

KARINA KAKIUCHI TRAJANO

**ATAXIA TELANGIECTASIA: EVOLUÇÃO DA ESCALA SARA
(SCALE FOR THE ASSESSMENT OF RATING ATAXIA) COM FORÇA
DE PREENSÃO PALMAR E FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

São Paulo
2019

KARINA KAKIUCHI TRAJANO

**ATAXIA TELANGIECTASIA: EVOLUÇÃO DA ESCALA SARA (SCALE
FOR THE ASSESSMENT OF RATING ATAXIA) COM FORÇA DE
PREENSÃO PALMAR E FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Dirceu Solé

Coorientador:

Prof. Dra. Fernanda de Cordoba Lanza

São Paulo
2019

Trajano, Karina Kakiuchi

Ataxia Telangiectasia: Evolução da Escala SARA (Scale for the Assessment of Rating Ataxia) com força de preensão palmar e força muscular inspiratória / Karina Kakiuchi Trajano. – São Paulo, 2019.
xix, 90f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicada à Pediatria.

Título em inglês: Ataxia Telangiectasia: evolution of SARA scale (Scale for the Assessment of Rating Ataxia) with handgrip strength and inspiratory muscle strength.

1. Ataxia Telangiectasia. 2. Índice de Gravidade de Doença 3. Força da Mão. 4. Pressões Respiratórias Máximas. 5. Força Muscular. 6. Função Pulmonar

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PEDIATRIA E CIÊNCIAS APLICADA À PEDIATRIA**

Chefe do Departamento:

Profa. Dra. Ana Lucia Goulart

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Gustavo Falbo Wandalsen

KARINA KAKIUCHI TRAJANO

**ATAXIA TELANGIECTASIA: EVOLUÇÃO DA ESCALA SARA (SCALE
FOR THE ASSESSMENT OF RATING ATAXIA) COM FORÇA DE
PREENSÃO PALMAR E FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA**

PRESIDENTE DA BANCA:

BANCA EXAMINADORA

Dedicatória

*Dedico esse trabalho
ao meu marido Silvío,
pelo apoio, carinho e paciência.*

*Aos meus pais
que me deram a vida,
meu pai já falecido, minha mãe Eunice
que é uma guerreira, forte e dedicada.*

*Ao meu irmão Kleber, Milena e
minhas sobrinhas Marcella e Lorena.*

Agradecimentos

A **Deus** em primeiro lugar, que está comigo o tempo todo e que me passa força.

Aos **pacientes** e seus pais que aprendo cada dia mais com eles e por permitirem a realização desse trabalho.

A **Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)** e ao departamento que permitiu a realização desse trabalho.

A **Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho** (in memorian), pediatra e ser humano incrível, que me recebeu com muito carinho e confiou no meu trabalho com os pacientes do Ambulatório de Imunologia.

A **Dra. Fernanda C. Lanza**, excelente fisioterapeuta e apesar de contratempos, me auxiliou o tempo todo para que esse trabalho saísse. Ao **Dr. Dirceu Solé** e **Dr. Gustavo F. Wandalsen**, pelo apoio e oportunidade.

A **Dra. Patricia P. O. Jorge**, **Dra. Carol Aranda**, pediatras e ao fisioterapeuta **Jales Henrique P. Lima**, que me ajudaram muito durante essa caminhada.

Ao **Projeto AT Brasil** e a Angélica Lodovici, presidente do projeto, que me acolheu e pelo apoio financeiro dos instrumentos que precisei para o trabalho. A **Maria Lúcia Nishinaka**, fonoaudióloga, que esteve comigo o tempo todo nos atendimentos e nas trocas de informações.

A minha amiga **Maria Cristina**, que me apresentou o Projeto AT Brasil e a Dra. Beatriz.

A **Angela**, secretária da pediatria, que está sempre pronta a nos auxiliar na parte administrativa e burocrática que envolve um projeto de pesquisa.

As minhas amigas que me apoiaram desde o início e me auxiliaram **Lucia Batista** e pela contribuição da **Livia Zuffo**.

A **CAPES**, por me conceder uma bolsa de estudo.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me ajudaram de alguma forma nessa jornada.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de figuras	x
Lista de gráficos	xi
Lista de quadros	xii
Lista de tabelas	xiii
Lista de abreviaturas	xiv
Resumo	xvi
Abstract	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Definição	2
1.2 Mutação do gene	3
1.3 Hereditariedade	4
1.4 Imunodeficiência	5
1.5 Aspectos neurológicos na A-T	6
1.6 Conceitos	7
1.6.1 Força muscular	7
1.6.2 Função pulmonar	9
1.7 Tratamento	10
2 JUSTIFICATIVA	12
3 HIPÓTESE	14
4 OBJETIVO	16
4.1 Objetivo geral	17
4.2 Objetivo específico	17
5 MÉTODOS	18
5.1 Desenho do estudo	19
5.2 Participantes do estudo	19
5.3 Protocolo	20
5.4 Avaliação da escala Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)	20
5.5 Avaliação da força muscular de preensão palmar	20
5.6 Avaliação da força respiratória	21
5.7 Função pulmonar	21
5.8 Análise estatística	23

6 RESULTADOS	24
6.1 Escala Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)	26
6.2 Força de preensão palmar	28
6.3 Força muscular respiratória	31
6.4 Função Pulmonar	35
7 DISCUSSÃO	37
8 CONCLUSÕES	44
9 REFERÊNCIAS	46
Anexos	52
Bibliografia consultada	70

Lista de figuras

Figura 1. Sistemas afetados pela Ataxia – Telangiectasia.	3
Figura 2. Representação esquemática da alteração genética da A-T.	4
Figura 3. Esquema representativo da hereditariedade na A-T.	5
Figura 4. Distribuição dos casos de ataxia telangiectasia atendidos no ambulatório de Imunologia da Disciplina Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e recrutados para o estudo.	25

Lista de gráficos

Gráfico 1. Box plot dos valores referentes à Escala <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> (SARA) comparando os indivíduos que tiveram (n = 13) e aqueles que não tiveram pneumonia (n = 11).....	27
Gráfico 2. Box plot dos valores referentes à Escala <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> (SARA) comparando os grupos de crianças (n = 14) e adolescentes/adultos (n = 10).....	28
Gráfico 3. Box plot dos valores da medida de preensão palmar comparando quem realizou fisioterapia supervisionada (n = 14) e fisioterapia não supervisionada (n = 10).....	29
Gráfico 4. Box plot dos valores da medida de preensão palmar entre os indivíduos que tiveram (n = 13) e aqueles que não tiveram pneumonia (n = 11).	30
Gráfico 5. Box plot dos valores da medida de preensão palmar comparando os grupos de crianças (n = 14) e adolescente/adulto (n=10).....	31
Gráfico 6. Box plot dos valores da medida de pressão inspiratória máxima (PiMáx) entre quem realizou fisioterapia supervisionada (n = 14) e fisioterapia não supervisionada (n = 10).	32
Gráfico 7. Box plot dos valores da medida de pressão expiratória máxima (PeMáx) entre quem realizou fisioterapia supervisionada (n = 14) e fisioterapia não supervisionada (n = 10).	34

Lista de quadros

Quadro 1. Sintomas neurológicos de pacientes com A-T.....	7
---	---

Lista de tabelas

Tabela 1.	Características da amostra estudada (n=24).....	26
Tabela 2.	Valores referentes à Escala <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> (SARA) nos meses estudados, descritos em mediana (IQ 25-75).....	26
Tabela 3.	Valores referentes à Escala <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> (SARA) entre os grupos que realizaram fisioterapia supervisionada e não supervisionada, descritos em mediana (IQ 25-75)	27
Tabela 4.	Valores de força de preensão palmar nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP	29
Tabela 5.	Valores referentes a pressão inspiratória máxima (PiMáx) nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP	31
Tabela 6.	Comparação dos valores da pressão inspiratória máxima (PiMáx) entre os grupos com e sem pneumonia, nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP.....	32
Tabela 7.	Comparação dos valores da pressão inspiratória máxima (PiMáx) os grupos de crianças (n = 14) e adolescente/adulto (n=10), nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP	33
Tabela 8.	Valores referentes a pressão expiratória máxima (PeMáx) nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP.....	33
Tabela 9.	Comparação dos valores da pressão expiratória máxima (PeMáx) entre os grupos com, e sem pneumonia, nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP.....	34
Tabela 10.	Comparação entre as medidas de PeMáx e os grupos de crianças (n = 14) e adolescente/adulto (n=10), nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP.....	35
Tabela 11.	Valores da Espirometria e Oscilometria de Impulso	35
Tabela 12.	Intepretação da função pulmonar de acordo com a espirometria e oscilometria.....	36

Lista de abreviaturas

A-T	Ataxia Telangiectasia
AFT	Fetoproteína
ATM	Ataxia Telangiectasia, Mutado (gene)
AX	Área da reatância
BD	Broncodilatador
cmH₂O	Centímetro de água
CVF	Capacidade Vital Forçada
Dif R5 - R20	Diferença entre a resistência total e central das vias áreas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DOD	Distúrbio Obstrutivo Distal
DOP	Distúrbio Obstrutivo Proximal
DOD e P	Distúrbio Obstrutivo Distal e Proximal
DOD e R	Distúrbio Obstrutivo Proximal e Restritivo
DVM	Distúrbio Ventilatório Misto
DVO	Distúrbio Ventilatório Obstrutivo
DVR	Distúrbio Ventilatório Restritivo
EPM	Escola Paulista de Medicina
FEF_x	Fluxo Expiratório Forçado
FEF₂₅₋₇₅	Fluxo Expiratório Forçado Médio de um segmento da manobra CFV
Fres	Frequência de Ressonância
FP	Função Pulmonar
IDPS	Imunodeficiências Primárias Idiopáticas
IgA	Imunoglobulina A

IgG	Imunoglobulina G
IGIV	Imunoglobulina Intravenosa
IgM	Imunoglobulina M
IOS	Sistema de Oscilometria de Impulso
IQ	Intervalo Interquartil
IUPS	União Internacional da Sociedade de Imunologia
KgF	Quilo, força
L	Litro
mcg	Micrograma
n	número de indivíduos
p	probabilidade de significância
PeMáx	Pressão expiratória Máxima
PiMáx	Pressão Inspiratória Máxima
R5	Resistência Total das Vias Aéreas
R20	Resistência Central das Vias Aéreas
SARA	Escala de avaliação e graduação da Ataxia (<i>do Inglês, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>)
TCLE	Termo de Consentimento livre e Esclarecido
TM	Marca Comercial
VEF₁	Volume Expiratório Máximo no 1º segundo
VEF₁/CVF	Relação entre o Vol. Expiratório Máximo e a Capacidade Vital Forçada
vs	versus
X5	Reatância

Resumo

Ataxia Telangiectasia (A-T) é uma doença neurodegenerativa rara, hereditária, sem distinção de raça e que acomete ambos os sexos. Resulta a partir da mutação de **ATM** (Ataxia-telangiectasia, mutado), no cromossomo 11q22-23. A apresentação clínica é progressiva e debilitante com comprometimento motor evidenciado.

Objetivo: Avaliar a evolução da função motora, força de preensão palmar, e força muscular respiratória em pacientes acometidos pela ataxia telangiectasia. **Métodos:** Trata-se de um estudo longitudinal, no qual foram avaliados 24 pacientes (crianças, adolescentes e adultos) com diagnóstico de A-T. A *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) escala que avalia postura, marcha, equilíbrio, coordenação e fala foi utilizada para a avaliação motora. A pontuação varia de 0 a 40, sendo quanto mais alto mais grave a ataxia. A força de preensão palmar foi avaliada como medida de força muscular periférica com o dinamômetro analógico. A pressão inspiratória (PiMáx) e expiratória (PeMáx) máximas foram usadas para mensurar a força muscular respiratória pelo uso do manovacuômetro. A função pulmonar foi avaliada pela espirometria segundo recomendações, tendo como desfechos: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), relação entre ambos (VEF₁/CVF) e fluxo expiratório forçado (FEF). Todas as avaliações citadas foram repetidas a cada três meses, durante um ano, totalizando quatro avaliações. Os pacientes foram interrogados a respeito do histórico da doença e a realização e/ou acompanhamento de fisioterapia durante os meses do estudo. **Resultados:** do total de voluntários, 17 (71%) eram do sexo masculino, média de idade 13 anos $\pm$ 7,6 anos, início dos sintomas aos 1,3 anos (1 mês – 4 anos de vida) e das telangiectasias aos 3,3 anos (1 mês até 10 anos de vida); tempo que receberam o diagnóstico aos 4,7 anos (1 -11 anos). Do total de pacientes, 14 (58%) realizavam fisioterapia supervisionada e os demais, fisioterapia não supervisionada. Não houve alteração na escala SARA do início (19,5 [9,7 – 21,7]) ao final do protocolo (18,5 [9,7 – 22,0]), $p = 0,72$. Da mesma maneira não foi observada mudança nos valores preensão palmar ($12,1 \pm 5,5\text{kg}$) para final ($12,4 \pm 6,1\text{kg}$), $p=0,79$. A PiMax aumentou ao longo de 12 meses, inicial $69,1 \pm 26,6 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs final $83,1 \pm 26,0 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p = 0,03$, da mesma maneira a PeMax de $50,5 \pm 14,8 \text{ cmH}_2\text{O}$ inicial para $58,9 \pm 29,6 \text{ cmH}_2\text{O}$ final, $p = 0,04$. **Conclusões:** Apesar da A-T ser uma

doença degenerativa e progressiva, não foi observada piora motora e de força muscular periférica ao longo de 12 meses, e a força muscular respiratória apresentou melhora significativa.

Palavras-chave: ataxia telangiectasia, escala SARA, força de preensão palmar, manovacuometria, função pulmonar.

Abstract

Ataxia Telangiectasia (A-T) is a rare, hereditary, non-raceable, neurodegenerative disease that affects both sexes. It results from the ATM mutation (ataxia-telangiectasia, mutated) on chromosome 11q22-23. The clinical presentation is progressive and debilitating with evidenced motor impairment. **Objective:** To evaluate the evolution of motor function, palmar grip strength, and respiratory muscle strength in patients with ataxia telangiectasia. **Methods:** This was a longitudinal study in which 24 patients (children, adolescents and adults) with A-T diagnosis were evaluated. The Scale for the Assessment and *Rating of Ataxia* (SARA) scale which assess posture, gait, balance, coordination and speech was used for motor assessment. The score ranges from 0 to 40, the higher the severity of ataxia. Palmar grip strength was assessed as a measure of peripheral muscle strength with the analog dynamometer. The inspiratory pressure (PiMáx) and expiratory pressure (PeMáx) maxims were used to measure respiratory muscle strength by using the manovacuometer. Pulmonary function was assessed by spirometry according to recommendations, with the following outcomes: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume on the first second (FEV₁), relationship between (FEV₁/FVC) and forced expiratory flow (FEF). All evaluations mentioned were repeated every three months for a year, totaling four evaluations. Patients were questioned about the history of disease and performance and / or follow-up of physical therapy during the study months. **Results:** of the total number of volunteers, 17 (71%) were males, mean age 13 years $\pm$ 7.6 years, symptoms onset at 1.3 years (1 month - 4 years of life) and telangiectasia at 3.3 years (1 month up to 10 years of life); who were diagnosed at 4.7 years (1-11 years). Of the total number of patients, 14 (58%) underwent supervised physiotherapy and the others, unsupervised physical therapy. There was no change at SARA scale at baseline (19.5 [9.7 – 21.7]) at the end of the protocol (18.5 [9.7 – 22.0]), $p = 0.72$. No change in palmar grip values (12.1 $\pm$ 5.5 kg) was observed for the final (12.4 $\pm$ 6.1 kg), $p = 0.79$. PiMax increased over the course of 12 months, initial 69.1 $\pm$ 26.6 cmH₂O vs final 83.1 $\pm$ 29.6 cmH₂O, $p = 0.03$, in the same manner as PeMax of 50.5 $\pm$ 14.8 cmH₂O to 58.9 $\pm$ 29.6 cmH₂O final, $p = 0.04$. **Conclusions:** Although A-T is a degenerative and progressive disease, no

motor worsening and muscular strength peripheral were observed over 12 months, and respiratory muscle strength showed significant improvement.

