UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DISTÚRBIOS DA COMUNICAÇÃO HUMANA

AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO, DESEMPENHO FUNCIONAL E DO METABOLISMO OXIDATIVO EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Laura Segabinazzi Pacheco

Santa Maria, RS, Brasil.

2012

AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO, DESEMPENHO FUNCIONAL E DO METABOLISMO OXIDATIVO EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Laura Segabinazzi Pacheco

Dissertação (modelo alternativo) apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana, Área de concentração Audição e equilíbrio: diagnóstico, habilitação e reabilitação, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM/RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana.**

Orientador: Prof. Dr. Aron Ferreira da Silveira
Coorientadora: Profª. Drª. Ivana Beatrice Manica da Cruz

Santa Maria, RS, Brasil.

2012

P116a Pacheco, Laura Segabinazzi
Avaliação do equilíbrio, desempenho funcional e do metabolismo oxidativo em portadores da doença de Machado-Joseph / por Laura Segabinazzi Pacheco. – 2012.
97 f. : il. ; 30 cm

Orientador: Aron Ferreira da Silveira.
Coorientadora: Ivana Beatrice Manica da Cruz.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana, RS, 2012

1. Doença neurológica crônica 2. Doença de Machado-Joseph 3. Metabolismo oxidativo 4. Equilíbrio 5. Desempenho funcional 6. Genotoxicidade I. Silveira, Aron Ferreira da II. Cruz, Ivana Beatrice Manica da III. Título.

CDU 616.8

Ficha catalográfica elaborada por Simone G. Maisonave – CRB 10/1733
Biblioteca Central da UFSM

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DISTÚRBIOS DA COMUNICAÇÃO HUMANA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO, DESEMPENHO FUNCIONAL E DO METABOLISMO OXIDATIVO EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

elaborada por
Laura Segabinazzi Pacheco

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana

Comissão Examinadora:

_____
Aron Ferreira da Silveira, Dr.
(Presidente/Orientador)

_____
Maria Aparecida Ferreira de Mello, Drª (FCMMG; HC - FMUSP)

_____
Angela Garcia Rossi, Drª (UFSM)

Santa Maria, 01 de março de 2012.

Dedico esse trabalho a todas as pessoas que acreditaram em mim e me deram apoio para sempre buscar meus objetivos.

Agradecimentos

À UFSM, pela acolhida e disponibilização dos espaços e recursos para efetivação dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Aron Ferreira da Silveira, pela calma e tranquilidade em conduzir o estudo, pelo conhecimento compartilhado e pela disponibilidade em orientar-me nesse trabalho.

À Profª Drª Ivana Beatrice Manica da Cruz, pelo carinho com que me recebeste como sua co-orientanda, pela dedicação, simplicidade, pelos auxílios estatísticos e por todos os ensinamentos durante a concretização do presente trabalho.

Aos meus pais, Artur e Nena, que mesmo distantes no dia a dia, sempre me incentivaram e apoiaram na busca pelos meus objetivos; pelas palavras de força e ânimo que me disseram quando eu pensava em desistir; pelo amor imensurável, carinho e por todas as oportunidades que sempre me proporcionaram. Amo vocês!

Aos meus irmãos, João Antônio e Luiza, pelo companheirismo, amizade, torcida e estímulo em todos os momentos dessa caminhada. Vocês são muito especiais!

Aos voluntários dessa pesquisa, pela aceitação e disposição em colaborar com o estudo. Sem vocês nada poderia ser realizado!

Ao pessoal do Laboratório de Biogenômica, em especial à farmacêutica Thais Algarve e a acadêmica de farmácia Caroline Belló, pela paciência e disponibilidade em me ajudarem na realização

do Ensaio Cometa e testes bioquímicos da pesquisa. Aprendi muito com vocês!

As minhas amigas e colegas de mestrado Michelle Difante, Mariana Flores e Simone Luiz, pelo carinho e apoio durante o percurso dessa trajetória.

Ao Prof. José Henrique, pelo auxílio estatístico para analisar os dados da pesquisa.

Às colegas e amigas da UNIFRA, Daniela Tonús, Lucielem Chequim, Vanessa Medeiros, Vera Barcellos, Silvani Vieira e Samantha Martellet, pela amizade, incentivo, carinho e bons momentos compartilhados durante o percurso dessa etapa.

As professoras da banca de qualificação e defesa, pela disponibilidade e aceitação em contribuir com o trabalho e pelas sugestões de ajustes para enriquecê-lo.

À equipe do INSS, pelo apoio, flexibilidade e compreensão durante todas as fases desse estudo.

As minhas amigas e amigos que sempre acreditaram em mim e torceram pelo meu crescimento e realização profissional, incentivando-me na busca de novas conquistas.

A todos que de alguma forma contribuíram para essa realização...

... MUITO OBRIGADA!

¨O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou,
mas sim pelas dificuldades que superou no caminho¨.

Abraham Lincoln

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana
Universidade Federal de Santa Maria

AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO, DESEMPENHO FUNCIONAL E DO METABOLISMO OXIDATIVO EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

AUTORA: LAURA SEGABINAZZI PACHECO
ORIENTADOR: ARON FERREIRA DA SILVEIRA

Introdução: A Doença de Machado-Joseph (DMJ) é uma doença neurológica crônica e progressiva, também chamada de ataxia espinocerebelar tipo três. O quadro clínico da doença é variado e compreende déficit de equilíbrio, marcha atáxica, alterações visuais, disfagia, disartria, dentre outros sintomas. Objetivos: O presente estudo visou investigar o equilíbrio corporal, desempenho funcional e metabolismo oxidativo de indivíduos portadores da Doença de Machado-Joseph, que residem no município de Santa Maria/RS - Brasil. Materiais e Métodos: Por meio desse estudo realizou-se um comparativo entre um Grupo de Estudo (voluntários portadores da DMJ), com um Grupo Controle (voluntários não portadores da DMJ), a fim de verificar as limitações e alterações em relação ao equilíbrio, nível funcional para execução das atividades de vida diária (AVDs) e metabolismo oxidativo. Para tanto, a pesquisa foi previamente avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Dentre as avaliações realizadas estão: Anamnese de Terapia Ocupacional, Índice de Barthel, Escala de Equilíbrio de Berg (EEB), Posturografia Dinâmica, Ensaio Cometa e testes bioquímicos. Resultados: Observou-se que os voluntários com DMJ possuem déficits significantes em relação ao equilíbrio estático – verificado pelos Testes de Organização Sensorial (TOS) da Posturografia Dinâmica - TOS I ($p = 0,1719$); TOS II ($p = 0,0035$); TOS III ($p = <.0001$); TOS IV ($p = 0,0536$); TOS V ($p = <.0001$); TOS VI ($p = <.0001$); déficit no equilíbrio estático e dinâmico, verificado pela EEB ($p = 0,01$); também foram encontrados comprometimentos importantes relacionados ao nível funcional para realização das atividades cotidianas ($p = 0,02$). Verificou-se também alterações no metabolismo oxidativo – realizada através dos testes bioquímicos: glicose ($p= 0,014$), triglicerídeos ($p=0,013$), Tióis ($p=0,000$) e Catalase ($p=0,032$); além de índices significativos em relação à genotoxicidade – realizada por meio do Ensaio Cometa -, dano 0 ($p=0,015$) e dano 4 (0,029); observou-se também que há correlação negativa significativa entre o dano 4 e o TOS III ($r^2= -0.551$, $p=0,041$) e TOS VI ($r^2= -0.593$, $p= 0.025$) em ambos os grupos. Conclusão: Conclui-se que os portadores da DMJ possuem maiores comprometimentos de equilíbrio, limitações funcionais na realização das AVDs, alterações no metabolismo oxidativo e

genotoxicidade, do que os voluntários não portadores da DMJ. Sugerem-se estudos futuros para desenvolvimento de possíveis tratamentos que venham a contribuir com a melhora do equilíbrio, funcionalidade para execução das AVDs, bem como estudos que possam verificar o impacto da suplementação de indivíduos com DMJ com antioxidantes, e avaliar o quanto marcadores do estresse oxidativo poderiam ser utilizados para avaliar a progressão da DMJ em portadores da doença.

Palavras-chave: Doença de Machado-Joseph; Equilíbrio; genotoxicidade.

ABSTRACT

Master's Thesis
Post Graduation Program in Human Communication Disturbance
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil

BALANCE EVALUATION, OXIDATIVE METABOLISM AND FUNCTIONAL PERFORMANCE IN PEOPLE WITH MACHADO-JOSEPH DISEASE

AUTHOR: LAURA SEGABINAZZI PACHECO
ADVISOR: Prof. Dr. ARON FERREIRA DA SILVEIRA

Introduction: Machado-Joseph Disease (MJD) is a progressive, chronic, neurological disease. It is also called spinocerebellar ataxia type 3. The disease clinical presentation may vary and it can present balance deficit, gait ataxia, blurring of vision, dysphagia, dysartria, etc. Objectives: This study aimed at investigating the body balance, the functional performance, and the oxidative metabolism of subjects with Machado-Joseph disease, who live in Santa Maria, RS, Brazil. Materials and Methods: Through this study it was established a comparison between a Study Group (volunteers with MJD), and a Control Group (volunteers without MJD), in order to verify their limitations, balance alterations, functional performance to accomplish activities of daily living (ADLs) and oxidative metabolism. So, this research was previously evaluated and accepted by the Research Ethics Committee at Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). The following evaluations were part of the research: anamnesis of Occupational Therapy, Barthel index, Berg balance scale, dynamic posturography, Comet assay, and biochemical tests. Results: It was possible to observe that the volunteers with MJD present significant impairments related to static balance – verified through sensory organization tests (SOTs) of dynamic posturography - SOT I ($p = 0.1719$); SOT II ($p = 0.0035$); SOT III ($p = <.0001$); SOT IV ($p = 0.0536$); SOT V ($p = <.0001$); SOT VI ($p = <.0001$); static and dynamic impairments, verified through Berg balance scale ($p = 0.01$); important impairments related to functional level to accomplish daily activities were also found ($p = 0.02$). Oxidative metabolism impairments were also verified – carried out through biochemical tests: glucose ($p= 0.014$), triglycerides ($p=0.013$), thiol ($p=0.000$), and catalase ($p=0.032$); significant data were also found in genotoxicity – through the Comet assay - damage 0 ($p=0.015$) and damage 4 (0.029); it was also observed significant negative correlation among damage 4 and SOT III ($r2= -0.551$, $p=0.041$) and SOT VI ($r2= -0.593$, $p= 0.025$) for both groups. Conclusion: It is possible to conclude that patients with MJD present more balance impairments, functional limitations to perform ADL, oxidative metabolism and genotoxicity alterations, when compared with the volunteers without MJD. Further studies are suggested to develop possible treatments to improve balance, functional and ADL impairments, as well as studies to verify the impact of nutritional supplementation with antioxidants, and to evaluate the amount of oxidative stress status which could be used to evaluate the MJD progression.

Key-words: Machado-Joseph Disease; balance; genotoxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

INTRODUÇÃO

Figura 01 - Localização da Ilha de São Miguel..... 17
Figura 02 - Localização da Ilha de Flores..... 18
Figura 03 - Gene com dois exóns e um intron..... 22

ARTIGO 1: EQUILÍBRIO E DESEMPENHO FUNCIONAL EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Figura 01 - Cabine da Posturografia Dinâmica..... 36
Figura 02 - Papel milimetrado, fixado a um suporte de ferro, acima da cabine da Posturografia Dinâmica..... 36
Figura 03 - Cinto e caneta laser utilizados na Posturografia Dinâmica..... 37
Figura 04 - Testes de Organização Sensorial com valores de referência..... 37
Gráfico 01 – Atividades de Vida Diária dificultadas devido a Doença de Machado-Joseph (DMJ)..... 43
Gráfico 02 – Atividades de Vida Diária dificultadas devido a Doença de Machado-Joseph (DMJ)..... 44

ARTIGO 2: ASSOCIAÇÃO ENTRE EQUILÍBRIO E INDICADORES DO METABOLISMO OXIDATIVO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Figura 01 - Classificação do dano ao DNA no Teste do Ensaio Cometa. Classe 0 representa células sem dano e classe 4 o mais alto comprometimento genotóxico..... 56
Figura 02 - Testes de Organização Sensorial (TOS)..... 57
Figura 03 - Cabine da Posturografia Dinâmica..... 60
Gráfico 01 – Atividades relacionadas com o déficit de equilíbrio nos portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)..... 62

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: EQUILÍBRIO E DESEMPENHO FUNCIONAL EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Tabela 01 - Valores médios e desvios padrão obtidos com a realização dos Testes de Organização Sensorial (TOS) nos portadores (GE) e não portadores (GC) da Doença de Machado-Joseph..... 40

Tabela 02 - Média e desvio padrão das funções somatossensorial, visual, vestibular e grau de preferência visual dos portadores (GE) e não portadores (GC) da Doença de Machado-Joseph..... 41

Tabela 03 - Média e desvio padrão do Índice de Barthel, Escala de Equilíbrio de Berg, Nível Funcional e AVDs dos portadores (GE) e não portadores (GC) da Doença de Machado-Joseph..... 42

ARTIGO 2: ASSOCIAÇÃO ENTRE EQUILÍBRIO E INDICADORES DO METABOLISMO OXIDATIVO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Tabela 01 - Valores médios e desvios padrão obtidos na Posturografia Dinâmica e Escala de Equilíbrio de Berg dos voluntários portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)..... 63

Tabela 02 - Características gerais dos voluntários portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)..... 64

Tabela 03 - Valores médios e desvios padrão dos indicadores bioquímicos do metabolismo oxidativo em portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)..... 65

Tabela 04 - Danos verificados pelo Ensaio Cometa nos portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)..... 66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVDs - Atividades de Vida Diária
ATXN3 - Ataxina-3
Ativid. - Atividade
CAG - Glutamina (Citosina – Adenina - Guanina)
CAT - Catalase
cm - Centímetros
CEP - Comitê de ética em pesquisa
c/ - Com
C - Celsius
DMJ - Doença de Machado-Joseph
DMSO - Dimetilsulfóxido
D. padrão - Desvio padrão
EEB - Escala de Equilíbrio de Berg
EDTA - Ácido etilenodiamino tetra- acético
EROS - Espécies reativas os oxigênio
FLP - *Foam-laser Dynamic Posturograpy*
GC - Grupo controle
GE - Grupo de estudo
G/dL - Gramas por decilitro
HDL - Colesterol
HSP - *Heat Shock Protein*
IMC - Índice de Massa corporal
Kg - Quilogramas
Kg/m² - Quilogramas por metro quadrado
K3EDTA - Ácido etilenodiamino tetra- acético potássico
LDL - Colesterol
LMP - Baixo ponto de fusão
M - Molar
m - Metro (s)
mA - Mili Ampére
mg/dL - Miligramas por decigramas
ml - Mililitro
mM - Milimolar
n - Número
NaCl - Cloreto de sódio
NaOH - Hidróxido de sódio
PCR - *Polimerase chain reaction*
pH - Potencial de hidrogênio
PREF - Grau de preferência visual
pts - Pontos
Qq - Qualquer
rpm - Rotações por minuto
RS - Rio Grande do Sul
SAF - Serviço de Atendimento Fonoaudiológico
SCA3 - Ataxia Espinocerebelar tipo três
SCGE - *Single-Cell Gel Eletrophoresis*
SNC - Sistema Nervoso Central

SOD - Superóxido dismutase
SOM - Somatossensorial
TBARS - Ácido Tiobarbitúrico
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOS - Teste (s) de Organização Sensorial
Tris – HCl - Tris-ácido clorídrico
UFSM - Universidade Federal de Santa Maria
V - Volume
VEST - Vestibular
VIS - Visual
µL - Microlitro

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO..... 17
ARTIGO 1 - EQUILÍBRIO E DESEMPENHO FUNCIONAL EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH..... 28
Resumo..... 28
Abstract..... 29
Introdução..... 30
Materiais e métodos..... 32
Critérios de inclusão e exclusão..... 33
Avaliações desenvolvidas..... 34
Análise dos dados..... 38
Resultados..... 39
Discussão..... 44
Conclusão..... 49
ARTIGO 2 – ASSOCIAÇÃO ENTRE EQUILÍBRIO E INDICADORES DO METABOLISMO OXIDATIVO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH..... 50
Resumo..... 50
Abstract..... 51
Introdução..... 52
Materiais e métodos..... 54
Critérios de inclusão e exclusão..... 55
Avaliações desenvolvidas..... 55
Análise dos dados..... 61
Resultados..... 62
Discussão..... 66
Conclusão..... 69
DISCUSSÃO..... 69
CONCLUSÃO..... 72
REFERÊNCIAS..... 72
APÊNDICES..... 80
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 81
Apêndice B - Anamnese de Terapia Ocupacional..... 83
ANEXOS..... 85
Anexo A - Folha de aprovação do Comitê de Ética..... 86
Anexo B - Índice de Barthel..... 87
Anexo C - Escala de Equilíbrio de Berg..... 89
Anexo D - Protocolo de Posturografia Dinâmica..... 91
Anexo E - Protocolo de Teste de Ensaio Cometa..... 97

INTRODUÇÃO

A Doença de Machado-Joseph (DMJ), também conhecida como Ataxia Espinocerebelar Tipo 3, é uma doença neurológica crônica, de curso progressivo, que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), resultando em alterações das estruturas motoras do corpo humano (TWIST, et al., 1995; KANEKO, et al., 1997).

A história oficial da DMJ é relativamente recente, iniciando-se na década de 70 com a descrição e publicação de três famílias açorianas imigradas dos Estados Unidos (NAKANO, DAWSON e SPENCE, 1972; WOODS e SCHAUMBURG, 1972).

A primeira publicação referente à DMJ descreve a Doença de Machado, ou seja, uma ataxia hereditária em imigrantes portugueses no Massachusetts (NAKANO, DAWSON e SPENCE, 1972).

Originada da Ilha de São Miguel (Figura 01) essa família foi afetada por uma degeneração a nível cerebelar, com características progressivas, cuja transmissão era de forma autossômica dominante, apresentando início tardio e associando-se a uma possível neuropatia periférica (COUTINHO, 1992). A composição familiar descendia de William Machado, natural da zona da Bretanha, no extremo noroeste da Ilha de São Miguel nos Açores. Ocorreu a imigração de alguns dos 13 filhos de William para Massachusetts no fim do século XIX, onde pelo menos nove deles são descritos como afetados (SANTOS, 2005).

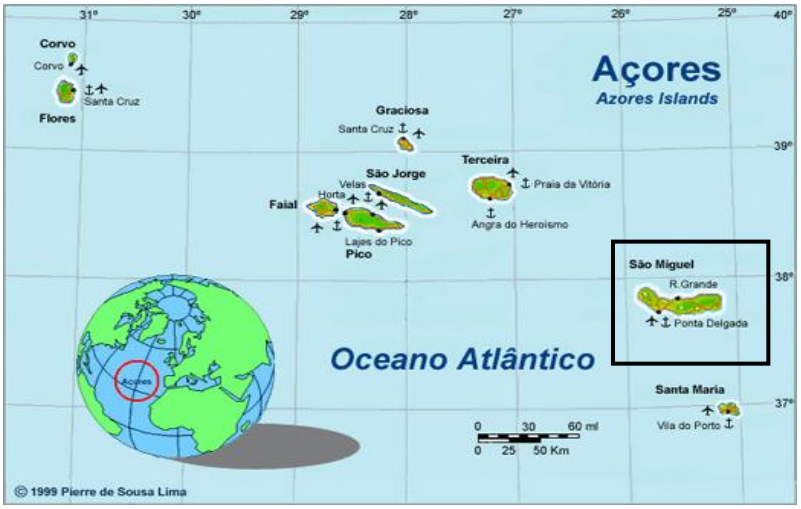


Figura 01 – Localização da Ilha de São Miguel
Fonte: http://www.radiopico.com/media/noticias/grande/AcoresMapa.jpg

Ainda no ano de 1972, Woods e Schaumburg publicaram informações de outra família (José Tomás), cuja origem também é açoriana e igualmente estabelecida no Massachusetts, a qual foi atingida por uma doença com característica também autossômica dominante, porém com início de estabelecimento mais cedo, variando entre 17 e 46 anos. Neste caso, o quadro clínico associou-se a uma síndrome cerebelosa, com apresentação de sinais piramidais e alterações oculomotoras. Os autores ainda propõem que nesta doença ocorre a degenerescência nigro-espino-dentada, com oftalmoplegia nuclear, como sendo as estruturas mais atingidas (WOODS e SCHAUMBURG, 1972).

José Tomás, membro mais antigo da família conhecido como doente, nasceu na Ilha de Flores (Figura 02), no ano de 1888, porém imigrou ainda muito jovem para o Massachusetts, aonde veio a falecer aos 71 anos. Tomás, já com o nome mudado para Thomas obedecendo à americanização, teve nove filhos, dos quais cinco também desenvolveram a doença, assim como dez dos seus netos (COUTINHO, 1992).

Figura 02 – Localização da Ilha de Flores
Fonte: http://www.stand24horas.com/images/mapadeportugal.gif

No ano de 1976, foi descrita a terceira família açoriana, originária da Ilha de Flores: a família Joseph, a qual imigrou para a Califórnia. O quadro patológico desta

família foi descrito como extrapiramidal distônico e rígido, com início precoce, em torno dos 25 anos e com associação a uma síndrome piramidal (ROSENBERG, NYHAN e BAY, 1976). A família Joseph é descendente de Antone Joseph, imigrado dos Açores para os Estados Unidos. Joseph possuía sete filhos, dos quais quatro foram afetados.

