, foi concluído em novembro de 2022. Após esse período, os pacientes continuaram sendo acompanhados no ambulatório de neurologia geral e neuro ataxia sendo que, o quadro respiratório tornou-se mais intenso em dois pacientes, de maneira que uma das pacientes está utilizando ventilação não invasiva noturna através de um binivel (modelo Stellar 150 da Resmed) e a outra foi submetida a uma gastrostomia de emergência em decorrência de disfagia grave e não conseguiu realizar todos os testes em função de debilidade clínica.

Participants

Foram selecionados 13 participantes com diagnóstico clínico e genético confirmado de SCA 2, idade 18 anos ou mais e com investigação negativa para causas adquiridas e 19 controles saudáveis.

O grupo controle foi composto por profissionais da saúde, médicos residentes e pós-graduandos vinculados ao setor de neurologia geral e neuro ataxia onde o estudo foi realizado, convidados por meio de XXXX.

Foram excluídos 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.

# Variables

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 [6] e ICARS[7]. Para avaliar a função respiratória utilizou-se 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[8], bem como parâmetros CVF, VEF1, VEF1/CVF e PFE (obtidos na espirometria), em valores absolutos e percentual do previsto, que foram mensuradas em todos os participantes (pacientes e controles).

# Data sources/ measurement

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. Os valores mais altos estão relacionados com a gravidade da doença[6].

Adicionalmente, a Escala Cooperativa Internacional para Graduação de Ataxia (ICARS), validada para a população brasileira[7], 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). 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[7,9].

A espirometria consiste em um teste que calcula uma série de parâmetros relacionados à função respiratória humana[10].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. Os valores de referência utilizados para a espirometria estão em consonância com o trabalho de Pereira e colaboradores (predito nacional)[10–12]. 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[10,11,13].Foi acoplado um clipe nasal para que não ocorresse escape de ar pelas narinas.

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 [14].

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[15]. Valores de Pi máx > - 80 cmH2O e Pemáx > + 90 cmH2O excluem fraqueza da musculatura respiratória[15–17].

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. 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[15].

O 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) também foi avaliado. 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[18,19]. 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[8]. Nos pacientes com ataxia severa os valores apresentados variaram abruptamente, diferentemente dos controles saudáveis, estes não apresentaram variações significativas, denotando incoordenação respiratória dos pacientes.

# Bias

Os pacientes foram convocados para realização dos testes e o ambiente contava com três pessoas, uma enfermeira contactava por via telefônica para os pacientes para confirmar o agendamento, e uma vez confirmados, os pacientes eram recebidos na clínica por uma fisioterapeuta e uma neurologista. Aos pacientes era solicitado um acompanhante para facilitar a locomoção dentro da clínica, em que se disponibilizou uma cadeira de rodas com o objetivo de facilitar a locomoção dos pacientes.

Os pacientes foram orientados previamente sobre todos os testes a serem executados sobretudo, em relação a avaliação de condutibilidade frênica, foi informado que o paciente sentiria um choque e se não quisesse passar por isso, não seria obrigatório de forma alguma. Um paciente recusou e não foi realizada avaliação de condução frênica. Inicialmente eram colhidos os sinais vitais: pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência cardíaca e respiratória além de frequência respiratória e capnografia com cateter nasal (ETCO2). Fora disponibilizado um cateter por paciente, que foi identificado para possíveis reutilizações.

# Study Size

***É importante explicar como cálculo de tamanho de amostra foi realizado e qual o contexto pelo qual essa amostra é representativa.***

# 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. Adicionalmente, também foi estimada a diferença média ou mediana, e respectivos intervalos de confiança de 95%, e 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

# Participants

Falar de quantos indivíduos foram recrutados, quantos entrevistados e quantos finalizaram o estudo. Foram estudados 31 indivíduos, 40,6% [n=13] com diagnóstico de SCA2 e 59,38 % saudáveis (n=19).