Keywords: ataxia telangiectasia, SARA scale, palmar grip strength, manovacuometry, pulmonary function.

1.1 Definição

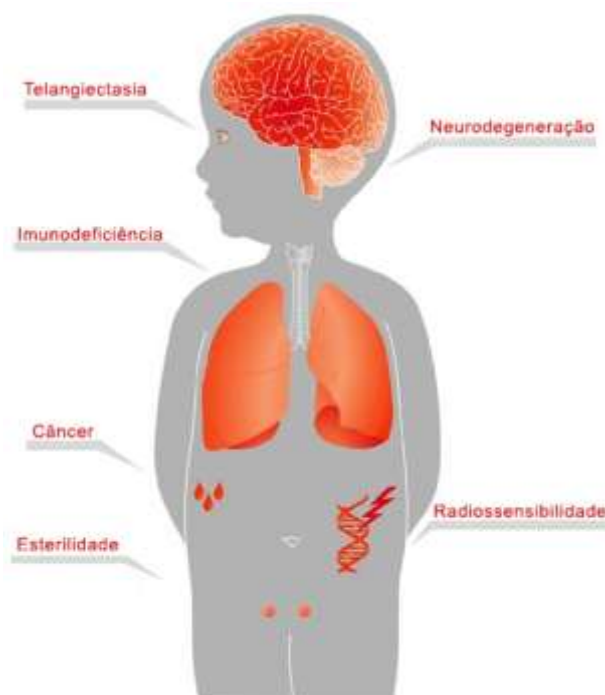
A Ataxia Telangiectasia (A-T) foi descrita pela primeira vez em 1926, por Syllaba e Henner (citado em Uhrhammer et al., 1998), porém a denominação ataxia-telangiectasia foi proposta apenas em 1957, por Boder e Segdwick (1958).

Essa é uma doença rara, degenerativa, hereditária, sem distinção de raça, que acomete ambos os sexos e é caracterizada pela má coordenação (ataxia) e telangiectasia de pequenos vasos sanguíneos. Resulta a partir da mutação de ATM (Ataxia-telangiectasia, mutado), localizado no cromossomo 11. A apresentação clínica é de neurodegeneração progressiva e debilitante, radiosensibilidade extrema, imunodeficiência, predisposição ao câncer e envelhecimento precoce (Bezerra, Carvalho, 2001; Rothblum-Oviatt et al., 2016). Na população, a incidência é de 1:40.000 e 1:100.000, segundo Swift et al. (1993).

Anormalidades endócrinas como crescimento deficiente (baixo peso), crescimento puberal atrasado e esterilidade são observados. A minoria desses pacientes tem resistência à insulina (Rothblum-Oviatt et al., 2016). A telangiectasia ocular e facial também estão associados com a A-T (McKinnon, 2004; Félix et al., 2014; Nissenkorn et al., 2016).

Os movimentos incoordenados costumam surgir quando a criança começa a deambular, mas podem ser retardados até os quatro ou cinco anos. Os sinais e sintomas que esses pacientes apresentam são alterações na marcha, postura, dificuldades na fala, excesso de salivação, disfagia, apraxia oculomotora e, por vezes, atraso mental (Rothblum-Oviatt et al., 2016).

As telangiectasias são muito evidentes na pele e nos olhos e desenvolvem entre um e seis anos de idade e, em geral, são mais evidentes nos olhos, orelhas, nariz e nos braços (Bezerra, Carvalho, 2001). Adicionalmente, a doença vem associada com deficiência imunológica, o que predispõe a infecções recorrentes. Na figura 1 estão sistematizados os órgãos de maior acometimento na doença.



Fonte: McKinnon (2004).

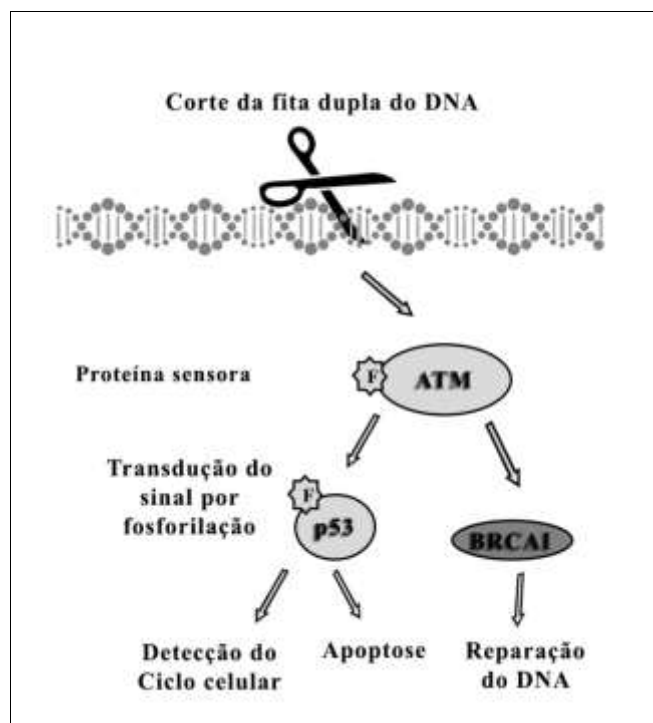
Figura 1. Sistemas afetados pela Ataxia – Telangiectasia.

O diagnóstico clínico é realizado por duas ou mais características do A-T, sendo as principais: ataxia cerebelar precoce e telangiectasia óculo-cutânea; exames laboratoriais, como o alfa fetoproteína (AFP), que nesses pacientes têm taxas elevadas. Também pode se verificar a análise citogenética com bandagem G, ou seja, análise dos cromossomos e medição dos danos causados por radiação e mutação, em ambos os alelos da proteína ATM. Adicionalmente, o sequenciamento do gene da ATM.

1.2 Mutação do gene

O gene causador da A-T foi identificado em 1995 e nomeado como A-T modificado (ATM). Este gene está localizado no cromossomo 11q22-23 formado por 150.000 nucleotídeos e 66 exons. A proteína produzida pelo gene ATM sinaliza que há quebra do DNA, que recruta outras proteínas para reparar a ruptura e impede a célula de fazer novo DNA, até que o reparo seja concluído. Essa alteração, fenotipicamente leva à degeneração celular. Na figura 2 está demonstrado o

mecanismo de detecção e resposta à cadeia de corte do DNA, ativação da ATM e a fosforilação da serina 15, na P53 (Orozco Mosqueda et al., 2010).



Fonte: Adaptada de Orozco Mosqueda et al. (2010).

Figura 2. Representação esquemática da alteração genética da A-T.

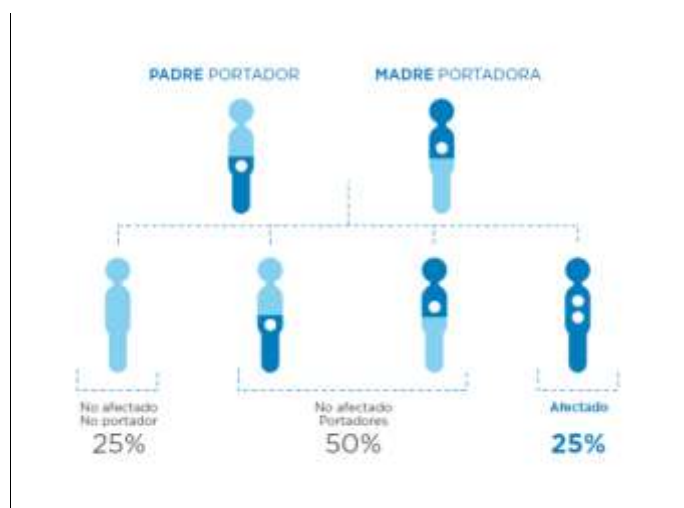
A ruptura é denominada “*Double strand break*” e essas quebras podem ser causadas por radiação ou medicamentos. Assim essas células apresentam intervalos múltiplos em seus cromossomos, e estes intervalos são detectados e transmitem a mensagem que o DNA foi danificado para a ATM. Essa por sua vez, é ativada e aumenta sua atividade bioquímica para tentar reparar o DNA em momentos que a proteína não consegue tal reparo. Logo, a célula entra em apoptose e os pacientes com A-T são mais sensíveis à radiação. Por esta razão, podem desenvolver algum tipo de câncer.

1.3 Hereditariedade

A A-T é uma doença hereditária autossômica recessiva. Caso apenas um dos pais tenha o gene alterado a doença não se manifestará na criança. Sendo assim as

possibilidades dos pais portadores do gene A-T terem filhos com a doença é de 25%, a possibilidade de terem filhos portadores da doença é de 50% e de terem filhos saudáveis é de 25% (Figura 3).

Existe a forma clássica da doença e a forma mais leve, que são indivíduos conhecidos como “variantes” ou “atípicos”. Esses possuem manifestações neurológicas mais leves e tardias, e a apraxia do oculomotor pode não se manifestar. Nesses casos, as imunodeficiências são menos comuns, assim há pacientes que não necessitam de reposição de imunoglobulinas. Adicionalmente, as doenças pulmonares não se manifestam com tanta frequência e o câncer também se manifesta mais tardiamente devido a melhor condição imunológica (Rothblum-Oviatt et al., 2016).



Fonte: Carrier Genetic Test (c2019).

Figura 3. Esquema representativo da hereditariedade na A-T.

1.4 Imunodeficiência

As imunodeficiências primárias (IDPs) são um grupo de doenças raras, heterogênea, sendo geralmente o produto de alterações genéticas do sistema imunológico e do seu desenvolvimento (Roxo Junior, 2009). A prevalência é de 1 caso para cada 2.000 nascidos, com predomínio no sexo masculino e mais frequente em casais consanguíneos (Notarangelo, 2010).

As IDPs são classificadas de acordo com o Comitê de Especialistas em IDPs da União Internacional da Sociedade de Imunologia (IUIS) que teve a última revisão em 2017. Segundo a IUIS as IDPs estão divididas em nove grupos, sendo que a A-T foi classificada no grupo IIa.

Os primeiros relatos de que havia alterações no sistema imunológico no A-T foi na década de 60, hoje se sabe que há alterações tanto na imunidade humoral, quanto na imunidade celular. Cerca de dois terços dos pacientes com A-T têm deficiência nas imunoglobulinas e alguns possuem elevada taxa de IgM e baixa taxa de IgA e IgG (Bezerra, Carvalho, 2001; Rothblum-Oviatt et al., 2016).

Devido às alterações no sistema imunológico esses pacientes estão susceptíveis as infecções de repetições, sendo pneumonia a infecção mais comum do sistema respiratório. Outras infecções frequentes são a gastroenterite, faringite, conjuntivite, otite média.

Alguns indivíduos necessitam de reposição de imunoglobulina intravenosa (IGIV), a gamaglobulina, ou seja, a fração química do sangue que contém imunoglobulina ou anticorpos.

1.5 Aspectos neurológicos na A-T

O cerebelo é a parte do encéfalo que se encontra entre o cérebro e o tronco encefálico. Esse conecta por meio de fibras nervosas ao tálamo e a medula espinal. O cerebelo é responsável pela manutenção do equilíbrio e postura, controle de tônus muscular, ajuste dos movimentos e aprendizagem motora.

Os danos neurológicos causados na A-T podem ser diferentes a depender da gravidade. A postura, marcha, tônus e coordenação serão comprometidos de acordo com o grau de acometimento da doença. No quadro 1 estão descritos os sintomas neurológicos da A-T.

- Marcha atáxica
- Balanço da cabeça e tronco
- Coreia e atetose
- Apraxia Oculomotora
- Disartria
- Disfagia

Quadro 1. Sintomas neurológicos de pacientes com A-T.

Para avaliar o comprometimento em diversos sistemas causados pela A-T, escala desenvolvida por Schmitz-Hübsch et al. (2006) que avalia a ataxia de acordo com a incapacidade do paciente tem sido utilizada.

A Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) é uma escala válida, reprodutível e traduzida para o português do Brasil que tem sido utilizada na avaliação desses pacientes. É dividida em 8 partes, a saber: 1: marcha (0 - 8 pontos); 2: postura (0 – 6 pontos); 3: sentar (0 - 4 pontos); 4: alterações na fala (0 - 6 pontos); 5: teste índice-índice (0 – 4 pontos); 6: teste índice-nariz (0 - 4 pontos); 7: movimentos alternados (0 - 4 pontos); e, 8: teste calcanhar-jelho (0 - 4 pontos). Os subitens 5 a 8 são realizados bilateralmente e o escore é definido pela média entre os lados direito e esquerdo. A pontuação total da escala é de 40 pontos e assim quanto maior a pontuação, pior o desempenho do paciente (Weyer et al., 2007; Braga-Neto et al., 2010).

1.6 Conceitos

1.6.1 Força muscular

Para Knuttgen e Kraemer (1987) e Fleck e Kraemer (2006) força é a quantidade máxima de tensão que um músculo ou grupamento muscular pode produzir em um padrão específico de movimento realizado em determinada velocidade. Algumas imunodeficiências e síndromes resultam em perda de força muscular periférica por fatores relacionados à fisiopatologia da doença.

O déficit do crescimento é uma característica comum da A-T e pode estar associada ao declínio da saúde geral, a ingestão calórica pobre e anormalidades endócrinas (Kieslich et al., 2010). Adicionalmente, a redução de peso pode resultar na redução de força muscular periférica.

Estudo longitudinal em 25 adolescentes e adultos (Pommerening et al., 2015) com A-T e 26 controles, comparou a força muscular manual (*handgrip*) entre esses grupos. Foi constatada grande redução nessa variável no grupo A-T comparado com controles saudáveis. A principal justificativa dos autores é a diferença hormonal nos pacientes com A-T que prejudica o crescimento e o aumento de massa magra.

A força de preensão palmar tem sido associada ao pior prognóstico de indivíduos com doença crônica (Leong et al., 2016). A redução nos valores de *handgrip* associou-se com maior mortalidade nas doenças cardiovasculares, incluindo também outros fatores, como atividade física e status socioeconômico.

Do nosso conhecimento, nos pacientes com A-T, não foram descritas informações sobre o comprometimento da força muscular manual ao longo da evolução da doença.

Além dos músculos esqueléticos periféricos, os músculos respiratórios também podem ser acometidos na A-T. As pressões respiratórias máximas e a ventilação ventilatória máxima são as variáveis comumente usadas para avaliar a força e a resistência dos músculos respiratórios, sendo métodos práticos de avaliação clínica (Fregonezi et al., 2012).

A força respiratória é avaliada pela pressão inspiratória máxima (PiMáx) e pela pressão expiratória máxima (PeMáx) (Dias et al., 2001). Redução dos valores de PiMáx e PeMáx implica em piora na ventilação pulmonar e favorece infecções pulmonares (Goswami et al., 2002; Khirani et al., 2014; Moxham, c2019).

Estudos que avaliam a PiMáx e PeMáx em pacientes com A-T são escassos, adicionalmente, não há relatos de protocolos que avaliem essas variáveis de maneira longitudinal. Félix et al. (2014) avaliaram os benefícios do treinamento muscular respiratórios em pacientes com A-T mostrou que, inicialmente, a PiMáx e PeMáx estavam reduzidas. Após 24 semanas de treinamento específico desses músculos houve ganho da força muscular e redução na sensação de dispneia.

1.6.2 Função pulmonar

A espirometria é o método mais utilizado para avaliar a função pulmonar, sendo uma técnica não invasiva e de rápida execução. Entretanto, precisa da colaboração e coordenação do paciente para ser executada.

