UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

KAROLINA DE BRITO BARBOSA BAPTISTA

Avaliação da ataxia e sua relação com a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial.

Ribeirão Preto-SP

2012

KAROLINA DE BRITO BARBOSA BAPTISTA

Avaliação da ataxia e sua relação com a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Neurologia-Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira.

Ribeirão Preto-SP

2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO PARCIAL OU TOTAL DESTE TRABALHO POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE PESQUISA, DESDE QUE SEJA CITADA A FONTE.

BAPTISTA, Karolina de Brito Barbosa

"Avaliação da ataxia e sua relação com a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial".
Karolina de Brito Barbosa Baptista; Orientadora: Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira. – Ribeirão Preto, 2012. 116p.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Neurociências e Ciências do Comportamento.

1. Doença mitocondrial
2. Ataxia
3. Adaptação transcultural
4. Validação
5. BARS
6. ICARS
7. SARA

O que vale na vida não é o ponto de partida, sim a caminhada.

Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus queridos pais Heriberto e Hilda que me proporcionaram tudo de melhor que alguém pode dar: amor, carinho e dedicação.

Cultivaram em mim desde criança todos os valores que me transformaram na pessoa que sou hoje. Dedicaram-se por muitas vezes mais a mim do que a eles, abrindo as portas e proporcionando a esperança do futuro que eu sonhava.

Vocês foram mais do que pais, foram amigos e companheiros, nas horas mais difíceis em que pensei em desistir, lá estavam vocês me apoiando e iluminando o meu caminho para que eu pudesse seguir em frente.

Agradeço pelos exemplos de fé, honestidade e perseverança para nunca desistir.

Muito obrigada! Amo muito vocês!

Ao meu marido Eduardo, companheiro que esteve presente desde o início dessa trajetória, me apoiando e sempre dando forças para seguir em frente. Com sua integridade e responsabilidade me cativou fazendo com que eu me apaixonasse por você mais um pouco a cada dia.

Obrigado por me permitir compartilhar da sua determinação, por entender a importância dessa conquista, aceitando e compreendendo minha ausência quando foi necessário.

Agradeço por ser o homem que você é, por me impulsionar para realização dos meus sonhos e por me mostrar o AMOR. Te Amo Muito!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Profa. Dra. Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira, minha orientadora, por me permitir realizar esse trabalho, pela paciência, dedicação e a confiança depositada em mim.

Agradeço pelos valiosos ensinamentos tanto profissionalmente, sendo um exemplo de competência e ética contribuindo para o meu crescimento científico e profissional, quanto no pessoal, uma pessoa generosa e comprometida.

Obrigada por me permitir não somente sonhar, mas realizar!

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que participaram de forma voluntária desse trabalho, que por mais difícil que seja em alguns momentos acreditar na cura, depositaram nesse trabalho uma esperança a mais para um melhor entendimento de suas doenças.

Ao Prof. Dr. Wilson Marques Junior e ao Dr. Charles Marques pela colaboração e valiosa contribuição nesse trabalho.

À Dra. Juliana Bruneli Secchin por abraçar o projeto e prontamente contribuir para realização do mesmo.

À querida amiga Larissa Okama pela contribuição nesse trabalho e pela amizade, obrigada por tudo!

À Claudinha, por me acolher, minha companheira e confidente, obrigado pela amizade que construímos.

Às meninas do laboratório: Sílvia, Daiana, Sandra e Thaísa pela amizade e apoio.

Aos residentes do ambulatório de Doenças Neuromusculares e de Doenças neurogenéticas do HCFMRP, principalmente nos anos de 2009, 2010, 2011 e 2012 pela colaboração na coleta de dados.

Às minhas queridas amigas: Larissa, Thaís e Taty por muitos anos de amizade, companheirismo, por estarem sempre ao meu lado me apoiando e me incentivando a continuar buscando os meus sonhos. A distância “física” nos separa, mas jamais em pensamento.

À minha querida madrinha Rosangela, que sempre me apoiou e compartilhou comigo essa caminhada.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

Ao programa CNPq pelo financiamento desse estudo.

RESUMO

BAPTISTA, Karolina de Brito Barbosa. **Avaliação da ataxia e sua relação com a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial. 2012.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

As doenças mitocondriais são de origem genética e constituem um grupo de doenças clinicamente heterogêneas do metabolismo celular, que em geral afetam múltiplos sistemas. A ataxia é uma característica clínica frequente apresentada nos pacientes com doença mitocondrial. A proposta do nosso estudo foi de avaliar a ataxia nos pacientes com doença mitocondrial, correlacionando a gravidade da mesma com a capacidade funcional e a qualidade de vida. Para isso também nos propusemos a realizar a tradução, adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da escala de avaliação de ataxia *Brief Ataxia Rating Scale (BARS)*. O estudo foi dividido em duas etapas: na primeira etapa realizamos a tradução, adaptação transcultural e a análise das propriedades psicométricas da versão em português da BARS (BARS-P) em uma amostra de 53 indivíduos adultos com ataxia e 38 indivíduos adultos saudáveis. A análise das propriedades psicométricas foi realizada através da análise estrutural, da análise da confiabilidade e da análise da validade do instrumento. A validade de critério foi obtida por correlação dos resultados da BARS-P com os da Escala Cooperativa Internacional para Graduação da Ataxia (ICARS do inglês *International Cooperative Ataxia Rating Scale*) e da Escala para Avaliacão e Graduação da Ataxia (SARA do inglês *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*). Após a realização desse processo, avaliamos a ataxia nos pacientes com doença mitocondrial (n=61) em comparação a um grupo controle saudável (n=38), correlacionamos os achados com a capacidade funcional através do índice de Barthel e a qualidade de vida medida pelo questionário de avaliação da qualidade de vida desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde na sua forma breve, o WHOQOL-brief (World Health Organization Quality of Life). O processo de adaptação transcultural resultou em um instrumento semelhante ao da versão original. A análise estrutural identificou que a escala está organizada em dois fatores; análise da confiabilidade (n=68) demonstrou consistência interna satisfatória (alfa de Cronbach= 0,84) e reprodutibilidade intra e interobservador também satisfatórias; análise da validade de face e conteúdo evidenciaram que os itens da BARS-P contemplam o que pretendia ser medido. Análises da validade de critério e da validade de construto cofirmaram nossas hipóteses de correlação satisfatória entre a SARA, ICARS e o índice de Barthel. A análise da ataxia nos pacientes com doença mitocondrial demonstrou a presença da ataxia nos indivíduos com doença mitocondrial e, em menor intensidade, nos indivíduos com disfunção mitocondrial. Na nossa amostra não houve correlação entre a presença da ataxia e a gravidade da capacidade funcional ou os valores da qualidade de vida. Concluímos que a BARS-P é um instrumento confiável e válido para avaliação da ataxia e que ataxia é observada nos indivíduos com doença mitocondrial mesmo naqueles com quadro clínico aparentemente restrito a miopatia.