Foram recrutados 15 pacientes com SCA 2, dentre os quais, apenas 13 restaram. Uma das pacientes estudadas, apresentava disfagia grave e precisou submeter-se a uma gastrostomia de urgência. Na ocasião dos testes encontrava-se bastante debilitada, não conseguiu realizar Pi e Pe máxima e nem tão pouco o sniff (snip teste). Fez apenas a espirometria sendo que, a fraqueza bulbar a impedia de realizar a espirometria adequadamente e a avaliadora precisou segurar o bucal porque o ar escapava em demasia pela lateral da boca da paciente. Suspeitou-se de déficit cognitivo, um dos critérios de exclusão desta pesquisa. No entanto, a paciente respondia aos comandos verbais com adequação e de fato, a fraqueza era preponderante.

## 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+ |
| 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

# Descriptive data

Características entre os grupos foram homogêneas em relação a sexo, idade, IMC, mas diferenças no perfil da amostra estudada entre casos e controles foram encontradas apenas para o percentual de tabagistas e ex-tabagistas, sendo maior no grupo SCA2. O grupo SCA2 apresentou em mediana (iqr) 8,6 (3,7) anos de tempo de doença, idade mediana do início dos sintomas com 31,2 (16,9) anos e apresentou alteração na condutibilidade frênica em mais de 60% da amostra (61,5) (tabela 1).

# Main results

Em comparação com os indivíduos saudáveis, adultos com SCA2 na amostra estudada apresentaram menor média de CVF L [-1,14 [ IC 95% 1,80; -0,48]; p<0,01] , CVF % [-15,93% [IC 95% -26,56; -5,30; p<0,01], VEF1 L [-0,97 [IC 95% -1,51; -0,43; p<0,01], VEF1 % [-15,87% [IC 95% -26,98; -4,77]; p<0,01]; PFE L [-2,06 [IC 95% -3,63; -0,49]; p<0,01]; PFE % [-21,89% [IC 95% -30,65; -13,14]; p<0,01]. Além disso, também apresentaram menor PE mediano (-10,0 [IC 95% -29,79; -9,79]; p<0,01] e Li PE máx média [-29,35 [ IC 95% -48,81; -9,89]; <0,01], bem como menores medianas de SNIP [-37,5 [IC 95% -55,49; -19,50]; p>0,01], PFT [-90,0 [IC 95% -164,22; -15,77; p=0,02], SPO2 [-1,5 [IC 95%-2,1; -0,90]; p<0,01] e amplitude máxima do trapézio [ -0,17[IC 95% -0,32; -0,01];p=0,03] e menores médias de ETCO2 e Amplitude média -0,26 [IC 95% -0,41; 0,11]; p<0,01. (Tabela 2).