Alguns estudos sobre função pulmonar em pacientes com A-T foram publicados, embora haja dificuldade dos pacientes em realizar a técnica (Vilozni et al., 2015). Há relatos da redução do volume corrente e da capacidade vital nos pacientes com A-T, devido a redução na força muscular respiratória e o número de infecções pulmonares de repetição (Félix et al., 2014).

McGrath-Morrow et al. (2014) descreveram a associação entre o uso de gamaglobulina e a redução na função pulmonar em crianças e adultos com diagnóstico de A-T. A maior parte dos pacientes apresentou distúrbio ventilatório restritivo. Entretanto, também é descrita a presença de distúrbio obstrutivo em paciente com A-T, com resposta positiva ao uso de broncodilatador (Berkun et al., 2010), bem como constatação de hiperinsuflação pulmonar em adolescentes com A-T avaliada pela técnica de diluição de hélio, apresentando valores de volume residual acima de 120% do previsto (McGrath-Morrow et al., 2008; McGrath-Morrow et al., 2014).

As alterações obstrutivas ou restritivas nos pulmões dos pacientes com A-T são explicadas pelas infecções de repetição, em decorrência do estado imunológico, bem como pela redução na força muscular respiratória.

Vilozni et al. (2010) estudaram a viabilidade de realizar a espirometria em pacientes com A-T entre 4 e 20 anos de idade. Os autores concluem que é possível alcançar os critérios de reprodutibilidade nesses pacientes. Entretanto, alguns critérios de aceitabilidade não são alcançados (Vilozni et al., 2010). Portanto, outras estratégias para avaliar a função pulmonar são necessárias.

O sistema de oscilometria de impulso elétrico foi desenvolvido em 1956 por DuBois et al., o qual se difere das técnicas com expirações forçadas, como a espirometria, porém com vantagens na avaliação da função pulmonar. É um método não invasivo, oscilométrico, que consegue mensurar as propriedades mecânicas do

pulmão e tórax de maneira não invasiva, sem a necessidade da colaboração do paciente (de Assumpção et al., 2018).

Esse sistema permite verificar as alterações na função pulmonar e diferenciar em que nível está a obstrução, proximal, distal ou mista (Beydon et al., 2007). A resistência e reatância são as principais variáveis mensuradas refletindo a complacência e a resistência nas vias aéreas. Do nosso conhecimento, até o presente momento não se têm estudos sobre o uso da técnica de oscilometria em pacientes com A-T.

1.7 Tratamento

Recente recomendação publicada sobre o tratamento de pacientes com A-T descreve a necessidade da intervenção multiprofissional, com intenso suporte na reabilitação física (van Os et al., 2017a).

Devido à imunodeficiência, alguns pacientes são tratados com infusões de imunoglobulinas intravenosas e antibióticos profiláticos, minimizando assim o risco de infecções. Alternativas ainda em estudo são medicamentos como dexametasona que tem como principal objetivo a melhora da coordenação desses pacientes. Há indícios que a dexametasona resgata parcialmente a deficiência mutada no A-T (Chessa et al., 2014; Menotta et al., 2017a; Menotta et al., 2017b).

Em geral o tratamento da ataxia é feito com auxílio de drogas, embora ainda haja lacunas sobre o real benefício em pacientes com A-T, considerando que os ensaios clínicos foram realizados em pacientes com ataxia hereditária. Estratégias como a toxina botulínica, estimulação transcraniana e gabapentina são descritas na tentativa de reduzir as ataxias e distonias (Delnooz, van de Warrenburg, 2012; Benussi et al., 2015; Liow et al., 2016).

É sabido que a reabilitação motora dos pacientes como A-T melhora a função e o nível de atividade física. Em particular, a fisioterapia, melhora a força muscular e o desempenho físico, além de favorecer a funcionalidade com a confecção e adaptação de órteses de deambulação, dados descritos em revisão sistemática (Marsden, Harris, 2011; Fonteyn et al., 2014).

Em relação à progressão da doença, estudos longitudinais descrevem comportamento não linear no comprometimento neurológico com o passar dos anos. Esses resultados refletem a ampla complexidade da doença, bem como a variabilidade das respostas biológicas de cada indivíduo. (Jackson et al., 2016; van Os et al., 2019). Entretanto, a evolução de aspectos da função muscular e pulmonar não foi abordada previamente em estudos longitudinais.

As principais alterações do sistema neurológico e respiratório no paciente com A-T são alteração na postura, no ortostatismo, na marcha, no equilíbrio, na coordenação, do tônus muscular, na força muscular esquelética, presença de movimentos involuntários e de infecções pulmonares.

Até o momento não há cura para a doença, apenas tratamentos medicamentosos que reduzem os sintomas. Com o crescente aumento da expectativa de vida desses pacientes (Shiloh, Lederman, 2017) é necessário cada vez mais ter desfechos específicos e instrumentos que auxiliam na identificação de alterações funcionais para o adequado tratamento nas diversas variantes de A-T.

Há escassez de estudos longitudinais em pacientes com A-T que tenham usado como avaliação da evolução motora uma escala padronizada (SARA), a força muscular periférica e a função pulmonar. Devido a evolução da doença, entende-se ser de extrema importância, e grande ineditismo, acompanhar a evolução dessas variáveis no período de um ano.

Por meio de avaliações e suas interpretações é que se pode planejar um programa efetivo e adequado de tratamento fisioterapêutico para cada indivíduo, portanto, melhorar as atividades de vida diária e qualidade de vida em pacientes com A-T.

As variáveis neuromotoras, força muscular periférica e respiratória e função pulmonar terão prejuízo ao longo de um ano em crianças, adolescentes e adultos com A-T.

4.1 Objetivo geral

Avaliar ao longo de 12 meses crianças, adolescentes e adultos com diagnóstico de ataxia telangiectasia pela:

- Escala Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA);
- Força de preensão palmar;
- Força muscular respiratória;
- Função pulmonar: oscilometria e espirometria.

4.2 Objetivo específico

As variáveis mensuradas: escala SARA, força de preensão palmar e de musculatura respiratória;

As variáveis mensuradas de acordo com idade (crianças e adolescentes/adultos); presença ou não de infecção pulmonar; com a realização, ou não, de fisioterapia.

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, realizado no período de agosto de 2017 a dezembro de 2018.

5.2 Participantes do estudo

Participaram deste estudo 24 voluntários, com idades entre 5 a 29 anos, com diagnóstico de Ataxia Telangiectasia, em acompanhamento na Disciplina Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Paulo – EPM, sob o número 2.220.016 (Anexo 1). Todos pacientes, ou seu responsável legal, consentiram sobre a participação no estudo, sendo assim, todos assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido (TCLE) e/ou assentimento (Anexos 2, 3 e 4).

Foram incluídos participantes com diagnóstico de Ataxia - Telangiectasia, com idade igual ou acima de cinco anos, em seguimento no Ambulatório acima citado. Foram excluídos aqueles que não conseguiram realizar adequadamente os testes propostos, faltaram em alguma avaliação, ou caso estivessem internados no momento da avaliação seriam reconvocados após quatro semanas.

O ambulatório de Imunologia funciona com parceria ao Projeto A-T Brasil, dando suporte multidisciplinar para esses pacientes. Estes fazem pelo menos a primeira avaliação no nosso serviço, se forem de fora da capital, é indicado um centro que possa tratá-los. Se isso não for possível realizam o tratamento em sua cidade, a cada três meses eles retornam para nova avaliação. Os que necessitam de gama, passam todo mês pelo ambulatório, e tem aqueles que passam toda semana para as terapias.

A fisioterapia faz avaliação motora e respiratória dos pacientes a cada três meses e estes recebem orientações de tratamento. Os que passam toda semana recebem assistência, além de orientações.

5.3 Protocolo

Todas as avaliações foram realizadas na Disciplina Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP em quatro momentos distintos, dando doze meses o total: avaliação inicial, três, seis e nove meses após a inicial.

5.4 Avaliação da escala Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

A escala SARA, validada no Brasil (Braga et al, 2010), tem sido utilizada na avaliação de pacientes adultos com A-T. Tem como objetivo pontuar o grau de ataxia, e é dividida em 08 partes, a saber: 1: marcha (0-8 pontos); 2: postura (0-6 pontos); 3: sentar (0-4 pontos); 4: alterações na fala (0-6 pontos); 5: teste índice-índice (0-4 pontos); 6: teste índice-nariz (0-4 pontos); 7: movimentos alternados (0-4 pontos); e, 8: teste calcanhar Joelho (0-4 pontos). Os subitens 5 a 8 são realizados bilateralmente e o escore é definido pelas médias entre os lados direito e esquerdo. A pontuação total da escala é de 40 pontos e assim quanto maior a pontuação, pior o desempenho do paciente (Anexo 5).

No presente protocolo, a Escala SARA foi aplicada ao paciente sempre pelo mesmo fisioterapeuta, devidamente treinado, com experiência no tratamento de indivíduos com A-T.

5.5 Avaliação da força muscular de preensão palmar

A força de preensão palmar foi mensurada pelo dinamômetro hidráulico de mão (analógico Jamar® - Lafayette Instrument, EUA).

Na avaliação, o participante estava sentado, com apoio de tronco, com os membros superiores semi flexionados, e apoio dos membros inferiores. O fisioterapeuta explicou o exame para o participante e foi dado o comando para que este flexionasse os dedos da mão direita no dinamômetro, e fizesse a preensão palmar com a máxima força possível. Em seguida realizou-se a força de preensão

palmar na mão esquerda com as mesmas condições. Todas as avaliações foram feitas com intervalos de 30 segundos entre elas. As mensurações em cada mão foram realizadas três vezes. Foi considerado como desfecho para as análises o maior valor de preensão palmar obtido da mão dominante (kgF), (Bohannon, 2005).

5.6 Avaliação da força respiratória

Essa avaliação foi feita pelo manovacuômetro modelo MV-150/300 (Ger-Ar Comércio Equipamentos Ltda. São Paulo, SP, Brasil) com escala entre +120 à -120cmH₂O. A pressão inspiratória máxima (PiMáx) e pressão expiratória máxima (PeMáx) foram mensuradas com o participante sentado a partir do volume residual e da capacidade pulmonar total, respectivamente. O fisioterapeuta explicou o exame para o participante, colocou nele um clipe nasal e ajustou o bocal. Foi usado um tubo com extremidade distal fechada que conectada o bocal ao manovacuômetro (Neder et al., 1999; Costa, Jamami, 2001; Costa et al., 2010; Pessoa et al., 2014). Foram feitas três mensurações de cada variável (PiMáx e PeMáx) devendo ter variação menor que 10% entre elas para ser consideradas reprodutíveis. O teste foi realizado conforme as recomendações da *American Thoracic Society* e J.Pneumo (Pereira, 2002; Pommerening et al., 2015). Foi considerado como desfecho para as análises o maior valor de PiMáx e PeMáx obtido (cmH₂O).

5.7 Função pulmonar

As avaliações de função pulmonar foram realizadas pelo sistema de oscilometria de impulso e a espirometria, ambos feitos no espirômetro modelo Master Screen™ (Care-Fusion, EUA). O equipamento foi calibrado, antes do início de cada avaliação, com uma seringa de três litros. Os exames foram coletados individualmente e os participantes devidamente treinados para exceção do teste.

Oscilometria de Impulso (IOS) foi realizada conforme recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement* e J.Pneumo (Pereira, 2002; de Assumpção et al., 2014; de Assumpção et al., 2018). O participante permaneceu sentado, em posição confortável. Foi colocado clipe nasal e

as mãos do pesquisador apoiadas nas bochechas do paciente para minimizar a perda de pressão inspiratória devido a complacência das mesmas, e das vias áreas superiores. Orientou-se ao participante colocar o bocal do aparelho e para que este inspirasse e expirasse por 30 segundos, sem esforço, em volume corrente, momento que a coleta foi executada. Foram realizadas três medidas com variação menor que 10% entre elas para ser consideradas reprodutíveis. Posteriormente, foi administrado broncodilatador (salbutamol 400mcg), e após 15 minutos de repouso nova oscilometria foi realizada. Investigaram-se os seguintes parâmetros: resistência total das vias aéreas (R5, R20); e a diferença entre elas (Dif R5-R20); reatância (X5); frequência de ressonância (Fres); e área da reatância (AX). Foram considerados valores normais quando R5 e R20 estivessem menores que 150% do previsto sendo os valores de R5 maiores que de R20, Fres até 30. Obstrução pulmonar distal foi diagnosticada quando $R5 > 200\%$. Obstrução pulmonar proximal foi constatada quando R5 e R20 aumentados simultaneamente, com X5 e Fres normais. A restrição pulmonar foi diagnosticada quando R5, R20 e R5-R20 normal, X5 negativo, Fres aumentado. Para constatar a resposta broncodilatadora a diferença de pré e pós broncodilatador deveria ser maior que 25%.

A espirometria foi realizada conforme recomendações brasileiras (Pereira, 2002). O participante se posicionou sentado em posição confortável. Foi orientado a colocar o bocal e realizar a expiração forçada. Foram realizadas ao menos três manobras com diferença menor que 10% entre eles para serem consideradas manobras reprodutíveis. Posteriormente, foi administrado broncodilatador (salbutamol 400mcg), e após 15 minutos de repouso nova espirometria foi realizada. As variáveis mensuradas foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório máximo de 1º segundo (VEF_1), relação entre ambos (VEF_1/CVF), fluxo expiratório forçado a X% da CVF ($FEF_x\%$). A resposta broncodilatadora foi constatada quando os valores de VEF_1 estivessem $\geq 12\%$ segundo equação (Pereira, 2002):

$$\% \text{ da resposta} = \frac{(VFE_1 \text{ pós} - VFE_1 \text{ pré})}{VFE_1 \text{ pré}}$$

VFE1 pré

5.8 Análise estatística

Para análise dos resultados estatísticos utilizou-se o programa SPSS, versão 22. Para análise descritiva dos dados foi utilizada as médias e desvio padrão ($\pm$ DP), ou mediana e intervalo interquartil (IQ 25-75) de acordo com a aderência à curva de normalidade, que foi testada pelo Shapairo Wilk.

Para as comparações foi utilizado o Teste de Kruskal Wallis ou ANOVA de medidas repetidas com post hoc de Bonferroni, a depender da normalidade dos dados. A apresentação gráfica foi feita em *boxplot* ou barra de erros.

Considerou-se fisioterapia não supervisionada aquela que o paciente realizava exercícios respiratórios e/ou motores segundo orientação de um fisioterapeuta; e fisioterapia supervisionada todo procedimento fisioterapêutico realizado sob supervisão de um profissional da área de maneira regular (ao menos duas vezes na semana). Adicionalmente, as comparações foram feitas de acordo com a estratificação do grupo em crianças (≤ 12 anos de idade) e adolescentes/adultos (≥ 13 anos de idade); e na presença ou ausência de infecção pulmonar (pneumonia).

Adotou-se o nível de significância estatística $p < 0,05$.

No referido ambulatório haviam 32 casos elegíveis para o protocolo, sendo estes o total de pacientes do ambulatório. Destes, cinco casos de indivíduos menores de 5 anos, restando 27 voluntários incluídos. Dessa casuística, três casos foram excluídos devido a perda de seguimento (um caso) e residentes em outra cidade (dois casos). A amostra final foi composta de 24 voluntários (Fluxograma 1).