Assim, a partir do conhecimento do contexto histórico da doença, é possível compreender a origem do nome pelo qual hoje é conhecida: Doença de Machado-Joseph. Portanto, o primeiro nome designa a primeira família descrita – Machado -, já o segundo nome, refere-se à maior família descrita – Joseph - (LIMA e COUTINHO, 1980).

A DMJ é caracterizada por ser uma patologia autossômica dominante, onde o erro genético ocorre no cromossomo 14 dos indivíduos. Esta, também, é descrita como o tipo mais frequente das ataxias autossômicas dominantes (CENDES, et al., 1997).

De acordo com Ferrarin et al. (2005), ataxia é a expressão que designa a patologia que resulta em lesão a nível do cerebelo do indivíduo, resultando em incoordenação motora e comprometimento para o planejamento e execução dos movimentos de tronco e membros.

Ghez e Thach (2003) ressaltam que as alterações de equilíbrio são frequentes, pois decorrem de oscilações posturais, as quais se manifestam principalmente na deambulação e na manutenção da postura ortostática.

Dentre os sintomas apresentados no quadro patológico da DMJ estão o déficit de equilíbrio, dificuldade na marcha (marcha atáxica), alterações oculomotoras, espasticidade, disartria, distonia e incoordenação motora (SCHAIK, et al., 1997).

O déficit de equilíbrio, um dos sintomas mais característicos da DMJ, é um dos principais elementos que prejudica diretamente a postura do sujeito no ambiente e na realização de suas Atividades de Vida Diária (AVDs) (SILVA, 2008; ARAUJO, 2010).

As AVDs correspondem às atividades realizadas diariamente pelo indivíduo para com seu próprio corpo, incluindo alimentação, vestuário, higiene oral, higiene íntima, deambulação, transferências, controle de esfíncteres, dentre outras (MELLO e MANCINI, 2007). Todas essas atividades fazem parte do desempenho funcional/ocupacional do indivíduo, pois se referem aos comportamentos diários necessários para realizar as referidas atividades (MELLO e MANCINI, 2007).

Para que as reações habituais de equilíbrio sejam mobilizadas durante as atividades cotidianas é necessário um trabalho conjunto de diversos órgãos e funções. Caso um deles não desempenhe seu papel normalmente, ocorre uma disfunção no conjunto de ações, levando ao déficit de equilíbrio (McGREGOR, 2000).

O equilíbrio desempenha um importante e singular papel no funcionamento do corpo humano, sendo de fundamental importância para o desempenho funcional nas AVD (MACIEL e GUERRA, 2005).

A palavra equilíbrio deriva do latim *¨aequilibrium¨* e denota a manutenção do corpo na postura ortostática, ereta, sem alterações (PEDALLINI e BITTAR, 1999).

A conservação do equilíbrio corporal diante dos muitos movimentos realizados diariamente decorre da interação entre estruturas sensório-motoras que processam as informações de mudança nos movimentos desenvolvidos. Para que isso seja possível, é necessário que o SNC receba informações dos sistemas vestibular, visual e proprioceptivo a fim de manter a postura ereta, o corpo em posição correta e a manutenção do equilíbrio (HERDMAN, 2002).

De acordo com Ganança e colaboradores (1997), episódios que provocam desordens no processamento das informações sensoriais, implicam em diversas disfunções na manutenção do equilíbrio corporal, exemplificadas por tonturas, vertigens e desequilíbrio, principalmente em adultos e idosos, onde, frequentemente geram diminuição da independência funcional, bem como quedas.

Para Horak (1997), a relação dos vários sistemas corporais sob o comando central é essencial para o controle do equilíbrio corporal. O comportamento desses sistemas (visual, proprioceptivo, vestibular) reflete inteiramente nas habilidades do indivíduo em desempenhar as tarefas cotidianas de forma mais independente.

Segundo Mor (2001), as reações de equilíbrio, percepção/orientação espacial dos indivíduos em relação ao meio e os movimentos da cabeça são executadas pelo sistema vestibular associado ao SNC. Sabendo-se disso, muitas das patologias que afetam o SNC, como a DMJ, trazem como consequências alterações nas atividades mencionadas acima, ou seja, desequilíbrio, desorientação espacial e disfunções cerebelares, além de comprometimentos motores e visuais.

A sintomatologia apresentada no quadro clínico da DMJ é caracterizada principalmente por um lento progresso das manifestações cerebelares, juntamente com outros sintomas como: alterações oculomotoras, distonia, disartria,

espasticidade, tremores, déficit de equilíbrio, marcha atáxica, disfagia, fasciculações de face e língua e diminuição da sensibilidade (ROSENBERG, et al., 1976; COUTINHO, 1992; IUGHETTI, ZATZ e BUENO, 1996; SILVA, 2008).0

No contexto da DMJ, faz-se necessário salientar que esta não implica em comprometimento cognitivo e mental aos seus portadores. A inteligência, a capacidade de raciocínio, a lucidez e a memória se mantêm preservadas (NAKANO, DAWSON e SPENCE, 1972; COUTINHO e ANDRADE, 1978; ABAHE, 2010).

Entretanto, a DMJ possui grande variabilidade fenotípica, existindo a descrição de quatro tipos da patologia (I, II, III e IV), sendo três mais frequentes (COUTINHO, 1992; SANTOS, 2005).

No tipo I da doença, os portadores apresentam sinais piramidais e extrapiramidais, assim como distonia. Nesse tipo da doença, seu início se manifesta cedo, em média aos 23 anos de idade e tem evolução grave.

No tipo II, portadores apresentam sinais cerebelares e piramidais. O início da doença neste tipo é por volta dos 35 anos de idade.

No tipo III, portadores apresentam sinais cerebelares e neuropatia periférica. Nesse tipo a doença se manifesta mais tardiamente, em torno dos 53 anos de idade.

Já no tipo IV, os portadores desenvolvem predominantemente o parkinsonismo e a amiotrofia distal. O início da doença neste tipo é tardio, geralmente após os 60 ou 70 anos de idade (SCHAIK, et al., 1997).

No ano de 1994, descobriu-se que a causa da DMJ estava presente no gene mutante localizado no cromossomo 14q 32.1 do cariótipo humano, o qual codifica a proteína ataxina-3 (SCHAIK, et al., 1997; JARDIM, et al., 2001; GOLDMANN, AUSIELLO e CECIL, 2005). A função deste cromossomo ainda não é conhecida, porém sabe-se que se trata de um gene pequeno que possui dois exóns e um intron (Figura 03), havendo no segundo exón uma sequência repetitiva de um trinucleotídeo representado pela sequência de letras CAG (no código genético, essa sequência codifica o aminoácido glutamina) (STEVANIN, DÜRR e BRICE, 2000).

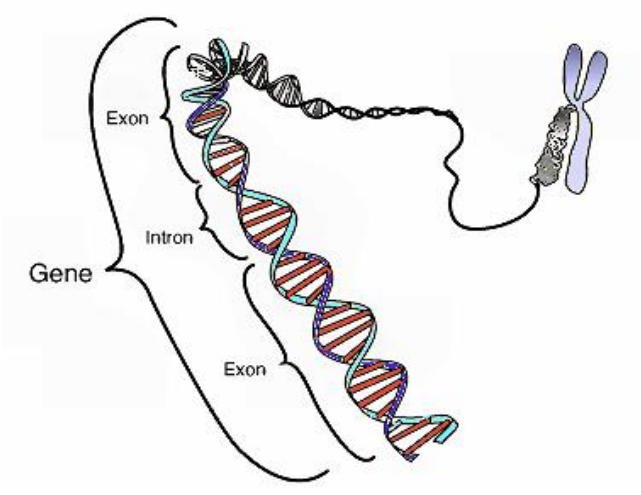


Figura 03 – Gene com dois exóns e um intron
Fonte: Wikipédia

O número de vezes que este trinucleotídeo se repete é variável, onde os genes normais dos alelos possuem de 12 a 36 repetições, mas sempre inferior a 40. Já, a mutação dos alelos nos portadores da DMJ consiste em um aumento dessa repetição, sendo geralmente superiores a 60 (frequentemente de 61 a 84 repetições) (SCHAIK, et al., 1997; WIEZEL, CANAS e SIMÕES, 2003).

Diante disso, a DMJ é causada pela mutação de um gene que codifica a proteína ataxina-3, por meio de uma expansão anormal de poliglutaminas (CAGs) nessa proteína, provocando sua agregação e ganho tóxico de função, que resulta na morte neuronal (YU, et al., 2009).

Com base nas pesquisas realizadas sobre a doença, atualmente o diagnóstico da DMJ é baseado em características clínicas, história familiar e testes genético-moleculares (OLIVEIRA, 2010).

O diagnóstico para confirmação da DMJ é realizado através de um teste genético molecular denominado *polimerase chain reaction* (PCR) (KAWAGUCHI, et al., 1994; SANTOS, 2005), por meio da utilização de uma amostra sanguínea do paciente. Esse teste permite a verificação das repetições CAG no gene da DMJ, a ataxina-3 (ATXN3), por meio da medição do tamanho das sequências do trinucleotídeo, além da eletroforese. Sabe-se, que basta um gene alterado, ou seja, a presença de uma só mutação, para determinar o diagnóstico da doença (ABAHE, 2010; KAWAGUCHI, et al., 1994).

Hipóteses para explicar as possíveis causas fisiológicas relacionadas à DMJ têm sido propostas, incluindo a de Yu e colaboradores (2009) que sugeriram que, por ser uma doença que ocorre na fase mais tardia da vida, ela poderia estar associada a um acúmulo de estresse oxidativo nos neurônios afetados. Este acúmulo poderia estar associado à diminuição na atividade de enzimas antioxidantes. Para testar esta hipótese os autores fizeram testes *in vitro* utilizando células neurais (linhagens SK-N-SH e COS7) em que foram inseridas geneticamente 78 repetições de poliglutaminas a fim de mimetizar a DMJ. Depois as células foram colocadas em cultura e foram analisadas quanto ao seu metabolismo oxidativo. Os autores observaram problemas no metabolismo das enzimas antioxidantes que indicaram que o estresse oxidativo pode ter um papel importante na progressão da doença. Adicionalmente ocorrem modificações citotóxicas relacionadas a proteínas que protegem as células de choques ambientais e fisiológicos, como é o caso das proteínas de choque-térmico (*Heat Shock Proteín* - HSP). No caso a proteína ataxina-3, alterada pela doença, se acumula dentro da célula causando estresse oxidativo (REINA, ZHONG e PITTMAN, 2010).

Em virtude da potencial relevância do estresse oxidativo na progressão da DMJ é importante conceituar este evento. O estresse oxidativo é um processo que ocorre quando existe aumento na produção de moléculas, como o oxigênio, que apresentam um desequilíbrio eletrônico que aumenta a reatividade destas moléculas com outras moléculas celulares. Assim, uma quantidade elevada dessas moléculas, que são chamadas genericamente de radicais livres, pode causar danos celulares importantes.

Berra, Menck e Mascio (2006), fizeram um estudo sobre estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular, e expõem que os organismos vivos do planeta vivem em um ambiente extracelular rico em oxigênio e precisam desta molécula para gerar energia e assim sobreviverem. Entretanto, a molécula de oxigênio é muito reativa e facilmente pode sofrer modificações químicas em que ocorre perda de elétron na sua última camada produzindo moléculas eletronicamente desemparelhadas chamadas de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), em inglês - *Reactive Oxygen Species*.

As EROs podem ser produzidas pelo próprio organismo (produção endógena) ou a partir de estímulos exógenos, como é o caso da luz ultravioleta e outros compostos pró-oxidantes. Apesar de serem potencialmente perigosas, quantidades

pequenas de alguns tipos de EROs são utilizadas em funções metabólicas do organismo. Por este motivo, existem mecanismos que controlam a produção e a degradação das EROS. São dois os sistemas que controlam a degradação da EROs, sendo estes chamados de sistemas antioxidantes. O sistema antioxidante endógeno, que é o sistema enzimático, e o exógeno, que é composto por moléculas antioxidantes obtidas por meio da dieta (BERRA, MENCK e MASCIO, 2006).

Para Berra, Menck e Mascio (2006), o sistema antioxidante corporal inclui as enzimas superóxido dismutases, catalase e glutationa peroxidase. Distúrbios genéticos podem alterar a produção destas enzimas e deste modo existirá maior produção de EROs e assim a célula entrará no estado conhecido como “estresse oxidativo”. Entretanto, alterações citotóxicas na célula, como por exemplo, acúmulos de determinadas proteínas, podem também levar a um estresse oxidativo.

O estresse oxidativo e a formação aumentada de radicais livres causam lesão celular. O estresse oxidativo tem como principal consequência citológica a sua reação com macromoléculas celulares como os lipídios que formam as membranas da célula e das organelas em uma reação que é chamada de lipoperoxidação, as proteínas que compõe a estrutura e função celular e o próprio material genético (DNA) (BERRA, MENCK e MASCIO, 2006).

Alteração no material genético pode modificar a estrutura e a função do DNA causando um fenômeno chamado “genotoxicidade”.

Deste modo, existem análises bioquímicas e genéticas que permitem averiguar se existe estresse oxidativo relacionados a determinadas doenças, como é o caso da DMJ.

Infelizmente, ainda existe um número muito baixo de trabalhos relacionando a DMJ ao estresse oxidativo. Estes trabalhos precisam ser conduzidos para melhor esclarecer o papel desta doença no aumento do estresse oxidativo celular, que por sua vez, pode levar a progressão da doença. Estas informações são relevantes porque poderiam auxiliar no desenvolvimento de terapêuticas preventivas na progressão dos sinais e sintomas da DMJ, além do aumento da qualidade de vida dos seus portadores, já que a cura não é possível.

A verificação da genotoxicidade celular em portadores da DMJ pode ser realizada por meio do Teste do Ensaio Cometa. Este teste, também conhecido pela sigla SCGE (*Single-Cell Gel Eletrophoresis*), é um procedimento capaz de verificar o dano ao DNA em células particularizadas (FERRARO, 2004), isso ocorre por meio

da medição da migração em gel do DNA dos pequenos núcleos (nucleóides) depois de um evento eletroforético (SINGH, et al., 1988).

Por intermédio desta técnica, as células são submetidas a uma corrente elétrica (eletroforese), que segrega as células que apresentarem núcleos arredondados (normais, que não causam dano ao DNA), das que apresentarem lesões como uma espécie de ¨cauda¨, que assemelha-se a um cometa, que são fragmentos de DNA (ANDREAZZA, 2006).

Estudos prévios têm sugerido que o estresse oxidativo está associado as funções da via auditiva eferente e equilíbrio (FRONZA, et al., 2011, CRUZ, et al., 2010).

A DMJ não possui prevenção que evite o seu aparecimento ou cura terapêutica até o presente momento, porém alguns sintomas da doença podem ser tratados, visando à melhoria na qualidade de vida dos portadores (TEIVE, ARRUDA e BITTENCOURT, 1991; PAULSON, 2007).

O tratamento medicamentoso com drogas antiespasmódicas é utilizado com vistas à redução da espasticidade e distonia (QUEVEDO e NETO, 2009). Já os problemas de disartria podem ser amenizados com a realização de terapia fonoaudiológica (BUSANELLO, CASTRO e ROSA, 2007).

Os distúrbios de marcha, caracterizados pela ataxia e desequilíbrio podem ser trabalhados com a realização de sessões de fisioterapia (ABAHE, 2010; OLIVEIRA, 2010). A rigidez muscular e articular apresentada pelos portadores da DMJ, bem como a diminuição de sensibilidade e função motora, podem ser amplamente trabalhadas com a intervenção da Terapia Ocupacional, buscando adaptar as AVDs de modo que estas se tornem mais simplificadas de serem executadas, exigindo menor capacidade energética e de movimentação do corpo em sua realização (SILVA, 2008).

É comum que na DMJ, a pessoa apresente muitas limitações para desempenhar suas AVDs, devido todo o quadro sintomatológico presente na patologia. Neste contexto, a Terapia Ocupacional procura se inserir para orientar o portador em relação à melhor forma de realização dessas atividades, bem como na adaptação de recursos e dispositivos para realização das mesmas, caso seja necessário (SILVA, 2008; OLIVEIRA, 2010; JARDIM, et al., 2010).

A verificação do desempenho funcional nas AVDs pode ser realizada por meio do Índice de Barthel, o qual representa um instrumento utilizado para realização de

avaliações referentes às AVDs, divididas em 10 atividades do cotidiano, dentre elas: alimentação, banho, vestuário, higiene pessoal, eliminações intestinais, eliminações vesicais, uso do vaso sanitário, transferência cadeira-cama/cama-cadeira, deambulação e escadas (MAHONEY e BARTHEL, 1965; MINOSSO, et al., 2010) . Cada atividade possui pontuações entre 0 a 15 pontos, variando de acordo com o desempenho do indivíduo para realização das atividades de forma independente, requerendo alguma ajuda ou de forma dependente. A pontuação máxima deste instrumento é 100, representando, portanto, a independência (ARAUJO, et al. 2010).

Em associação com o Índice de Barthel, é possível utilizar outro instrumento, denominado Escala de Berg (EEB), que avalia as condições de equilíbrio postural estático e dinâmico e também o risco de quedas. Esta Escala foi desenvolvida por Berg et al. no ano de 1989 e avalia quantitativamente o equilíbrio funcional do voluntário em 14 atividades desenvolvidas no cotidiano e comumente nas AVDs. Cada atividade tem uma escala ordinal de cinco alternativas que variam de zero a quatro pontos, totalizando o máximo 56 pontos ao final da avaliação. Para a realização da EEB são necessários os seguintes instrumentos: um cronômetro, uma régua, com indicativo de cinco, 12,5 e 25 cm, um banquinho (ou escada com degraus em tamanho padrão) e uma cadeira. O tempo despendido para sua execução é de aproximadamente 30 minutos. A EEB é realizada com os participantes vestidos, descalços e fazendo uso de órteses e/ou próteses auditivas de uso habitual (FIGUEIREDO, et al., 2007).

A complementação da avaliação do equilíbrio estático pode ser realizada através da Posturografia Dinâmica, que consiste em avaliações que medem as oscilações corporais, por meio dos Testes de Organização Sensorial (TOS), desenvolvidos por Castagno (1994). Os TOS são divididos em seis etapas diferenciadas (TOS I, TOS II, TOS III, TOS IV, TOS V e TOS VI), os quais avaliam os sistemas vestibular, visual e proprioceptivo (BITTAR, 2007). A partir da realização dos TOS pode-se fazer a análise sensorial das funções envolvidas, a fim de detectar qual delas pode estar mais prejudicada e/ou qual apresenta melhores resultados. A análise é realizada a partir da aplicação seguintes fórmulas:

- Função somatossensorial: TOS II/TOS I
- Função visual: TOS IV/ TOS I
- Função vestibular: TOS V/TOS I

- Índice de equilíbrio: (TOS III + TOS VI)/(TOS II + TOS IV)

Diante do exposto, os objetivos da pesquisa consistem em avaliar e analisar o desempenho funcional nas AVDs dos voluntários portadores de DMJ e também os voluntários não portadores da DMJ, bem como verificar e quantificar o déficit de equilíbrio estático e dinâmico, além de realizar uma possível associação dessas informações com a genotoxicidade presente no DNA dos voluntários.

Sendo assim, a pesquisa foi delineada a partir da seguinte problemática ¨Qual é o déficit de equilíbrio, o nível funcional nas atividades de vida diária e o dano ao DNA de pessoas residentes na cidade de Santa Maria/RS - Brasil que apresentam o diagnóstico da Doença de Machado-Joseph?¨.

Esta pesquisa justificou-se pela possibilidade de trazer contribuições sobre o tema supracitado, já que existem poucas referências brasileiras específicas sobre o mesmo, além de poder contribuir para divulgação da DMJ no âmbito da saúde pública brasileira, visando auxiliar no diagnóstico, atendimento clínico e previdenciário dos portadores.

Nesse sentido, a presente dissertação estrutura-se de acordo com o modelo alternativo, portanto, é composta de uma introdução, dois artigos de pesquisa, sendo o primeiro artigo intitulado ¨Equilíbrio e Desempenho Funcional em Portadores da Doença de Machado-Joseph¨, e o segundo artigo ¨Associação entre Equilíbrio e Indicadores do Metabolismo Oxidativo na Doença de Machado-Joseph¨, discussão, conclusão e referências.

ARTIGO 1

EQUILÍBRIO E DESEMPENHO FUNCIONAL EM PORTADORES DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

BALANCE AND FUNCTIONAL PERFORMANCE OF PATIENTS WITH MACHADO-JOSEPH DISEASE

RESUMO

Introdução: A Doença de Machado-Joseph (DMJ), caracterizada por ser um tipo de ataxia neurodegenerativa autossômica dominante implica diversos comprometimentos em seus portadores, dentre eles déficit de equilíbrio e limitações no desempenho funcional. Objetivo: Esse estudo teve como objetivo analisar e quantificar o déficit de equilíbrio e o desempenho funcional de portadores da DMJ que residem na cidade de Santa Maria/RS – Brasil. Materiais e Métodos: estudo preliminar, quantitativo, contemporâneo, descritivo e do tipo caso-controle que comparou um grupo (n = 7) com diagnóstico da DMJ, com um grupo (n = 7) que não possui o diagnóstico da doença. Para realização das avaliações utilizaram-se como instrumentos a Anamnese de Terapia Ocupacional, o Índice de Barthel, a Escala de Equilíbrio de Berg e a *Foam-laser Dynamic Posturography.* Resultados: Foram observadas diferenças estatisticamente significantes na realização da *Foam-laser Dynamic Posturography,* por meio dos Testes de Organização Sensorial (TOS), onde no TOS I encontrou-se 62,01±55,02 (p =0,1719); no TOS II 3,55±55,92 (p = 0,0035); no TOS III -9,87±30,23 (p = <.0001); no TOS IV 46,39±50,61 (p =0,0536); no TOS V -32,73±36,98 (p = <.0001); e no TOS VI -32,92±67,28 (p = <.0001). Na análise sensorial dos TOS verificou-se diferença estatística significante nas funções somatossensorial e vestibular. O Índice de Barthel não apresentou diferença estatística significante, já a Escala de Equilíbrio de Berg apresentou valor estatístico significante (p = 0,01), assim como o nível funcional verificado por meio da Anamnese de Terapia Ocupacional apresentou p = 0,02 e a presença de dificuldade nas atividades de vida diária (AVDs) (p = 0,01). Também foram pontuadas as AVDs que os voluntários com DMJ possuem limitações para desempenhá-las – vestuário, higiene e alimentação – e as atividades/situações que são dificultadas pelo déficit de equilíbrio – subir e descer escadas, atravessar a rua, deambular frequentemente, ortostatismo prolongado, atividades com visão ocluída e deambular em ambientes abertos. Conclusões: Pode-se observar e analisar com o estudo realizado, que os portadores da DMJ possuem maiores comprometimentos de equilíbrio e desempenho funcional que os voluntários que não possuem o diagnóstico da DMJ, dados esses evidenciados pelas avaliações realizadas.