## Tabela 2. Parâmetros respiratórios nos grupos estudados.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parâmetros | Controle | SCA2 | Diferença (IC 95%) | p\* |
| 19,0 (59,38%) | 13,0 (40,62%) |
| CVF L, média(dp) | 4,0 (1,0) | 2,9 (0,7) | -1,14 (1,80; -0,48) | <0,01 |
| CVF (%), média(dp) | 97,3 (13,7) | 81,4 (15,5) | -15,93 (-26,56; -5,30) | <0,01 |
| VEF1 L, média(dp) | 3,4 (0,8) | 2,4 (0,6) | -0,97 (-1,51; -0,43) | <0,01 |
| VEF1 (%), média(dp) | 97,3 (12,6) | 81,4 (18,2) | -15,87 (-26,98; -4,77) | 0,01 |
| VEF1/CVF L, mediana(iqr) | 84,5 (4,2) | 84,3 (12,8) | 0,05 (-4,24; 4,34) | 0,99 |
| VEF1/CVF (%), mediana(iqr) | 101,0 (8,0) | 101,0 (8,0) | 0,0 (-3,97; 3,97) | 0,99 |
| PFE L, média(dp) | 6,7 (3,8) | 5,1 (1,4) | -2,06 (-3,63; -0,49) | <0,01 |
| PFE (%), média(dp) | 86,1 (7,6) | 64,2 (16,3) | -21,89 (-30,65; -13,14) | <0,01 |
| PI máx., mediana(iqr) | 101,4 (39,7) | 92,4 (15,7) | -4,65 (-15,65; 6,36) | 0,39 |
| Li PI máx., mediana(iqr) | 86,5 (27,2) | 77,5 (14,2) | -4,6 (-12,09; 2,78) | 0,21 |
| PE, mediana(iqr) | 112,1 (26,5) | 81,0 (30,8) | -10,0 (-29,79; -9,79) | <0,01 |
| Li PE máx., média(dp) | 90,3 (24,7) | 61,0 (29,0) | -29,35 (-48,81; -9,89) | <0,01 |
| SNIP, mediana(iqr) | 133,0 (44,0) | 57,0 (36,0) | -37,5 (-55,49; -19,50) | <0,01 |
| PFT, mediana(iqr) | 480,0 (280,0) | 300,0 (130,0) | -90,0 (-164,22; -15,77) | 0,02 |
| SPO2, mediana(iqr) | 98,0 (2,0) | 95,0 (2,0) | -1,5 (-2,1; -0,90) | <0,01 |
| ETCO2, média(dp) | 35,7 (2,9) | 39,1 (3,9) | -3,39 (-5,84; -0,94) | 0,01 |
| Amplit máx, mediana(iqr) | 0,8 (0,2) | 0,5 (0,2) | -0,17 (-0,32; -0,01) | 0,03 |
| Amplit média, média(dp) | 0,7 (0,2) | 0,4 (0,2) | -0,26 (-0,41; 0,11) | <0,01 |
| Amplit trapézio (mv), mediana(iqr) | 8,3 (2,3) | 8,7 (1,6) | 0,1 (-1,39; 1,59) | 0,89 |
| Munix Trapézio, mediana(iqr) | 211,5 (59,6) | 204,9 (32,9) | -4,5 (39,30; 30,30) | 0,79 |
| Alfa, média(dp) | -1.0 (0.0) | -1,0 (0,1) | -0,01 (-0,03; 0,02) | 0,68 |
| SARA, mediana(iqr) | 0 (0,0) | 16,0 (9,5) | - | - |
| ICARS, mediana(iqr) | - | 46,0 (14,0) | - | - |