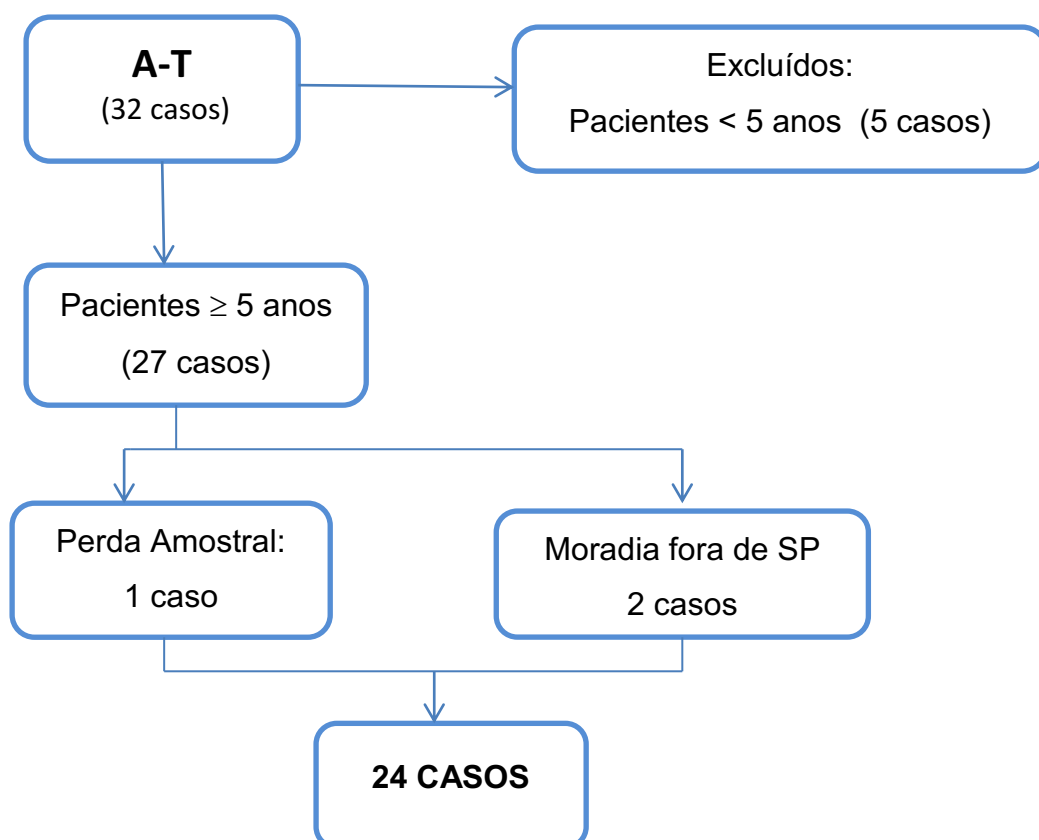


Figura 4. Distribuição dos casos de ataxia telangiectasia atendidos no ambulatório de Imunologia da Disciplina Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e recrutados para o estudo.

Da amostra total, 17 (71%) eram do sexo masculino. A média da idade foi de 13,3 anos $\pm$ 7,6 anos. O início dos sintomas foi aos 1,3 anos (1 mês – 4 anos) e das telangiectasias aos 3,3 anos (1 mês - 10 anos). Tempo médio que receberam o diagnóstico foi aos 4,7 anos (1 – 11 anos). Número de infecções no último ano foi de 1 (0 – 8 infecções). Número de pneumonias durante a vida, mediana de 2 (0 - 10 pneumonias), sendo que a maioria ($n = 13$, 54%) teve ao menor um episódio de pneumonia na vida. Número de internações durante a vida: 2 (0 - 11 internações) e destes 7 (29%) passaram por intervenções cirúrgicas. Do total de pacientes, dez

deles provenientes de São Paulo, capital e interior. Os outros quatorzes da região nordeste, centro-oeste e sudeste. Metade dos pais ou avós dos voluntários avaliados são consanguíneos.

Em relação às características gerais, nove indivíduos apresentaram baixo peso, e dois em uso de gastrostomia. Do total, dois voluntários necessitam de oxigenoterapia contínua, e nove cadeirantes. Dezesete 17 (63%) fazem reposição de gamaglobulina regularmente, enquanto que doze (50%) faz uso de antimicrobianos e quatro (16%) necessitam de corticosteroides.

Dos 24 avaliados, 14 (58%) faziam fisioterapia supervisionada, os demais (n = 10, 42%) realizavam fisioterapia não supervisionada (exercícios respiratórios e movimentação segundo orientação de um fisioterapeuta). Ao estratificar por grupos, 14 (58%) eram crianças (≤ 12 anos de idade) e 10 (42%) adolescentes/adultos (≥ 13 anos de idade).

Tabela 1. Características da amostra estudada (n=24)

Masculino, N (%)	17 (71%)
Idade, anos	13,3 $\pm$ 7,6 *
Número voluntários que teve pneumonia, N (%)	13 (54%)
Fisioterapia supervisionada, N (%)	14 (58%)
Número de sessões de fisioterapia semanal	2 (1- 5)^{&}

Notas: * Média $\pm$ DP; [&] mediana (IQ 25-75).

6.1 Escala Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Em relação à escala SARA, não houve diferença estatisticamente significativa ao longo dos meses estudado ($p = 0,72$). Dados expressos na tabela 2.

Tabela 2. Valores referentes à Escala *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) nos meses estudados, descritos em mediana (IQ 25-75)

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
SARA	19,5 (9,5 – 21,7)	19,5 (9,0 – 22,7)	19,0 (9,7 – 22,0)	18,5 (9,7 – 22,0)	0,72

Em relação a fazer fisioterapia supervisionada ($n = 14$), ou fazer fisioterapia não supervisionada ($n = 10$), não foi observada diferença estatisticamente significativa ao longo das avaliações da escala SARA (Tabela 3).

Tabela 3. Valores referentes à Escala *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) entre os grupos que realizaram fisioterapia supervisionada e não supervisionada, descritos em mediana (IQ 25-75)

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
Fisioterapia supervisionada ($n = 14$)	21 (16 -22)	20 (15 -23)	19 (15 -23)	19 (14 -22)	0,64
Fisioterapia não supervisionada ($n = 10$)	18 (7,5 – 21,5)	18 (7,5 –22,5)	18 (7,5 – 22)	18 (7,5 – 21,5)	0,59
P	0,14	0,24	0,21	0,22	

O fato de ter ($n = 13$), ou não, histórico de pneumonia ($n = 11$) não influenciou nos valores da escala SARA, $p > 0,05$ (Gráfico 1).

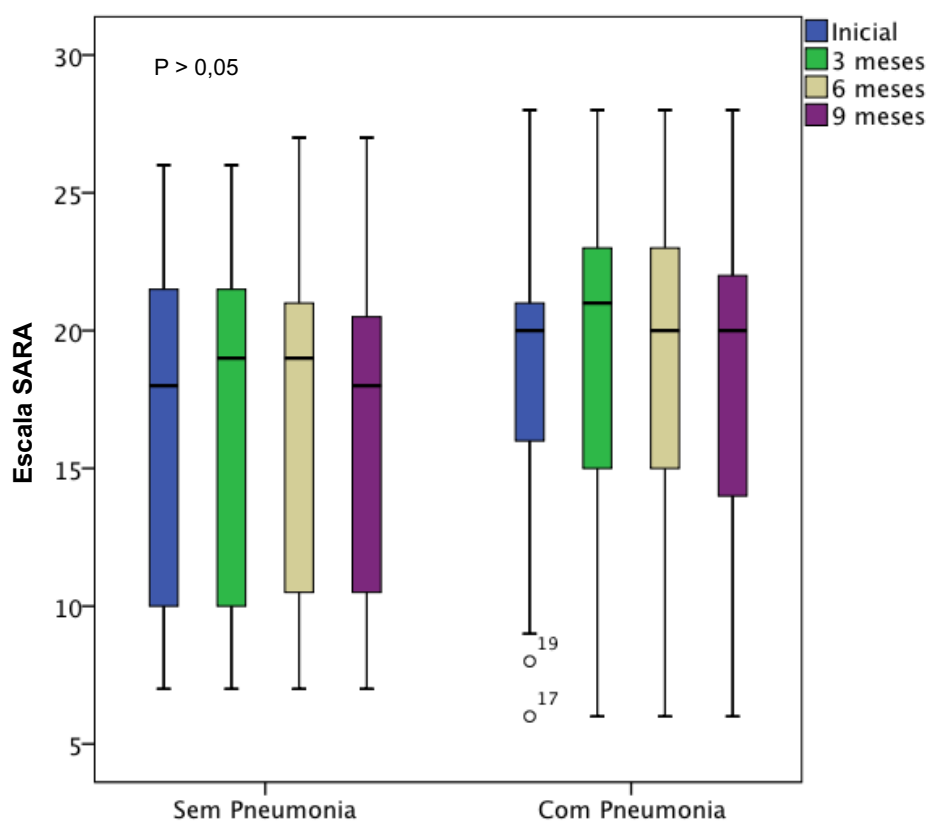
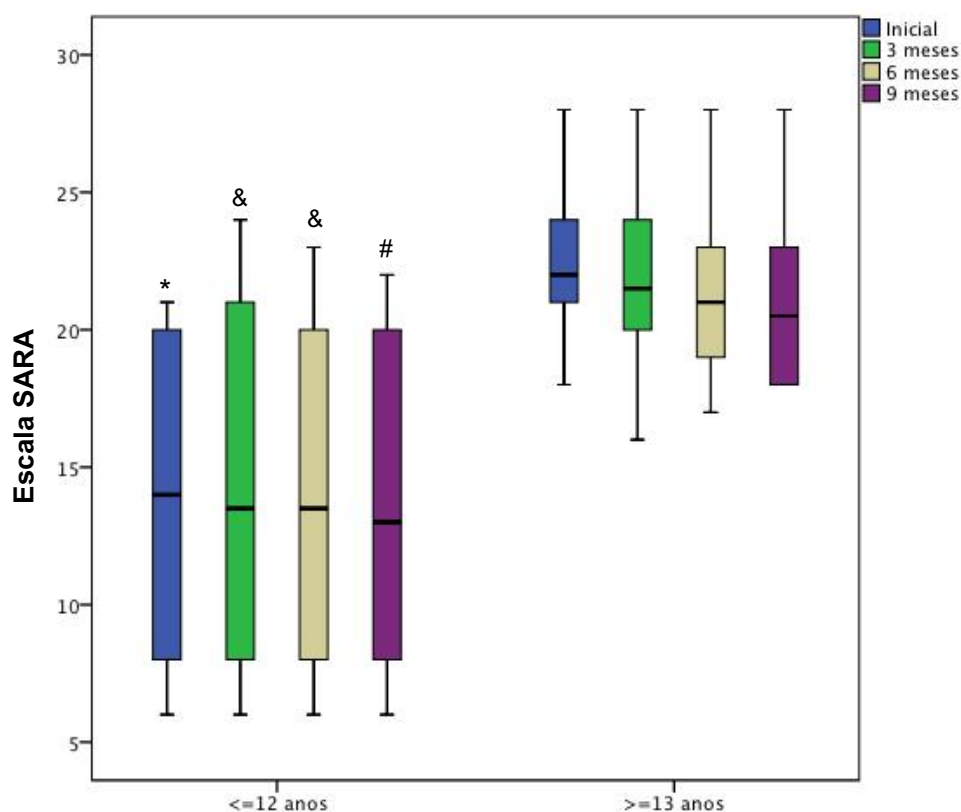


Gráfico 1. Box plot dos valores referentes à Escala *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) comparando os indivíduos que tiveram ($n = 13$) e aqueles que não tiveram pneumonia ($n = 11$).

Ao estratificar pela idade, o grupo de crianças (n=14) apresentou menores valores na escala SARA comparado aos adultos (n = 10), como pode ser observado no gráfico 2.



* P < 0,001 vs mesma fase no grupo ≥ 13 anos

& P = 0,003 vs mesma fase no grupo ≥ 13 anos

P = 0,002 vs mesma fase no grupo ≥ 13 anos

Gráfico 2. Box plot dos valores referentes à Escala Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) comparando os grupos de crianças (n = 14) e adolescentes/adultos (n = 10).

6.2 Força de preensão palmar

A força de preensão palmar não sofreu alteração ao longo do tempo (p = 0,79, Tabela 4). Ao estratificar os grupos entre aqueles que realizaram fisioterapia supervisionada (n = 14) e aqueles que faziam fisioterapia não supervisionada (n = 10), a medida de preensão palmar não diferiu, p = 0,72 (Gráfico 3). Tampouco os pacientes que tiveram (n = 13) e não tiveram pneumonia (n = 11) apresentaram diferenças nessa variável (p = 0,80, gráfico 4).

Tabela 4. Valores de força de preensão palmar nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
Preensão palmar, Kg	12,1 $\pm$ 5,5	12,3 $\pm$ 6,2	12,4 $\pm$ 6,1	12,1 $\pm$ 5,7	0,79

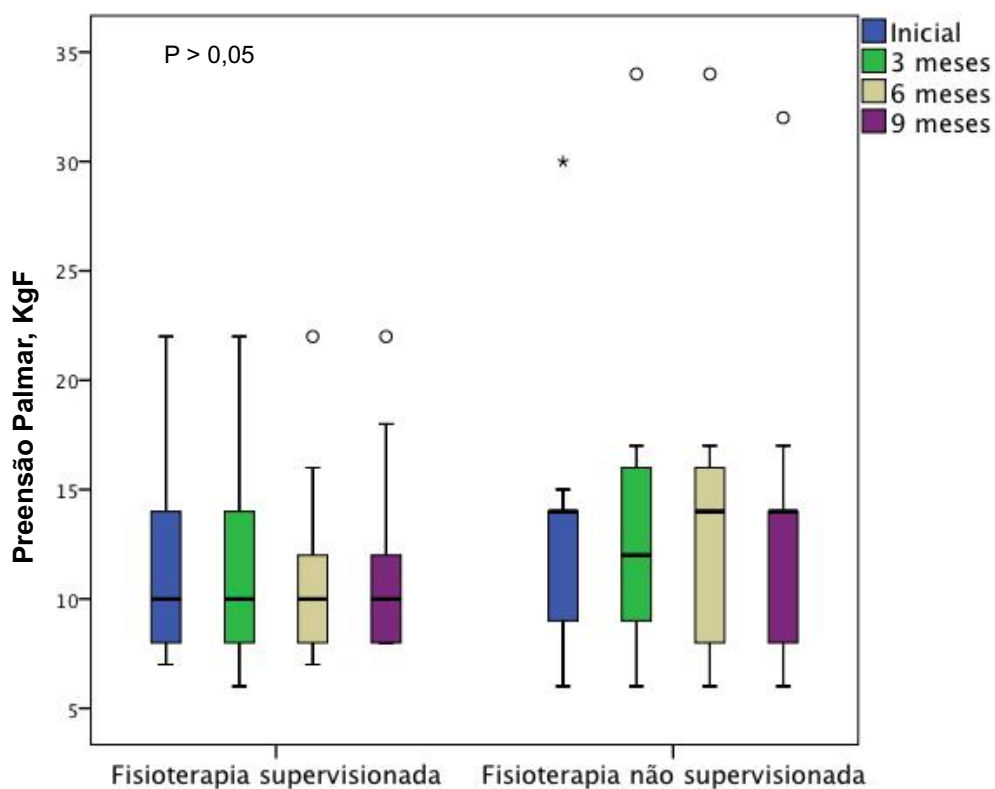


Gráfico 3. Box plot dos valores da medida de preensão palmar comparando quem realizou fisioterapia supervisionada (n = 14) e fisioterapia não supervisionada (n = 10).