Palavras-chaves: doença mitocondrial, ataxia, adaptação transcultural, validação, Brief Ataxia Rating Scale (BARS), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA).

ABSTRACT

BAPTISTA, Karolina de Brito Barbosa**. Evaluation of ataxia and its relationship to functional capacity and quality of life in patients with mitochondrial myopathy. 2012.** Dissertation (master) – Faculty of Medicine of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Mitochondrial diseases are genetic in origin and constitute a clinically heterogeneous group of diseases of cellular metabolism, which usually affect multiple systems. Ataxia is a frequent clinical feature in patients with mitochondrial disease. The proposal of our study was to evaluate the presence of ataxia in patients with mitochondrial disease, correlating the findings with functional capacity and quality of life. To accomplish this, we also performed the translation, cross-cultural adaptation and the analysis of the psychometric properties of the Brief Ataxia Rating Scale (BARS). The study was divided in two stages: in the first part we performed the translation, cross-cultural adaptation and analysis of the psychometric properties of the Portuguese version of BARS (BARS-P) in a sample of 53 adults with ataxia and 38 healthy adult individuals. The analysis of the psychometric properties was accomplished through the structural analysis, analysis of the reliability and validity of the instrument. The validity of criterion was obtained by correlating the results of the BARS-P with the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) and the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). After the completion of this process, we evaluated the presence of ataxia in patients with mitochondrial disease (n = 61) compared to a healthy control group (n = 38). We also correlated the findings with functional capacity estimated with the Barthel index and the quality of life measured by questionnaire for the evaluation of quality of life developed by the World Health Organization, the WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life). With the process of cross-cultural adaptation we obtained an instrument similar to the original version. Structural analysis identified that the scale is organized in two factors; reliability analysis (n = 68) showed satisfactory internal consistency (Cronbach's alpha = 0.84) and the intra-rater and inter-rater reproducibility were also satisfactory; analysis of face validity and content showed that the items of the BARS-P contemplate what was intended to be measured. Criterion and construct validity analyses confirmed our hypotheses of satisfactory correlation between SARA, ICARS and Barthel index. The analysis of ataxia in patients with mitochondrial disease demonstrated the presence of ataxia in individuals with mitochondrial disease and, to a lesser degree, in individuals with mitochondrial dysfunction. In our sample there was no correlation between the presence of ataxia and functional capacity or quality of life. We conclude that the BARS-P is a reliable and valid instrument for assessment of ataxia and that ataxia is observed in individuals with mitochondrial disease, even in those with a clinical picture apparently restricted to myopathy.

Keywords: mitochondrial disease, ataxia, cross-cultural adaptation ,validity, Brief Ataxia Rating Scale (BARS), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Etapas do processo de adaptação transcultural da BARS..... 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estatística descritiva da amostra..... 61

Tabela 2. Informações sobre o diagnóstico clínico dos pacientes..... 62

Tabela 3. Estatística descritiva da BARS-P para os pacientes (escore total e de todos os itens), SARA (escore total) e ICARS (escore total)..... 63

Tabela 4. Estatística descritiva da BARS-P para os controles saudáveis (escore total e de todos os itens), SARA (escore total) e ICARS (escore total)..... 64

Tabela 5. Análise estrutural da BARS-P..... 65

Tabela 6. Análise estrutural solicitando dois fatores..... 66

Tabela 7. Análise da consistência interna..... 67

Tabela 8. Análise da confiabilidade intraobservador e interobservador da BARS-P..... 69

Tabela 9. Análise da confiabilidade intraobservador e interobservador da SARA e ICARS..... 70

Tabela 10. Correlação da BARS-P com a ICARS e SARA..... 71

Tabela 11. Correlação do escore total da BARS-P com o índice de Barthel... 72

Tabela 12. Validade de grupos conhecidos com a BARS-P..... 72

Tabela 13. Estatística descritiva da amostra..... 73

Tabela 14. Estatística descritiva da BARS-P para os pacientes com disfunção mitocondrial (escore total e de todos os itens), SARA (escore total) e ICARS (escore total)..... 76

Tabela 15. Comparação dos valores da BARS-P entre pacientes e controles saudáveis..... 77

Tabela 16. comparação entre três grupos com teste Kruskal-Wallis..... 78

Tabela17. Comparação entre três grupos com teste Student-Newman-Keuls..... 78

Tabela 18. Correlação da BARS-P com o índice de Barthel e WHOQOL-BREF..... 79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
AMS	Atrofia de múltiplos sistemas
ATP	Trifosfato de adenosina
AUDIT	Teste de identificação do uso de álcool
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BARS	Brief Ataxia Rating Scale
BARS-P	Brief Ataxia Rating Scale-Português
tRNA	Ácido ribonucleico transportador
rRNA	Ácido ribonucleico ribossômicos
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CoQ	Coenzima Q
CoQ10	Coenzima Q10
COX	Citocromo c oxidase
COX-	Citocromo c oxidase negativo
CPEO	Oftalmoplegia externa progressiva crônica
DNAmt	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
DNAn	Ácido desoxirribonucleico nuclear
ETF	Fatores de transporte de elétrons
ETF-DH	Fatores de transporte de elétrons desidrogenase
FADH2	Flavina-adenina-nucleotídeo reduzida
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
KSS	Síndrome de Kearns-Sayre

MELAS	Encefalomiopatia mitocondrial com acidose lática e episódios similares a AVC
MERRF	Eplepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas
MICARS	Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale
NAD+	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo
NADH	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo reduzido
NARP	Neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa
ND	NADH desidrogenase
OMS	Organização mundial da saúde
OXPHOS	Sistema de fosforilação oxidativa
PEO	Oftalmoplegia externa progressiva
RRF	Regged red fibres
SARA	Scale for the Assessment and Rating Ataxia
SCA	Spinocerebellar ataxia
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life-bref

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 19
1.1. Mitocôndria: Estrutura e Função 19
1.2. Cadeia respiratória e fosforilação oxidativa 20
1.3. Genética mitocondrial 21
1.4. Doença mitocondrial 23
1.5. Ataxia nas doenças mitocondriais 28
1.6. Importância da avaliação da ataxia 31
1.7. Instrumentos de avaliação da ataxia 31
1.8. Hipóteses do estudo 34