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

iqr: Intervalo interquartil

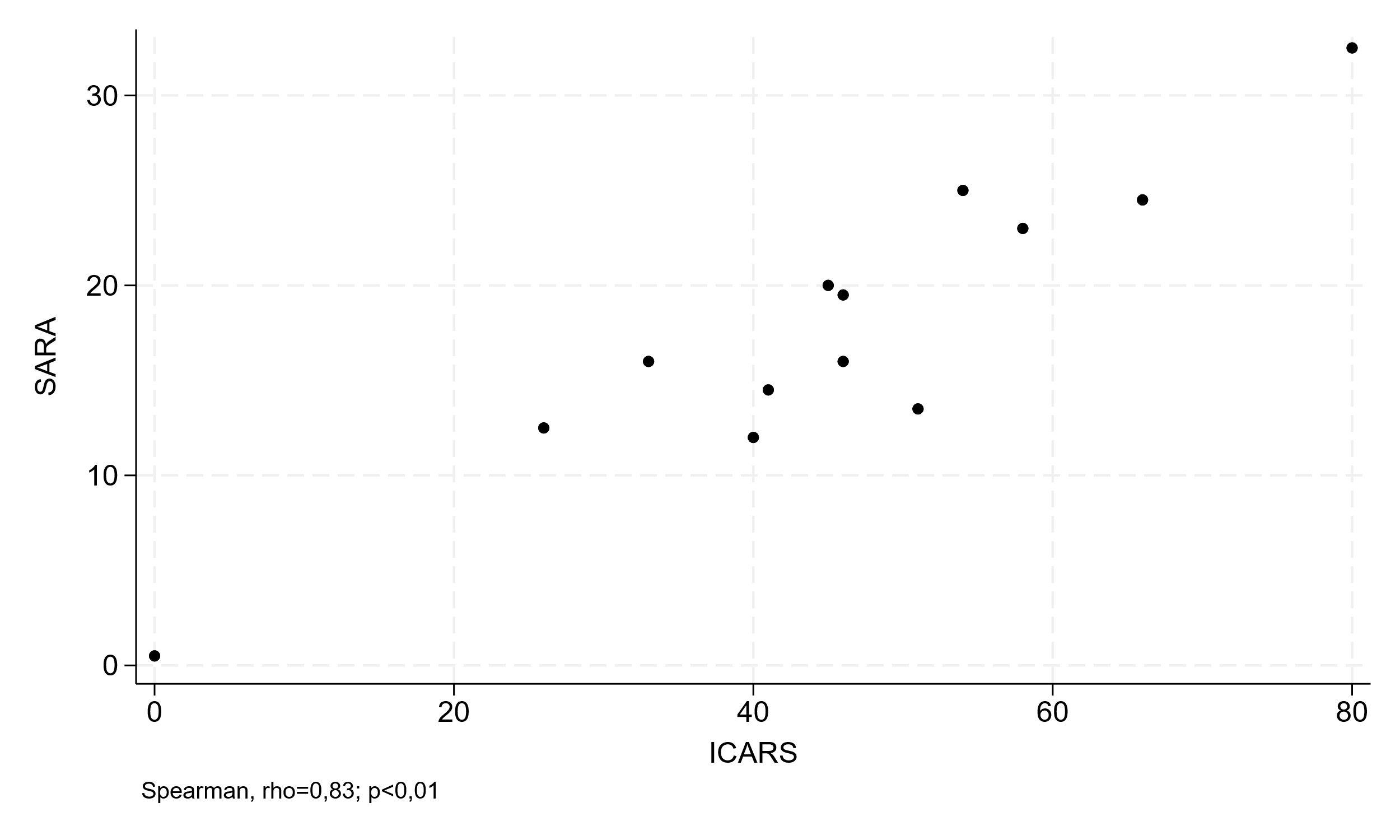
Li: Limite Interior

Máx.: Máximo

L : Litros

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

Ainda, foi encontrada forte correlação positiva e significante entre SARA e ICARS nos adultos com SCA2 (rho=0,83; p<0,01) (Figura 1).



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

# Discussão

# Principais resultados

Em nosso estudo, indivíduos portadores de SCA2 apresentam um comportamento respiratório diferente do observado em adultos saudáveis, principalmente por caracterizar-se como um padrão restritivo com menores CVF, VEF1, VEF1/CVF e PFE, quando comparados ao grupo controle. A espirometria demonstrou, portanto, que a maioria dos pacientes apresentou padrão respiratório restritivo, de maneira que, fica evidenciado o comprometimento respiratório nos pacientes com SCA2. Por outro lado, alguns participantes apresentaram quadro obstrutivo e um menor percentual é de indivíduos com padrão de normalidade ventilatória, caracterização que está em consonância com outros estudos que também avaliaram o padrão ventilatório nas SCAs (Sriranjini et al 2010).

Observamos que 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 forte 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 significante entre os grupos estudados.

Postula-se na atualidade, que o cerebelo também desempenhe um papel na respiração. Estudos (Quais?) relatam que o sono é muito implicado nas SCAs. 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[20]. Nossa hipótese, portanto, de que os pacientes com SCA2 teriam prejuízos ventilatórios, foi confirmada. Acreditamos que mais pesquisas serão necessárias nas SCAs a fim de evidenciar se esse acometimento se repete em outros tipos de ataxia. A relevância do estudo consiste na demonstração que a função respiratória (ventilatória) está prejudicada nos pacientes estudados.

# Limitações

O tamanho da amostra reduzido é uma limitação reconhecida no presente estudo. Isso ocorreu por dificuldades para o recrutamento de participantes, porque muitos abandonam o tratamento por desesperança, dificuldades em obter um acompanhamento reabilitacional, além de outros que mudaram de endereço e telefone e não foram localizados. Outro aspecto que dificultou a viabilidade da nossa pesquisa foi a pandemia de COVID-19, uma vez que, o isolamento social afastou os pacientes do setor de neurologia e neuro ataxia de maneira que os que compareciam o faziam em situação de extrema necessidade.

# Interpretation

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[21,22] , e os demais casos não são avaliados.

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 respiratórios subdiagnosticados[5,23].

Na SCA2 o sono REM anormal é o sintoma respiratório mais frequentemente encontrado. Zanatta et al.[24], analizaram gravações polissonográficas de dezessete pacientes com SCA2 geneticamente confirmada ,  [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. REM sem atonia pode ocorrer na SCA 2, piorando a qualidade do sono[25]. Pacientes com SCA 2 podem ainda, apresentar distúrbios autonômicos[2].