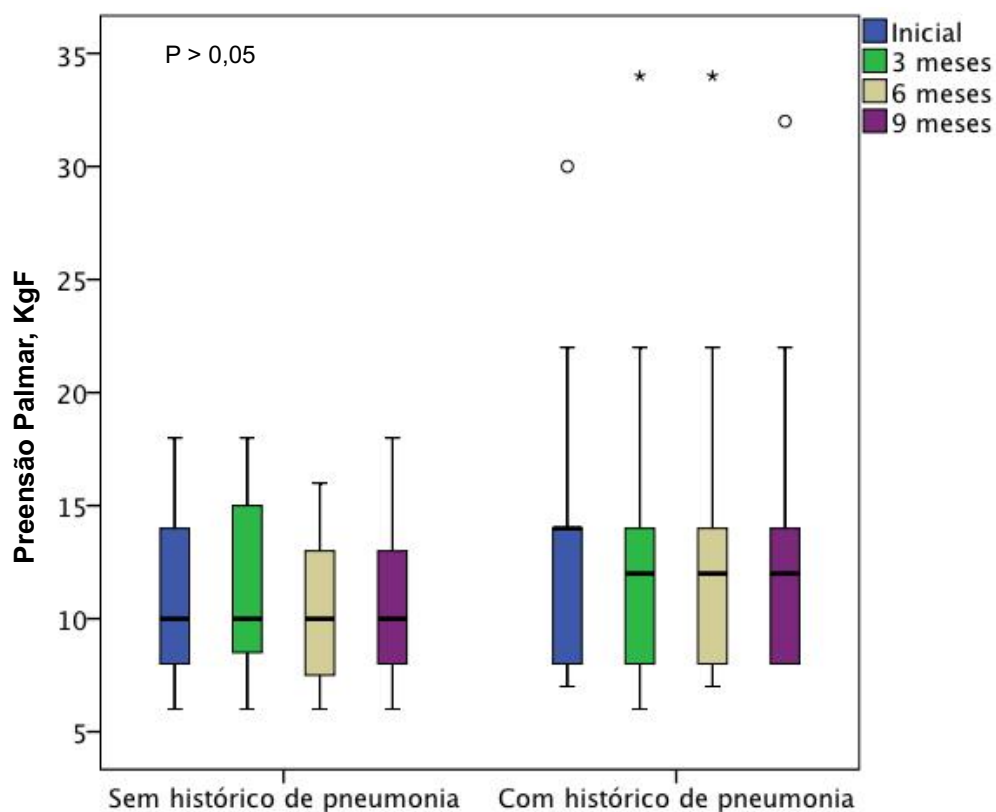


Gráfico 4. Box plot dos valores da medida de preensão palmar entre os indivíduos que tiveram ($n = 13$) e aqueles que não tiveram pneumonia ($n = 11$).

Como esperado, as crianças (≤ 12 anos) tiveram força de preensão palmar menor que os adolescentes/adultos (≥ 13 anos), com diferenças estatisticamente significante, $p < 0,05$, gráfico 5.

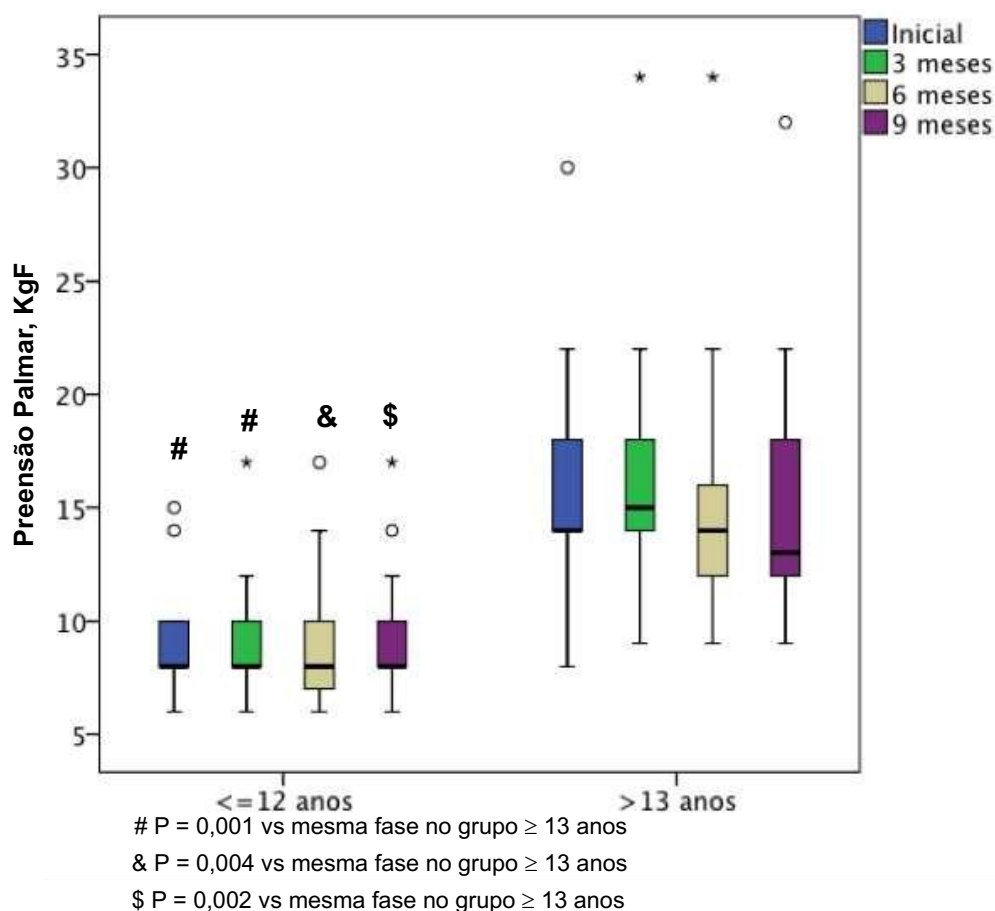


Gráfico 5. Box plot dos valores da medida de preensão palmar comparando os grupos de crianças (n = 14) e adolescente/adulto (n=10).

6.3 Força muscular respiratória

Em relação ao grupo total, ao longo do tempo, houve aumento estatisticamente significativo na PiMáx ($p = 0,03$), com diferença estatisticamente significativa entre as medidas inicial, três e nove meses. Dados descritos na tabela 5.

Tabela 5. Valores referentes a pressão inspiratória máxima (PiMáx) nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
PI _{max} , cmH ₂ O	69,1 $\pm$ 26,6	74,1 $\pm$ 25,3	76,4 $\pm$ 27,2	83,1 $\pm$ 26,0*	0,03

Notas: * $P < 0,05$ vs inicial e 3 meses.

Entretanto, não foi constatada influência na PiMáx entre aqueles que fizeram fisioterapia supervisionada ou não supervisionada ($p > 0,05$, gráfico 6). O mesmo ocorreu em relação grupo que teve, ou não, pneumonia ($p > 0,05$, tabela 6).

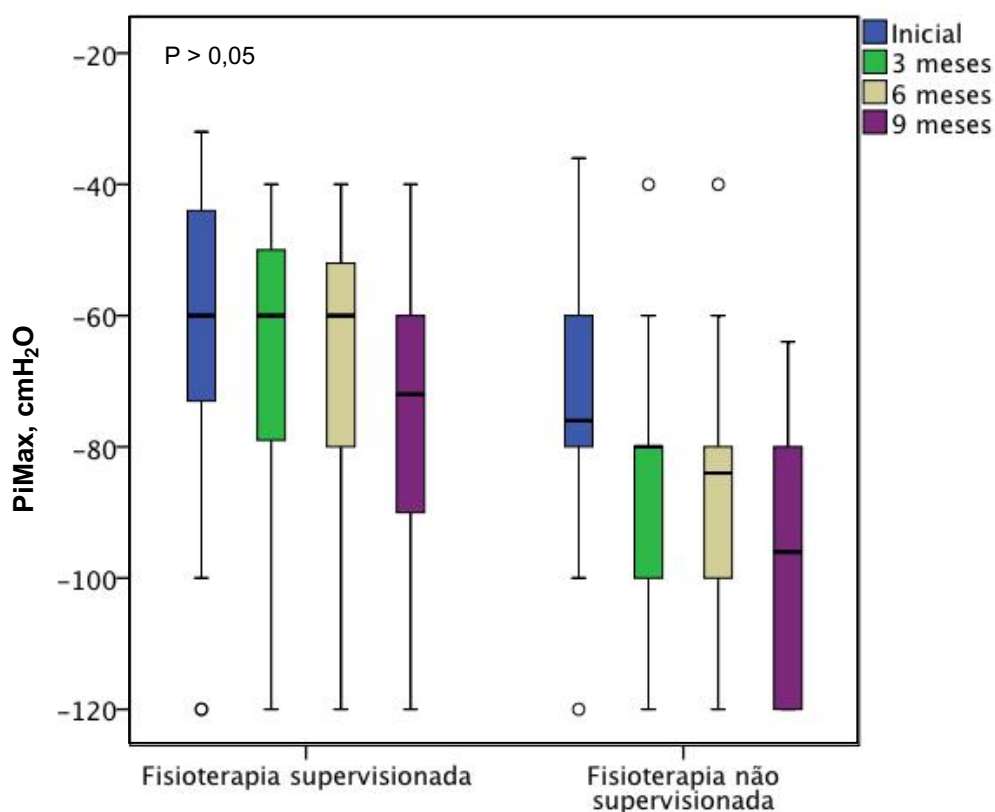


Gráfico 6. Box plot dos valores da medida de pressão inspiratória máxima (PiMáx) entre quem realizou fisioterapia supervisionada ($n = 14$) e fisioterapia não supervisionada ($n = 10$).

Tabela 6. Comparação dos valores da pressão inspiratória máxima (PiMáx) entre os grupos com e sem pneumonia, nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
Com pneumonia ($n=13$)	70,3 $\pm$ 31,0	74,1 $\pm$ 25,3	73,5 $\pm$ 30,6	82,1 $\pm$ 28,1	0,04
Sem pneumonia ($n=11$)	67,8 $\pm$ 21,8	78,5 $\pm$ 22,9	79,8 $\pm$ 23,6	84,3 $\pm$ 24,6	0,23
P	0,82	0,44	0,58	0,84	

Na tabela 7 estão descritos os dados da PiMáx estratificada pelos grupos de acordo com a idade (crianças vs adolescentes/adultos). A idade não influenciou os valores da PiMáx, $p < 0,05$ embora tenha havido aumento ao longo dos meses no grupo adolescentes/adultos ($p = 0,04$) Tabela 7.

Tabela 7. Comparação dos valores da pressão inspiratória máxima (PiMáx) os grupos de crianças (n = 14) e adolescente/adulto (n=10), nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
Crianças, $\leq$ 12 anos	66,4 $\pm$ 27,8	66,0 $\pm$ 22,1	69,7 $\pm$ 23,5	74,5 $\pm$ 24,7	0,23
Adolescentes/adultos, $\geq$ 13 anos	73,0 $\pm$ 25,8*	85,6 $\pm$ 26,2	85,8 $\pm$ 30,5	95,2 $\pm$ 23,9	0,04
P	0,56	0,06	0,15	0,054	

Nota: * p = 0,03 vs 9 meses.

A evolução da força dos músculos expiratórios (PeMáx) foi menor no momento inicial comparado aos seis meses, com diferença estatisticamente significativa, p = 0,04. Dados descritos na tabela 8.

Tabela 8. Valores referentes a pressão expiratória máxima (PeMáx) nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP.

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
Pemax, cmH₂O	50,5 $\pm$ 14,8*	56,4 $\pm$ 15,9	60,2 $\pm$ 14,8	58,9 $\pm$ 29,6	0,04

Nota: * P < 0,05 vs 6 meses.

Não foi observada influência entre o valor de PeMáx e a realização de fisioterapia supervisionada (p = 0,79), gráfico 7.

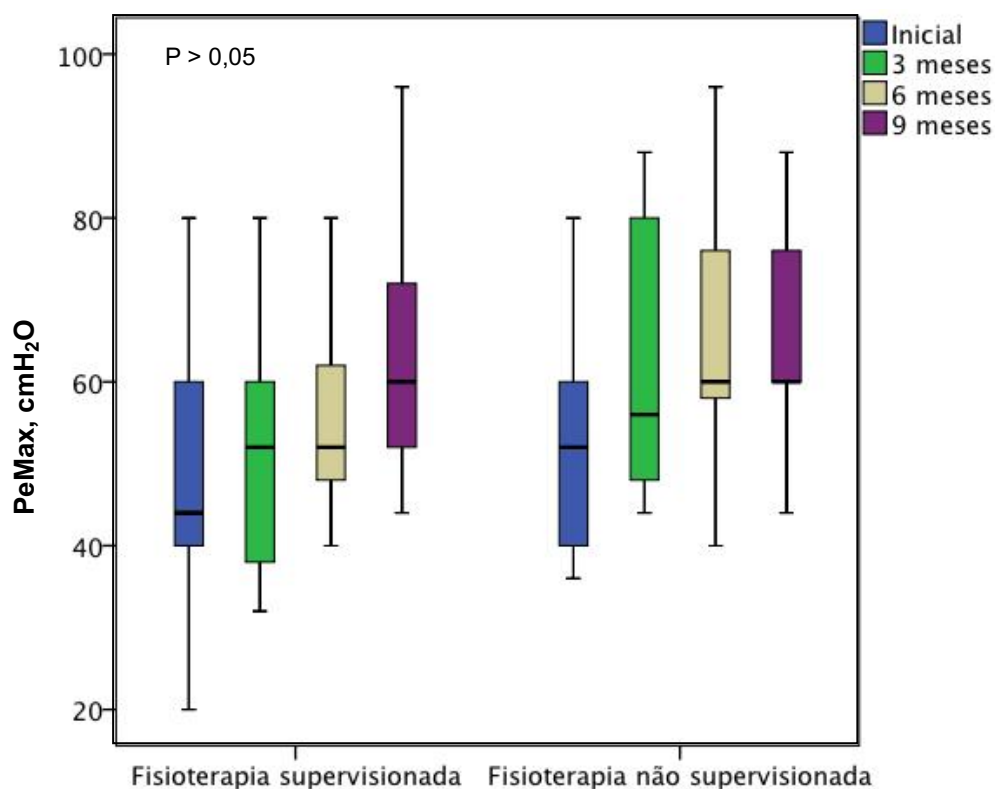


Gráfico 7. Box plot dos valores da medida de pressão expiratória máxima (PeMáx) entre quem realizou fisioterapia supervisionada (n = 14) e fisioterapia não supervisionada (n = 10).

Também não foi observada diferença estatisticamente significante ao comparar a PeMáx na presença, ou não, de pneumonia, $p = 0,37$ (Tabela 9). Na tabela 10 estão demonstrados os valores de PeMáx comparado de acordo com as idades, em crianças e adolescentes/adultos, não sendo observada diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p > 0,05$).

Tabela 9. Comparação dos valores da pressão expiratória máxima (PeMáx) entre os grupos com, e sem pneumonia, nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
Com pneumonia (n = 13)	49,8 $\pm$ 14,3	52,9 $\pm$ 14,1	59,5 $\pm$ 13,5	62,9 $\pm$ 13,7	0,18
Sem pneumonia (n = 11)	52, 2 $\pm$ 15,9	60,9 $\pm$ 17,3	61,0 $\pm$ 16,8	54,1 $\pm$ 31,8	0,21
P	0,82	0,21	0,80	0,48	

Tabela 10. Comparação entre as medidas de PeMáx e os grupos de crianças (n = 14) e adolescente/adulto (n=10), nos meses estudados, descritos em média $\pm$ DP

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	P
Crianças ≤ 12 anos	49,4 $\pm$ 15,6*	54,8 $\pm$ 18,2	61,5 $\pm$ 17,1	65,2 $\pm$ 17,2	0,03
Adolescentes/adultos ≥ 13 anos	52,0 $\pm$ 14,2	58,6 $\pm$ 12,5	58,4 $\pm$ 11,5	50,0 $\pm$ 40,8	0,98
P	0,68	0,58	0,61	0,22	

Nota: * P 0,04 vs 6 e 9 meses.

6.4 Função Pulmonar

Do total de voluntários, 10 (42%) não alcançaram os critérios de aceitabilidade na realização da espirometria, e 7 (29%) da oscilometria de impulso (Tabela 11). A tabela 12 refere-se aos resultados dos participantes que realizaram espirometria (n = 14, 58%) e a oscilometria (n = 17, 71%). Em relação a interpretação da espirometria foram observados pacientes com distúrbio restritivo, obstrutivo e misto. De maneira similar ocorreu na oscilometria. Esses dados, estão descritos na tabela 12.