Descritores: Doença de Machado-Joseph; equilíbrio; atividades cotidianas.

ABSTRACT

Introduction: The Machado-Joseph Disease (MJD), which is described as an autosomal dominant neurodegenerative ataxia type implies several signs for the patients, such as balance deficit and limitation in functional performance. Purpose: This study aimed at analyzing and quantifying the balance deficit and the functional performance of patients with DMJ who live in Santa Maria, RS, Brazil. Materials and Methods: preliminary, quantitative, contemporaneous, descriptive and case study which compared a group of patients (n=7) with MJD and a group (n=7) without MJD. To carry out the evaluations, the anamnesis of Occupational Therapy, the Barthel index, the Berg balance scale, and the Foam-laser dynamic posturography were used as instruments. Results: Statistically significant differences were observed when the Foam-laser Dynamic Posturography was accomplished through the sensory organization test (SOT). The SOT I found 62.01±55.02 (p =0.1719); SOT II found 3.55±55.92 (p = 0.0035); SOT III found -9.87±30.23 (p = <.0001); SOT IV found 46.39±50.61 (p =0.0536); SOT V found -32.73±36.98 (p = <.0001); and SOT VI found -32.92±67.28 (p = <.0001). The sensorial analysis of the SOT verified statistical significant difference for the vestibular and somatosensory functions. The Barthel index did not present statistically significant difference, but the Berg balance scale presented significant statistical value (p = 0.01), as well as the functional level verified by the Occupational Therapy anamnesis presented p = 0.02, and there were activities of daily living (ADLs) difficulties (p = 0.01). The AVDs, which the volunteers with DMJ have limitations to develop, were also mentioned – clothing, hygiene and food – and the activities/situations which become more difficult because of the balance deficit – climbing up/down stairs, crossing the street, ambulating frequently, prolonged ortostatism, occluded vision and outdoors ambulating. Conclusions: With this study we could observe and analyze that the patients with MJD present more balance and functional performance deficit than the volunteers without MJD. These data were provided through the achieved evaluations.

Descriptors: Machado-Joseph Disease; balance; activities of daily living

INTRODUÇÃO

O equilíbrio é um dos elementos fundamentais no dia a dia do ser humano, e é compreendido em duas formas: equilíbrio estático, onde o indivíduo mantém uma postura com o mínimo de oscilação corporal; e equilíbrio dinâmico, onde ocorre a manutenção da postura do indivíduo durante a realização de uma atividade motora que incita perturbações da orientação corporal (SILVEIRA, et al., 2006).

Nesse sentido, a manutenção do equilíbrio corporal é realizada por diversos sistemas (visual, vestibular e proprioceptivo), em conjunto com o cerebelo, o qual constitui o Sistema Nervoso Central (SNC). O cerebelo possui um papel importante para a manutenção do movimento corporal, sendo essencial no equilíbrio e mobilidade (MORTON e BASTIAN, 2003).

De acordo com Stolze e colaboradores (2002), o cerebelo auxilia em situações onde ocorrem movimentos que envolvem várias articulações, atuando na realização da compensação da marcha, por meio de uma resposta.

Sabe-se que diversas patologias podem ocasionar déficits de equilíbrio em seus portadores, dentre elas as ataxias cerebelares, que são doenças que afetam diretamente o cerebelo do indivíduo acometido, resultando em dificuldades na execução e planejamento de movimentos do tronco e membros (FERRARIN, et al., 2005). Essa dificuldade de equilíbrio é percebida pela presença de oscilações posturais, com respostas aumentadas ou diminuídas aos estímulos, além de pobre controle do equilíbrio no decorrer de movimentos corporais, resultando em marcha atáxica e incoordenação de movimentos nos membros superiores (MORTON e BASTIAN, 2003).

Dentre os vários tipos de ataxias existentes, encontra-se a Doença de Machado-Joseph (DMJ), também conhecida como Ataxia Espinocerebelar tipo três (SCA 3) (TEIVE, et al., 2001). A DMJ é também descrita como uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, sendo o tipo mais frequente das ataxias autossômicas dominantes (STEVANIN, et al.,1994; TWIST, et al., 1995; TEIVE, et al., 2001).

Nesse sentido, a DMJ é considerada uma doença hereditária, determinando que se um dos progenitores for portador da doença, a chance de seus descendentes

nascerem também portadores da DMJ é de 50% a cada gestação (COUTINHO, 1992; WIEZEL, CANAS e SIMÕES, 2003; ABAHE, 2010).

A descoberta oficial da DMJ é relativamente recente, iniciando-se na década de 70 com a descrição e publicação de três famílias açorianas emigradas dos Estados Unidos (NAKANO, DAWSON e SPENCE, 1972; WOODS e SCHAUMBURG, 1972). O nome pelo qual hoje a patologia é conhecida deve-se a primeira família descrita – Machado -, e a maior família descrita – Joseph - (LIMA e COUTINHO, 1980).

A DMJ possui grande variabilidade fenotípica (SANTOS, 2005; COUTINHO, 1992), e possui descrição de quatro tipos (I, II, III e IV). Tipo I: os portadores apresentam sinais piramidais e extrapiramidais, assim como distonia. Nesse tipo da doença, seu início se manifesta cedo, em torno dos 23 anos de idade. Tipo II: portadores apresentam sinais cerebelares e piramidais. O início da doença neste tipo é por volta dos 35 anos de idade. Tipo III: portadores apresentam sinais cerebelares e neuropatia periférica. Nesse tipo a doença se manifesta mais tardiamente, em torno dos 53 anos de idade. Tipo IV: os portadores desenvolvem predominantemente o parkinsonismo e a amiotrofia distal. O início da doença neste tipo é tardio (SCHAIK, et. al. 1997).

O quadro clínico da DMJ é variável, resultando em um lento progresso das manifestações cerebelares, até o aparecimento de alterações oculomotoras, distonia, disartria, espasticidade, tremores, déficit de equilíbrio, marcha atáxica, disfagia, fasciculações de face e língua e diminuição da sensibilidade (ROSENBERG, et al.; 1976; COUTINHO, 1992; IUGHETTI, ZATZ e BUENO, 1996; SILVA, 2008).

Em decorrência dos diversos comprometimentos que ocorrem na DMJ, os portadores da doença desenvolvem uma gama de dificuldades para realização das Atividades de Vida Diária (AVDs), que consequentemente afetam o desempenho funcional diário.

AVDs são as atividades realizadas diariamente pelo indivíduo para cuidado do próprio corpo, e contemplam a alimentação, vestuário, higiene, deambulação, transferências, controle de esfíncteres, dentre outras (MELLO e MANCINI, 2007).

As AVDs constituem o desempenho funcional do indivíduo, pois se referem aos comportamentos diários necessários para realizar as referidas atividades (MELLO e MANCINI, 2007). Nesse sentido, o desempenho funcional pode ser

prejudicado caso o indivíduo não esteja em condições físicas plenas para desempenhar suas atividades cotidianas.

O desempenho funcional de um indivíduo pode se modificar de totalmente independente para dependente, variando de acordo com as limitações e disfunções apresentadas por ele.

Neste contexto, um portador da DMJ, na fase inicial da doença, ainda consegue desempenhar suas AVDs de forma independente, porém, com o passar dos anos, e com o evoluir da doença, o mesmo poderá necessitar de auxílio de terceiros ou de equipamentos assistivos para realização das atividades cotidianas.

A DMJ é uma patologia comum em indivíduos provenientes dos Açores, e possui prevalência significativamente alta no Rio Grande do Sul - 3,5: 100.000 (PRESTES, 2007; CAMARGO, et al., 2009), devido o estado ter recebido levas migratórias açorianas durante sua formação histórica. Apesar dessas informações, a DMJ ainda é pouco conhecida no âmbito da saúde pública brasileira, dificultando não só o diagnóstico, mas o atendimento clínico e previdenciário dos portadores. Destaca-se também, que há poucas referências bibliográficas nacionais sobre o tema.

Diante disso, a presente pesquisa foi realizada no intuito de aprofundar os conhecimentos acerca da DMJ, quantificando e analisando o déficit de equilíbrio e o desempenho funcional nas AVDs de indivíduos portadores da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa caracterizou-se por um estudo preliminar, quantitativo, contemporâneo, descritivo e do tipo caso-controle, onde foi realizado um levantamento sobre o déficit de equilíbrio e nível funcional nas AVDs de indivíduos portadores da DMJ, residentes na cidade de Santa Maria/RS.

As avaliações realizadas durante a pesquisa desenvolveram-se no Laboratório de Fonoaudiologia do Serviço de Atendimento Fonoaudiológico – SAF - da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Rio Grande do Sul – Brasil. Para desenvolvimento da pesquisa, a mesma foi previamente registrada no Gabinete de Projetos do Centro de Ciências da Saúde da UFSM, de acordo com o número

027457, e posteriormente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - UFSM, sob número 23081.013318/2010-83 (Anexo A).

Participaram desse estudo 14 voluntários – sete constituíram o grupo de estudo (GE); e sete o grupo controle (GC).

O GE foi composto por voluntários portadores da DMJ, sexo masculino e feminino, idade média de 51 anos (± 12 anos), que residem no município de Santa Maria/RS, Brasil. Para obtenção dos contatos dos portadores da DMJ, foi realizado previamente contato telefônico com o responsável pelo grupo das Ataxias em Santa Maria/RS, para angariar os nomes e telefones dos portadores da DMJ que residem na cidade. Já o GC foi constituído de voluntários escolhidos aleatoriamente na comunidade santa-mariense, porém, que contemplassem as características (sexo – masculino ou feminino e idade compatível com o GE, corrigida em no máximo cinco anos para mais, ou para menos) dos voluntários do GE, para que pudesse ser realizado um pareamento posterior.

Os voluntários de ambos os grupos receberam as informações dos objetivos e etapas da pesquisa, através da explicação e leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), onde os mesmos assinaram-no manifestando o interesse e disponibilidade em participar do estudo e receberam cópia do mesmo.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para o GE foram: possuir o diagnóstico da DMJ; ter idade média de 51 anos (± 12 anos); sexo masculino ou feminino; e manifestar o desejo em participar da pesquisa assinando o TCLE. Já os critérios de exclusão adotados consistiram em: possuir o diagnóstico da DMJ em estágio avançado, fazendo uso de cadeira de rodas ou não possuir diagnóstico confirmado da DMJ.

Para o GC os critérios de inclusão respeitaram as seguintes orientações: possuir as mesmas características dos voluntários do GE, ou seja, sexo (masculino ou feminino), idade compatível com o GE (corrigida em no máximo cinco anos para mais, ou para menos) e assinar o TCLE, manifestando o interesse em participar da pesquisa. Os critérios de exclusão para este grupo foram: possuir idade inferior ou

superior a correção de cinco anos, e comprometimentos motores e/ou de equilíbrio que impedissem a deambulação e/ou a permanência em postura ortostática.

Avaliações desenvolvidas

As avaliações descritas a seguir foram desenvolvidas pela pesquisadora do presente estudo.

Para desenvolvimento da pesquisa, primeiramente foi realizada a Anamnese da Terapia Ocupacional (Apêndice B), onde a mesma foi composta por questionamentos variados, como dados pessoais; histórico de doenças prévias e atuais; ano de descoberta do diagnóstico da DMJ e qual o exame realizado; se o voluntário considera-se Independente/Dependente/Semidependente (fator nível Funcional); presença de dificuldade na realização das AVDs (sim X não) – pontuando em quais atividades caso a resposta tenha sido positiva; presença de dificuldade de equilíbrio nas situações cotidianas (sim X não) - exemplificando em quais atividades/situações caso a resposta fosse positiva.

No intuito de investigar o nível funcional e quais atividades diárias são mais prejudicadas pela DMJ, aplicou-se o Índice de Barthel, o qual avalia a mobilidade e os cuidados pessoais em 10 AVDs, dentre elas a movimentação, vestuário, alimentação e higiene pessoal (MAHONEY e BARTHEL, 1965). No protocolo do Índice de Barthel as atividades possuem pontuações entre 0 a 15 pontos, indicativas de dependência total ou parcial, necessidade de algum auxílio para realização das AVDs ou independência funcional total. A pontuação máxima das avaliações é 100, representando a independência funcional total do indivíduo (ARAUJO, et al. 2010).

Após o Índice de Barthel (Anexo B), realizou-se avaliação funcional do equilíbrio estático e dinâmico, por meio da Escala de Equilíbrio Berg (EEB) (Anexo C), proposta e validada por Berg e colaboradores (1989) e adaptada para utilização no Brasil por Miyamoto (2004). A EEB foi escolhida por ser um instrumento de fácil aplicação, baixo custo e por apresentar grande índice de confiabilidade, quando comparada com outros instrumentos de avaliação (BERG e NORMAN, 1996). Esta escala analisou o equilíbrio e risco de quedas dos voluntários em 14 situações as quais estão presentes diariamente em muitas AVDs, dentre elas: troca de postura da

posição sentada para posição em pé; permanência em pé sem apoio; permanência na postura sentada sem apoio nas costas; troca de postura da posição em pé para posição sentada; realização de transferências; permanência em pé sem apoio com os olhos fechados; permanência em pé sem apoio com os pés juntos; alcançar a frente com o braço estendido permanecendo em pé; pegar um objeto do chão a partir de uma posição em pé; virar-se e olhar para trás por cima do ombro direito e esquerdo enquanto permanecia em pé; girar 360 graus; realizar o posicionamento dos pés alternadamente ao degrau enquanto permanecia em pé sem apoio; permanência em pé sem apoio com um pé à frente e permanência em pé sobre uma perna.

Para complementação da avaliação do equilíbrio estático dos voluntários da pesquisa, foi desenvolvida a Posturografia Dinâmica, também chamada de ¨*Foam-laser Dynamic Posturography*¨ (FLP). Para realização da presente avaliação, a pesquisadora foi orientada previamente por uma fonoaudióloga, a qual explicou todas as etapas de desenvolvimento da mesma.

A Posturografia Dinâmica é uma avaliação que mede as oscilações corporais e suas relações com os sistemas proprioceptivo, visual e vestibular, por meio dos Testes de Organização Sensorial (TOS) (CASTAGNO, 1994).

Durante essa avaliação, o voluntário foi mantido dentro de uma cabine com estrutura de ferro desmontável, medindo um metro quadrado por dois metros de altura, revestida com um tecido de algodão com listras horizontais claras e escuras (Figura 01), onde permaneceu em ortostatismo, sem os calçados e com os braços estendidos longitudinalmente ao lado do corpo. Sobre a cabine foi afixado um papel milimetrado de 50 cm x 50 cm (Figura 02), através de um suporte de ferro. A pesquisadora observou o desvio corporal ântero-posterior do voluntário durante os TOS e esse desvio foi anotado em protocolo padrão (Anexo D) e, por meio de um programa de computador – *Excel* - foi calculado o ângulo das oscilações.

Figura 01 – Cabine da Posturografia Dinâmica

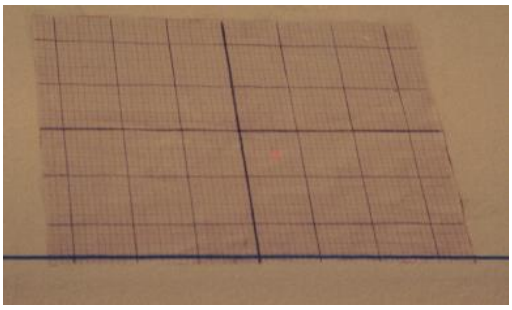
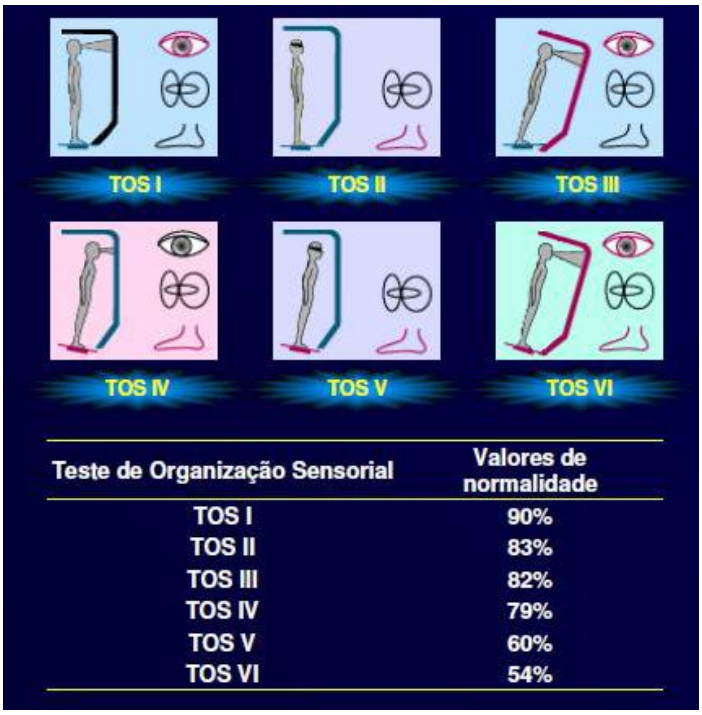


Figura 02 – Papel milimetrado, fixado a um suporte de ferro, acima da cabine da Posturografia Dinâmica

Para realização da Posturografia Dinâmica foi utilizado um cinto regulável (Figura 03), confeccionado artesanalmente, onde este foi afixado na cintura do voluntário e na parte posterior do mesmo foi posicionada uma caneta *laser*, apontada verticalmente em direção ao papel milimetrado.

Figura 03 – Cinto e caneta *laser* utilizados na Posturografia Dinâmica

A realização da Posturografia Dinâmica avaliou o equilíbrio dos voluntários em seis etapas distintas, por meio dos TOS (Figura 04), os quais testaram os sistemas visual, proprioceptivo e vestibular, onde ocorreram anulações de informações sensoriais para posterior análise e comparação entre as etapas (TEIXEIRA, KÖRBES e ROSSI, 2011).



Teste de Organização Sensorial	Valores de normalidade
TOS I	90%
TOS II	83%
TOS III	82%
TOS IV	79%
TOS V	60%
TOS VI	54%

Figura 04 – Testes de Organização Sensorial com valores de referência

Abaixo seguem as descrições de como os testes foram realizados:

TOS I → olhos abertos, superfície de apoio dos pés fixa e estável, cabine imóvel;

TOS II → visão ocluída, superfície de apoio dos pés fixa e estável, cabine imóvel;

TOS III → olhos abertos, superfície de apoio dos pés fixa e estável, oscilação de 20º da cabine durante 20 segundos.

TOS IV → visão normal, superfície de apoio dos pés instável (almofada com espuma de 10 cm de espessura, 50cm x 50cm de superfície e densidade média) durante vinte segundos, cabine imóvel;

TOS V → visão ocluída, superfície de apoio dos pés instável (almofada com espuma de 10 cm de espessura, 50cm x 50cm e densidade média) durante vinte segundos, cabine imóvel;

TOS VI → olhos abertos, superfície de apoio dos pés instável (almofada com espuma de 10 cm de espessura, 50cm x 50cm e densidade média), cabine com oscilação de 20º durante 20 segundos.

O objetivo da realização dos TOS é a manutenção do equilíbrio estático dos voluntários. A verificação dos desvios ântero-posteriores é realizada por meio do cálculo das médias de cada TOS, através de programa *Excel*. A verificação das preferências das funções visual, somatossensorial e vestibular foram analisadas conforme as médias dos TOS de acordo com as descrições a seguir:

- Função somatossensorial: TOS II/TOS I
- Função visual: TOS IV/ TOS I
- Função vestibular: TOS V/TOS I
- Índice de equilíbrio: (TOS III + TOS VI)/(TOS II + TOS IV)

Análise dos dados

Para análise dos resultados do Índice de Barthel, Escala de Equilíbrio Berg, TOS, Nível Funcional e presença de dificuldade na realização das AVDs, utilizou-se o programa estatístico SAS 9.1 – versão 2009, onde as variáveis do GE e do GC foram comparadas por meio dos testes de Análise de Variância e Teste F.

Foram consideradas significativas todas as avaliações em que o valor de *p – value* ≤ 0.05 (5%). Foi calculada a média e desvio padrão para cada avaliação

realizada com os voluntários da pesquisa (GE e GC).