2. OBJETIVOS 35
2.1. Objetivo primário 35
2.2. Objetivo secundário 35

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 37
3.1. Casuística 37
3.1.1. Primeira etapa 38
3.1.1.1. Critérios de inclusão 38
3.1.1.2. Critérios de exclusão 38
3.1.1.3. Tamanho da amostra de indivíduos 38
3.1.2. Segunda etapa 39
3.1.2.1. Critérios de inclusão dos indivíduos 39
3.1.2.2. Critérios de exclusão dos indivíduos 39
3.1.3. Controles saudáveis 40
3.1.3.1. Critérios de inclusão 41
3.1.3.2. Critério de exclusão 41
3.2. Metodologia 41
3.2.1. Processo de tradução de adaptação transcultural 41
3.2.1.1. Tradução e adaptação cultural da BARS 42
3.2.1.1.1. O instrumento 42
3.2.1.1.2. Adaptação transcultural da BARS 42
3.2.1.2. Teste das propriedades psicométricas da BARS-P 45
3.2.1.2.1. Outros instrumentos utilizados no estudo 45

3.2.1.2.2. Coleta de dados 47
3.2.1.2.3. Análise estatística 49
3.2.2. Avaliação da ataxia nos indivíduos com doença mitocondrial 54
3.2.2.1. Instrumentos 54
3.2.2.2. Coleta de dados 54
3.2.2.3. Análise estatística 55

4. RESULTADOS 57
4.1. Processo de tradução, adaptação cultural e análise das propriedades psicométricas da BARS-P 57
4.1.1. tradução e adaptação transcultural 57
4.1.2. Teste das propriedades psicométricas da BARS-P 59
4.1.2.1. Estatística descritiva da amostra 60
4.1.2.2. Diagnóstico clínico dos indivíduos 61
4.1.2.3. Estatística descritiva dos instrumentos 62
4.1.2.4. Análise estrutural 64
4.1.2.5. Análise da confiabilidade 66
4.1.2.6. Análise da validade 69
4.2 .Avaliação da ataxia nos indivíduos com disfunção mitocondrial 72
4.2.1. Estatística descritiva da amostra 72
4.2.2. Diagnóstico clínico dos indivíduos 73
4.2.3. Estatística descritiva da mensuração da ataxia 73
4.2.3.2. Comparação entre os grupos 74
4.2.3.3. Correlação da BARS-P, com o índice de Barthel e WHOQOL-BREF 77

5. DISCUSSÃO 78

6. CONCLUSÕES 85

REFERÊNCIAS 86

ANEXOS 96

APÊNDICES 123

1. INTRODUÇÃO

1.1. Mitocôndria: Estrutura e Função

Presentes na maioria das células eucarióticas, as mitocôndrias são estruturalmente constituídas por uma membrana externa e uma interna que as divide em dois compartimentos. Um deles é o espaço intermembranar, situado, como o próprio nome indica, entre as membranas interna e externa; o outro, a matriz mitocondrial, situada mais internamente, tem sua área delimitada pela membrana interna. A membrana interna possui cristas, que são formadas por dobras dessa membrana, criando uma grande superfície. As regiões de contato entre a membrana externa e interna (sítios de contato) facilitam a entrada de proteínas na matriz mitocondrial (DIMAURO, SCHON, 2003).

As mitocôndrias têm um papel fundamental no metabolismo celular, participando de vários processos como a produção de energia celular, homeostasia, sinalização intracelular, apoptose (morte celular programada), metabolismo de aminoácidos, lipídios, colesterol, esteroides, nucleotídeos, produção de calor, metabolização da amônia, síntese de Heme e armazenamento de cálcio (CHINNERY, SCHON, 2003). Contudo, sua função mais conhecida está relacionada ao metabolismo energético, que culmina na via final comum de produção de ATP: a fosforilação oxidativa (OXPHOS) (GRAFF, BUI, LARSSON, 2002). A organela é responsável pela produção de cerca de 95% do ATP necessário à manutenção da estrutura e da função celular (HATEFI, 1985).

1.2. Cadeia respiratória e OXPHOS

O sistema de OXPHOS está localizado na membrana mitocondrial interna. Cinco importantes complexos multienzimáticos inseridos na membrana mitocondrial interna são responsáveis pela OXPHOS: os complexos de I a IV, que constituem a cadeia respiratória, e o complexo V ou ATP sintetase. Os quatro complexos que compõem a cadeia respiratória são: o complexo I ou nicotinamida-adenina-dinucleotídeo reduzido (NADH)- ubiquinona oxidorredutase, com mais de 40 polipeptídios; o complexo II ou succinato-ubiquinona oxidorredutase, com 4 subunidades; o complexo III ou ubiquinol-citocromo *c* oxidorredutase, com 11 subunidades; e o complexo IV ou citocromo *c* oxidase (COX) com 13 subunidades. Substratos reduzidos formados durante o metabolismo dos ácidos graxos e do piruvato na matriz mitocondrial serão oxidados na cadeia respiratória pelos complexos I e II. O complexo I converte NADH em nicotinamida-adenina-nucleotídeo (NAD+) e o complexo II catalisa a formação de fumarato a partir do succinato. Essas reações geram elétrons que são transferidos para um transportador de elétrons: a coenzima Q (CoQ) ou ubiquinona. Semelhante a esse processo, a oxidação de flavina-adenina-nucleotídeo reduzida (FADH2), formada durante a β-oxidação dos lipídios, pelos fatores de transporte de elétrons (ETF) e pela desidrogenase de ETF (ETF-DH) gera elétrons que são transferidos para a CoQ. Os elétrons recebidos pela CoQ são transferidos para o complexo III e depois para o complexo IV, o qual catalisa a produção de H_2O, já que o oxigênio é o receptor final de hidrogênio. Os prótons liberados no espaço intermembranar pelos complexos I, III e IV durante o processo de oxido-redução, ocorrido na cadeia respiratória, formam um gradiente eletroquímico, que fornece energia potencial usada pelo complexo V (ATP sintetase ou ATPase) para a fosforilação de ADP em ATP, concluindo o processo de

OXPHOS (GRAFF, BUI, LARSSON, 2002; DIMAURO, SCHON, 2003; DIMAURO, SCHON, 2008).

1.3. Genética mitocondrial

A mitocôndria é uma organela que possui material genômico próprio: o ácido desoxirribonucleico mitocondrial (DNAmt), que na espécie humana trata-se de DNA circular de fita dupla, composto por 16.569 pares de bases. As proteínas sintetizadas no interior da mitocôndria são codificadas na própria organela, pois seu DNA possui um total de 37 genes, os quais codificam 13 proteínas, 22 ácidos ribonucleicos (RNAs) transportadores, e 2 RNAs ribossômicos (CHINNERY, SCHON, 2003; SPINAZZOLA, ZEVIANI, 2005).