Tabela 11. Valores da Espirometria e Oscilometria de Impulso

	Pré BD	Pós BD
CVF, L	1,1 $\pm$ 0,5 (52,4 $\pm$ 21,3)	1,3 $\pm$ 0,6 (55,6 $\pm$ 22,1)
VEF₁, L	1,0 $\pm$ 0,4 (53,2 $\pm$ 20,7)	1,0 $\pm$ 0,6 (52,8 $\pm$ 27,5)
VEF₁/CVF	88,4 $\pm$ 8,4 (67,7 $\pm$ 96,6)	92,8 $\pm$ 8,8 (78,6 $\pm$ 99,45)
FEF₂₅₋₇₅, L (%)	1,4 $\pm$ 0,7 (54,3 $\pm$ 22,7)	1,8 $\pm$ 0,5 (63,0 $\pm$ 56,9)
R5	5,5 (4,7 – 9,8)	5,7 (4,2 – 8,0)
R5, %	120 (86,6 – 150,5)	119 (69,9 – 132,8)
R20	4,5 (3,7 – 6,6)	4,0 (3,6 – 6,4)
R20%	100,3 (84,9 – 136,0)	89,3 (79,0 – 143,8)
X5	-1,7 (-2,5 - -0,6)	-1,9 (-2,7 - -1,0)
X5, %	79,3 (-180,8 – 109,5)	79,3 (-180,8 – 109,5)
Fres	21,9 (18,5 – 52,1)	19,3 (18,1 – 31,9)
AX	11,8 (8,4 – 29,5)	10,7 (5,4 – 21,6)
R5-R20	1,4 (0,9 – 3,1)	1,2 (1,0 – 1,9)

Nota: CVF – Capacidade Vital Forçada, VEF₁ – Volume Espiratório Máximo no Primeiro Segundo, VEF₁/CVF – Relação entre Volume Espiratório Máximo e a Capacidade Vital Forçada, FEF₂₅₋₇₅, L (%) – Fluxo Espiratório Forçado Médio de um segundo da manobra CFV, R5 – Resistência Total das Vias Áreas, R20 – Resistência Central das Vias Áreas, X5 – Reatância, Fres – Frequência de Ressonância, AX – Área de Reatância, R5-R20 – Diferença entre elas resulta na resistência periférica, % - Predito.

Tabela 12. Interpretação da função pulmonar de acordo com a espirometria e oscilometria

Espirometria (n =14)	
Normal	N= 01
Distúrbio ventilatório obstrutivo	N = 00
Sugestivo de distúrbio ventilatório misto	N = 06 (sendo 02 com resposta BD)
Normal	N=07
Oscilometria (n =17)	
Normal	N = 03
Obstrução distal	N = 04 (sendo 01 com resposta ao BD)
Obstrução distal e proximal	N=02 (sendo 01 com resposta ao BD)
Obstrução distal e possível restrição	N=01 (com resposta ao BD)
Sugestivo de restrição	N=07

Nota: BD – broncodilatador.

Após terem sido avaliados pacientes com A-T ao longo dos 12 meses constatou-se que não há piora da condição motora e da força de preensão manual ficou estável, houve aumento na força muscular respiratória (PiMáx e PeMáx).

Do total de pacientes incluídos, a maior parte é de outro estado. Os pacientes que estão na capital e alguns do interior passam no ambulatório mensalmente e são avaliados pela equipe multidisciplinar, além de receberem gamaglobulina. Os pacientes dos outros estados passam no ambulatório a cada três meses para serem avaliados pela mesma equipe.

O início dos sintomas foi com um ano e três meses em média, que é na mesma época que as crianças começam a deambular, sendo essa, a mesma faixa etária descrita nos estudos de Bezerra e Carvalho (2001), Rothblum-Oviatt et al. (2016), McKinnom (2004).

A ocorrência das telangiectasias foi em média com três anos e três meses, porém podem ocorrer mais tarde e até ausência dela, o que não se exclui o diagnóstico. Estudo de revisão feito por Rothblum-Oviatt et al. (2016), descrevem que as telangiectasias ocorrem entre cinco e oito anos. Em nosso estudo muitos pais relataram que quando levavam ao médico nos primeiros anos de vida da criança, as telangiectasias eram confundidas com conjuntivites ou alergias, o mesmo foi observado no estudo de revisão citado acima.

Em média o diagnóstico de A-T foi aos quatro anos e meio de idade, porém um caso o diagnóstico foi aos dezesseis anos. O diagnóstico tardio da A-T é feito por haver doenças que causam confusão nessa determinação, sendo a principal delas a paralisia cerebral, fato também descrito em outros estudos como Boder e Sedgwick (1958) e Rothblum-Oviatt et al. (2016). A principal causa para essa confusão se baseia nos sintomas serem mais estáveis nos primeiros anos de vida e posteriormente, terem com características similares.

As infecções pulmonares e de vias aéreas superiores, como sinusite e otites são sempre relevantes na A-T devido às alterações do sistema imunológico (Vilozni et al., 2010; McGrath-Morrow et al., 2014; Rothblum-Oviatt et al., 2016). Dos participantes estudados dois apresentaram pneumonia de repetição, quatro deles apresentaram pelo menos um episódio de pneumonia durante a vida, seis deles apresentaram dois ou mais episódios de outros tipos de infecções e doze nunca

tiveram pneumonia. Em relação às infecções de vias aéreas superiores, como sinusite, 42% são crônicas e otites pelo menos 50% deles têm. Em relação as infecções oportunistas, 79% deles apresentam.

No presente estudo 29% pacientes tiveram internações no último ano, e 62% dos pacientes durante a vida toda. As internações relatadas pelos participantes são devido a infecções respiratórias. Pacientes portadores de A-T possuem infecções pulmonares de repetições, sendo esta uma característica importante da doença, segundo Swift et al. (1993) e Bezerra e Carvalho (2001).

A consanguinidade do grupo foi de 50%, sendo distribuídos da seguinte maneira, cinco casos de pais primos de primeiro grau, dois casos de pais primos de segundo grau e um caso de pais primos de terceiro grau e quatro casos de avós paternos primos de primeiro grau. Esses dados são concordantes com a literatura (Bezerra, Carvalho, 2001).

Dentre as características gerais, o baixo peso encontrado em 37,5 % dos pacientes no serviço é uma característica da doença e está associada à baixa estatura, distrofia progressiva, alteração na massa muscular desses pacientes e relacionados ao uso da cadeira de rodas, mesmo que vimos em Pommerening et al. (2015).

Durante o estudo dois pacientes faziam uso de oxigênio e 8% tinham gastrostomia, número inferior quando comparado com outros países, como no estudo de McGrath-Morrow et al. (2014), com cem pacientes A-T, destes 14,6% tinham gastrostomia. O baixo índice encontrado nesse estudo pode estar associado ao nível socioeconômico da população estudada.

Dos pacientes cadeirantes, 42% utilizam a cadeira de rodas diariamente. Destes, 13% antes dos treze anos e 29% com idade igual ou maior que treze anos. Segundo estudo de Loekmanwidjaja (2019) realizado com 187 pacientes, o Brasil é o país em que os pacientes fazem o uso da cadeira de rodas tardiamente, por volta dos dez anos de idade, enquanto outros países em média de 9,3 anos e América Latina em média de 8,2 anos de idade.

Pacientes portadores de A-T fazem uso de gamaglobulina, antimicrobianos e corticosteroides, como citado na literatura Vans Os et al. (2017b) e Loekmanwidjaja (2019). Neste estudo, 71% dos pacientes fazem uso de gamaglobulina, enquanto

que 37% faz uso de antimicrobianos para profilaxia e tratamento e 17% fazem uso de corticosteroides.

Como é descrito na literatura Bezerra e Carvalho (2001), Rothblum-Oviatt et al. (2016), Vans Os et al. (2017b), pacientes com A-T tem pré-disposição para cânceres, principalmente linfoides. Durante este estudo um paciente de doze anos, sexo masculino apresentou aumento de linfonodos e outro do mesmo sexo, teve leucemia aos cinco anos.

Um dos tratamentos que esses pacientes fazem deste cedo é a fisioterapia, segundo um estudo feito por Vans Os et al. (2017a) o tratamento fisioterapêutico é importante para manter ou melhorar a força muscular, contraturas, deformidades e condições gerais destes pacientes. Estudo realizado por Bezerra e Carvalho (2001) cita que um programa rigoroso de exercícios deve ser incentivado aos pacientes, com o objetivo de melhora da função pulmonar, prevenção de contraturas e de escoliose.

A média de sessões nesse estudo foi de duas sessões por semana, quatorze deles faz fisioterapia em centros próximos a suas casas, média de tempo por sessão vinte minutos e em centros não especializados em A-T, dez não tem condições de pagar pelo tratamento, portanto fazem quando conseguem ou fazem com orientação do nosso serviço, ou seja, fisioterapia não supervisionada.

A escala SARA avalia a gravidade da ataxia de forma fácil e prática, segundo estudo brasileiro de Braga-Neto et al. (2010), que validou e traduziu a escala. Neste estudo, apesar dos achados não terem diferenças significativas nos meses de coleta em relação à escala SARA, nota se que apesar da progressão da doença, os resultados se mantiveram, ou seja, em relação as alterações motoras não houve piora neste período. Porém como já sabemos, também foram encontrados neste estudo um grau de comprometido atáxico bem acentuado, já que a média do score da SARA foi de dezessete nos meses estudados. Dos vinte e quatro participantes, um participante teve o score de sete que foi o resultado mais baixo, sendo este do sexo masculino e com idade de cinco anos. O score mais alto foi de vinte e oito, paciente do sexo masculino com vinte e seis anos de idade. Cabe ressaltar que a escala foi validada para pacientes acima de 18 anos, estudo de Broccoletti et al

(2010) encontrou a média da escala SARA de vinte e um pontos, com faixa etária semelhante.

De maneira descritiva, dois tiveram melhora nos resultados da Escala SARA, aumento do *score* em dois pontos, estes dois participantes são do sexo masculino, fazem uso de gamaglobulina, com idades de dezoito anos e vinte e nove anos, eutróficos, e fazem fisioterapia de cinco a seis vezes por semana, enquanto que a média para o grupo de número de sessões de fisioterapia foi de duas semanais.

O fator de ter, ou não, histórico de pneumonia não interferiu nos valores de SARA. Porém, como esperado, os participantes com idade inferior a doze anos obtiveram resultados melhores que os acima de treze anos.

A perda da massa muscular tem sido pouco discutida nos pacientes com A-T. Na força de preensão palmar, a média dos meses estudados foi de 12 kg, não houve diferença nos resultados ao longo do tempo. Quando correlacionados com os pacientes que fizeram a fisioterapia supervisionada por um profissional e a fisioterapia não supervisionada também não houve diferença nos valores. Tampouco diferença nos valores da preensão palmar dos pacientes que tiveram episódios de pneumonia e daqueles que não tiveram episódios de pneumonias. Porém quando comparada a força de preensão palmar entre as idades, houve diferença significativa. Em estudo alemão de que também verificou a força de preensão palmar, realizado com 26 pacientes A-T e 26 controles, os resultados foram significativamente diminuídos na coorte A-T (AT $10,65 \pm 7,33$ kg, controles $26,8 \pm 19,35$ kg; $p < 0,001$) Pommerening et al. (2015).

A PiMáx no início do estudo obtivemos o valor de 69,1 cmH₂O e após nove meses o este passou para 83,1 cmH₂O, houve um aumento do valor da inspiração máxima, significativa. Entretanto, não houve influência da PiMáx e pacientes que tiveram episódios de pneumonia. Quando comparada a PiMáx com as idades dos pacientes, ≤ 12 , que obtiveram os resultados de 66,4 cmH₂O no início do estudo e após nove meses 74,5 cmH₂O e pacientes com idades ≥ 13 anos, os resultados foram no início 73,0 cmH₂O e 95,2 cmH₂O ao final, não houve diferença estatística e valor de $p < 0,05$. No estudo realizado por Felix et al. (2014), com 11 pacientes A-T e 09 controle em um treino de força muscular inspiratória houve um aumento significativo, além da melhora da função pulmonar em pacientes com A-T.

Os valores da PeMáx em média, no início do estudo foi de 50,5 cmH₂O e após nove meses PeMáx 58, 9 cmH₂O, houve diferença significativa no período estudado ($p < 0,04$). Não foi observada influência entre o valor de PeMáx e a realização de fisioterapia supervisionada.

Quando comparados os valores da PeMáx e episódios de pneumonias os resultados também se mantiveram sem diferença, porém esperasse que um valor menor PeMáx, um aumento da pneumonia, devido a menor eficácia da tosse. Quando comparados a PeMáx e idade pacientes, ≤ 12 anos, obtivemos os seguintes resultados PeMáx 49,4 cmH₂O no início do estudo e após nove meses 65,2 cmH₂O e pacientes com idades ≥ 13 anos, os resultados foram PeMáx 52,0 cmH₂O ao início e 50,0 cmH₂O ao final, não houve diferença estatística. Em um estudo brasileiro, Félix et al. (2014), demonstrou que a pressão expiratória máxima nos pacientes A-T teve melhora significativa após treinamento muscular (29 ± 7 cmH₂O vs. 40 ± 8 cmH₂O).

A espirometria é utilizada em estudos de doenças neurodegenerativas, porém a oscilometria (IOS) como ferramenta de identificar problemas respiratórios não é abordada, na literatura não há estudos de IOS na população de A-T.

A espirometria foi realizada em 58% participantes, os outros 42% não obtiveram resultado satisfatório ou não conseguiram realizar o exame. A maior parte dos pacientes tiveram resultados sugestivos de restrição. Segundo Pereira (2002) e McGrath-Morrow et al. (2014) este resultado pode ser devido a incapacidade de expirar completamente o volume residual desses pacientes. Este mesmo resultado foi encontrado em um estudo americano com cem pacientes A-T (McGrath-Morrow et al., 2014). Em outro estudo de Neeleman et al. (2010) também obteve mais resultados sugestivos de distúrbio restritivo, que obstrutivos.

Na oscilometria 71% dos participantes realizaram o exame, e os demais não conseguiram um resultado satisfatório. A maior parte dos pacientes com resultado sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo; devido à alteração na reatância (X5) frequência de ressonância (Fres); quatro pacientes sugestivos de distúrbio ventilatório obstrutivo distal, devido o aumento igual ou maior que 200% do R5 e R20 normal; dois pacientes com resultado sugestivo de distúrbio ventilatório obstrutivo distal e proximal, devido ao aumento de R5 e R20; por fim, um paciente

com resultado sugestivo de distúrbio ventilatório obstrutivo distal e restritivo, devido ao aumento significativo em R5 enquanto R20 se manteve normal e alteração no X5 e no Fres.

Um participante, do sexo feminino, com idade de 11 anos que faz uso de gamaglobulina teve o resultado normal tanto da espirometria, quanto da oscilometria. Estudo de McGrath-Morrow et al. (2014) relata que meninas com idade de 11 anos ou mais tiveram menor função pulmonar, menor CVF%, entretanto, melhor quando associado ao uso de gamaglobulina.

Algumas limitações devem ser elucidadas. O endereço de moradia dos participantes, sendo que a maior parte deles reside em outro estado, o que limitou a avaliação em quatro momentos. Alguns participantes tiveram dificuldades em realizar a espirometria, muitas vezes não sendo colaborativos devido ao cansaço ou por não atingir os resultados esperados, entretanto, a maioria conseguiu realizar a oscilometria. Por fim, o uso da mesma escala de avaliação motora para toda população estudada, de crianças a adultos, entretanto, foi a maneira encontrada para comparar a amostra com um mesmo instrumento.

Com base nos resultados desse estudo constatamos a necessidade de uma avaliação criteriosa e ampla dos pacientes com A-T para auxiliar os profissionais na intervenção necessária com objetivo de melhorar a condição da doença.

Apesar da A-T ser uma doença neurodegenerativa, observou-se que durante um ano, não houve piora no grau de ataxia, mensurado por meio da escala SARA, tampouco piora das forças de preensão palmar, nesta população estudada.