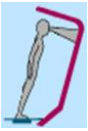
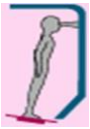
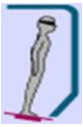
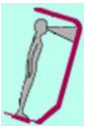
As variáveis TOS (TOS I ao TOS VI), função somatossensorial e função vestibular, foram analisadas após a adição de uma constante de 100 para eliminar as constantes negativas e normalizar os dados. Na variável grau de preferência visual (PREF) foi adicionada uma constante de 3.000, visando também à supressão da constante negativa e à normalização do dado. A variável da Independência Funcional foi analisada após a transformação da raiz quadrada. Na função somatossensorial e vestibular, além de ser adicionada uma constante de 100, também foi realizada a transformação da raiz quadrada, a fim de que houvesse a normalização dos referidos dados.

Já os dados referentes às atividades prejudicadas pelo déficit de equilíbrio e também as AVDs que são limitadas pela DMJ foram expostos por análise descritiva.

RESULTADOS

Em relação à verificação do equilíbrio estático dos voluntários a partir dos achados da Posturografia Dinâmica, a Tabela 01 ilustra os valores obtidos a partir da realização dos seis TOS, tanto no GE, como no GC, expondo à média e desvio padrão encontrados em cada grupo.

Tabela 01 – Valores médios e desvios padrão obtidos com a realização dos Testes de Organização Sensorial (TOS) nos portadores (GE) e não portadores (GC) da Doença de Machado-Joseph

Testes de Organização Sensorial (%)		**TOS I**	**TOS II**	**TOS III**	**TOS IV**	**TOS V**	**TOS VI**
							
GE	Média	62,01	3,55	-9,87	46,39	-32,73	-32,92
(n = 7)	D. padrão	55,02	55,92	30,23	50,61	36,98	67,28
GC	Média	92,35	80,63	76,19	87,54	71,05	65,28
(n = 7)	D. padrão	5,08	6,84	19,55	5,17	12,19	11,17
P - valor		0,1719	0,0035*	<.0001*	0,0536	<.0001*	<.0001*

TOS = Teste de Organização Sensorial; GE = grupo de estudo; GC = grupo controle; D. padrão = desvio padrão; *P-valor ≤ 0.05 (5%)

Já a Tabela 02 elucida os valores encontrados da média e desvio padrão das funções sensoriais dos TOS – função somatossensorial, visual, vestibular e índice de equilíbrio dos voluntários que possuem a DMJ (GE) e dos voluntários do GC.

Tabela 02 – Média e desvio padrão das funções somatossensorial, visual, vestibular e grau de preferência visual dos portadores (GE) e não portadores (GC) da Doença de Machado-Joseph

Análise Sensorial (%)		GE (n =7)		GC (n = 7)		P - valor
		Média	D. padrão	Média	D. padrão	
SOM		23,35	69,42	87,53	8,84	0,032*
VIS		79,77	18,35	95,08	8,58	0,068
VEST		-18,14	67,28	76,86	11,17	0,003*
PREF		-624,09	1093,09	92,71	9,71	0,108

GE = grupo de estudo; GC = grupo controle; D. padrão = desvio padrão; SOM = somatossensorial; VIS = visual; VEST = vestibular; PREF = grau de preferência visual; *P-valor ≤ 0.05 (5%)

Na tabela 03 podem ser verificados os dados referentes à média e desvio padrão encontrados em ambos os grupos – GE e GC – a partir da realização do Índice de Barthel, Escala de Equilíbrio de Berg, Nível Funcional e presença de dificuldade na realização das AVDs.

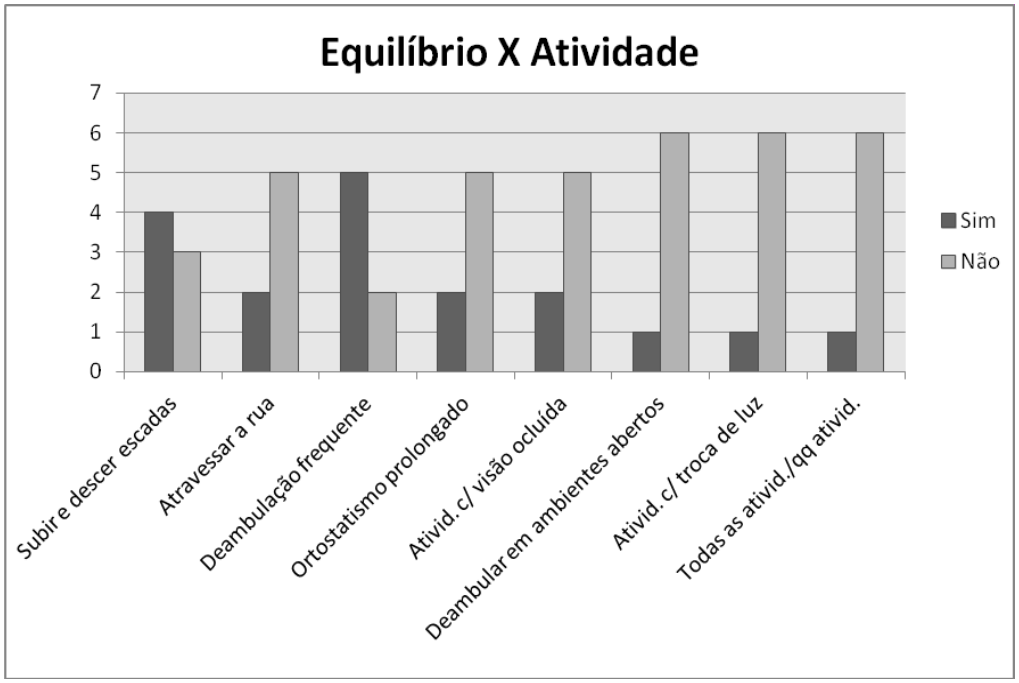
Tabela 03 – Média e desvio padrão do Índice de Barthel, Escala de Equilíbrio de Berg, Nível Funcional e AVDs dos portadores (GE) e não portadores (GC) da Doença de Machado-Joseph

Avaliações	**GE**		**GC**		**P - valor**
(%)	**Média**	**D. Padrão**	**Média**	**D. Padrão**	
Índice de Barthel	1,14	0,37	1,00	0,00	0,33
Escala de Equilíbrio de Berg	1,42	0,53	2,00	0,00	0,01*
Nível Funcional	1,71	0,75	1,00	0,00	0,02*
Dificuldade nas AVDs	1,42	0,53	2,00	0,00	0,01*

GE = grupo de estudo; GC = grupo controle; D. padrão = desvio padrão; AVDs = atividades de vida diária; *P-valor ≤ 0.05 (5%)

No gráfico 01 a seguir, pode ser verificada a relação das atividades que foram pontuadas pelo GE, devido ao déficit de equilíbrio, bem como o número de voluntários que referiu possuir dificuldade, a partir da realização da Anamnese de Terapia Ocupacional.

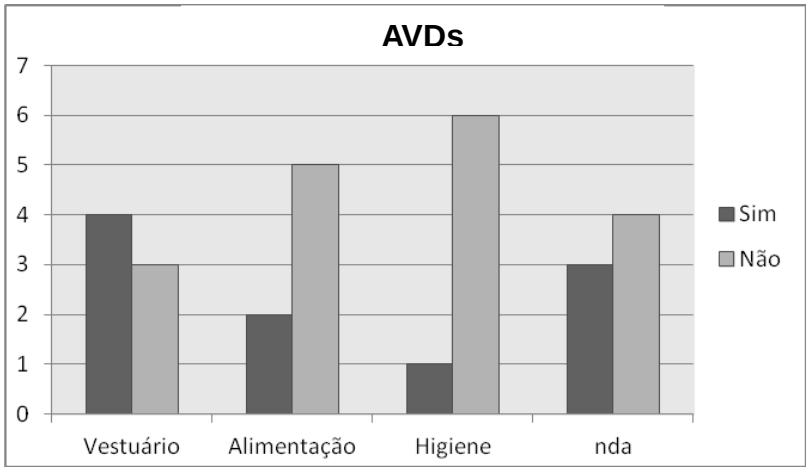
Gráfico 01 – Atividades relacionadas com o déficit de equilíbrio nos portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)



Atívid. = atividade; c/ = com; qq = qualquer

No gráfico 02, a seguir, podem ser conferidas as AVDs que os voluntários do GE possuem mais dificuldade de realizar devido a DMJ.

Gráfico 02 – Atividades de Vida Diária dificultadas devido a Doença de Machado-Joseph (DMJ)



AVDs = Atividade de Vida Diária; Nda = nenhuma das atividades

DISCUSSÃO

A avaliação do equilíbrio corporal constitui-se em um desafio, pois a manutenção do equilíbrio envolve diferentes sistemas (visual, proprioceptivo e vestibular) associados ao SNC, onde a postura apropriada do indivíduo decorre da interação desses sistemas, com as recordações de experiências precedentes (MORTON e BASTIAN, 2003) (SILVEIRA, et al., 2006). Em se tratando de indivíduos que possuem algum tipo de ataxia, essa avaliação torna-se um pouco mais complexa, devido às informações sensoriais estarem, muitas vezes, descompensadas (OLIVEIRA, VIANA e LABRONICI, 2011).

Conjuntamente a avaliação do equilíbrio de portadores de ataxia, faz-se necessário e importante entender e investigar o desempenho funcional nas atividades diárias, bem como o quanto conseguem desempenhá-las de forma independente ou se precisam de auxílio de terceiros ou de instrumentos assistivos para conseguirem realizá-las. Essas informações tornam-se relevantes, pois, possibilitam subsídios para proposição de alternativas para melhorar a qualidade de vida e a funcionalidade diária dos portadores de ataxias, incluindo a DMJ.

Na presente pesquisa foi observada a existência de significantes dificuldades relacionadas à manutenção do equilíbrio estático e dinâmico, bem como no desempenho funcional (AVDs) dos voluntários que possuem a DMJ, quando comparados a indivíduos saudáveis, sem o diagnóstico da doença.

Pode-se observar nas Tabelas 1 e 2 que a Posturografia Dinâmica – FLP, apresentou diferenças estatísticas significantes em quase todas as condições avaliadas.

Salienta-se que não foram encontrados estudos nas bibliografias consultadas que realizaram a avaliação do equilíbrio por meio da FLP em portadores da DMJ.

Na aplicação da Posturografia Dinâmica, no TOS I, não foi observada diferença estatística significante entre o GE e o GC. Esse dado corrobora com os achados de Schimidt e colaboradores (2010), os quais indicam o fato de que não há perturbação/confusão sensorial neste teste, e o mesmo é considerado simples de ser realizado, pois o voluntário permanece em pé, sob superfície fixa e estável e com os olhos abertos.

Já no TOS II detectou-se diferença estatística significante entre os grupos estudados, o que sugere que os voluntários do GE, portadores da DMJ, apresentam mais dificuldades de estabilização postural quando são privados de utilizar a visão, se comparados com os voluntários não portadores da doença. Isto está de acordo com os autores Ledin e Ödkvist (1991), que preconizam o aumento na oscilação corporal ântero-posterior em função da privação à informação sensorial visual, isto porque há uma correlação com alterações no lobo anterior do cerebelo.

No TOS III, os voluntários dos grupos avaliados (GE e GC) tiveram conflito visual, e também apresentaram diferença estatística altamente significante (< .0001). Esse achado remete para a ocorrência de alterações vestibulares que afetam o equilíbrio, estando relacionado a uma inaptidão do indivíduo na hora de suprimir uma influência visual confusa, assim como citaram Schimidt e colaboradores (2010).

O TOS IV, não apresentou diferença estatística significante quando os grupos - GE e GC – foram comparados. Neste teste os voluntários permaneceram em ortostatismo, sob uma superfície instável (espuma de 10 cm de altura e densidade média), a qual ofereceu instabilidade postural, fazendo com que o sistema proprioceptivo fosse estimulado. Salienta-se que a propriocepção é uma função de extrema importância para manutenção do equilíbrio corporal e quando o indivíduo com ataxia permanece sob superfície que não oferece estabilidade, as oscilações

corporais tendem a serem mais frequentes. Isto ocorreu no presente estudo, assim como em um estudo proposto por Oliveira, Viana e Labronici (2011), só que esses autores utilizaram pistas proprioceptivas com diferentes materiais e obstáculos (areia, pedra, terra, colchonetes, bastões) para estimular a manutenção do equilíbrio postural. Além disso, os referidos autores realizaram o treino de marcha com um portador da DMJ, resultando em efeitos significativos e animadores, embora isto não tenha sido o objetivo da presente pesquisa.

Em relação à avaliação dos voluntários dos grupos estudados no TOS V, foi observada diferença estatística significante. Nessa etapa da Posturografia Dinâmica o voluntário permaneceu em pé, sob uma superfície instável e com a visão ocluída. O GE apresentou piores resultados nesse teste, como pode ser verificado na Tabela 1. O desempenho inferior do GE em relação ao GC pode ter associação devido ao grande conjunto de sintomas que acometem os portadores da DMJ, dentre eles o déficit de equilíbrio e alterações visuais, o que dificulta ainda mais a manutenção do equilíbrio, visto que no TOS V o voluntário não pode contar com informações sensoriais seguras.

No TOS VI, observou-se diferença estatística significante entre os grupos pesquisados. Nesse teste, os voluntários permaneceram sob superfície instável, porém com a visão normal, e a cabine forneceu o conflito visual devido a sua movimentação angular ântero-posterior. Como já mencionado no TOS V, as oscilações posturais verificadas no TOS VI podem estar relacionadas às informações sensoriais não seguras fornecidas pelo teste, ou seja, permanência em superfície instável e conflito visual, onde o voluntário possui uma inabilidade de extinguir ou utilizar a informação vestibular imprecisa, bem como a função visual equívoca (SCHIMIDT, et al., 2010).

Na análise sensorial da Posturografia Dinâmica, somente nas funções somatossensorial e vestibular foram observadas diferenças estatísticas significantes. Isso, talvez, possa ser explicado porque os voluntários com diagnóstico de DMJ possuem o comprometimento do equilíbrio como um dos principais e primeiros sintomas surgidos decorrente da doença, além de limitações para coordenação dos movimentos, o que pode estar relacionado às funções somatossensoriais. Porém, o resultado das demais funções da análise sensorial (visual e grau de preferência visual) chamou a atenção por não ter estatística significante, já que os portadores da DMJ possuem alterações/comprometimentos de visão, fato esse, que dificulta a

manutenção do equilíbrio na postura correta.

A EEB evidenciou diferença estatística significante entre os grupos pesquisados – GE e GC. Observou-se que a maioria dos voluntários do GE pontuou menos nessa avaliação, possuindo importantes limitações de equilíbrio estático e dinâmico. As maiores limitações observadas durante a EEB com o GE foi a permanência na postura em pé, seja com a visão normal ou com a visão ocluída e também quando é necessário ficar em ortostatismo com os pés juntos. No GC não se percebeu nenhuma limitação de equilíbrio apresentada pelos voluntários pesquisados.

Não foram encontrados estudos na bibliografia consultada, os quais tivessem avaliado um grupo de portadores da DMJ, por meio da EEB. Encontrou-se apenas um estudo (OLIVEIRA, VIANA e LABRONICI, 2011) relacionado à DMJ, da área da fisioterapia, que se constitui apenas em um relato de caso isolado, que utilizou a EEB durante a pesquisa, a fim de propor um tratamento. Nesse estudo pode ser observado que a pontuação inicial (antes da proposta de tratamento) do voluntário com DMJ na EEB foi de 43 pontos, já, após a intervenção fisioterapêutica, a EEB foi novamente aplicada e o voluntário completou 56 pontos, o que se relaciona ao nível máximo de equilíbrio, ou seja, que não possui alterações/comprometimentos significativos (OLIVEIRA, VIANA e LABRONICI, 2011).

Na avaliação do Índice de Barthel realizada nessa pesquisa, não foi verificada diferença estatística significante entre os grupos pesquisados, isto expressou que seis voluntários do GE e os sete voluntários do GC possuem capacidade de realizar as AVDs necessitando o mínimo ou nenhum tipo de auxílio externo. Comparando-se aos estudos de Silva, Jardim e Pereira (2006) e Silva (2008) que avaliaram um grupo de 20 e 26 voluntários, respectivamente, com diagnóstico de DMJ, e utilizaram o Índice de Barthel antes e depois de propor um tratamento terapêutico ocupacional por seis meses, tais autores observaram que o nível funcional piorou (SILVA, JARDIM e PEREIRA, 2006) e se estabilizou (SILVA, 2008). Essa piora e estabilização no nível funcional foram atribuídas ao curso natural da DMJ, que com o passar do tempo resulta em maiores comprometimentos, dificultando a realização das AVDs (SILVA, JARDIM e PEREIRA, 2006) (SILVA, 2008). Porém, a realização de um tratamento terapêutico ocupacional não foi objetivo do presente estudo.

Outro estudo semelhante, relacionado à DMJ e ao Índice de Barthel também foi analisado por Araujo e colaboradores (2010), porém, este se relaciona a um

relato de caso de um portador da DMJ que foi avaliado antes, durante e depois de um tratamento neurofuncional de fisioterapia. Em tal estudo, o portador da DMJ passou da pontuação de 95 para 100 pontos ao final das intervenções, adquirindo, portanto, independência funcional total. A pontuação inicial de 95 pontos referida em tal pesquisa é semelhante à dos voluntários do GE avaliados na presente pesquisa, onde se observou as seguintes pontuações: um voluntário – 95 pontos, dois voluntários - 100 pontos, dois voluntários – 90 pontos, um voluntário – 80 pontos e um voluntário – 45 pontos.

Em relação ao nível funcional verificado na presente pesquisa, houve diferença estatística significante entre o GE e o GC. Esse fato relaciona-se com a evolução da DMJ, onde os portadores da mesma, cada vez mais necessitam de auxílio para desempenharem as tarefas do cotidiano, passando da condição de pessoas independentes para a condição de semidependência ou mesmo dependência. Isto corrobora com os dados da pesquisa desenvolvida por Silva (2008), que também expõe sobre essa condição de perda de independência ao longo do curso da DMJ.

No gráfico 01 podem ser verificadas as atividades/situações pontuadas pelo GE, as quais são dificultadas pela presença de déficit de equilíbrio. As atividades pontuadas são em sua maioria simples de serem realizadas por quem não possui nenhuma limitação de equilíbrio, porém para portadores de ataxia, qualquer atividade simples pode se tornar complexa de ser desenvolvida, devido ao grande conjunto de sintomas apresentados por eles, que compreendem diversas funções, como visual, proprioceptiva e vestibular. Algumas atividades/situações pontuadas pelo GE, tais como subir e descer escadas, ortostatismo prolongado e atividades com visão ocluída, são atividades/situações em que o indivíduo necessita manter o equilíbrio, sabendo administrar situações que fornecem informações sensoriais diferenciadas. Outras atividades pontuadas pelo GE constituíram-se em informações adicionais para a pesquisa. Não foram encontrados estudos na literatura consultada, os quais descrevessem as atividades que os portadores de DMJ ou outro tipo de ataxia semelhante possuem, relacionadas ao déficit de equilíbrio.

Sobre a investigação das dificuldades na realização das AVDs, também foi observada diferença estatística significante entre os grupos estudados, onde o GE referiu existirem limitações para desempenho das mesmas e o GC não apontou dificuldades para realização.

No gráfico 02 são elencadas as AVDs que os voluntários do GE relataram possuir dificuldades em sua realização. Os relatos contemplaram as AVDs de vestuário, alimentação e higiene. Acredita-se que essas AVDs possam ter sido relatadas pelo GE, em virtude de requererem de quem as realiza agilidade, coordenação motora e equilíbrio constante, habilidades estas, as quais os portadores da DMJ possuem significativas limitações.

Visando melhorar as condições de equilíbrio e propriocepção dos portadores de ataxias, alguns estudos com ataxias semelhantes à DMJ foram propostos por Oliveira e Freitas (2003) e Ávila e colaboradores (2004), onde estes autores referem que a melhoria na coordenação dos movimentos possa ocorrer a partir da repetição e desenvolvimento de movimentos funcionais relacionados às atividades diárias do portador da ataxia. Ambos os estudos salientam que o uso de movimentos/exercícios que aumentam a força muscular, que visam favorecer/adequar à estabilidade postural, que estimulam a propriocepção de membros superiores e inferiores, bem como exercícios voltados ao equilíbrio e coordenação motora, corroboram para melhoria da agilidade na realização das atividades cotidianas por indivíduos portadores de ataxia cerebelar. Na presente pesquisa, embora não tenha sido proposto tratamento fisioterapêutico, enriqueceram-se as avaliações através da FLP, que são os TOS, os quais não foram citados por esses autores.

CONCLUSÃO

O grupo de portadores da DMJ (GE) quando comparado com o grupo de indivíduos sem o diagnóstico da doença (GC), apresentou significantes comprometimentos de equilíbrio, tanto estático, como dinâmico, bem como alterações no desempenho funcional, dificultando a realização das AVDs.

Sugerem-se novos estudos com a finalidade de divulgar a DMJ, bem como propor métodos mais eficazes de tratamento para seus portadores, visando propiciar melhor qualidade de vida e funcionalidade diária aos portadores.