Os estudos nesse segmento neuro respiratório são escassos, por muito tempo as questões respiratórias não foram observadas devido à suspeita da ausência de relação entre o cerebelo e a função respiratória. Todavia, a pesquisa de Sriranjini et al[26], sinalizou para esse aspecto até então pouco valorizado observando que pacientes com SCA 1,2 e 3, apresentaram disfunção pulmonar subclínica do tipo restritivo e possível obstrução de vias aéreas superiores, aspectos semelhantes aos encontrados em nossa pesquisa. Os estudos têm evidenciado participação do cerebelo em múltiplas funções do sistema nervoso. Estima-se que no ato de respirar haja também um papel do cerebelo, ainda não totalmente compreendido, tanto no aspecto de controle ventilatório quanto na coordenação do ato de respirar em repouso e sob atividade intensa.

A degeneração dos neurônios motores do tronco encefálico é a causa dos sintomas de fraqueza na língua, distonia oro mandibular, disfagia, disartria, pneumonia por aspiração recorrente e obstrução das vias aéreas superiores. levando à disfunção diafragmática e impactando adversamente na fase inspiratória do ciclo respiratório[5]. Além disso, pacientes com SCA2 apresentam disfunção ventilatória mesmo quando assintomática, estando a disfunção ventilatória relacionada ao comprometimento do equilíbrio, à independência e à gravidade da ataxia[23].

Entretanto, esperávamos que os valores obtidos na avaliação de condutibilidade frênica trouxessem-nos valores inferiores aos obtidos e que correlacionassem com os valores espirométricos e das demais medidas respiratórias. Não ocorrendo isso, suspeitamos que mesmo em ausência de neuropatia periférica mais evidente, a incoordenação respiratória é o que prepondera. Ou seja, em presença de evidente neuropatia ou na ausência destas a suspeita que temos é que os pacientes com ataxia motora desenvolvam também ataxia respiratória.

Foi postulado que a atividade inerente ao centro respiratório não pode, por si só, ser responsável pelo padrão respiratório regular em resposta às necessidades metabólicas. Estudos apontam que 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) 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[4].

A literatura vigente sugere que o cerebelo deve exercer um papel maior na coordenação da fala, da deglutição e da respiração nas ataxias, de modo a desencadear nos pacientes um padrão respiratório atáxico ainda não tão bem definido (REF). Nosso estudo aponta nessa direção. O padrão ora obstrutivo, ora restritivo observado decorre da degeneração neuronal e dos processos inflamatórios dos neurônios do tronco encefálico. Sabemos que, 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. [27]

# Generalisability

Discuta a generalização (validade externa) dos resultados do estudo

Nosso estudo aponta para a necessidade de um olhar mais acurado sobre a questão respiratória nas populações de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2), 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.

Os resultados encontrados alertam para um novo olhar que possibilita aos médicos, fisioterapeutas respiratórios, fonoaudiólogos e demais profissionais da saúde um maior entendimento da condição ventilatória dos pacientes com SCA, promovendo maior previsibilidade clínica no sentido de otimizar a terapêutica ofertada a esses indivíduos, e promover maior sobrevida e qualidade de vida aos pacientes.

No contexto terapêutico reabilitacional, sugere-se acrescentar além da fisioterapia motora a fisioterapia respiratória. A adaptação de suporte ventilatório também é passível de ocorrer, como foi demonstrado nesse estudo, através de pressão contínua nas vias aéreas (CPAP) nos casos em que há apenas obstrução alta e de suporte ventilatório com dois níveis de pressão (Bipap ou Binível) em situações em que se observa restrição pulmonar.

# Conclusão

Só precisa responder à pergunta de pesquisa dizendo se o objetivo foi alcançado ou não e ressaltar como nossos resultados podem ser úteis.

Ao analisar as diferenças no perfil respiratório de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2) em relação a adultos saudáveis foi possível observar que há comprometimento respiratório e seu padrão ventilatório (restritivo em sua maioria) difere dos padrões de normalidade esperados, demonstrando um contexto clínico a ser observado pelos profissionais da saúde, e um novo horizonte no tratamento e reabilitação de pacientes com SCA2.