Sobre a força respiratória muscular PiMáx e PeMáx houve melhora significativa ao longo do período, sugerindo a importância dos exercícios respiratórios e acompanhamento no ambulatório.

Há alteração na função pulmonar dos pacientes estudados, sendo o distúrbio restritivo o mais frequente.

Benussi A, Koch G, Cotelli M, Padovani A, Borroni B. Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia: A double-blind, randomized, sham-controlled study. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1701-5. doi: 10.1002/mds.26356.

Berkun Y, Vilozni D, Levi Y, Borik S, Waldman D, Somech R, et al. Reversible airway obstruction in children with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar;45(3):230-5. doi: 10.1002/ppul.21095.

Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1304-45. doi: 10.1164/rccm.200605-642ST.

Bezerra MC, Carvalho BT. [Ataxia-Telangiectasia: a review]. *Rev Bras Alerg Imunopatol [Internet]*. 2001 [cited 2019 Aug 1];23(3):98-105. Portuguese. Available from: <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol243/ataxia.htm>

Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia: a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics*. 1958 Apr;21(4):526-54.

Bohannon Rw, Schaubert KI. Test-retest reliability of grip-strength measures obtained over a 12-week interval from community-dwelling elders. *J Hand Ther*. 2005;18:426-8

Braga-Neto P, Godeiro-Junior C, Dutra LA, Pedroso JL, Barsottini OG. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Apr;68(2):228-30.

Broccoletti T, Del Giudice E, Cirillo E, Vigliano I, Giardino G, Ginocchio VM, Bruscoli S, Riccardi C, Pignata C. Efficacy of very low-dose bethametasone on neurological symptoms in ataxia telangiectasia. *Eur J Neurol*. 2011 Apr;18(4):564-70. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03203.x. Epub 2010 Sep 14.

Carrier Genetic Test. O que é uma mutação genética? [Internet]. São Paulo: Igenomix; c2019 [cited 2019 Aug 1]. [about 1 screen]. Available from: <https://cgt.igenomix.com.br/que-e-uma-mutacao-genetica>

Chessa L, Leuzzi V, Plebani A, Soresina A, Micheli R, D'Agnano D, et al. Intra-erythrocyte infusion of dexamethasone reduces neurological symptoms in ataxia telangiectasia patients: results of a phase 2 trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jan 9;9:5. doi: 10.1186/1750-1172-9-5.

Costa D, Goncalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MI. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. *J Bras Pneumol*. 2010 May-Jun;36(3):306-12. doi: 10.1590/s1806-37132010000300007.

Costa D, Jamami M. [The fundamental basis of the spirometry]. *Rev Bras Fisioter*. 2001 Jul-Dec;5(2):95-102. Portuguese.

- de Assumpção MS, Gonçalves RM, Ferreira LG, Schivinski CI. [Impulse oscillometry system in pediatrics: review]. *Medicina*. 2014;47(2):131-42. Portuguese. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v47i2p131-142.
- de Assumpção MS, Ribeiro JD, Wamosy RM, Parazzi PL, Schivinski CI. Impulse oscillometry and spirometry in schoolers submitted to the six-minute walk test. *Rev Paul Pediatr*. 2018 Oct-Dec;36(4):474-81. English, Portuguese. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;4;00007.
- Delnooz CC, van de Warrenburg BP. Current and future medical treatment in primary dystonia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 Jul;5(4):221-40. doi: 10.1177/1756285612447261.
- Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. Testes de função pulmonar: do laboratório à aplicação clínica com 100 exercícios para diagnóstico. São Paulo: Atheneu; 2001. 211 p.
- Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956 May;8(6):587-94. doi: 10.1152/jappl.1956.8.6.587.
- Félix E, Gimenes AC, Costa-Carvalho BT. Effects of inspiratory muscle training on lung volumes, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Mar;49(3):238-44. doi: 10.1002/ppul.22828.
- Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força muscular. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Fonteyn EM, Keus SH, Verstappen CC, Schols L, de Groot IJ, van de Warrenburg BP. The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *J Neurol*. 2014 Feb;261(2):251-8. doi: 10.1007/s00415-013-6910-6.
- Fregonezi G, Resqueti VR, Cury JL, Paulin E, Brunetto AF. Diurnal variations in the parameters of pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2012 Mar-Apr;38(2):257-63. doi: 10.1590/s1806-37132012000200016.
- Goswami R, Guleria R, Gupta AK, Gupta N, Marwaha RK, Pande JN, et al. Prevalence of diaphragmatic muscle weakness and dyspnoea in Graves' disease and their reversibility with carbimazole therapy. *Eur J Endocrinol*. 2002 Sep;147(3):299-303.
- Jackson TJ, Chow G, Suri M, Byrd P, Taylor MR, Whitehouse WP. Longitudinal analysis of the neurological features of ataxia-telangiectasia. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Jul;58(7):690-7. doi: 10.1111/dmcn.13052.
- Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boule M, Chemouny C, Forin V, et al. Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2014 May;49(5):473-81. doi: 10.1002/ppul.22847.
- Kieslich M, Hoche F, Reichenbach J, Weidauer S, Porto L, Vlaho S, et al. Extracerebellar MRI-lesions in ataxia telangiectasia go along with deficiency of the

GH/IGF-1 axis, markedly reduced body weight, high ataxia scores and advanced age. *Cerebellum*. 2010 Jun;9(2):190-7. doi: 10.1007/s12311-009-0138-0.

Knuttgen HG, Kraemer WJ. Terminology and measurement in exercise performance. *J Appl Sport Sci Res* [Internet]. 1987 [cited 2019 Aug 4];1(1):1-10. Available from: https://journals.lww.com/nsca-jscr/Fulltext/1987/02000/Terminology_and_Measurement_in_Exercise.1.aspx

Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Kuttly VR, Lanos F, Hui C, et al. Reference ranges of handgrip strength from 125,462 healthy adults in 21 countries: a prospective urban rural epidemiologic (PURE) study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Dec;7(5):535-46. doi: 10.1002/jcsm.12112.

Liow NY, Gimeno H, Lumsden DE, Marianczak J, Kaminska M, Tomlin S, et al. Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Jan;20(1):100-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.09.007.

Loekmanwidjaja J. Ataxia-Telangiectasia no Brasil: quadro clínico e laboratorial em um estudo multicêntrico [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2019.

Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clin Rehabil*. 2011 Mar;25(3):195-216. doi: 10.1177/0269215510382495.

McGrath-Morrow S, Lefton-Greif M, Rosquist K, Crawford T, Kelly A, Zeitlin P, et al. Pulmonary function in adolescents with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Jan;43(1):59-66. doi: 10.1002/ppul.20738.

McGrath-Morrow SA, Lederman HM, Aherrera AD, Lefton-Greif MA, Crawford TO, Ryan T, et al. Pulmonary function in children and young adults with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Jan;49(1):84-90. doi: 10.1002/ppul.22760.

McKinnon PJ. ATM and ataxia telangiectasia. *EMBO Rep*. 2004 Aug;5(8):772-6. doi: 10.1038/sj.embor.7400210.

Menotta M, Biagiotti S, Bartolini G, Marzia B, Orazi S, Germani A, et al. Nano-Mechanical Characterization of Ataxia Telangiectasia Cells Treated with Dexamethasone. *Cell Biochem Biophys*. 2017a Mar;75(1):95-102. doi: 10.1007/s12013-016-0775-0.

Menotta M, Biagiotti S, Spapperi C, Orazi S, Rossi L, Chessa L, et al. ATM splicing variants as biomarkers for low dose dexamethasone treatment of A-T. *Orphanet J Rare Dis*. 2017b Jul 5;12(1):126. doi: 10.1186/s13023-017-0669-2.

Moxham J. Tests of respiratory muscle strength. In: Post T, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; c2019 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tests-of-respiratory-muscle-strength>

Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Jun;32(6):719-27. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600007.

- Neeleman C, Verhagen M, van Deuren M, Willemsen M, van der Hoeven H, Yntema JB, et al. Pulmonary function tests in patients with ataxia-telangiectasia: obstructive or restrictive lung dysfunction? *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct;45(10):1043-4; author reply 5. doi: 10.1002/ppul.21276.
- Nissenkorn A, Borgohain R, Micheli R, Leuzzi V, Hegde AU, Mridula KR, et al. Development of global rating instruments for pediatric patients with ataxia telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Jan;20(1):140-6. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.09.002.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S182-94. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.053.
- Orozco Mosqueda M del C, Farías-Rodríguez R, Loeza Lara PD, Santoyo Pizano G. [Cancer: The importance of repairing DNA double strand breaks and perspectives from the pharmacogenomics]. *Rev Mex Cienc Farm [Internet]*. 2010 Apr-Jun [cited 2019 Aug 1];41(2):7-14. Spanish. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57914151002>
- Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol [Internet]*. 2002 Oct [cited 2019 Aug 1];28(Suppl 3):S1-82. Available from: http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_139_45_11%20Espirometria.pdf
- Pessoa IM, Houri Neto M, Montemezzo D, Silva LA, Andrade AD, Parreira VF. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther*. 2014 Sep-Oct;18(5):410-8.
- Pommerening H, van Dullemen S, Kieslich M, Schubert R, Zielen S, Voss S. Body composition, muscle strength and hormonal status in patients with ataxia telangiectasia: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Dec 9;10:155. doi: 10.1186/s13023-015-0373-z.
- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 25;11(1):159. doi: 10.1186/s13023-016-0543-7.
- Roxo Junior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *J Bras Pneumol*. 2009 Oct;35(10):1008-17. doi: 10.1590/s1806-37132009001000010.
- Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1717-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92.
- Shiloh Y, Lederman HM. Ataxia-telangiectasia (A-T): An emerging dimension of premature ageing. *Ageing Res Rev*. 2017 Jan;33:76-88. doi: 10.1016/j.arr.2016.05.002.
- Swift M, Heim RA, Lench NJ. Genetic aspects of ataxia telangiectasia. *Adv Neurol*. 1993;61:115-25.

Syllaba L, Henner K. Contribution a l'indépendance de l'athetose double idiopathique et congenitale: atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du reseau vasculaire conjonctival, integrite psychique. *Rev Neurol (Paris)*. 1926;1:541–62. French. (citado em Uhrhammer et al., 1998).

Uhrhammer N, Bay JO, Bignon YJ. Seventh International Workshop on Ataxia-Telangiectasia. *Cancer Res*. 1998 Aug 1;58(15):3480-5.

van Os NJ, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus P, van Deuren M, de Groot IJ, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2017a Jul;59(7):680-9. doi: 10.1111/dmcn.13424.

van Os NJ, Hensiek A, van Gaalen J, Taylor AM, van Deuren M, Weemaes CM, et al. Trajectories of motor abnormalities in milder phenotypes of ataxia telangiectasia. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):e19-e29. doi: 10.1212/wnl.00000000000006700.

van Os NJ, Jansen AF, van Deuren M, Haraldsson A, van Driel NT, Etzioni A, et al. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. *Clin Immunol*. 2017b May;178:45-55. doi: 10.1016/j.clim.2017.01.009.

Vilozni D, Berkun Y, Levi Y, Weiss B, Jacobson JM, Efrati O. The feasibility and validity of forced spirometry in ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct;45(10):1030-6. doi: 10.1002/ppul.21291.

Vilozni D, Lavie M, Sarouk I, Bar-Aluma BE, Dagan A, Ashkenazi M, et al. FVC deterioration, airway obstruction determination, and life span in Ataxia telangiectasia. *Respir Med*. 2015 Jul;109(7):890-6. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.013.

Weyer A, Abele M, Schmitz-Hubsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, et al. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord*. 2007 Aug 15;22(11):1633-7. doi: 10.1002/mds.21544.

ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ataxia Telangiectasia: Evolução da Escala SARA (Scale for the Assessment of Rating Ataxia) com força de preensão palmar e força muscular inspiratória

Pesquisador: KARINA KAKIUCHI TRAJANO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70339617.8.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.220.016

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 0703/2017 (parecer final)

As alterações do sistema neurológico e respiratória mais afetadas na A-T são postura, ortostatismo, marcha, coordenação, tônus muscular, fraqueza muscular, movimentos involuntários e infecções pulmonares. Até o momento tem poucos estudos que avaliam força muscular e força muscular respiratória de pacientes com diagnóstico de A-T. No Brasil há um estudo sobre força muscular inspiratória em A-T (Félix, 2013). A atuação fisioterapêutica pode trazer benefícios tanto na parte motora, quanto respiratória do A-T. A fisioterapia neurológica pode atuar através de ações terapêuticas para prevenir, manter ou recuperar a coordenação motora e a força muscular.

A fisioterapia respiratória pode prevenir, minimizar ou reverter patologias das vias aéreas superiores, através de técnicas compostas por manobras, exercícios e aparelhos específicos. Dessa forma a fisioterapia pode promover melhor funcionalidade do sistema respiratório e melhor funcionalidade do sistema respiratório e melhor qualidade de

vida para estes pacientes. Neste estudo pretende-se avaliar 15 pacientes com diagnóstico de Ataxia Telangiectasia, através da Escala de Ataxia SARA, Função Pulmonar com manovacuômetro e

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.220.016

Força de Preensão Palmar com dinamômetro. O estudo consiste em uma avaliação inicial e mais três avaliações, para comparação dos resultados.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: Por ser uma doença progressiva, através dos resultados, verificar qual o melhor método de tratamento fisioterapêutico.

-Objetivo Primário: Objetivo deste trabalho é comparar a evolução da escala SARA, da força de preensão palmar e da força muscular inspiratória em pacientes acometidos pela ataxia telangiectasia, com idades entre de 06 a 28 anos.

- Objetivo Secundário: Correlacionar a escala SARA com a força de preensão palmar e a do músculo respiratório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

- Riscos: Os procedimentos serão todos não-invasivos, portanto não haverá riscos.

- Benefícios: Como se trata de uma doença rara, o presente estudo se beneficiará para mais dados da enfermidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de mestrado de KARINA KAKIUCHI TRAJANO. Orientação de Profa. Beatriz Tavares Costa Carvalho. Projeto vinculado ao Departamento de Pediatria, EPM, UNIFESP.

TIPO DE ESTUDO:

Esse estudo será do tipo longitudinal, realizado no período total de nove meses para coleta de dados. Estudo de intervenção para avaliação da escala sara, função pulmonar e preensão força de palmar.

LOCAL: ambulatório da Disciplina Alergia,Imunologia e Reumatologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

PARTICIPANTES: Critério de Inclusão: Serão avaliados 15 pacientes, com idades entre, 6 a 28 anos, com diagnóstico de Ataxia Telangiectasia que fazem acompanhamento no referido ambulatório.