ARTIGO 2

ASSOCIAÇÃO ENTRE EQUILÍBRIO E INDICADORES DO METABOLISMO OXIDATIVO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

ASSOCIATION BETWEEN BALANCE AND INDICATORS OF OXIDATIVE METABOLISM DURING MACHADO-JOSEPH DISEASE

RESUMO

Introdução: A Doença de Machado-Joseph (DMJ) é um tipo de ataxia espinocerebelar, de curso progressivo e com características autossômicas dominantes. A DMJ poderia estar associada a um acúmulo de estresse oxidativo nos neurônios afetados, onde esse acúmulo poderia ter relação com a diminuição na atividade de enzimas com capacidade antioxidante. Objetivos: O presente estudo investigou a possível associação entre o déficit de equilíbrio e indicadores do metabolismo oxidativo em portadores da DMJ, comparando-se com indivíduos não portadores da doença. Materiais e métodos: estudo do tipo caso-controle, descritivo, em que sete voluntários portadores da DMJ e sete voluntários não portadores da DMJ, foram comparados em relação às condições de equilíbrio (estático/dinâmico) e do metabolismo oxidativo. Utilizou-se como instrumentos de avaliação a Posturografia Dinâmica, Escala de Equilíbrio de Berg, Testes Bioquímicos e Ensaio Cometa. Resultados: Na avaliação do equilíbrio realizada por meio da Posturografia Dinâmica, o TOS II apresentou p= 0,011; TOS III p= 0,001; TOS V p=0,000; TOS VI p= 0,000; Função SOM p= 0,050; VEST p= 0,009. Na Escala de Equilíbrio de Berg obteve-se o p= 0,035. Em relação aos testes bioquímicos realizados encontrou-se diferença estatística significante no teste de glicose (p= 0,014) e 92,2±23,1 (GE) e 63,3±6,5 (GC) e de triglicerídeos (p=0,013), 252,8±120,9 (GE) e 94,6±33,2 (GC). Na verificação dos indicadores do metabolismo oxidativo, foram verificados índices relevantes nos Tióis (p=0,000); Catalase (p=0,032). Sobre a genotoxicidade, verificou-se dados significantes no dano 0 (p=0,015) e dano 4 (0,029). Na verificação de correlação entre dano ao DNA e indicadores do equilíbrio, observou-se que há correlação negativa significativa entre o dano alto ao DNA (dano 4) e o TOS III (r^2= -0.551, p=0,041) e TOS VI (r^2= -0.593, p= 0.025), em ambos os grupos. Conclusões: O estudo caso-controle realizado sugere que os voluntários com DMJ apresentam maiores alterações no equilíbrio corporal estático e dinâmico, bem como, alteração nos testes bioquímicos de glicose e triglicerídeos, e, também, no metabolismo oxidativo, quando comparados a voluntários não portadores da DMJ. Este estudo evidenciou que não há significante associação entre a presença de déficit de equilíbrio e indicadores do metabolismo oxidativo nos voluntários do GE.

Palavras-chave: Doença de Machado-Joseph; equilíbrio; genotoxicidade.

ABSTRACT

Introduction: Machado-Joseph Disease (MJD) is a type of spinocerebellar ataxia, progressive, and with autosomal dominant characteristics. The DMJ could be associated with accumulation of oxidative stress in the in the affected neurons. This accumulation could be related to the reduction of activity of the enzymes with antioxidant potential. Purpose: This study investigated the possible association between the balance deficit and indicators of oxidative metabolism in patients with MJD, compared with subjects without DMJ. Materials and Methods: case-control study, descriptive, in which seven volunteers with MJD and seven subjects who do not have MJD were compared considering their balance conditions (static/dynamic) and their oxidative metabolism. The used evaluation instruments were posturografy dynamic, Berg balance scale, biochemical tests, and Comet assay. Results: In the balance evaluation carried out through dynamic posturography, SOT II presented p = 0.011; SOT III p = 0.001; SOT V p = 0.000; SOT VI p = 0.000; system SOM p= 0.050; and VEST p= 0.009. In the Berg balance scale, it was obtained p = 0.035. Trough biochemical tests it was found statistical significant difference in the glucose test (p= 0.014), 92.2±23.1 (experimental group - EG) and 63.3±6.5 (control group - CG) and triglycerides test (p=0.013), 252.8±120.9 (EG) and 94.6±33.2 (CG). In the verification of oxidative metabolism, the relevant indexes were found in thiol (p=0.000); and catalase (p=0.032). About genotoxicity, significant data were found for damage 0 (p=0.015) and damage 4 (0.029). When verifying the correlation between DNA damage and balance indexes, it was possible to observe significant negative correlation between high DNA damage (damage 4) and SOT III (r^2= -0.551, p=0.041) and SOT VI (r^2= -0.593, p= 0.025), for both groups. Conclusion: The accomplished case-control study suggests that the volunteers with MJD presented higher alterations in dynamic and static body balance, as well as biochemical tests alterations related to glucose and triglycerides, and also in oxidative metabolism, when compared with patients without MJD. This study verified that there is no significant association between balance deficit and indicators of oxidative metabolism in the volunteers of the EG.

Key-words: Machado-Joseph Disease; balance; genotoxicity.

INTRODUÇÃO

A Doença de Machado-Joseph (DMJ), também denominada Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 (SCA 3) é caracterizada como uma doença neurológica crônica, de curso progressivo, que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), acometendo predominantemente estruturas motoras do corpo humano (TWIST, et al., 1995; KANEKO, et al., 1997).

A DMJ ocasiona diversos sintomas clínicos, incluindo dificuldades de equilíbrio. De acordo com Ferrarin et al. (2005) as ataxias cerebelares acometem diretamente o cerebelo do indivíduo, dificultando a execução e o planejamento dos movimentos do tronco e membros, influenciando negativamente o equilíbrio corporal. Tal dificuldade é evidenciada pela presença de oscilações posturais, cujas respostas podem estar aumentadas ou diminuídas em relação aos estímulos, além de apresentar um pobre controle do equilíbrio no decorrer das atividades corporais, resultando em marcha atáxica e incoordenação de movimentos nos membros superiores (MORTON e BASTIAN, 2003).

O lento progresso das manifestações cerebelares está associado com alterações oculomotoras, distonia, disartria, espasticidade, tremores, déficit de equilíbrio, marcha atáxica, disfagia, fasciculações de face e língua e diminuição da sensibilidade (ROSENBERG, et al., 1976; COUTINHO, 1992; IUGHETTI, ZATZ e BUENO, 1996; SILVA, 2008).

A DMJ é causada por uma mutação autossômica dominante, resultando em alteração genética no cromossomo 14 dos portadores, sendo também descrita como o tipo mais frequente das ataxias autossômicas dominantes (CENDES, et al., 1997). Portanto, a DMJ possui caráter hereditário, o que determina que se um dos progenitores for portador da doença, a chance de seus descendentes nascerem também portadores do gene é de 50% a cada gestação (COUTINHO, 1992; WIEZEL, CANAS e SIMÕES, 2003; ABAHE, 2010).

A descoberta do gene responsável pela causa da DMJ, o qual codifica a proteína ataxina-3, ocorreu no ano de 1994. Este gene está localizado no braço curto do cromossomo 14 (14q 32.1) (SCHAIK, et al., 1997; JARDIM, et al., 2001; GOLDMANN, AUSIELLO e CECIL, 2005). Ainda não se tem conhecimento da real

função deste gene. Quanto a sua estrutura, é um gene pequeno que possui dois exóns e um intron, onde no segundo exon há uma sequência repetitiva de um trinucleotídeo determinado pela sequência de pares de base CAG (citosina, adenina e guanina), que codifica o aminoácido glutamina (STEVANIN, DÜRR e BRICE, 2000).

A repetição desse trinucleotídeo é variável. Entretanto, nos indivíduos saudáveis, em geral ocorre uma variação de 12 a 36 repetições, ou sempre inferior a 40 repetições. Já nos portadores da DMJ, ocorre um aumento dessa repetição, geralmente superior a 60 (frequentemente de 61 a 84 repetições) (SCHAIK, et al., 1997; WIEZEL, CANAS e SIMÕES, 2003). Portanto, o aumento no número destas repetições está diretamente relacionado com a evolução da DMJ.

Diversas hipóteses que buscam explicar as possíveis causas fisiológicas relacionadas à DMJ têm sido propostas, incluindo a de Yu e colaboradores (2009). Estes autores sugeriram que, por ser uma doença que ocorre na fase mais tardia da vida ela poderia estar associada a um acúmulo de estresse oxidativo nos neurônios afetados. O acúmulo poderia ter relação com a diminuição na atividade de enzimas com capacidade antioxidante. Visando testar esta hipótese, os autores realizaram testes *in vitro* a partir da utilização de células neurais (linhagens SK-N-SH e COS7), onde foram inseridas geneticamente 78 repetições de poliglutaminas em tais células, com o intuito de mimetizar a DMJ. Posteriormente as células foram colocadas em cultura e analisadas quanto ao seu metabolismo oxidativo. Houve, por parte dos autores, a observação de problemas no metabolismo das enzimas antioxidantes, as quais indicaram que o estresse oxidativo pode ter uma relação importante na progressão da doença. Outros estudos *in vitro,* como o conduzido por Reina, Zhong e Pittman (2010), também reforçaram a hipótese de que a enzima ataxina alterada estaria associada ao aumento das degenerações neuronais da DMJ.

Assim, acredita-se que o possível acúmulo do estresse oxidativo em portadores da DMJ poderia resultar em danos ao DNA, ou seja, genotoxicidade. Entretanto, estudos *in vivo* comparando bioindicadores do metabolismo oxidativo entre portadores da DMJ e indivíduos não portadores da doença são ainda incipientes.

Existem diversas técnicas bioquímicas e moleculares que podem ser utilizadas para avaliar a condição do metabolismo oxidativo. Uma técnica simples e muito utilizada para verificação do dano ao DNA é o Teste do Ensaio Cometa,

também conhecido como *Single-Cell Gel Eletrophoresis (SCGE*), o qual consiste em um procedimento utilizado para verificar o dano ao DNA em células particularizadas (FERRARO, 2004). As células são submetidas a uma corrente eletroforética, onde ocorre a migração em gel do DNA dos pequenos núcleos (nucleóides), determinando o dano ao DNA (SINGH et al., 1988). Adicionalmente, análises de marcadores bioquímicos por espectrofotometria e fluorimetria são cotidianamente feitas em muitos laboratórios de pesquisa.

Com base nestas considerações, o presente estudo teve como objetivo analisar a possível associação entre o déficit de equilíbrio e indicadores do metabolismo oxidativo em portadores da DMJ, comparando-se com indivíduos não portadores da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

O delineamento do estudo foi do tipo caso-controle, descritivo, em que portadores da DMJ e indivíduos não portadores corrigidos para sexo e idade, foram comparados em relação às condições de equilíbrio (estático/dinâmico) e do metabolismo oxidativo. Esta pesquisa realizou-se no Laboratório de Fonoaudiologia do Serviço de Atendimento Fonoaudiológico – SAF – da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria/RS – Brasil, e no Laboratório de Biogenômica do Departamento de Morfologia da UFSM, tendo sido aprovada previamente pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da mesma universidade, sob número de registro 23081.013318/2010-83 (Anexo A).

Os voluntários da pesquisa foram divididos em dois grupos – Grupo de Estudo (GE), constituído por sete voluntários com diagnóstico da DMJ, e Grupo Controle (GC), composto por sete voluntários não portadores da DMJ.

A seleção dos voluntários com diagnóstico da DMJ (GE) deu-se por meio de contato telefônico com o representante do grupo das Ataxias da cidade de Santa Maria/RS, Brasil. A partir do referido contato, angariou-se os nomes e números telefônicos de portadores da DMJ que residem no município de Santa Maria/RS.

Fez-se contato telefônico com os portadores da DMJ, explicando brevemente

sobre a pesquisa e questionando o interesse e disponibilidade dos indivíduos para participarem do estudo. Já os voluntários não portadores da DMJ (GC) foram escolhidos aleatoriamente na sociedade santa-mariense. Os voluntários de ambos os grupos (GE e GC) que aceitaram participar da pesquisa foram esclarecidos de todos os procedimentos da mesma, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), onde assinaram o mesmo, manifestando seu interesse em participar do estudo, recebendo cópia do TCLE.

Critérios de inclusão e exclusão

Para compor o GE os critérios foram:

- *Critérios de inclusão:* Possuir diagnóstico da DMJ; ter idade média de 51 anos (± 12 anos); sexo masculino ou feminino; e manifestar o desejo em participar da pesquisa assinando o TCLE.
- *Critérios de exclusão:* Possuir diagnóstico da DMJ em estágio avançado, fazendo uso de cadeira de rodas; não possuir diagnóstico confirmado da DMJ.

Para compor o GC, os seguintes critérios foram considerados:

- *Critérios de inclusão:* não possuir o diagnóstico de DMJ; possuir as mesmas características dos voluntários do GE, ou seja, sexo (masculino ou feminino); idade compatível (após correção de no máximo cinco anos para mais ou para menos); e manifestar o desejo em participar da pesquisa, assinando o TCLE.
- *Critérios de exclusão:* Foram excluídos da pesquisa voluntários com idade incompatível com os voluntários do GE (após a correção de cinco anos), e que possuíam comprometimentos motores e/ou de equilíbrio que impedissem a deambulação e/ou a permanência em postura ortostática.

Avaliações desenvolvidas

Após os voluntários do GE e GC terem sido informados dos procedimentos e avaliações a serem realizados na pesquisa, por meio da assinatura do TCLE, os

mesmos foram inicialmente submetidos à Anamnese da Terapia Ocupacional (Apêndice B), onde responderam questionamentos referentes aos dados pessoais, histórico de doenças prévias e atuais, descoberta do diagnóstico da DMJ e por meio de qual exame foi diagnosticada (no caso dos voluntários do GE), a presença ou não de dificuldades de equilíbrio, identificando em quais situações/atividades em caso afirmativo de dificuldade.

Para verificação do equilíbrio estático dos voluntários, realizou-se a Posturografia Dinâmica. Esta avaliação foi desenvolvida pela pesquisadora do presente estudo, a partir de orientações prévias de uma fonoaudióloga.

A Posturografia Dinâmica foi desenvolvida por Castagno (1994), e é constituída por seis testes chamados de Testes de Organização Sensorial (TOS) – TOS I, TOS II, TOS III, TOS IV, TOS V e TOS VI (Figura 01), os quais avaliam os sistemas vestibular, proprioceptivo e visual.

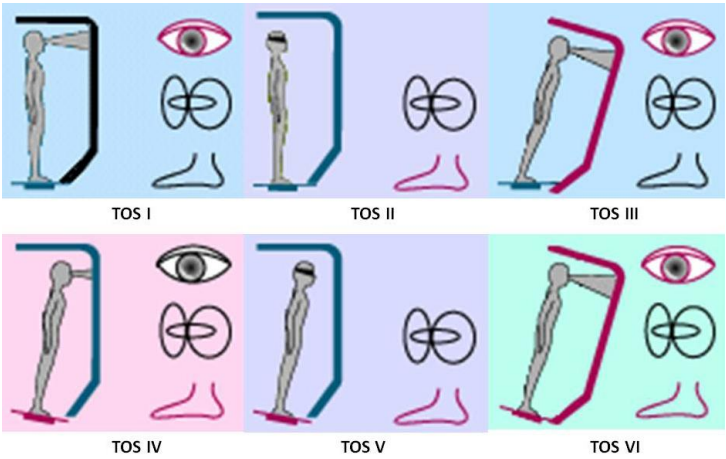


Figura 01 – Testes de Organização Sensorial (TOS)

Para esta avaliação os voluntários da pesquisa permaneceram em ortostatismo, descalços, com os braços mantidos longitudinalmente ao lado do corpo e foram posicionados dentro de uma cabine com estrutura de ferro, envolta por tecido de algodão bicolor, medindo um metro quadrado por dois metros de altura (Figura 02). Acima da cabine, foi afixado um papel milimetrado de 50 cm x 50 cm ajustado em um suporte de ferro, o qual foi utilizado para realizar a contagem do deslocamento ântero-posterior do voluntário nos TOS, enquanto a cabine se

movimentava 20º para frente e para trás, no período de 20 segundos, durante o TOS III e VI.

Figura 02 – Cabine da Posturografia Dinâmica

Os seis TOS foram realizados conforme descrições abaixo:

TOS I → olhos abertos, superfície fixa e estável, cabine imóvel;

TOS II → olhos fechados, superfície fixa e estável, cabine imóvel;

TOS III → olhos abertos, superfície fixa e estável, cabine oscilando 20º, durante vinte segundos;

TOS IV → olhos abertos, superfície instável (espuma de 10 cm de espessura, 50cm x 50cm de superfície e densidade média), cabine imóvel, durante vinte segundos;

TOS V → olhos fechados, superfície instável (espuma de espessura de 10 cm de espessura, 50cm x 50cm de superfície e densidade média), cabine imóvel, durante vinte segundos;

TOS VI → olhos abertos, superfície instável (espuma de 10 cm de espessura, 50cm x 50cm de superfície e densidade média), cabine oscilando 20º, durante vinte segundos.

Os desvios posturais dos TOS foram anotados em protocolo padrão e posteriormente realizaram-se os cálculos dos ângulos das oscilações corporais ântero-posteriores, através do programa *Excel*.

Para verificação do equilíbrio estático e dinâmico dos voluntários da pesquisa, realizou-se a EEB.

Desenvolvida por Berg et al. (1989), a EEB faz uma avaliação quantitativa do equilíbrio funcional do voluntário em diversas atividades de variação de decúbito, coordenação, equilíbrio e transferências. A escala é dividida em 14 atividades, cada uma delas possui uma pontuação ordinal de cinco alternativas que variam de zero a quatro pontos, totalizando 56 pontos ao final da avaliação. Para desenvolvimento da EEB com os voluntários da pesquisa, utilizou-se um cronômetro, uma régua de 30 cm, evidenciando cinco, 12,5 e 25 cm, um banquinho e uma cadeira. O tempo despendido para execução da EEB foi de aproximadamente 30 minutos.

Para verificação de possível associação entre o equilíbrio dos voluntários da pesquisa e os indicadores do metabolismo oxidativo, realizaram-se testes bioquímicos e o Ensaio Cometa.

A verificação dos indicadores do metabolismo oxidativo foi realizada a partir da permanência dos voluntários em jejum de 12 horas, onde então, fez-se a coleta de uma pequena amostra sanguínea, realizada por uma farmacêutica capacitada, para posterior realização do Ensaio Cometa e testes bioquímicos.

Durante a coleta sanguínea, o voluntário permaneceu na postura sentada em uma banqueta e com braço escolhido para venopunção estendido e apoiado sobre uma mesa, posicionado em linha reta do ombro ao punho, sem que o cotovelo estivesse dobrado e a palma da mão permaneceu voltada para cima. A farmacêutica realizou a assepsia da região escolhida para venopunção, utilizando algodão hidrófilo e álcool etílico volume 70%. Logo em seguida, houve o garroteamento do braço do voluntário com a utilização de um garrote de borracha, sem que o fluxo arterial fosse interrompido. A venopunção ocorreu por meio da utilização de seringas e agulhas hipodérmicas, onde seus lacres foram retirados em frente ao voluntário, sendo, logo em seguida, seringa e agulha conectadas. Após a venopunção, a farmacêutica retirou o garrote e logo em seguida desconectou a agulha do braço do voluntário, transferindo imediatamente o sangue para um tubo contendo anticoagulante EDTA de 2ml (K3E K3EDTA de tampa roxa), homogeneizando o sangue por inversão para posterior realização do Ensaio Cometa, e um tubo com heparina de 4ml (tampa verde) e um tubo de soro de 5ml (tampa vermelha) para realização dos testes bioquímicos. Os materiais utilizados para venopunção foram descartados em local próprio para materiais infectocontagiosos (saco branco leitoso)

e perfurocortantes (Descarpack®). O voluntário teve o local puncionado protegido com uma bandagem após a coleta sanguínea.

O desenvolvimento do Ensaio Cometa nesta pesquisa foi organizado conforme o método proposto por Singh et al. (1988) e modificado por Collins (1995). As primeiras três etapas do teste (preparação das lâminas, lise e eletroforese) foram realizadas sem luz direta, visando prevenir danos suplementares ao DNA.

A realização do Ensaio Cometa iniciou-se pela separação de 10µL de suspensão de leucócitos dos voluntários em solução Hanks, misturados com 90µL de agarose de baixo ponto de fusão (LMP) em um eppendorf. A suspensão resultante da mistura dos leucócitos com a agarose foi disposta sobre uma lâmina pré-coberta com 1% de agarose normal, sendo adicionada sobre ela uma lamínula, estas foram levadas para uma geladeira durante cinco minutos. Após o tempo determinado, foi retirada a lamínula e a lâmina foi acomodada em uma cuba contendo solução de lise (89ml de solução de lise - 2,5M NaCl, 100mM EDTA, 10mM Tris-HCl-, 1ml Triton X-100 e 10ml DMSO, pH 10,00) durante um dia, na temperatura de 4ºC. As lâminas dos voluntários foram retiradas da cuba com a solução de lise e foram lavadas com água destilada. Após, foram dispostas em uma cuba horizontal que continha solução de eletroforese (1mM EDTA e 300 mM NaOH, pH>13). Durante o tempo de 20 minutos as lâminas permaneceram em repouso nessa solução, visando possibilitar o desenovelamento do DNA, sendo posteriormente desenvolvida a eletroforese durante 20 minutos a 25V e 300mA. Logo depois, as lâminas foram novamente dispostas em uma cuba contendo solução neutralizadora (0,4 Tris-Base, PH 7,5), durante o tempo de cinco minutos, com duas repetições. Passado o tempo determinado, as lâminas foram lavadas três vezes cada uma com água destilada e foram postas para secar pelo período de *over-night* em temperatura ambiente. Dando continuidade ao teste as lâminas foram organizadas em uma cuba com solução fixadora (15% de ácido tricloroacético, 5% glicerol e 5% sulfato de zinco), permanecendo durante dez minutos. Na sequência foram novamente lavadas por três vezes, e foram dispostas para secarem em temperatura ambiente. Após as mesmas estarem secas, foram reidratadas por cinco minutos e organizadas em uma cuba com solução de coloração (34ml da solução B – 02% Nitrato de amônio, 02% Nitrato de prata, 0,5% Ácido Tungstosilícico e 0,15% Formaldeído -, com 66ml da solução A – 5% Carbonato de Sódio), durante 30 minutos a 37ºC. Posteriormente as lâminas estarem coradas, foram novamente lavadas três vezes com a utilização de

água destilada. O procedimento de coloração foi interrompido com a utilização de solução de Ácido Acético 1%, com posterior lavagem tripla com água destilada, sendo este, o último procedimento realizado nas lâminas, as quais foram logo em seguida dispostas em bandejas para secar em temperatura ambiente.