As 13 proteínas codificadas pelo DNAmt e traduzidas dentro da matriz mitocondrial estão envolvidas nas funções de OXPHOS. Sete destas proteínas mitocondriais são subunidades do complexo I da cadeia de transporte de elétrons (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6); uma do complexo III (citocromo *b*); três do complexo IV (COX I, COX II, COX III) e duas do complexo V (A6 e A8). As subunidades do complexo II são totalmente codificadas pelo genoma nuclear (MCFARLAND, TAYLOR, TUMBULL, 2002). As demais subunidades da cadeia respiratória (cerca de 76) e outros componentes necessários para manter as funções biológicas que ocorrem na mitocôndria (replicação, transcrição e tradução, transporte de vários compostos através das membranas mitocondriais, metabolização de ácidos graxos e piruvato) são codificados no núcleo (DNAn), sintetizados no citoplasma e transportados ao compartimento específico mitocondrial. Caracteriza-se a existência de dois sistemas genéticos distintos

necessários para o funcionamento da mitocôndria: o DNAmt e o DNAn (ATTARDI, SCHATZ, 1988; DIMAURO, SCHON, 2003; DIMAURO, SCHON, 2008).

A genética do DNAmt é única em muitos aspectos, apresentando herança materna e ausência de recombinação, embora exceções a essas regras já tenham sido observadas (CROZIER, CROZIER 1993; SUTOVSKY, MORENO, SANTOS, 1999). Apresenta também um código genético próprio, com diferenças em relação ao código genético nuclear. O genoma mitocondrial é poliplóide, com múltiplas cópias do DNAmt em cada mitocôndria e várias centenas, se não milhares, por célula. Todos os genomas mitocondriais dentro das células de um indivíduo são idênticos, uma situação denominada homoplasmia. No entanto, uma mutação ocorrendo em uma molécula do DNAmt pode resultar em heteroplasmia, onde populações de DNAmt mutantes e de tipo selvagem coexistem dentro da mesma célula (SUTOVSKY, MORENO, SANTOS, 1999). A menor produção de energia decorrente de um sistema de OXPHOS defeituoso poderá afetar as funções tissulares, especialmente se o tecido precisar de grandes quantidades de energia (DIMAURO, SCHON, 2003; HOLT et al., 1990; BOURGERN et al., 1995).

De um modo geral, o cérebro, os músculos esqueléticos, o coração e o fígado, todos os quais têm considerável necessidade de energia, são altamente suscetíveis à disfunção mitocondrial decorrente tanto de mutações em genes mitocondriais quanto em genes nucleares que exercem um papel na função da organela (DIMAURO, SCHON, 2003).

1.4. Doença mitocondrial

Disfunção mitocondrial é um termo amplo que implica na ocorrência de alteração em qualquer das vias metabólicas que ocorrem dentro da mitocôndria. Entretanto, nos últimos anos, esse termo tem sido aplicado de forma restritiva às disfunções da cadeia respiratória, devido à grande ampliação dos conhecimentos nesse campo. Da mesma forma, neste projeto, os termos disfunção mitocondrial ou doença mitocondrial indicarão disfunção ou doença da cadeia respiratória. As disfunções mitocondriais podem ser hereditárias ou adquiridas. Pelo fato da mitocôndria possuir seu próprio DNA e um sistema de transcrição e tradução, as miopatias mitocondriais hereditárias podem decorrer de mutações no DNAmt ou nos genes nucleares envolvidos na síntese ou montagem de várias subunidades do complexo mitocondrial de OXPHOS (DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; LOMBES, BONILLA, DIMAURO, 1989; CHINNERY et al., 1999; MCFARLAND, TAYLOR, TUMBULL, 2002). Os defeitos observados no DNAmt podem ocorrer na forma de: mutações de ponto com herança materna ou esporádicas (substituição de um único nucleotídeo numa sequência de DNA, podendo por exemplo alterar o código de uma trinca de base e levar à introdução de um código de parada ou à substituição de um aminoácido por outro no produto gênico, ou mesmo alterar a composição dos genes de tRNA ou rRNA que prejudicam a síntese de proteínas mitocondriais); grandes rearranjos (deleções ou duplicações de parte do DNAmt) habitualmente esporádicos; defeitos da comunicação intergenômica com a presença de múltiplas deleções ou depleção do DNAmt. Estes últimos sendo decorrentes de mutações em genes nucleares. Outras mutações em uma série de genes nucleares que codificam as subunidades proteicas da cadeia respiratória ou a grande

maquinaria responsável pela adequada estruturação dos complexos proteicos e da função do sistema de OXPHOS também são responsáveis por essas doenças e podem ser transmitidos através de herança autossômica recessiva ou dominante (DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; HATEFI, 1985; ATTARDI, SCHATZ, 1988; MORAES, DIMAURO, ZEVIANI, 1989).

Essas mutações, que têm como resultado uma falha na produção de energia celular e consequente disfunção mitocondrial, têm impacto significativo nos tecidos com alta demanda de energia. Portanto, as doenças mitocondriais constituem um grupo clinicamente heterogêneo de doenças do metabolismo celular que em geral afetam múltiplos sistemas (DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985).

As doenças mitocondriais resultantes de mutações no DNAmt têm características genéticas particulares quando comparadas às doenças do DNAn: quando não esporádicas, apresentam herança materna; distribuição “aleatória” dos genomas mutantes durante a divisão celular, conhecida como segregação replicativa; existência de um limiar de manifestação, ou seja, a necessidade do acúmulo de determinada porcentagem de genomas mutantes para a manifestação da disfunção.

Em contraste com a grande quantidade de mitocôndrias em cada ovócito, os espermatozoides contêm poucas mitocôndrias, e estas poucas não passam para a prole. Uma criança, portanto, herda o DNAmt da mãe e não do pai. Além disso, durante o processo de divisão celular, a distribuição dos DNAmt para as células filhas ocorre de forma aleatória, não havendo um controle da proporção de genomas selvagens ou mutantes que são distribuídos para as mesmas (segregação replicativa). Em algumas das doenças mitocondriais relacionadas à mutação no DNAmt, a proporção de genomas mutantes em um tecido afetado é diretamente

relacionada à gravidade do fenótipo, resultando em grande variabilidade de apresentação clínica mesmo dentro da mesma família (DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; MORAES, DIMAURO, ZEVIANI, 1989; LOMBES, BONILLA, DIMAURO, 1989; CHINNERY et al., 1999). No entanto, para algumas doenças, o fenótipo clínico não é simplesmente uma consequência direta da porcentagem de DNAmt mutantes (CHALMERS, SCHAPIRA, 1999).