PROCEDIMENTOS: Inicialmente o paciente será avaliado através de uma escala para

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

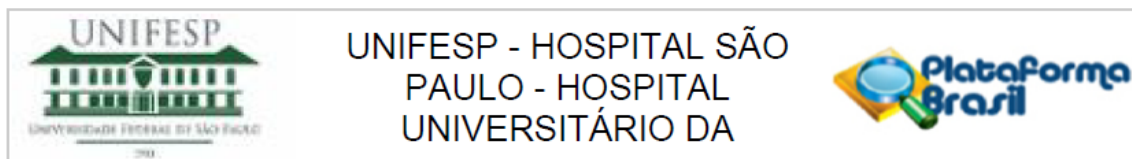
UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.220.016

ataxia, a Escala SARA, avaliação de força muscular de preensão palmar e força respiratória, uma segunda avaliação será feita após três meses, a terceira após seis meses e a última após nove meses. -Avaliação da Escala SARA: Será aplicada nos pacientes por um fisioterapeuta treinado e com experiência no tratamento de crianças com A-T. - Avaliação da Força Muscular de Preensão Palmar: Será pesquisada a força de preensão palmar de cada paciente, o dinamômetro hidráulico de Mão, analógico Jamar® (Lafayette Instrument, EUA) que é largamente utilizado, e considerado um equipamento padrão ouro. Para a avaliação, o sujeito estará em repouso, sentado, com apoio de tronco, com os membros superiores semi-flexionados e o avaliador irá dar um comando para que o sujeito flexione os dedos da mão direita no dinamômetro e faça a preensão palmar com a máxima força possível. Logo após o exame será realizado a força de preensão palmar esquerda com as mesmas condições, com períodos de intervalos de 30 s, cada medição será realizada três vezes, e será considerado o maior valor, após o ponteiro ler o valor obtido e voltar ao ponto zero. -Avaliação da Força Respiratória: a avaliação será realizada através da mensuração com aparelho de manovacuômetro modelo MV-150/300 (Ger-Ar Comércio Equipamentos Ltda. São Paulo, SP, Brasil), Ele mede a pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima, com o sujeito em repouso, sentado, com apoio de tronco e pés, tronco a 90 graus da coxa. O avaliador irá explicar o exame para o sujeito e colocar um clipe nasal, para que o ar só saia pelo bocal do manovacuômetro.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados adequadamente. 2-TCLE: foi pedida dispensa com a justificativa de que os participantes tem dificuldade motora portanto, incapacidade de assinatura. (Pasta: TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência-Submissão 3; Documento: Justificativa.pdf). O modelo de TCLE que será aplicado à testemunha está anexado no final do projeto detalhado. 3- outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil: a)- autorização da COEP (Pasta: outros-Submissão 3; Documento: COEP.pdf) b) declaração da Coordenador do ambulatorio de Alergia, UNIFESP de garanti de infraestrutura (Pasta: Declaração de Instituição e Infraestrutura-Submissão 3; Documento: Infraestrutura.jpg) 4- A Escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA) está anexada no final do projeto detalhado.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.220.016

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original consubstanciado CEP nº 2.180.345 de 20/07/2017, quanto aos seguintes questionamentos abaixo:

1-Rever a informação dada, no campo "Riscos", que indica que a pesquisa não pode causar riscos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que qualquer pesquisa com seres humanos pode causar algum risco, por mínimo que seja. No que diz respeito a esta pesquisa, mesmo que os procedimentos não sejam invasivos, pode ocorrer desconforto ou cansaço para a realização dos procedimentos.

2-Termos: os termos estão confusos: todos estão anexados no final do projeto detalhado e não está claro a quem se dirige, pois em algumas frases, se faz referência ao participante e, ao mesmo tempo, ao pai/responsável. Será necessário elaborar termos separados. Além disto, está também anexado no final do projeto, um modelo de autorização que, pela simplicidade do texto e opção de colocar uma carinha ao invés de uma assinatura, parece estar dirigido às crianças mas no cabeçalho está indicado que é para os pais/responsáveis ("AUTORIZAÇÃO A ser assinada pelos pais ou responsável legal"). Favor esclarecer e adequar. Em suma, favor elaborar 3 Termos separados e anexados em campo apropriado para isso na Plataforma

Brasil:

- 1)- um TCLE a ser aplicado aos pacientes maiores de 18 anos (com local para assinatura de testemunha, já que foi informado que muitos pacientes não tem coordenação motora para assinar);
- 2)- outro TCLE a ser aplicado aos pais/reponsáveis (iniciado com o convite ao filho: exemplo: "Estamos convidado seu filho a participar desta pesquisa....") solicitando autorização para a participação dos adolescentes e crianças menores de 18 anos (a ser assinado pelos pais/responsáveis) e,
- 3)- um Termo de Assentimento para crianças e adolescentes menores de 18 anos (que não precisa ser necessariamente assinado pela criança). As autorizações que foram enviadas devem estar junto, fazendo parte (final) do TCLE e não como um documento separado. Termos técnicos devem ser evitados. Caso sejam utilizados, devem ser explicados em termos de fácil compreensão para os

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.220.016

envolvidos

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDAS. Apresentado novos Termos adequadamente.

Nota de esclarecimento do CEP Unifesp:

Quanto aos RISCOS descritos no formulário da plataforma brasil: a informação dada, no campo "Riscos", que indica que a pesquisa não pode causar riscos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que qualquer pesquisa com seres humanos pode causar algum risco, por mínimo que seja. No que diz respeito a esta pesquisa, mesmo que os procedimentos não sejam invasivos, pode ocorrer desconforto ou cansaço para a realização dos procedimentos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Parecer acatado "ad ref" pelo coordenador

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_916718.pdf	08/08/2017 10:39:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CCA.docx	08/08/2017 10:38:49	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PAIS.docx	08/08/2017 10:35:53	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ADULTO.docx	08/08/2017 10:35:39	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO.docx	08/08/2017 10:34:40	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.jpg	08/08/2017 10:33:54	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.220.016

Outros	COEP.pdf	27/06/2017 11:27:08	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ataxia_Telangiectasia.pdf	06/06/2017 10:48:38	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.pdf	06/06/2017 10:45:50	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	06/06/2017 10:37:43	KARINA KAKIUCHI TRAJANO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Agosto de 2017

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ataxia Telangiectasia: Evolução da Escala SARA (*Scale for the Assessment of Rating Ataxia*) com força de preensão palmar e força muscular inspiratória.

I. Dados de identificação do sujeito da pesquisa:

Nome: _____

DN: ____ / ____ / ____ Idade: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

II. Dados do responsável legal:

Nome: _____ RG: _____

Grau de parentesco: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

III. Dados sobre o estudo: Eu gostaria de convidar você a participar de um estudo sobre Ataxia Telangiectasia, onde irei avaliar os resultados da Escala de Ataxia SARA, valores da Manovacuometria e de Força de Preensão Palmar. **Pesquisador Responsável:** KARINA KAKIUCHI TRAJANO.

IV. Voluntariedade de Participação: Você não precisa participar desta pesquisa se não quiser. E caso decida não participar nada mudará no seu tratamento de saúde. E mesmo se aceitar participar da pesquisa, poderá mudar de opinião a qualquer momento, sem nenhum problema.

V. Registro das explicações do pesquisador ao paciente e ao seu responsável legal, sobre o estudo:

Justificativa e objetivos do estudo: O presente estudo tem o objetivo de comparar a evolução da escala SARA com força de preensão palmar e força muscular inspiratória em pacientes acometidos pela ataxia telangiectasia, com idades entre de 06 a 27 anos, que fazem acompanhamento no Ambulatório de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica.

Procedimentos que serão realizados: Você está sendo convidado a participar desta pesquisa, onde serão realizados os seguintes procedimentos: Avaliação Fisioterapêutica,

através da Escala SARA (***Scale for the Assessment of Rating Ataxia***), que é uma escala de ataxia que verifica o grau de ataxia, a utilização de um manovacuômetro para o ser verificado a força muscular do pulmão e um dinamômetro palmar, para verificar a força de preensão palmar. O pacinete será reavaliado a cada três meses, sendo um total de quatro avaliações.

Desconforto e riscos esperados: Não há riscos nos procedimentos, pois não haverá nenhum procedimento invasivo.

Benefícios que poderão ser obtidos: Este estudo irá auxiliar como é o desenvolvimento neurológico, motor e pulmonar do AT.

VI. Esclarecimentos dos dados pelo pesquisador responsável sobre garantias do sujeito de pesquisa:

- a. Será garantido a você ou a seu filho(a): Acesso a qualquer informação sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa;
- b. Garantia de sigilo e privacidade quanto às informações coletadas e resultados obtidos;
- c. Disponibilidade de assistência médica pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP/EPM;
- d. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde, decorrentes do estudo.

VII. Dados do Pesquisadores: Pesquisador principal, **Karina Kakiuchi Trajano**. Chefe da **Profa. Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho**. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM. Telefone: (011) 941682511. Rua dos Otonis, 725 CEP: 04025-002 São Paulo-SP. Em caso de alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar, cj 14, tel: 5571-1062, FAX: 5539-7162 – e-mail: cepunifesp@epm.br.

VIII. Consentimento pós esclarecido:

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto a minha participação ou a participação de meu filho(a) no presente protocolo científico.

_____, ____ de _____ de _____.

Responsável legal

Participante

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste representante legal para a participação neste estudo.

_____, ____ de _____ de _____.

Pesquisador Responsável

ANEXO 3 – Assentimento para Criança/Adolescente

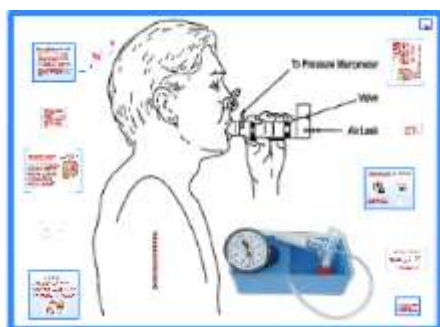
TERMO DE ASSENTIMENTO PARA CRIANÇA/ADOLESCENTE

Eu sou fisioterapeuta e gostaria de estudar melhor como está a sua saúde.

Para isso vou convidar você e seu pai, mãe ou responsável para vir aqui no ambulatório conversar comigo. Vamos te explicar tudo o que vai acontecer.

Vou fazer perguntas sobre você, vou fazer uns testes, perguntas e não vai doer nada.

Você vai fazer oito atividades, para eu ver como você anda, senta, como fica de pé com um pé só e depois com o outro. Depois vai ter que soprar três vezes bem forte um aparelho que vou ver no relógio o resultado, depois vai sugar, igual canudo por três e vou ver o resultado e te falar qual foi o maior e por fim vai apertar outro aparelho com uma mão depois a outra, três vezes e vou te falar qual a força que você tem nas mãos. Todos esses resultados serão mostrados para sua família e para você.



Eu, _____ entendi e concordo em participar desse projeto de pesquisa coordenado pela Dra. Karina Kakiuchi Trajano (Avaliação da Escala SARA, com força de preensão palmar e força muscular inspiratória).

Pesquisador Responsável

Data

_____ / _____ a. m.

Confirmo que o indivíduo não foi coagido a dar seu consentimento e que o consentimento foi fornecido de livre e espontânea vontade.

Uma cópia deste consentimento foi fornecida ao participante.

Assinatura da Pessoa que Obteve o Consentimento

Data

____/____/____

Nome legível da Pessoa que Obteve o Consentimento

ANEXO 5 – Escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA)

1) Marcha

O paciente é solicitado (1) a andar em uma distância segura paralela a uma parede e dar uma meia-volta (meia volta para direção oposta da marcha) e (2) andar pé-ante-pé sem apoio.

0 Normal, sem dificuldade para andar, virar-se ou andar na posição pé-ante-pé (até um erro aceito)

1 Discretas dificuldades, somente visíveis quando anda 10 passos consecutivos na posição pé-ante-pé

2 Claramente anormal, marcha na posição pé-ante-pé impossível com 10 ou mais passos

3 Consideravelmente cambaleante, dificuldades na meia-volta, mas ainda sem apoio

4 Marcadamente cambaleante, necessitando de apoio intermitente da parede

5 Gravemente cambaleante, apoio permanente com uma bengala ou apoio leve de um braço

6 Marcha > 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)

7 Marcha < 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)

8 Incapaz de andar mesmo com apoio

Pontuação:

2) Postura

O paciente é solicitado a permanecer (1) na posição natural, (2) com os pés juntos e em paralelo (dedões juntos) e (3) em pé-ante-pé (ambos os pés em uma linha, sem espaço entre os tornozelos e os dedos). Deve-se retirar os sapatos e olhos permanecerem abertos. Para cada condição, três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.

0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé-ante-pé por > 10 s

1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvios, mas não na posição de pé-ante-pé por >10 s

2 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos por >10 s, mas somente com desvios

3 Capaz de permanecer em pé por > 10 s sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos

4 Capaz de permanecer em pé por > 10 s na posição natural somente com apoio intermitente

5 Capaz de permanecer em pé por >10 s na posição natural somente com apoio constante de um braço

6 Incapaz de permanecer em pé por > 10 s mesmo com apoio constante de um braço

Pontuação:

3) Sentar

O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.

0 Normal, sem dificuldades em sentar > 10 s

1 Discretas dificuldades, desvios leves

2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10 s sem apoio

3 Capaz de sentar > 10 s somente com apoio intermitente

4 Incapaz de sentar > 10 s sem um apoio constante

Pontuação:

4) Distúrbios da fala

A fala é avaliada durante uma conversação normal

0 Normal

1 Sugestivo de alteração na fala

2 Alteração na fala, mas fácil de entender

3 Ocasionalmente palavras difíceis de entender

4 Muitas palavras difíceis de entender

5 Somente palavras isoladas compreensíveis

6 Fala ininteligível / anartria

Pontuação:

5) Teste de perseguição do dedo**Cada lado avaliado isoladamente**

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente do paciente e realizar 5 movimentos consecutivos inesperados e rápidos de apontar em um plano frontal, a mais ou menos 50% do alcance do paciente. Os movimentos deverão ter uma amplitude de 30 cm e uma frequência de 1 movimento a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índice, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.

0 Ausência de dismetria

1 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 5 cm

2 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 15 cm

3 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo > 15 cm

4 Incapaz de realizar os 5 movimentos

Pontuação direito:

Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

6) Teste index-nariz**Cada lado avaliado isoladamente**

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu índice em seu nariz para o dedo do examinador, que esta a cerca de 90% do alcance do paciente. Os movimentos são realizados a uma velocidade moderada. A execução do movimento é graduada de acordo com a amplitude do tremor de ação.

0 Ausência de tremor

1 Tremor com uma amplitude < 2 cm

2 Tremor com uma amplitude < 5 cm

3 Tremor com uma amplitude > 5 cm

4 Incapaz de realizar os 5 movimentos

Pontuação direito:

Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

7) Movimentos alternados e rápidos das mãos

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente realize 10 ciclos com alternância pronação e supinação em suas coxas o mais rápido e preciso possível. O movimento é demonstrado ao paciente há aproximadamente 10 ciclos em 7 segundos. O tempo exato para execução do movimento deverá ser obtido.

0 Normal, sem irregularidades (realiza <10s)

1 Discretamente irregular (realiza <10s)

2 Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza <10 s

3 Muito irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza > 10s

4 Incapaz de completar 10 ciclos

Pontuação direito:

Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

8) Manobra calcanhar-jelho

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente deita na cama de exame, sem conseguir visualizar suas pernas. É solicitado que levante uma perna, aponte com o calcanhar no outro joelho, deslize pela tíbia até o tornozelo e retorne a perna em repouso na cama. A tarefa é realizada 3 vezes. O movimento de deslizamento deverá ser feito em 1 s. Se o paciente deslizar sem o contato com a tíbia em todas as três tentativas, gradue como 4.

0 Normal

1 Discretamente anormal, contato com a tíbia mantido

2 Claramente anormal, saída da tíbia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos

3 Gravemente anormal, saída da tíbia 4 ou mais vezes durante 3 ciclos

4 Incapaz de realizar a tarefa

Pontuação direito:

Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

TOTAL:

ANEXO 6

MATERIAL	CUSTO UNITÁRIO	Necessário comprar	CUSTO TOTAL
Dinamômetro Jamar® (Lafayette)	R\$ 2 600,00	Sim	R\$ 2.600,00
Manovacuômetro (modelo MV-150/300)	R\$ 1000,00	Não	
Balança (marca xxx)	R\$ 1200,00	Não	
Espirômetro (Pony FX)	R\$ 8700,00	Não	
Material de escritório	R\$ 500,00	Não	
Total dos gastos			R\$ 2.600,00

Bibliografia consultada

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 14724: Informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro; 2011.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Normas de apresentação tabular. 3a ed. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 1993.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication [Internet]. Philadelphia (PA): ICMJE Secretariat office, American College of Physicians; [updated 2008 Oct; cited 2014 Sep 5]. Available from: <http://www.icmje.org>

Normas para teses e dissertações [Internet]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2014 [cited 2014 Sep 5]. Available from: <http://www.biblioteca.unifesp.br/normas-para-teses-e-dissertacoes/>.

Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [updated 2009 Oct 21; cited 2014 Sep 5]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>