Para cada voluntário foram confeccionadas lâminas em duplicata, as quais foram analisadas em microscópio óptico binocular da marca Olympus – modelo CX40, com ampliação de 400 vezes. Em cada amostra (voluntário), foram contadas 100 células, sendo 50 por lâmina. Os resultados da leitura e análise das células foram anotados em protocolo padrão. As cinco categorias utilizadas para avaliação do dano ao DNA no Ensaio Cometa baseiam-se nas propostas por Garcia e colaboradores (2004), e encontram-se exemplificadas na Figura 03 a seguir.

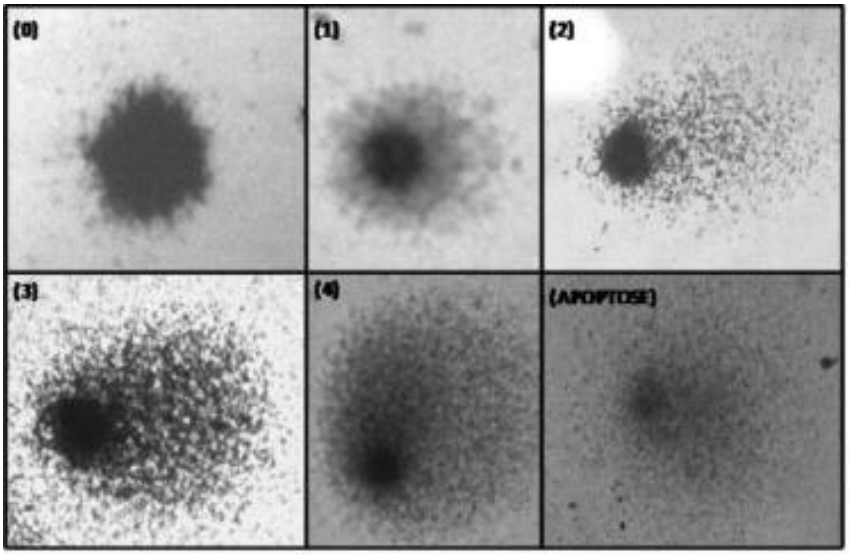


Figura 03 - Classificação do dano ao DNA no Teste do Ensaio Cometa. Classe 0 representa células sem dano e classe 4 o mais alto comprometimento genotóxico

A partir dos resultados das amostras, foi instituído o nível de dano ao DNA, o qual pode indicar genotoxicidade, este foi obtido através do cálculo do índice de dano, que pode variar de 0-200, onde 0 significa que todas os núcleos apresentavam seu DNA íntegro (sem dano) e 200 aconteceria se todas as células apresentassem dano máximo (dano 4) na lâmina analisada. Em decorrência de terem sido confeccionadas lâminas em duplicata para cada voluntário, onde se realizou a análise de 50 núcleos por lâmina, e que estas foram analisadas por dois

observadores, o índice de dano final foi calculado considerando a média dos danos obtidos pelos observadores para 100 células por voluntário.

Para as análises bioquímicas utilizou-se o soro de cada voluntário e determinou-se a concentração de glicose, colesterol total, HDL, LDL, ácido úrico, proteínas totais, triglicerídeos, fosfatase alcalina e creatinina, por meio da utilização de kits Labtest®, conforme as informações do fabricante.

Alguns marcadores do estresse oxidativo foram quantificados em plasma heparinizado, este foi obtido após centrifugação do sangue total durante 10 minutos a 3.000 rpm. Após a separação do plasma, realizou-se a quantificação, através de métodos espectrofotométricos de grupamentos tióis totais, conforme metodologia descrita por Ellman (1959); de carbonilas, através do teste da carbonilação de proteínas, segundo Morabito e colaboradores (2004); de ácido ascórbico (vitamina C) de acordo com Jacques-Silva e colaboradores (2001); polifenóis totais, através do método do Folin-Ciocalteau utilizando-se ácido gálico como padrão, seguindo a metodologia descrita por Chandra e De Mejia (2004), e ainda da taxa de oxidação (DCFH-DA: diclorofluoresceína diacetato), conforme orientações descritas por Cathcart e colaboradores (1983).

A partir dos eritrócitos obtidos pela centrifugação descrita acima, foram realizados a quantificação de marcadores do estresse oxidativo como TBARS, seguindo a metodologia de Ohkawa e colaboradores (1979), e a avaliação da atividade enzimática da Superóxido dismutase (SOD total), conforme descrito por Oberley e Spitz (1984) e Catalase (CAT) de acordo com Aebi (1984).

Análise dos dados

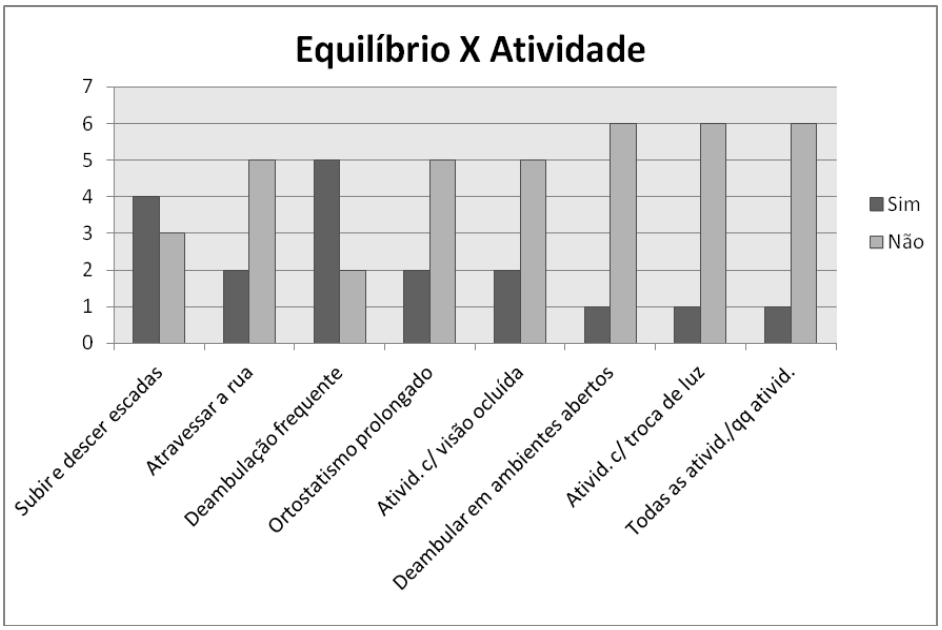
As análises estatísticas foram feitas utilizando o Programa SPSS versão 18.0. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos estudados (GE e GC) por meio do teste *Student t*. Já as variáveis categóricas foram comparadas entre o GE e GC, por meio do Teste Exato de Fisher, visto que o tamanho amostral era pequeno e não preenche os pressupostos da análise por Qui-quadrado. Valores de $p \leq 0.05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Um total de catorze voluntários, sete portadores da DMJ (GE) e sete não portadores da DMJ (GC) foram incluídos no estudo.

No gráfico 01 a seguir, podem ser verificadas as atividades/situações diárias que os voluntários portadores da DMJ (GE) referiram possuir dificuldades devido o déficit de equilíbrio, bem como o número de voluntários que pontuou as limitações em cada atividade.

Gráfico 01 – Atividades relacionadas com o déficit de equilíbrio nos portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)



Ativid. = atividade; c/ = com; qq = qualquer.

Na Tabela 01, a seguir, podem ser verificados os valores médios e desvios padrão referentes à Posturografia Dinâmica e a EEB.

Tabela 01 – Valores médios e desvios padrão obtidos na Posturografia Dinâmica e Escala de Equilíbrio de Berg dos voluntários portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)

Variáveis (%)	**GE (n = 7)**	**GC (n= 7)**	**P-valor***
TOS I	62,011±55,023	92,354±5,088	0,172
TOS II	3,554±55,927	80,633±6,842	0,011*
TOS III	-9,878±38,389	76,192±10,411	0,001*
TOS IV	46,399±50,617	87,545±5,172	0,075
TOS V	-32,734±36,986	71,055±12,192	0,000*
TOS VI	-32,920±30,232	65,284±19,550	0,000*
Função SOM	23,356±69,428	87,536±8,841	0,050*
Função VIS	79,775±18,351	95,084±8,583	0,069
Função VEST	-18,148±67,287	76,867±11,177	0,009*
Função PREF	-624,092±1093,097	92,718±9,715	0,133
EEB – n (%) > 45 pts	4 (57,1)	0 (0)	0,035*
< 45 pts	3 (42,9)	7 (100)	

Variáveis que não são apresentadas em percentual estão representadas pela média±dp (desvio padrão). TOS = Teste de Organização Sensorial; D. Padrão = desvio padrão; SOM = somatossensorial; VIS = visual; VEST = vestibular; PREF = grau de preferência visual; EEB = Escala de Equilíbrio de Berg; n = número de voluntários; pts = pontos; *p – valor ≤ 0.05

As características gerais dos voluntários do presente estudo são apresentadas na Tabela 02 a seguir.

Tabela 02 - Características gerais dos voluntários portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)

Variáveis		GE	GC	P - valor*
Gênero - n (%)	Masculino	02 (28,6)	02 (71,4)	1,00
	Feminino	05 (28,6)	05 (71,4)	1,00
Idade (anos)		51,0±7,7	50,4±8,9	0,9
Escolaridade – n (%) > 8 anos		5 (71,5)	7 (100)	0,287
Peso (kg)		68,0±7,5	76,6±10,0	0,120
Altura (m)		1,6±0,0	1,6±0,1	0,476
IMC (kg/m²)		25,4±2,8	28,4±2,6	0,080
Cintura (cm)		93,1±7,9	101,6±12,0	0,153
Glicose (mg/dL)		92,2±23,1	63,3±6,5	0,014*
Colesterol (64G/dL)		239,9±93,7	192,8±54,1	0,278
Triglicerídeos (mg/dL)		252,8±120,9	94,6±33,2	0,013*
HDL-colesterol (64G/dL)		47,2±7,5	49,9±13,1	0,641
LDL-colesterol (mg/dL)		142,1±89,1	123,9±48,3	0,643
Ácido úrico		73,2±10,3	71,7±13,3	0,826
Creatinina		3,7±1,3	3,5±1,2	0,865
Exercício regular – n (%)		1 (14,3)	3 (42,9)	0,559
Fumante – n (%)		1 (14,3)	1 (14,3)	1,000
Hipertensão arterial sistêmica – n (%)		2 (28,6)	2 (33,3)	0,657
Diabetes mellitus tipo 2 – n (%)		1 (14,3)	0 (0)	0,54
Dislipidemia – n (%)		4 (57,1)	3 (50,0)	0,617
Angina pectoris – n (%)		1 (14,3)	1 (14,3)	0,731
Depressão – n (%)		2 (28,6)	2 (28,6)	1,00
Alergia – n (%)		4 (57,1)	4 (57,1)	1,00
Ingestão diária de medicamentos – n (%)		6 (85,7)	3 (42,9)	0,133

Variáveis que não são apresentadas em percentual estão representadas pela média±dp (desvio padrão). Variáveis contínuas foram comparadas por teste *t-Student* e variáveis categóricas por teste Exato de Fisher; IMC= índice de massa corporal; *p – valor ≤ 0.05

A seguir os indicadores bioquímicos relacionados ao metabolismo oxidativo foram comparados entre os dois grupos (GE e GC). Os resultados são apresentados na Tabela 03.

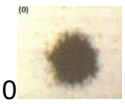
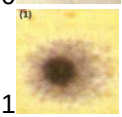
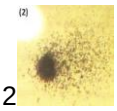
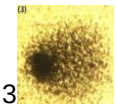
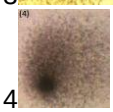
Tabela 03 – Valores médios e desvios padrão dos indicadores bioquímicos do metabolismo oxidativo em portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)

Testes Bioquímicos (%)	GE		GC		P - valor*
	Média	D. padrão	Média	D. padrão	
Polifenóis	0,632	0,498	1,029	0,770	0,274
Carbonilação de proteínas	2,751	0,181	2,665	0,471	0,659
Tióis	0,112	0,032	0,275	0,047	0,000*
TBARS	31,786	29,961	31,786	32,312	1,000
Catalase	40,691	10,097	27,677	10,016	0,032*
Diclorofluoreceína	172,126	66,493	171,606	20,395	0,985

GE = grupo de estudo (voluntários portadores da Doença de Machado-Joseph); GC = grupo controle (voluntários não portadores da Doença de Machado-Joseph)
*p – valor ≤ 0.05

A análise do Ensaio Cometa, a qual fornece a indicação de genotoxicidade, evidencia que os portadores da DMJ (GE) apresentam um número significativamente maior de núcleos com maior dano ao DNA (dano 4) do que o grupo dos voluntários não portadores da DMJ (GC). Já um maior percentual com DNA classificado com menor dano (dano 0) foi observado no GC, indicando integridade celular. Essas informações podem ser observadas na Tabela 04.

Tabela 04 – Danos verificados pelo Ensaio Cometa nos portadores e não portadores da Doença de Machado-Joseph (DMJ)

Danos Ensaio Cometa (%)	GE		GC		P - valor*
	Média	D. padrão	Média	D. padrão	
Dano 0 	15,795	1,814	20,285	3,762	0,015*
Dano 1 	14,332	1,934	12,107	2,827	0,111
Dano 2 	6,543	1,958	6,107	1,442	0,644
Dano 3 	5,970	1,155	6,071	1,532	0,891
Dano 4 	7,359	1,046	5,428	1,766	0,029*

GE = grupo de estudo (voluntários portadores da Doença de Machado-Joseph); GC = grupo controle (voluntários não portadores da Doença de Machado-Joseph)
*p – valor ≤ 0.05

Adicionalmente as análises realizadas, foi calculada a correlação entre os TOS e o maior índice de dano ao DNA (dano 4), em ambos os grupos. Por meio do teste observou-se que há correlação negativa significante entre dano ao DNA e o TOS III (r^2= -0.551, p=0,041) e TOS VI (r^2= -0.593, p= 0.025), ou seja, quanto mais baixa foi a pontuação nestes testes, mais alto foi o dano ao DNA observado.

DISCUSSÃO

Em relação à análise da Posturografia Dinâmica que avalia o equilíbrio estático, observou-se correlação moderada entre indicadores do equilíbrio corporal e dano ao DNA com o TOS III e TOS VI. Os TOS avaliam diferentes aspectos dos sistemas visual, proprioceptivo e vestibular que estão relacionados ao equilíbrio.

Talvez esta correlação apenas com estes dois TOS, esteja relacionada ao pequeno tamanho amostral, que impossibilita subdivisões dos grupos relacionadas com maior ou menor presença de oscilações posturais, as quais dificultam a manutenção do equilíbrio corporal. De qualquer modo, os resultados encontrados indicam que a piora nas condições do equilíbrio estão associadas à maior estresse oxidativo genotóxico. Entretanto, se fazem necessários estudos futuros, a fim de elucidar se um maior nível de estresse oxidativo poderia significar maior número de limitações relacionadas ao equilíbrio corporal e outras manifestações clínicas da doença.

Os resultados obtidos na presente pesquisa demonstraram a ocorrência de maior estresse oxidativo nos portadores da DMJ, em relação aos voluntários não portadores da DMJ, considerando-se marcadores de genotoxicidade e do metabolismo antioxidante.

Entretanto, antes de se discutir sobre a plausibilidade dos resultados obtidos se faz necessário considerar questões metodológicas relacionadas ao estudo, uma vez que o metabolismo oxidativo é influenciado por diversos fatores ambientais e genéticos. Sendo assim, os resultados obtidos e descritos neste estudo poderiam ser fruto de outras variáveis que não as alterações da doença. Para minimizar este problema tentou-se homogeneizar o máximo possível o GE com o GC. Os resultados descritos na comparação das características basais dos dois grupos mostram que os mesmos apresentam grande uniformidade. As variáveis que apresentaram diferenças estatísticas significantes, como é o caso da glicemia, não chegam a representar diferenças clínicas, já que a média dos valores em ambos os grupos foi menor que 110 mg/dL, ponto de corte considerado limítrofe entre valores em jejum normais e alterados da glicose. Portanto, acredita-se que os resultados aqui descritos referem-se à patologia da DMJ e não a outras possíveis diferenças entre os dois grupos investigados.

Um total de apenas seis estudos prévios sobre a associação desta doença com o metabolismo oxidativo foi identificado. O primeiro estudo foi *in vitro*, tendo sido conduzido por Yu e colaboradores (2009), e mostrou que esta doença poderia influenciar a atividade enzimática que remove ou o superóxido ou o peróxido de hidrogênio das mitocôndrias celulares. Nos resultados aqui descritos, também foi observada associação entre a DMJ e o metabolismo antioxidante com menor nível de tióis. Como os grupos tióis são uma medida indireta da enzima glutationa peroxidase, que é responsável pela degradação do peróxido de hidrogênio nas

mitocôndrias, este resultado corrobora com os publicados por Yu e colaboradores. Ou seja, parece que a DMJ compromete negativamente a atividade desta enzima.

Por outro lado, a catalase também é uma enzima responsável pela degradação de moléculas de peróxido de hidrogênio presentes no citoplasma. No presente estudo os níveis de catalase estavam mais elevados nos voluntários do GE (portadores da DMJ) do que no GC (não portadores da DMJ). É possível fornecer uma explicação biológica plausível para este resultado. Se na DMJ ocorre deficiência no controle da degradação do peróxido de hidrogênio, esta molécula tende a sair da mitocôndria em direção ao citoplasma. Uma vez estando no citoplasma, o peróxido de hidrogênio pode reagir com íons metais como o cobre e zinco formando uma espécie reativa de oxigênio mais poderosa denominada radical hidroxila. O caso é que este radical tem grande afinidade por ácidos nucléicos como o DNA. A reação do radical hidroxila com o DNA causa processos de genotoxicidade que podem levar a disfunções celulares, morte ou até mesmo ao câncer. Infelizmente o organismo não possui um mecanismo endógeno que degrade diretamente o radical hidroxila. Sendo assim, a melhor via de controle seria o de evitar a produção deste radical, através do aumento na taxa da degradação do peróxido de hidrogênio.

Deste modo, a produção de maior quantidade de catalase observada nos voluntários com DMJ (GE) desta pesquisa, poderia ser vista como um mecanismo compensatório para evitar formação de radicais hidroxilas nas células, e assim, danos genotóxicos. Esta hipótese é reforçada pelo fato destes indivíduos apresentarem também maior dano genotóxico em seu DNA. Isto indica que, o organismo afetado pela DMJ, apesar de estar fazendo um esforço para controlar o estresse oxidativo, não consegue manter uma eficiência antioxidante similar a dos indivíduos não portadores da doença.

Estes resultados também reforçam a ideia que o acúmulo da proteína ataxina que ocorre na DMJ seria a causa do aumento no estresse oxidativo. A enzima ataxina está presente no citoplasma e no núcleo dos neurônios e regula a homeostase protéica, bem como os processos de transcrição. Durante o envelhecimento ocorre o acúmulo de estresse oxidativo no cérebro, o que também parece ocorrer em doenças associadas à poliglutaminas, como é o caso da DMJ. Sem uma regulação adequada da ataxina, acaba aumentando os níveis de estresse oxidativo, resultando em disfunção e morte neuronal (REINA, ZHONG e PITTMAN,

2010). A investigação de possível associação do equilíbrio com os indicadores do metabolismo oxidativo em portadores da DMJ se faz relevante no que tange a possibilidade de conhecer possíveis subsídios para desenvolvimento de ações mais eficazes no tratamento e divulgação da doença (REINA, ZHONG e PITTMAN, 2010).

Os resultados obtidos na presente pesquisa abrem perspectiva para estudos futuros que possam incluir o quanto o impacto da suplementação de indivíduos com DMJ com antioxidantes poderia ser benéfica, e minimizar os efeitos clínicos da doença, em particular aos relacionados ao equilíbrio corporal. Investigações adicionais, avaliando o quanto marcadores do estresse oxidativo poderiam ser utilizados para avaliar a progressão da DMJ, são relevantes de serem desenvolvidas por meio de trabalhos futuros.

CONCLUSÃO

Os voluntários com DMJ apresentam alterações no equilíbrio corporal estático e dinâmico, verificadas por meio da Posturografia Dinâmica e EEB, além de alteração no metabolismo oxidativo, identificada através de marcadores bioquímicos sanguíneos relacionados ao metabolismo antioxidante enzimático e maior genotoxicidade. Também foi evidenciado que há associação negativa significante entre a presença de déficit de equilíbrio observada no TOS III e TOS VI e indicadores do metabolismo oxidativo nos voluntários de ambos os grupos (GE e GC).

DISCUSSÃO

Os artigos de pesquisa desenvolvidos na presente dissertação avaliaram o equilíbrio corporal (estático e dinâmico), desempenho funcional e metabolismo oxidativo de voluntários portadores (GE) e não portadores (GC) da Doença de Machado-Joseph (DMJ).