Outro fator considerado de importância é o fato de que o genoma mitocondrial apresenta taxa de mutação cerca de 10 vezes maior que o DNAn. Vários rearranjos diferentes e mais de 200 mutações de ponto relacionadas a doenças foram identificados no DNAmt (DIMAURO, SCHON, 2008).

As doenças mitocondriais do DNAn podem ser transmitidas por herança autossômica dominante ou recessiva e tendem a apresentar menor variabilidade fenotípica dentro de uma família.

A seguir citamos manifestações clínicas frequentes nas doenças mitocondriais. No sistema nervoso central (SNC): encefalopatia, epilepsia, demência, ataxia, enxaqueca e alterações psiquiátricas como psicose e depressão, No sistema nervoso periférico (SNP): miopatia, neuropatia sensitivo-motora axonal ou desmielinizante. Auditiva: surdez neurossensorial. Oftalmológicas: oftalmoplegia externa, ptose palpebral, catarata, retinopatia pigmentar e atrofia óptica. Cardíacas: cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, bloqueio de condução cardíaca e síndrome de pré-excitação. Renais: defeitos tubulares renais e síndrome de Toni-Fanconi-Debré. Gastrointestinais: disfagia, pseudo-obstrução intestinal e constipação intestinal. Hepáticas: insuficiência hepática. Endocrinológicas: diabetes mellitus, hipoparatireoidismo, hipotireoidismo, insuficiência gonadal e baixa estatura

(CHINNERY et al., 1997; DIMAURO, BONILLA, DE VIVO, 1999; CHINNREY et al., 1999; BAYSAL, RUBINSTEIN, TASCHNER, 2001).

Os quadros clínicos mais frequentes relacionados às doenças mitocondriais são: fenótipos com oftalmoplegia externa progressiva crônica (CPEO),que abrangem desde uma miopatia pura até manifestações multissistêmicas como na síndrome de Kearns-Sayre (KSS); epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF); encefalomiopatia mitocondrial com acidose lática e episódios similares a AVC (MELAS); neuropatia, ataxia e retinopatia pigmentar (NARP) e síndrome de Leigh. Devido à importância da cadeia respiratória na produção de energia no músculo esquelético, já que o metabolismo do tecido muscular se baseia na síntese de ATP através da fosfocreatina e dos processos de glicólise, glicogenólise e do metabolismo mitocondrial, as miopatias que se manifestam como intolerância ao exercício (IE) (diminuição do desempenho muscular com fadiga precoce e/ou mialgia relacionada à atividade física) também são manifestações de doença mitocondrial. Não infrequentemente se manifestam como doenças multissistêmicas, acometendo o sistema nervoso central, o periférico e os sistemas cardíaco, endócrino, hematopoiético, hepático, gastrointestinal, óptico, entre outros. Entretanto, em alguns pacientes pode haver manifestação exclusiva ou predominante de um órgão ou tecido (HATEFI, 1985; DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; MORAES, DIMAURO, ZEVIANI, 1989; LOMBES, BONILLA, DIMAURO, 1989).

As doenças mitocondriais que se manifestam predominantemente por uma disfunção da musculatura esquelética (miopatia mitocondrial) podem se apresentar através do acometimento exclusivo ou predominante da musculatura ocular extrínseca (CPEO e KSS); através de uma miopatia generalizada de evolução progressiva, sem envolvimento clínico da musculatura ocular; ou através da

ocorrência predominante de fadiga precoce relacionada à atividade física (IE) (DUMOULIN et al., 1996; ANDREU, MICHAEL, REICHMAN, 1999; DIMAURO, ANDREU, 2001).

A CPEO é uma desordem caracterizada por paralisia lentamente progressiva dos músculos extraoculares, sendo uma das manifestações mais frequentes das miopatias mitocondriais. A CPEO pode aparecer isolada ou acompanhada de disfunção de outros sistemas (MORAES, DIMAURO, ZEVIANI, 1989; LAFORET et al., 1995; FRANCESCHINA et al., 1998). O espectro mais grave de acometimento multissistêmico seria representado pela KSS, que tem com critérios diagnósticos maiores o início de PEO antes dos 20 anos de idade e a presença de retinopatia pigmentar, e como critérios menores a ocorrência de ataxia, bloqueio de ramo cardíaco e elevação da concentração de proteínas no líquido cefalorraquidiano. Essas doenças manifestam-se geralmente de maneira esporádica, sendo resultantes de grandes rearranjos do DNAmt na forma de deleção única ou duplicação, mais raramente de mutações de ponto (essas transmitidas por herança materna) ou mesmo defeitos da comunicação intergenômica como as deleções múltiplas do DNAmt (ATTARDI, SCHATZ, 1988; HOLT et al., 1990). A idade de início é variável e o quadro clínico é de evolução lentamente progressiva, em geral associado à fraqueza muscular proximal e à fadiga, além de alterações multissistêmicas que podem ocorrer em alguns casos (DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; MIRANDA et al. 1989; ZEVIANI et al., 1989; LOMBES, BONILLA, DIMAURO, 1989).

A miopatia mitocondrial com IE seria uma forma mais branda de doença mitocondrial, embora possa ser bastante incapacitante em decorrência da fadiga precoce. Os pacientes podem apresentar fadiga muscular precoce, cãibras e mialgia induzidas pelo exercício. Considerando que o músculo apresenta uma grande

demanda de energia devido à sua alta taxa de gasto energético, uma falha no sistema da cadeia respiratória e OXPHOS, que são responsáveis por grande parte da produção de ATP, pode causar IE, resultando ainda em uma percepção anormal de fadiga ou dispnéia (DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; HALLER et al., 1989). Embora a IE possa fazer parte do quadro de várias formas de encefalomiopatia mitocondrial, sua ocorrência isolada ou como sintoma predominante tem sido mais associada a mutações do gene do citocromo *b* no DNAmt, que é parte do complexo III e também em genes outros complexos da cadeia respiratória (HALLER et al, 1989; DUMOULIN et al., 1996; ANDREU, MICHAEL, REICHMAN, 1999; TAIVASSALO et al, 2003).

1.5. Ataxia nas doenças mitocondriais

A palavra ataxia origina-se do grego e significa “confusão” ou “ausência de ordem”, sendo conceituada como incoordenação motora. As doenças que se manifestam predominantemente com ataxia formam um grupo extenso de doenças heterogêneas que se manifestam através de distúrbios no controle da coordenação motora dos membros, da postura corporal, da fala e dos movimentos oculares.