# Bibliografia

1. Vaca-Palomares I, Díaz R, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, Vázquez-Mojena Y, Velázquez-Pérez L, et al. Spinocerebellar Ataxia Type 2 Neurodegeneration Differentially Affects Error-Based and Strategic-Based Visuomotor Learning. Cerebellum. 2013;12:848–55.

2. Scoles DR, Pulst SM. Spinocerebellar Ataxia Type 2. In: Nóbrega C, Pereira De Almeida L, editors. Polyglutamine Disorders [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2024 Dec 20]. p. 175–95. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-71779-1\_8

3. 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;10:184–98.

4. Xu F, Frazier DT. Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. The Cerebellum. 2002;1:35–40.

5. Biswas DD, El Haddad L, Sethi R, Huston ML, Lai E, Abdelbarr MM, et al. Neuro-respiratory pathology in spinocerebellar ataxia. Journal of the Neurological Sciences. 2022;443:120493.

6. Braga-Neto P, Godeiro-Junior 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 Neuro-Psiquiatr. 2010;68:228–30.

7. Maggi FA, Braga-Neto P, Chien HF, Gama MTD, Rezende Filho FM, Saraiva-Pereira ML, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) to Brazilian Portuguese. Arq Neuro-Psiquiatr. 2018;76:674–84.

8. 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.

9. Schmitz-Hübsch T, Tezenas Du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Bonato S, Fancellu R, et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: A study in 156 spinocerebellar ataxia patients. Mov Disord. 2006;21:699–704.

10. Pereira CADC, Neder JA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Pneumol. 28th ed. 2002;1–238.

11. Pereira CADC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. J bras pneumol. 2007;33:397–406.

12. Duarte AADO, Pereira CADC, Rodrigues SCS. Validação de novos valores previstos brasileiros para a espirometria forçada na raça branca e comparação com os valores previstos obtidos por outras equações de referência. J bras pneumol. 2007;33:527–35.

13. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the Diaphragm. N Engl J Med. 2012;366:932–42.

14. Rocha CBJ, Araújo S. Avaliação das pressões respiratórias máximas em pacientes renais crônicos nos momentos pré e pós-hemodiálise. J Bras Nefrol. 2010;32:107–13.

15. 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;32:719–27.

16. Souza RB de. Pressões respiratórias estáticas máximas. J Pneumol. 28th ed. 2022;

17. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. European Respiratory Journal. 2019;53.

18. Héritier 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;150:1678–83.

19. 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 Respir Dis. 1989;139:1213–7.

20. Pedroso JL, França MC, Braga‐Neto P, D’Abreu A, Saraiva‐Pereira ML, Saute JA, et al. Nonmotor and extracerebellar features in Machado‐Joseph disease: A review. Movement Disorders. 2013;28:1200–8.

21. Zielen S, Duecker RP, Woelke S, Donath H, Bakhtiar S, Buecker A, et al. Simple Measurement of IgA Predicts Immunity and Mortality in Ataxia-Telangiectasia. J Clin Immunol. 2021;41:1878–92.

22. Vilozni D, Lavie M, Sarouk I, Levi Y, Alcaneses Ofek M-R, Efrati O. Cough ability measurements and recurrent respiratory symptoms in individuals with Ataxia Telangiectasia. Journal of Asthma. 2016;53:37–42.

23. Mello NM de, Zonta MB, Teive HAG, Meira AT, LOPES FDN, Silva JT da SN da, et al. Assessment of ventilatory function in patients with spinocerebellar ataxia type 2. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2020;78:96–102.

24. 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). The Cerebellum. 2019;18:196–202.

25. Tuin I, Voss U, Kang J-S, Kessler K, Rüb U, Nolte D, et al. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). Neurology. 2006;67:1966–72.

26. Sriranjini SJ, Pal PK, Krishna N, Sathyaprabha TN. Subclinical pulmonary dysfunction in spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3. Acta Neurologica Scandinavica [Internet]. 2009 [cited 2024 Dec 20]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2009.01306.x

27. Summ O, Hassanpour N, Mathys C, Gross M. Disordered breathing in severe cerebral illness–Towards a conceptual framework. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2022;300:103869.