Os dados abordados em ambos os artigos assemelham-se, pois possuem o equilíbrio como eixo norteador, o desempenho funcional (artigo 1), e o metabolismo oxidativo (artigo 2), como eixos paralelos para avaliação, comparações e discussões.

Os resultados obtidos por meio da pesquisa realizada salientam que os voluntários portadores da DMJ (GE/ n = 7), quando comparados aos voluntários não portadores da doença (GC/ n = 7), possuem significante déficit de equilíbrio estático e dinâmico, verificado através da Posturografia Dinâmica, Escala de Equilíbrio de Berg (EEB) e Anamnese de Terapia Ocupacional. Foi observado também, que o déficit de equilíbrio ocasiona limitações funcionais para realização das Atividades de Vida Diária (AVDs). Ainda, o presente estudo encontrou resultados os quais evidenciaram que os voluntários com DMJ possuem alterações no metabolismo oxidativo e maior genotoxicidade.

Na verificação do nível funcional, realizada no artigo 1 da presente dissertação, observou-se que no Índice de Barthel não houve diferença estatística significante entre os grupos estudados (GE e GC), talvez porque o número amostral seja pequeno. Porém, quando os voluntários foram questionados, durante a aplicação da Anamnese de Terapia Ocupacional, sobre o seu nível funcional, houve diferença estatística significante. As AVDs que são mais prejudicadas devido a DMJ, as quais foram pontuadas pelos voluntários do GE foram higiene, alimentação e vestuário. Esse fato pode estar relacionado com a evolução da DMJ, onde os seus portadores, cada vez mais necessitam de auxílio para desempenharem tarefas simples do cotidiano, passando da condição de pessoas independentes para a condição de semidependência ou mesmo dependência. Isto corrobora com os dados da pesquisa desenvolvida por Silva (2008), que também expõe sobre essa condição de perda de independência ao longo do curso da DMJ.

A ocorrência de dificuldades no desempenho funcional e equilíbrio dos portadores de DMJ, verificadas no artigo 1, além de serem prejudicadas pelo déficit de equilíbrio, podem estar relacionadas com o fator do metabolismo oxidativo, verificado no artigo 2 da presente dissertação, pois as alterações metábólicas influenciam negativamente o funcionamento biológico do corpo, podendo prejudicar consequentemente, o desempenho funcional do indivíduo.

A aplicação dos testes bioquímicos e Ensaio Cometa no artigo 2 da pesquisa, demonstrou que há ocorrência de maior estresse oxidativo nos portadores da DMJ

(GE), em comparação aos voluntários não portadores da doença (GC). Esse fato pode estar relacionado a diversos fatores. De acordo com um estudo, conduzido por Yu e colaboradores (2009), o aumento no estresse oxidativo pode ocorrer devido à influência da DMJ na atividade enzimática que remove ou o superóxido, ou o peróxido de hidrogênio das mitocôndrias celulares. Já, outro estudo desenvolvido por Reina, Zhong e Pittman (2010), considera que o metabolismo oxidativo pode estar relacionado à falta de regulação da ataxina, proteína que está envolvida no desenvolvimento da DMJ. Essa falta de regulação da ataxina gera um aumento nos níveis de estresse oxidativo, determinando disfunções e até mesmo morte neuronal (REINA, ZHONG e PITTMAN, 2010). Adicionando-se a isso, nos resultados da presente pesquisa, também foi observada a associação entre a DMJ e o metabolismo antioxidante com menor nível de tióis. Devido os grupos tióis ser uma medida indireta da enzima glutationa peroxidase, responsável pela degradação do peróxido de hidrogênio nas mitocôndrias, os achados da presente pesquisa corroboram com os publicados por Yu e colaboradores.

Outro fator que pode estar associado à DMJ é a catalase, a qual também é uma enzima responsável pela degradação de moléculas de peróxido de hidrogênio presentes no citoplasma. Na presente pesquisa os níveis de catalase apresentaram-se mais elevados nos voluntários do GE do que no GC. A produção de catalase em maior quantidade observada nos voluntários com DMJ (GE) desta pesquisa poderia ser interpretada como um mecanismo compensatório do organismo para evitar a formação de radicais hidroxilas nas células, e, consequentemente, danos genotóxicos. Esta informação pode ser reforçada pelo fato dos portadores da DMJ apresentarem adicionalmente, maior dano genotóxico em seu DNA.

Sendo assim, a avaliação do equilíbrio (artigos 1 e 2), desempenho funcional (artigo 1) e do metabolismo oxidativo (artigo 2) de portadores da DMJ, demonstrou que muitos fatores podem estar associados, determinando maiores limitações na evolução da doença.

CONCLUSÃO

A partir a realização do presente estudo caso-controle, conclui-se que os portadores da DMJ possuem significantes comprometimentos no equilíbrio corporal estático e dinâmico, os quais interferem diretamente no desempenho funcional diário, dificultando a realização das AVD, bem como reduzindo o nível funcional com a evolução da doença. Adicionalmente a esse achado, os portadores da DMJ possuem alterações importantes no metabolismo oxidativo, as quais foram identificadas por meio de marcadores bioquímicos sanguíneos, e, também, apresentam maior genotoxicidade em comparação ao GC.

REFERÊNCIAS

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods Enzymology,** v, 105, p. 121-127, 1984.

ANDREAZZA, A. C. **Estresse oxidativo, conteúdo de S100B e ensaio Cometa no sangue de pacientes com transtorno de humor bipolar.** Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde. 2006. Disponível em: http://hdl.handle.net/10183/12617. Acesso em: 05 Jan. 2010.

ARAUJO, M. J. L. et al. A Atuação da Fisioterapia Neurofuncional na Doença de José-Machado: Relato de Caso. **Neurobiologia**, 73 (1) jan./mar., 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ATAXIAS HEREDITÁRIAS E ADQUIRIDAS - ABAHE. Disponível em: http://www.abahe.org.br/sobre_ataxia/coluna.php?ta=1#ata5 São Paulo, SP, 2010. Acesso em: 26 mai. 2010.

BERG, K. O.; et al. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. **Physiother Can** 1989;41:304-311.

BERG, K. O.; NORMAN, K. E. Functional assessment of balance and gait. **Clinics in Geriatrics Medicine**, v. 12, n. 4, p. 705-723,1996.

BERRA, C. M.; MENCK, C. F. M.; MASCIO, P. D. Estresse oxidativo, lesões no genome e processos de sinalização no controle do ciclo celular. **Quim. Nova**, Vol. 29, No. 6, 1340-1344, 2006.

BITTAR, R. S. M. Como a Posturografia Dinâmica Computadorizada pode nos Ajudar nos Casos de Tontura?. **Arq. Int. Otorrinolaringol.** 2007;11(3):330-333.

BUSANELLO, A. R.; CASTRO, S. A. F. de N. e; ROSA, A. A. A. Disartria e doença de Machado-Joseph: relato de caso. **Rev Soc Bras Fonoaudiol**. 2007;12(3):247-51

CAMARGO, G.; et al. **Análise da prevalência da Doença de Machado-Joseph no Estado do Rio Grande do Sul- Brasil.** Resumos do 55º Congresso Brasileiro de Genética. Águas de Lindóia: SP, 2009.

CASTAGNO, L. A. A new method for sensory organization tests: the foam-laser dynamic posturography. **Rev Bras Otorrinolaringol**. 1994; 60(4):287-96.

CATHCART, R.; et al. Detection of picomole levels of hydroperoxides using a fluorescent dichloro- fluoresceinassay. **Analytical Biochemistry**, v. 134, n. 1, p. 111-116, out. 1983.

CENDES, I. L; et al. Molecular characteristics of Machado-Joseph disease mutation in 25 newly described Brazilian families. **Braz. J. Genet.** vol. 20 no. 4 Ribeirão Preto Dec. 1997.

CHANDRA, S.; DE MEJIA, E. G. Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinine reductase activity of an aqueous extract of Ardisia compressa in comparison to mate (Ilex paraguariensis) and green (Camellia sinensis) teas. **Journal Agricultural and Food Chemestry**, v. 52, n. 11 p. 3583-3589, jun. 2004.

COLLINS, A. R.; MA, A. .; DUTHIE, S. J. The Kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand breaks and oxidized pyrimidines) in human cells, **Mutation Research (DNA Repair)**, v. 336, p. 69-77, 1995.

COUTINHO, M. P. M. do A. **Doença de Machado-Joseph:** Tentativa de definição. Tese (Doutorado em Medicina Interna) - Universidade do Porto, Porto 1992.

COUTINHO, P.; ANDRADE, C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving

cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. **Neurology** 1978;28:703-9.

CRUZ, I. B. M. da; et al . Dinamic balance, lifestyle and emotional states in young adults. **Braz. j. otorhinolaryngol.** São Paulo, v. 76, n. 3, June 2010 .

ELLMAN, G. L. Tissue sulphydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics,** v. 82, n.1, p. 70-77, mai. 1959.

FERRARIN, M.; et al. Procedure for the quantitative evaluation of motor disturbances in cerebellar ataxic patients. **Med Biol Eng Comput.** 2005;43(3):349-56.

FERRARO, M. V. M.; et al. Mutagenic effects of tributyltin and inorganic lead (Pb II) on the fish H. malabaricus as evaluated using the comet assay and the piscine micronucleus and chromossome aberration tests. **Genetics and Molecular Biology,** v.27 (1), p.103-107, 2004.

FIGUEIREDO, K. M. O. B. de; LIMA, K. C.; GUERRA, R. O. Instrumentos de avaliação do equilíbrio corporal em idosos. **Rev. bras. cineantropom. desempenho hum**; 9(4)out.-dez. 2007.

FRONZA, A. B.; et al. Association between auditory pathway efferent functions and genotoxicity in young adults. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2011 Feb;77(1):107-14

GANANÇA, M. M.; et al. Educação continuada em terapêutica otoneurológica: Xeque-mate nas tonturas I: a VPPB em xeque: **Acta Awho**, 16: 129-37, 1997.

GARCIA, O.; et al. Sensitivity and variability of visual scoring in the comet assay: Results of an interlaboratory scoring exercise with the use of silver staining. **Mutat Res**.2004;556:25-34.

GHEZ, C.; THACH, W. T. O cerebelo. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Princípios da neurociência**. 4 ed. Barueri: Manole; 2003. p. 832-52.

GOLDMANN, L.; AUSIELLO, D. A.; CECIL, R. L. **Cecil Tratado de Medicina Interna.** 22 ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2005.

HERDMAN, S. J. **Reabilitação Vestibular**. 2° ed. Barueri: Manole, 2002.

HORAK, F. B. Clinical assessment of balance disorders. **Gait Posture**: 1997;6:76 84.

IUGHETTI, P.; ZATZ, M.; BUENO, M. R. P. Different origins of mutations at the Machado-Joseph lócus (MJD1). **J Med Genet** 1996;33:439-440

JACQUES-SILVA, M. C.; et al. Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in liver and brain of mice. **Pharmacol Toxicol** 2001; 88:119–125.

JARDIM, L. B.; et al. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG)n. **Arch Neurol** 2001;58:899-904.

_____; et al. **Ataxias:** diagnóstico e terapia aplicada. Porto Alegre, 2010.

KANEKO, A.; et al. A case of Machado-Joseph disease presenting with spastic paraparesis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1997 May; 62(5): 542–543.

KAWAGUCHI, Y.; et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. **Nat Genet** 1994;8:221-8.

LEDIN, T.; ÖDKVIST, L. M. Abstinent Chronic Alcoholics Investigated by Dynamic Posturography, Ocular Smooth Pursuit and Visual Suppression. **Acta Otolaryngol**. (Stockh) 1991;111:646-55.

LIMA, L.; COUTINHO, P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese family. **Neurology** 1980; 30:319-322.

MACIEL, A.C.C.; GUERRA, R.O. Prevalência e fatores associados ao déficit de equilíbrio em idosos. **R. bras. Ci e Mov**. 2005; 13(1): 37-44.

MAHONEY, F. I.; BARTHEL, D. W. Functional evaluation: the barthel index. **Md. State Med. J.**, 1965; 15:61-65.

McGREGOR, D. Carcinogenicity and genotoxic carcinogens. In: BALLANTYNE, B.; MARS, T & SYVERSEN, T. **General and Applied Toxicology**. 2 edition. London: Macmillan Reference, 2000.

MELLO, M. A. F. de; MANCINI, M. C. Métodos e Técnicas de Avaliação nas Áreas de Desempenho Ocupacional. In: CAVALCANTI, A.; GALVÃO, C. **Terapia Ocupacional:** fundamentação e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MINOSSO, J. S. M.; et al. Validação, no Brasil, do Índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatórios. **Acta Paul Enferm** 2010;23(2): 218-23.
MIYAMOTO, S. T. Brazilian version of the Berg balance scale. **Braz. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 37, n. 9, p. 1411-1421, abr. 2004.

MOR, R.; et al. **Vestibulometria e Fonoaudiologia:** como realizar e interpretar. São Paulo: Lovise, 2001.

MORABITO, F.; et al. Lipid peroxidation and protein oxidation in patients affected by Hodgkin's lymphoma. **Mediators of Inflammation**, v.13, n. 5, p.381-383, dez. 2004.

MORTON, S. M.; BASTIAN, A. J. Relative contributions of balance and voluntary leg-coordination deficits to cerebellar gait ataxia. J Neurophysiol. 2003;89(4):1844-56.).

NAKANO, K. K.; DAWSON, D. M.; SPENCE, A. Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. **Neurology** 1972: 22: 49-55.

OBERLEY, L.W.; SPITZ, D. R. Assay of superoxide dismutase activity in tumour tissue. **Methods Enzymology**, v. 105, p. 457-464, 1984.

OHKAWA, H.; OHISHI, H.; YAGI, K. Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v.95, cap. 2, p. 351–358, jun. 1979.

OLIVEIRA, A. P.; FREITAS, A. M. Efeitos da intervenção fisioterapêutica nas habilidades funcionais e no equilíbrio de uma paciente com ataxia espinocerebelar: estudo de caso. Fisioterapia e Pesquisa. **Revista do curso de Fisioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. Volume 13 n° 03, setembro – dezembro de 2003; ISSN: 1809-2950.

OLIVEIRA, H. M. **Doença de Machado-Joseph (SCA3)**: o contributo da genética para a prática clínica [Dissertação]. Porto: Universidade do Porto – Faculdade do Porto, 2010.

OLIVEIRA, A. C. A. M. de; VIANA, A. C. B.; LABRONICI, R. H. D. D. Utilização de pistas proprioceptivas e movimentos oculares na Doença de Machado-Joseph: estudo de caso. **Rev. Neurocien**. 2011; *in press*.

PAULSON, H. L. Dominantly inherited ataxias: lessons learned from Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. **Semin Neurol** 2007;27:133-42.

PEDALINI, M.E.; BITTAR, R. S. M. Reabilitação vestibular: uma proposta de trabalho. **Pró- fono**, v.11, n. 1, p. 140-144, 1999.

PRESTES, P. R. **Fecundidade e valor adaptativo na Doença de Machado Joseph.** Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

QUEVEDO, A. E. P. I; NETO, H. C. **Tratamento Medicamentoso Na Doença de Machado Joseph.** In: CONGRESSO BRASILEIRO DE REABILITAÇÃO E INSERÇÃO SOCIAL - SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIAS E REABILITAÇÃO EM MATO GROSSO DO SUL, 2, FEIRA DE DIAGNÓSTICO, REABILITAÇÃO, INCLUSÃO E ACESSIBILIDADE, 1, ENCONTRO NACIONAL DAS ASSOCIAÇÕES DE APOIO ÀS PESSOAS COM DEFICIÊNCIA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH CENTRO DE REFERÊNCIA EM DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO, 1, 2009, Campo Grande – MS.

REINA, C. P.; ZHONG, X.; PITTMAN, R. N. Proteotoxic stress increases nuclear localization of ataxin-3. **Hum Mol Genet.** 2010 Jan 15;19(2):235-49orhinolaryngol. 2010 Jun;76(3):392-8

ROSENBERG, R. N.; et al. Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. **Neurology**. 1976;26:703-714.

SANTOS, C. S. F. S. L. dos. **Genética molecular da doença de Machado-Joseph:** Modelos de estudo em C. elegans. Tese (Doutorado em Ciências Biomédicas) - Universidade do Porto, Porto. 2005.

SCHAIK, I. N. V.; et al. Machado-Joseph disease presenting as severe asymmetric proximal neuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry** 1997;63:534–536

SCHMIDT, P. M. da S.; et al . Avaliação do equilíbrio em alcoólicos. **Braz. j. otorhinolaryngol.** (Impr.), São Paulo, v. 76, n. 2, Apr. 2010 .

SILVEIRA, C. R. A.; et al. Validade de construção em testes de equilíbrio: ordenação cronológica na apresentação das tarefas. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum** 2006;8(3):66-72.

SINGH, N. P.; et al.; A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. **Exp Cell Res**. 1988 Mar; 175(1):184-91

SILVA, R. C. R. da; JARDIM, L. B.; PEREIRA, M. L. S. O impacto da Terapia Ocupacional na evolução da Doença de Machado-Joseph. **Revista HCPA** 2006, 26 (Supl 1): 1-267.

SILVA, R. C. R. da. **Avaliação do efeito da terapia ocupacional no perfil funcional de pacientes com diagnóstico de doença de Machado-Joseph.** Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2008.

STEVANIN, G.; DÜRR A.; BRICE, A. Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and physiopathology. **Eur J Hum Genet.** 2000;8(1):4-18.

STEVANIN, G.; et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to the same 3-cM interval as the spinal cerebellar ataxia 3 gene on chromosome 14q. Neurobiol Dis 1994;1:79-82.

STOLZE, H.; et al. Typical features of cerebellar ataxic gait. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2002;73(3):310-2.

TEIVE, H. A. G; ARRUDA, W. O; BITTENCOURT, P. C. T. Doença de Machado-Joseph: descrição de cinco membros de uma família. **Arq Neuropsiquiatr**. 1991;49(2):172-9.

TEIVE, H. A.; et al. Machado-Joseph Disease *Versus* Hereditary Spastic Paraplegia. Case Report. **Arq Neuropsiquiatr** 2001; 59(3-B):809-811

TEIXEIRA, C. S.; KÖRBES, D.; ROSSI, A. G. Ruído e Equilíbrio: aplicação da posturografia dinâmica em indústria gráfica. **Rev. CEFAC**. 2011 Jan-Fev; 13(1):92-101

TWIST, E. C.; et al. Machado Joseph disease maps to the same region of chromosome 14 as the spinocerebellar ataxia type 3 locus. **J Med Genet**. 1995 January; 32(1): 25–31.

WIEZEL, C. E. V.; CANAS, M. C. T.; SIMÕES, A. L. The SCA1 (Spinocerebellar ataxia type 1) and MJD (Machado-Joseph disease) CAG repeats in normal individuals: segregation analysis and allele frequencies. **Genetics and Molecular Biology**, 26, 2, 115-119 (2003).

WOODS, B. T.; SCHAUMBURG, H. H. Nigro-spinal-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: a unique and partially treatable clinico-pathological entity. **J Neurol Sci** 1972:17: 149-166.

YU, Y. C.; et al. Decreased antioxidant enzyme activity and increased mitochondrial DNA damage in cellular models of Machado-Joseph disease. **J Neurosci Res.** 2009 Jun;87(8):1884-91.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DISTÚRBIOS DA COMUNICAÇÃO HUMANA

Mestranda pesquisadora: Terapeuta Ocupacional Laura Segabinazzi Pacheco
Endereço para contato: Av. Presidente Vargas, 1263/302 – bloco A
Prof. Orientador: Dr. Aron Ferreira da Silveira

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) Sr.(a) está sendo convidado a participar de um estudo científico denominado ¨**DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: DNA, EQUILÍBRIO E DESEMPENHO FUNCIONAL**¨. O **objetivo** do estudo é avaliar a alteração de equilíbrio, nível de independência funcional e a possível relação de dano ao DNA com o déficit de equilíbrio nas atividades de vida diária (AVD) de pessoas residentes na cidade de Santa Maria/RS – Brasil que forem portadoras da Doença de Machado-Joseph.

A sua participação no estudo acontecerá através da coleta de informações e avaliações de equilíbrio, DNA e nível de independência funcional nas atividades de vida diária, as quais serão realizadas pela mestranda Terapeuta Ocupacional e pesquisadora deste estudo, com o auxílio de uma fonoaudióloga e um farmacêutico para realizar duas etapas das avaliações. Na pesquisa serão realizados cinco procedimentos, são eles: (1) Anamnese de Terapia Ocupacional onde o (a) Sr. (a) responderá perguntas sobre a sua vida e sua saúde; (2) aplicação do Índice de Barthel, instrumento que será utilizado para quantificar o nível de independência funcional que o Sr.(a) possui em relação as atividades de vida diária (3) desenvolvimento dos Testes de Organização Sensorial para verificação e comprovação das possíveis alterações de equilíbrio apresentadas pelo (a) Sr. (a), esta etapa contará com auxílio de uma fonoaudióloga; (4) aplicação da Escala de Equilíbrio de Berg instrumento que será utilizado para verificar equilíbrio funcional nas atividades de vida diária; e (5) realização do Teste de Ensaio Cometa, através da coleta de amostra sanguínea desenvolvida por um farmacêutico, para verificação de possíveis danos ao DNA.