Uma classificação reconhecida das doenças que cursam com ataxia é a de Harding em 1984, que dividiu as doenças em quatro categorias: metabólica, congênita, associada ao defeito no reparo do DNA e degenerativa, destacando o ultimo grupo como o maior. As ataxias degenerativas foram classificadas como: ataxias autossômicas recessivas com inicio antes dos 25 anos e ataxias autossômicas dominantes com início mais tardio. Apesar dos avanços da genética molecular e muitos limites encontrados na classificação de Harding, ela ainda é de grande utilidade na definição de fenótipos homogêneos, essencial para estudos de

ligação genética e extremamente útil na visão didática sobre as ataxias (HARDING, 1990; HARDING et al., 1991; DE MICHELE et al., 2004; FOGEL, PERLMAN, 2007).

As ataxias autossômicas dominantes, hoje chamadas de ataxias espinocerebelares (SCA do inglês s*pinocerebellar ataxia*) (KLOCKEGTHER, 2011) são progressivas, sendo que o cerebelo e outras estruturas do sistema nervoso central são lentamente degenerados, como os gânglios da base, núcleos do tronco encefálico, tratos corticoespinais, colunas anterior e posterior da medula espinal, bem como os nervos periféricos (TARONI, DIDONATO, 2004). Clinicamente, são caracterizadas pela presença de marcha atáxica, dismetria dos membros, tremor de intenção, disdiadococinesia (dificuldades para realizar movimentos rápidos alternados), disartria e nistagmo, que podem vir acompanhados de alterações extracerebelares como a oftalmoplegia, sinais de liberação piramidal, distúrbios do movimento como parkinsonismo, distonia, mioclonia e coréia, apresentando também demência, epilepsia, distúrbios visuais (incluindo a retinopatia pigmentar), doença do neurônio motor inferior e neuropatia periférica (SCHÖL et al., 2004; KNIGHT et al., 2004; HENRY et al., 2009).

Atualmente são reconhecidos cerca de 20 tipos clínicos de ataxias autossômicas recessivas que afetam basicamente as vias cerebelares. O exame clínico revela alterações da marcha com ataxia, dismetria nos membros superiores e inferiores, disdiadococinesia, hipotonia, disartria e movimento ocular sacádico. Dentre as ataxias autossômicas recessivas encontramos ataxias de origem mitocondrial, como a ataxia com deficiência de coenzima Q10 e a ataxia por mutação no gene da polimerase gama (ESPONÓS A et al., 2005; FOGEL, PERLMAN, 2007; EMBIRUÇU et al., 2009).

Dentre as síndromes clássicas decorrentes de mutação no DNAmt, ressaltamos a NARP, na qual a ataxia é de tal forma importante no quadro clínico que foi incluída como parte do nome da síndrome (HOLT et al., 1990; PASTENNAK, 2007). Outras doenças mitocondriais podem apresentar também um quadro de ataxia como as síndromes MELAS e MERRF, nas quais a ataxia é constituinte importante do quadro clínico em vários pacientes (LOMBES, BONILLA, DIMAURO, 1989; QUINZII, 2005; ZEVIANI, DI DONATO, 2004; PASTENNAK, 2007).

Vários autores ressaltam que uma das características apresentadas também pelos pacientes com o espectro clínico de miopatias oculares CPEO/KSS é a ataxia (DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; MIRANDA et al. 1989; ZEVIANI, SERVIDEI, GELLERA, 1989; MORAES, DIMAURO, ZEVIANI, 1989). A própria definição clínica da KSS inclui a ataxia como um dos três critérios diagnósticos menores (KEARNS, SAYRE, 1958).

Considera-se hoje que a ataxia está presente em um grande número de pacientes com doença mitocondrial. Em algumas doenças ela pode ser manifestação isolada ou mesmo predominante, como é o caso de algumas formas clínicas de deficiência de coenzima Q10.

A coenzima Q10 (CoQ10) é uma vitamina lipossolúvel também conhecida como ubiquinona. Essa coenzima participa da transferência de elétrons na cadeia respiratória, apresentando função importante na produção de ATP, sendo essencial para o metabolismo energético (BONAKDAR, GUARNERI, 2005). Deficiência de CoQ10 pode se manifestar com sintomas predominantemente musculares ou encefálicos, sendo a ataxia parte do quadro clínico na maioria dos pacientes, embora em alguns esse sintoma seja o achado predominante (SOBREIRA, HIRANO, SHANSKE, 1997; QUINZII, 2005).

1.6. Importância da avaliação da ataxia

Devido à grande incidência da ataxia nos fenótipos clínicos relacionados às doenças mitocondriais, consideramos ser relevante a realização de um estudo direcionado para a busca sistemática da ataxia e sua quantificação nos pacientes com doença mitocondrial, mesmo naqueles que se apresentem predominantemente com disfunção da musculatura esquelética (miopatia mitocondrial). A presença de ataxia, especialmente se leve, pode ser mascarada pela predominância da fraqueza muscular ou mesmo da IE nesses pacientes, embora possa contribuir para a incapacidade gerada pela doença.

A identificação da presença e a avaliação da gravidade da ataxia deverão contribuir para uma melhor caracterização do quadro clínico das doenças mitocondriais, bem como para a definição de programas terapêuticos mais adequados, já que a abordagem terapêutica da ataxia de forma diferenciada deve resultar em melhora da qualidade do processo de reabilitação.

1.7. Instrumentos de avaliação da ataxia

A utilização de instrumentos de avaliação da ataxia no ambiente clínico e nas avaliações de cunho científico é de grande importância para a mensuração da gravidade da ataxia. Vários pesquisadores vêm desenvolvendo uma série de instrumentos de avaliação que possam ser utilizados para medir a intensidade da ataxia. Alguns instrumentos foram desenvolvidos para utilização em doenças específicas, enquanto que outros apresentam maior abrangência de aplicação. Há aqueles que avaliam de forma global a ataxia e outros que, por terem sido desenvolvidos para doenças multissistêmicas, avaliam também outros sinais neurológicos além da ataxia.

Os instrumentos foram desenvolvidos na forma de escalas de medida, questionários ou outros mais sofisticados que utilizam sistema computadorizado para quantificação dos achados (DESPRESS, LAMOUREUX, BAEUTER, 2000; BOLD et al., 2007; AGUILAR et al., 2008; PAPAPETROPOULOS et a., 2009; CANO S et al., 2009; KIM et al., 2011; JUNCOS et a., 2011). As escala de medida da ataxia ainda são mais utilizado na prática clínica.

Há vários tipos de escalas, sendo algumas desenvolvidas para avaliação de doenças específicas (WENNING et al., 2004; GESER et al., 2005; SUBRAMONY et al., 2005; GESER et al., 2006; LYNCH et al., 2006; D'ABREU et al., 2007; DI PROSPERO et al., 2007; KIELING, SAUTE, JARDIM, 2007; SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2008; ASSADI et al., 2008; JARDIM et al., 2010; FRIEDMAN et al., 2010; SAUTE et al., 2011; CHAN et al., 2011; MUNÕZ et al., 2011; CHEVIS et al., 2012) e outras para avaliação da ataxia de uma forma geral.

Indubitavelmente, dentre as escalas desenvolvidas, as mais utilizadas têm sido a ***International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)*** e a ***Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA).*** A ICARS foi desenvolvida por Trouillas, et al. (1997) e consiste de uma escala semi-quantitativa de avaliação de sinais clínicos encontrados frequentemente nas disfunções cerebelares. A ICARS vem sendo utilizada para avaliação da ataxia em pacientes com ataxia de Friedreich, vários tipos de SCA e doença de Machado-Joseph (STOREY et al., 2004; CANO et al., 2005; SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2006b; D'ABREU, 2007), assim como para a avaliação da eficácia clínica em estudos com a utilização de medicamentos nas afecções cerebelares, como a terapia antioxidante em pacientes com Ataxia de Friedreich (ARTUCH et al., 2002). A ICARS foi traduzida para a língua portuguesa e adaptada para utilização no Brasil por Yamane (2008). A SARA foi desenvolvida em

2004 na Alemanha e vem sendo proposta como novo método de avaliação semi-quantitativa da gravidade da ataxia cerebelar (SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2006a). Alguns estudos utilizam a SARA para avaliação clínica de pacientes com ataxias autossômicas recessivas, como a ataxia de Friedreich, ataxias autossômicas dominantes como as SCAs, atrofia de múltiplos sistemas (AMS), atrofia cerebelar cortical dominantemente herdada e atrofia cerebelar cortical esporádica, entre outras (BÜRK et al., 2009). No Brasil, Braga-Neto et al., (2010) realizaram a tradução e a adaptação cultural para a língua portuguesa falada no Brasil, demonstrando a importância de sua utilização na prática clínica, por se tratar de uma escala curta e de rápida aplicação, agora chamada no Brasil de Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA). No entanto ambas são também utilizadas para avaliação da ataxia em doenças que apresentam adicionalmente envolvimento de outros sistemas, como a ataxia de Friedreich e a atrofia de múltiplos sistemas (TISON et al., 2002; SUBRAMONY, 2007).

Embora de grande utilidade, as escalas descritas apresentam pontos a serem considerados: a ICARS é uma escala muito ampla, o que dificulta sua utilização na prática clínica diária; a SARA é de certa forma restrita, não contendo avaliação da função oculomotora.

Em 2009, Schmahmann et al. desenvolveram uma escala breve, de fácil aplicação, contendo todos os itens necessários para uma avaliação fidedigna da ataxia. Para desenvolver tal escala, o grupo decidiu ampliar a escala ICARS incluindo outros itens que fazem parte da avaliação clinica da ataxia com o objetivo de uma melhor avaliação da ataxia, surgindo assim a Modified ICARS ou (MICARS) com 26 itens e pontuação de 0 a 120. A partir daí foram extraídos cinco itens após a análise fatorial ter indicado a existência de cinco fatores que agrupavam em fatores

distintos os itens que avaliavam: 1- função cinética dinâmica, 2- alterações em membros inferiores, 3- alterações em membros superiores, 4- alterações na fala e 5- alterações oculomotoras. Dessa forma, construíram ***Brief Ataxia Rating Scale (BARS)*** com cinco itens e pontuação de 0 a 30 (Schmahmann J et al., 2009). Por se tratar de uma escala curta, a BARS é de fácil e rápida aplicação, com tempo estimado de 5 a 10 minutos para sua aplicação. Por essas razões, acreditamos que esta escala seja ideal para utilização na prática clinica, embora ainda não haja novos estudos utilizando a BARS e não exista uma versão para a língua portuguesa.

Considerando o exposto acima, verificamos a necessidade da tradução, adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da BARS utilizando instrumentos confiáveis que permitam a quantificação da ataxia.

1.8. Hipóteses do estudo

O estudo foi desenvolvido para testar as hipóteses formuladas de que:

- a BARS é um instrumento de avaliação da ataxia válido e confiável, podendo ser facilmente utilizada na prática clinica por ser curta e de rápida e fácil aplicação;

- os indivíduos com disfunção mitocondrial apresentam mais frequentemente ataxia, o que deve diferenciá-los do grupo controle saudável.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

Fazer uma avaliação sistemática da ataxia em pacientes com disfunção mitocondrial em seguimento no ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), relacionando a presença e a gravidade da ataxia com a capacidade funcional e a qualidade de vida:

- identificando o grau de ataxia nos pacientes com disfunção mitocondrial através das escala BARS, SARA e ICARS;

- comparando o grau de ataxia e a capacidade funcional analisada pelo índice de Barthel, assim como a qualidade de vida relacionada à saúde pelo WHOQOL-BREF no grupo dos pacientes com disfunção mitocondrial;

- comparando o grau de ataxia observado nos diferentes grupos de pacientes com disfunção mitocondrial, subdivididos de acordo com o fenótipo clínico em PEO, IE isolada e outros quadros clínicos inespecíficos.

2.2. Objetivo secundário

Fazer a adaptação transcultural e a análise das propriedades psicométricas da BARS:

-realizando a tradução para a língua portuguesa, a retrotradução e a análise da versão traduzida;

- realizando a análise estrutural através da análise fatorial;

- analisando a confiabilidade intra e interobservador;

- analisando a validade de conteúdo através de um comitê de especialistas;

- analisar a validade de critério concorrente utilizando os instrumentos SARA e ICARS;

- analisar a validade de construto convergente com o índice de Barthel.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

O estudo foi dividido em duas etapas. A primeira etapa consistiu da tradução, adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da Brief Ataxia Rating Scale (BARS). A segunda etapa consistiu da avaliação da ataxia nos indivíduos com disfunção mitocondrial e correlação com a capacidade funcional e a qualidade de vida desses pacientes.

Na primeira etapa participaram 38 indivíduos adultos saudáveis que constituíram o grupo controle e 68 indivíduos adultos com ataxia. Os 68 indivíduos com ataxia foram divididos em dois subgrupos para análise da reprodutibilidade, sendo que 53 participaram da análise da confiabilidade intraobservador e 15 participaram da análise da confiabilidade interobservador.