É importante salientar que a **análise do gene** não significará que o (a) Sr. (a) irá desenvolver qualquer doença. Para coleta do material de análise do DNA, serão realizados exames de sangue, onde será feita coleta através de uma pequena punção no braço. É importante comentar que os **riscos da sua participação no estudo são mínimos ou inexistentes**, podendo ser apenas um pequeno desconforto no braço devido à coleta sanguínea e o tempo de duração das demais avaliações. O principal **benefício esperado** caso o (a) Sr (a). participe do estudo é que o(a) Sr.(a) receberá orientações preventivas personalizadas em relação a alterações de equilíbrio na realização das atividades de vida diária e, também, será encaminhado para avaliações especializadas caso se faça necessário. Além disso, sua participação poderá estar ajudando para a elaboração de um tratamento terapêutico ocupacional mais eficaz direcionado aos portadores da Doença de

Machado-Joseph. Com base nos resultados obtidos, caso seja detectada necessidade de uma consulta médica mais específica, o(a) Sr(a). será orientado (a) a procurar auxílio médico. **Durante o período do estudo o (a) Sr (a) será acompanhado (a) pelo grupo de pesquisa** que ficará a sua disposição para qualquer tipo de esclarecimentos que o (a) Sr. (a) necessite envolvendo informações mais aprofundadas do que está sendo estudado e do modo (metodologia) de como está sendo feito o estudo. O (a) Senhor (a) pode optar em ser ou não informado sobre os resultados das avaliações que serão realizadas. Para tanto, após ler este Termo nós iremos lhe questionar sobre este aspecto para anotarmos sua posição. A qualquer momento o (a) **Sr. (a) poderá se recusar a participar da pesquisa ou retirar o seu consentimento** de uso das informações coletadas sem que ocorra nenhum tipo de prejuízo ao seu cuidado.

Todas as informações coletadas serão **confidenciais**. **Para participar da pesquisa o (a) Sr. (a) não terá nenhuma despesa financeira**.

Eu, _____, documento de identidade (RG) nº _____ declaro que concordo em participar do estudo ¨**DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: DNA, EQUILÍBRIO E DESEMPENHO FUNCIONAL**¨ e que quando fui convidado a participar do mesmo me foi explicado e lido o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do qual me foi fornecida uma cópia. Neste termo me foi explicado que: (1) as informações que forneci serão sigilosas e privadas; (2) que poderei ter alguns desconfortos relacionados com a coleta sanguínea e o tempo despendido para realização das avaliações; (3) que a qualquer momento poderei questionar ou pedir informações adicionais sobre o estudo; (4) que a qualquer momento poderei me retirar do estudo sem que ocorra nenhum prejuízo de atendimento ou outro a minha pessoa; (5) que não terei nenhuma despesa financeira relacionada com o estudo. (6) que a pesquisadora responsável, **T.O Laura Segabinazzi Pacheco estará a minha disposição para responder qualquer tipo de questão** no endereço mencionado acima, bem como no telefone (55) 3027-3125 ou 9974-9798 e no e-mail: laurasegabinazzi@hotmail.com

_____

Assinatura do voluntário

_____

Mestranda: Terapeuta Ocupacional Laura Segabinazzi Pacheco

_____

Prof. Orientador: Dr. Aron Ferreira da Silveira

_____

Qualquer dúvida referente ética em pesquisa entre em contato:
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP - UFSM
Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - Sala 702
Cidade Universitária - Bairro Camobi – CEP: 97105-900 - Santa Maria - RS
Tel.: (55)32209362 - Fax: (55)32208009 E-mail: comiteeticapesquisa@mail.ufsm.br

Apêndice B – Anamnese de Terapia Ocupacional

ANAMNESE DE TERAPIA OCUPACIONAL

Data da avaliação: ___/___/___

Nome:_____

Idade: _____

D.N:_____

Naturalidade:_____

Procedência:_____

Estado civil:_____

Endereço: _____

Telefone: _____

Profissão/ocupação:_____

Filhos?_____

_____

Histórico de doenças prévias (HDP):

_____

_____

_____

_____

História da doença atual (HDA):

Diagnóstico em:_____

Tipo de exame realizado:

_____

_____

Cirurgias:

_____

_____

_____

Queixas principais:

_____

_____

_____

Alterações e/ou dificuldades na realização das AVDs? ( ) SIM ( ) NÃO

Caso positivo, em quais?

_____

_____

_____

Você se considera ( ) dependente, ( ) independente ou ( ) semi-dependente?

Possui dificuldades de equilíbrio? ( ) SIM ( ) Não

Caso positivo, em quais situações/atividades você percebe o déficit?

_____

_____

_____

Rotina:

_____

_____

_____

_____

Observações clínicas:

_____

_____

_____

_____

ANEXOS

Anexo A – Folha de aprovação do Comitê de Ética

MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Doença de Machado-Joseph: DNA, equilíbrio e desempenho funcional.
Número do processo: 23081.013318/2010-83
CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0221.0.243.000-10
Pesquisador Responsável: Aron Ferreira da SIlveira

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê.
O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Janeiro/2012-Relatório final

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO: 07/10/2010

Santa Maria, 07 de Outubro de 2010.

Félix A. Antunes Soares
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-UFSM
Registro CONEP N. 243.

Anexo B - Índice de Barthel

Índice de Barthel: escala e instruções e pontuação
Alimentação ( ) 0= Incapaz. ( ) 5= Auxílio para cortar alimentos, passar manteiga, etc. ou requer dieta modificada. ( ) 10= Independente, podendo alimentar-se quando o alimento está ao seu alcance, em uma mesa ou bandeja, devendo completar essa tarefa num tempo razoável. **Banho** ( ) 0= Dependente ( ) 5= Independente (ou ducha). Pacientes devem usar banheira, chuveiro ou um completo banho de esponja. Precisam ser hábeis em todos os procedimentos que envolvem essa situação sem que outra pessoa esteja presente. **Asseio** ( ) 0= Necessita de auxílio para cuidados pessoais. ( ) 5= Independente (face, cabelo, dentes, barba, mesmo com fornecimento dos implementos). Pode usar algum tipo de aparelho de barbear, mas deve pôr a lâmina ou plugar a tomada sem auxílio, assim como utilizar o secador ou o armário. As mulheres devem realizar a própria maquiagem, mas não é necessário fazer tranças ou penteados. **Vestuário** ( ) 0= Dependente. ( )5= Necessita de auxílio para retirar ou afivelar qualquer roupa. Deve realizar pelo menos metade do trabalho sozinho, completando a tarefa num tempo razoável. ( ) 10= Independente. É capaz de colocar e retirar todas as roupas, assim como os respectivos fechos, e marrar os calçados (a menos que seja necessário utilizar alguma adaptação). A atividade inclui colocar, retirar e afivelar coletes ou cintas, quando estes são prescritos. Do mesmo modo, roupas especiais, como suspensórios, sapatos leves e vestidos. **Continência Intestinal** ( ) 0= Incontinente. ( ) 5= Acidentes ocasionais. ( ) 10= Continente. Deve ser capaz de controlar seus intestino e evitar acidentes (evacuação involuntária). Pode usar supositório ou outra medicação retal quando necessário (como pacientes com lesão na medula espinal que precisam treinar o intestino). **Continência urinária** ( ) 0= Incontinente ou com sonda, incapaz de manejá-la sozinho. ( ) 5= Acidentes ocasionais. Não pode esperar pela comadre ou ir ao banheiro a tempo ou ainda precisa de ajuda de coletor externo. ( ) 10= Continente. O paciente é capaz de controlar a bexiga tanto de dia como de noite. Pacientes com lesão na medula espinal que utilizam coletor externo (sonda) devem colocá-lo com independência, assim como limpá-lo, esvaziá-lo e mantê-lo seco dia e noite. **Uso da toalete** ( ) 0= Dependente. ( ) 5= Alguma ajuda é necessária, mas pode fazer coisas sozinho. Auxílio devido ao desequilíbrio, manuseio das roupas ou uso inadequado do papel higiênico. ( ) 10= Independente (uso da toalete, vestir-se, lavar-se). É capaz de sentar e levantar do sanitário, abotoar e desabotoar as roupas e utilizar o papel higiênico adequadamente. Pode utilizar barras de apoio na parede ou outro objeto de suporte que julgar necessário. Se for preciso utilizar comadres ou penicos, em vez do sanitário, o paciente deve ser hábil em utilizá-lo, esvaziá-lo e limpá-lo. **Transferência (da cama para a cadeira e retorno)** ( ) 0= Incapaz, sem equilíbrio sentado.

( ) 5= Ajuda física é importante (uma ou duas pessoas), mas pode sentar-se sem auxílio de uma segunda pessoa. Necessita de grande ajuda para levantar-se da cama ou para a transferência.
( ) 10= Ajuda menor (verbal ou física). Uma mínima ajuda é necessária em algum momento desse procedimento ou precisa ser lembrado ou supervisionado para garantir a segurança em um ou mais momentos dessa atividade.
( ) 15= Independente em todas as fases da atividade. Pode aproximar-se com segurança da cama em cadeira de rodas, acionar a trava, levantar o apoio dos pés, mover-se com segurança para a cama, deitar, voltar para a posição sentada no lado da cama, mudar a posição da cadeira de rodas, se necessário, para transferir-se de volta com segurança, e voltar a ela.

Mobilidade (em superfícies planas)
( ) 0= Imóvel ou > 50 jardas (46m)
( ) 5= Propulsão independente em cadeira de rodas, incluindo esquinas, > 50 jardas (46m). Deve ser capaz de contornar curvas, retornar, manobrar da cadeira para a mesa, banheiro, cama, etc.
( ) 10= Anda com a ajuda (verbal ou física) de terceiro, > 50 jardas (46m).
( ) 15= Independente (mesmo com o uso de implemento, como bengala), > 50 jardas (46m). O paciente deve caminhar sem auxílio ou supervisão. Pode utilizar próteses, muleta, bengala, mas não equipamentos com rodas (como andadores).

Subir e descer escadas
( ) 0= Incapaz.
( ) 5= Necessita de ajuda (verbal, física ou transporte).
( ) 10= Independente. Deve ser capaz de subir e descer um lance de escadas com segurança e sem ajuda ou supervisão. Pode e deve utilizar corrimão, bengala e muleta, mas deve transportar por si esses implementos.

TOTAL (0-100): _____

VALORES:
Severa: < 45 pontos
Grave: 45 – 49 pontos
Moderada: 60 – 80 pontos
Leve: 80 – 100 pontos

Instruções gerais
1) O índice deve refletir o que o avaliado faz e não o que poderia fazer.
2) O objetivo principal é estabelecer o nível de independência relativo à ajuda externa, física ou verbal, de qualquer magnitude devida a quaisquer razões.
3) A necessidade de auxílio torna o avaliado não independente.
4) O desempenho do avaliado deve ser estabelecido a partir da melhor evidência possível. Perguntas ao paciente, amigos, parentes e cuidadores são fontes usuais, mas a observação direta e o bom senso também são importantes. Contudo, a testagem direta não é exigida.
5) Geralmente, o desempenho de avaliado nas últimas 24-48horas é o mais importante para o índice, mas ocasionalmente períodos mais longos podem ser relevantes.
6) Categorias intermediárias implicam que o avaliado supre ao menos 50% dos esforços associados à tarefa.
7) Em uma tarefa, o uso de implementos para tornar-se independente é permitido.

Fonte: Farinatti, P. T. V. **Envelhecimento, promoção da saúde e exercício**: bases teóricas e metodológicas, volume 1. Barueri, SP: Manole, 2008.

Anexo C – Protocolo de Posturografia Dinâmica

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MESTRADO EM DISTÚRBIOS DA COMUNICAÇÃO HUMANA

POSTUROGRAFIA

Nome:_____

Gênero: ( )M ( )F

Data de Nascimento:____/____/_____ Idade:_____

Profissão:_____

Endereço:_____

Fone : (__)_____

Data da Avaliação: ____/____/_____ Cel : (__)_____

Examinadora:

Distância	TOS I	TOS II	TOS III	TOS IV	TOS V	TOS VI

Nome:_____

Gênero: ( )M ( )F

Data de Nascimento:____/____/_____ Idade:_____

Profissão:_____

Endereço:_____

Fone : (__)_____

Data da Avaliação: ____/____/_____ Cel : (__)_____

Examinadora:

Distância	TOS I	TOS II	TOS III	TOS IV	TOS V	TOS VI

Nome:_____

Gênero: ( )M ( )F

Data de Nascimento:____/____/_____ Idade:_____

Profissão:_____

Endereço:_____

Fone : (__)_____

Data da Avaliação: ____/____/_____ Cel : (__)_____

Examinadora:

Distância	TOS I	TOS II	TOS III	TOS IV	TOS V	TOS VI

Anexo D – Escala de Equilíbrio de Berg

Versão: Escala de equilíbrio funcional de Berg, versão Brasileira

Autores: Berg Balance Scale, desenvolvida e validada por Berg et al (1992) e adaptado transculturalmente para sua aplicação no Brasil (Miyamoto, 2003; Miyamoto et al, 2004).

Instruções gerais

Por favor, demonstrar cada tarefa e/ou dar as instruções como estão descritas. Ao pontuar, registrar a categoria de resposta mais baixa, que se aplica a cada item. Na maioria dos itens, pede-se ao paciente para manter uma determinada posição durante um tempo específico. Progressivamente mais pontos são deduzidos, se o tempo ou à distância não forem atingidos. Se o paciente precisar de supervisão (o examinador necessita ficar bem próximo do paciente) ou fizer uso de apoio externo ou receber ajuda do examinador. Os pacientes devem entender que eles precisam manter o equilíbrio enquanto realizam as tarefas. As escolhas sobre qual perna ficar em pé ou qual distância alcançar ficarão a critério do paciente. Um julgamento pobre irá influenciar adversamente o desempenho e o escore do paciente. Os equipamentos necessários para realizar os testes são um cronômetro ou um relógio com ponteiro de segundos e uma régua ou outro indicador de: 5, 12,5 e 25 cm. As cadeiras utilizadas para o teste devem ter uma altura adequada. Um banquinho ou uma escada (com degraus de altura padrão) podem ver usados para o item 12.

1.Posição sentada para posição em pé

Instruções: Por favor, levante-se. Tente não usar suas mãos para se apoiar.

(4) capaz de levantar-se sem utilizar as mãos e estabilizar-se independentemente
(3) capaz de levantar-se independentemente utilizando as mãos
(2) capaz de levantar-se utilizando as mãos após diversas tentativas
(1) necessita de ajuda mínima para levantar-se ou estabilizar-se
(0) necessita de ajuda moderada ou máxima para levantar-se

2. Permanecer em pé sem apoio

Instruções: Por favor, fique em pé por 2 minutos sem se apoiar.

(4) capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos
(3) capaz de permanecer em pé por 2 minutos com supervisão
(2) capaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
(1) necessita de várias tentativas para permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
(0) incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio

*Se o paciente for capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, dê o número total de pontos para o item número 3. Continue com o item número 4.

3. Permanecer sentado sem apoio nas costas, mas com os pés apoiados no chão ou num banquinho

Instruções: Por favor, fique sentado sem apoiar as costas com os braços cruzados por 2 minutos.

(4) capaz de permanecer sentado com segurança e com firmeza por l minutos
(3) capaz de permanecer sentado por 2 minutos sob supervisão
(2) capaz de permanecer sentado por 30 segundos
(1) capaz de permanecer sentado por 10 segundos
(0) incapaz de permanecer sentado sem apoio durante 10 segundos

4. Posição em pé para posição sentada

Instruções: Por favor, sente-se.

(4) senta-se com segurança com uso mínimo das mãos
(3) controla a descida utilizando as mãos
(2) utiliza a pane posterior das pernas contra a cadeira para controlar a descida
(1) senta-se independentemente, mas tem descida sem controle
(0) necessita de ajuda para sentar-se

5. Transferências

Instruções: Arrume as cadeiras perpendicularmente ou uma de frente para a outra para uma transferência em pivô. Peça ao paciente para transferir-se de uma cadeira com apoio de braço para uma cadeira sem apoio de braço, e vice-versa. Você poderá utilizar duas

cadeiras (uma com e outra sem apoio de braço) ou uma cama e uma cadeira.

(4) capaz de transferir-se com segurança com uso mínimo das mãos
(3) capaz de transferir-se com segurança com o uso das mãos
(2) capaz de transferir-se seguindo orientações verbais c/ou supervisão
(1) necessita de uma pessoa para ajudar
(0) necessita de duas pessoas para ajudar ou supervisionar para realizar a tarefa com segurança

6. Permanecer em pé sem apoio com os olhos fechados

Instruções: Por favor, fique em pé e feche os olhos por 10 segundos.

(4) capaz de permanecer em pé por 10 segundos com segurança
(3) capaz de permanecer em pé por 10 segundos com supervisão
(2) capaz de permanecer em pé por 3 segundos
(1) incapaz de permanecer com os olhos fechados durante 3 segundos, mas mantém-se em pé
(0) necessita de ajuda para não cair

7. Permanecer em pé sem apoio com os pés juntos

Instruções: Junte seus pés e fique em pé sem se apoiar.

(4) capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com segurança
(3) capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com supervisão
(2) capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 30 segundos
(1) necessita de ajuda para posicionar-se, mas é capaz de permanecer com os pés juntos durante 15 segundos
(0) necessita de ajuda para posicionar-se e é incapaz de permanecer nessa posição por 15 segundos

8. Alcançar a frente com o braço estendido permanecendo em pé

Instruções: Levante o braço à 90º. Estique os dedos e tente alcançar a frente o mais longe

possível. (O examinador posiciona a régua no fim da ponta dos dedos quando o braço estiver a 90º. Ao serem esticados para frente, os dedos não devem tocar a régua. A medida a ser registrada é a distância que os dedos conseguem alcançar quando o paciente se inclina para frente o máximo que ele consegue. Quando possível peça ao paciente para usar ambos os braços para evitar rotação do tronco).

(4) pode avançar à frente mais que 25 cm com segurança
(3) pode avançar à frente mais que 12,5 cm com segurança
(2) pode avançar à frente mais que 5 cm com segurança
(1) pode avançar à frente, mas necessita de supervisão
(0) perde o equilíbrio na tentativa, ou necessita de apoio externo

9. Pegar um objeto do chão a partir de uma posição em pé

Instruções: Pegue o sapato/chinelo que está na frente dos seus pés.

(4) capaz de pegar o chinelo com facilidade e segurança
(3) capaz de pegar o chinelo, mas necessita de supervisão
(2) incapaz de pegá-lo, mas se estica até ficar a 2-5 cm do chinelo e mantém o equilíbrio independentemente
(1) incapaz de pegá-lo, necessitando de supervisão enquanto está tentando
(0) incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

10. Virar-se e olhar para trás por cima dos ombros direito e esquerdo enquanto permanece em pé

Instruções: Vire-se para olhar diretamente atrás de você por cima, do seu ombro esquerdo sem tirar os pés do chão. Faça o mesmo por cima do ombro direito. O examinador poderá pegar um objeto e posicioná-lo diretamente atrás do paciente para estimular o movimento.

(4) olha para trás de ambos os lados com uma boa distribuição do peso
(3) olha para trás somente de um lado o lado contrário demonstra menor distribuição do peso
(2) vira somente para os lados, mas mantém o equilíbrio
(1) necessita de supervisão para virar
(0) necessita, de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

11. Girar 360 graus

Instruções: Gire-se completamente ao redor de si mesmo. Pausa. Gire-se completamente ao redor de si mesmo em sentido contrário.

(4) capaz de girar 360 graus com segurança em 4 segundos ou mãos
(3) capaz de girar 360 graus com segurança somente para um lado em 4 segundos ou menos
(2) capaz de girar 360 graus com segurança, mas lentamente
(1) necessita de supervisão próxima ou orientações verbais
(0) necessita de ajuda enquanto gira

12. Posicionar os pés alternadamente ao degrau ou banquinho enquanto permanece em pé sem apoio
Instruções: Toque cada pé alternadamente no degrau/banquinho. Continue até que cada pé tenha tocado o degrau/banquinho quatro vezes.

(4) capaz de permanecer em pé independentemente e com segurança, completando 8 movimentos em 20 segundos
(3) capaz de permanecer em pé independentemente e completar 8 movimentos em mais que 20 segundos
(2) capaz de completar 4 movimentos sem ajuda
(1) capaz de completar mais que 2 movimentos com o mínimo de ajuda
(0) incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair

13. Permanecer em pé sem apoio com um pé à frente

Instruções: (demonstre para o paciente) Coloque um pé diretamente á frente do outro na mesma linha se você achar que não irá conseguir, coloque o pé um pouco mais à frente do outro pé e levemente para o lado.

(4) capaz de colocar um pé imediatamente à frente do outro, independentemente, e permanecer por 30 segundos
(3) capaz de colocar um pé um pouco mais à frente do outro e levemente para o lado. Independentemente e permanecer por 30 segundos
(2) capaz de dar um pequeno passo, independentemente. e permanecer por 30 segundos
(1) necessita de ajuda para dar o passo, porém permanece por 15 segundos

(0) perde o equilíbrio ao tentar dar um passo ou ficar de pé

14. Permanecer em pé sobre uma perna

Instruções: Fique em pé sobre uma perna o máximo que você puder sem se segurar.

(4) capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por mais que 10 segundos
(3) capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por 5-10 segundos
(2) capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por 3 ou 4 segundos
(1) tenta levantar uma perna, mas é incapaz de permanecer por 3 segundos, embora permaneça em pé independentemente
(0) incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair

( ) Escore Total (Máximo = 56)

Anexo E – Protocolo de Teste de Ensaio Cometa

PROTOCOLO DE ANÁLISE DO TESTE COMETA

Identificação:_____ Data da Análise: ____/____/2011
Voluntário:_____

Lâmina ___ / Analista 1:_____

Amostra -
0x =
1x =
2x =
3x =
4x =
Somatório =
Apoptoses =

Lâmina ___/ Analista 2:_____

Amostra -
0x =
1x =
2x =
3x =
4x =
Somatório =
Apoptoses =