Na segunda etapa participaram um total de 99 indivíduos, dos quais 61 apresentavam disfunção mitocondrial e 38 eram indivíduos saudáveis, incluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

3.1.1. Pacientes da primeira etapa

3.1.1.1. Critérios de inclusão

1. Pacientes dos ambulatórios das subespecialidades neurológicas do HCFMRP-USP com ataxia como sinal ou sintoma da doença;

2. Idade superior a 18 anos.

3. Teste de Identificação de Distúrbio de Uso do Álcool (AUDIT) com escore menor que 8.

4. Concordância em participar do estudo voluntariamente com consentimento informado através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1.1.2. Critério de exclusão

Utilização de medicamentos que possam levar secundariamente à ataxia, como drogas antiepilépticas;

3.1.1.3. Tamanho da amostra de indivíduos

O tamanho da amostra para este estudo foi definida entre 5 e 10 indivíduos por item da escala BARS, já que alguns autores sugerem esse número para a realização adequada da análise fatorial. Dessa forma, o tamanho da nossa amostra para o teste das propriedades psicométricas da BARS foi de 68 indivíduos, já que a BARS possui sete itens, considerando-se avaliação do membros do lado direito e esquerdo (SAPNAS, 2004; JOSEPH, ANDERSON, 2006).

3.1.2. Pacientes da segunda etapa

3.1.2.1. Critérios de inclusão

1. Pacientes do Ambulatório de Doenças Neoromusculares do HCFMRP-USP encaminhados para investigação de doença mitocondrial e que tiveram diagnóstico confirmado ou apresentaram disfunção mitocondrial nos exames laboratoriais. A disfunção mitocondrial foi definida como: presença de mutação patogênica no DNAmt; presença de fibras com disfunção mitocondrial à biópsia muscular (RRF e/ou fibras COX-); elevação do lactato sérico no repouso (> 2,0 mmol/L) ou após esforço (>3,0 mmol/L).

2. Idade superior a 18 anos.

3. Concordância em participar do estudo voluntariamente com consentimento informado através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1.2.2. Critério de exclusão

Utilização de medicamentos que possam levar secundariamente à ataxia, como drogas antiepilépticas.

3.1.3. Controles saudáveis

3.1.3.1 Critérios de inclusão

1. Indivíduo saudável, selecionado dentre os acompanhantes de pacientes do ambulatório de doenças neuromusculares do HC-FMRP-USP. A determinação de que o indivíduo era saudável foi baseada em uma entrevista simples através da qual

questionamos se o mesmo apresentava alguma doença diagnosticada, incapacidade física, uso crônico de medicamentos ou ingestão de bebida alcoólica que pudessem interferir na avaliação.

2. Idade superior a 18 anos.

3. Teste de Identificação de Distúrbio de Uso do Álcool (AUDIT) com escore menor que 8.

4. Concordância em participar do estudo voluntariamente com consentimento informado através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1.3.2. Critério de exclusão

Utilização de medicamentos que possam levar secundariamente à ataxia, como drogas antiepilépticas.

3.2. Metodologia

Primeira etapa

3.2.1. Processo de tradução e adaptação transcultural da BARS

Atualmente a utilização de instrumentos está cada vez mais se difundindo no meio científico, no entanto, nem sempre esses instrumentos estão disponíveis no idioma ou cultura de interesse. Dessa forma, existe a necessidade de que haja a realização de todo um processo para que esse instrumento possa ser utilizado em outros países que não o de origem, processo que chamamos de *adaptação transcultural* (GEISINGER, 1994; CHWALON, 1995).

Vários autores sugerem diferentes metodologias para realização desse processo, mas em geral compreendemos que o processo de adaptação transcultural de um instrumento envolve a associação de várias etapas: inicialmente é necessário que se submeta o instrumento á tradução para a língua desejada, levando em consideração não apenas a tradução literal do texto, mas também o contexto cultural. Em seguida, essa versão deve passar por um comitê de juízes que conheçam as duas línguas e a temática estudada e posteriormente sofrer uma retrotradução, que é definida como a tradução do instrumento para o idioma original, realizada por um tradutor leigo que desconheça o instrumento e cuja língua mãe seja a língua do instrumento original. Assim, ao final desse processo teremos em mãos a versão original, a versão traduzida para o idioma desejado e a versão retro-traduzida (GUILLEMIN, BOMBARDIER, BEATON, 1993; GEISINGER, 1994; FERRER et al., 1996; HAMBLETON, PATSULA, 1998; BEATON et al., 2000). Nos casos em que os instrumentos são apresentados na forma de questionário, alguns autores sugerem a aplicação dessa primeira etapa em um grupo piloto para que os

respondentes possam opinar sobre a estrutura, linguagem e entendimento das questões apresentadas (GUILLEMIN, BOMBARDIER, BEATON, 1993; PASQUALI, 1998; BEATON, BOMBARDIER, GUILLEMIN, 2000; TOLEDO, 2012).

3.2.1.1. Tradução e adaptação transcultural da BARS

Para a realização do processo de tradução, adaptação transcultural e os testes de suas propriedades psicométricas foi obtida a autorização do autor da BARS. As etapas do processo seguiram o padrão de estudo anterior realizado neste serviço (TOLEDO, 2012).

3.2.1.1.1. O instrumento

A BARS é composta por cinco itens, com pontuação variando de 0 (sem ataxia) a 30 (ataxia grave). O item 1 avalia a marcha, o item 2 avalia a função cinética do membro inferior através da prova calcanhar-joelhor, o item 3 avalia a função cinética no membro superior através da prova índex-nariz, o item 4 avalia a disartria e o item 5 avalia a desordem oculomotora. A BARS não havia sido adaptada para nenhum outro idioma até o momento (SCHMAHMANN et al., 2009).

3.2.1.1.2. Adaptação transcultural da BARS

O primeiro passo foi a tradução da versão original da BARS, realizada por dois pesquisadores brasileiros com conhecimento da língua de origem da escala, no caso o inglês; obtivemos então através de um consenso entre esses dois tradutores a versão preliminar. Em seguida, houve a avaliação da versão preliminar pelo comitê de especialistas, formado por três membros (três médicos neurologistas) que analisaram as equivalências semântica, idiomática, conceitual e cultural. Dessa

forma, foi estabelecida a versão pré-final da BARS. Após esse processo, foi realizada a retrotradução por um tradutor bilíngue nativo da língua inglesa e com conhecimento na língua portuguesa. Este não teve acesso à versão original da escala.

Para análise da versão retrotraduzida, foi formado um segundo grupo de indivíduos com fluência na língua inglesa composto por três membros: o tradutor que realizou a retrotradução e outros dois professores de inglês com o objetivo de avaliar as duas versões em inglês (original e retrotraduzida). O grupo concluiu que ambos os textos possuem proximidade suficiente atestando a boa qualidade do texto e indicando que a versão original foi traduzida para a língua portuguesa de forma satisfatória. A seguir, o comitê de especialistas analisou as duas versões em inglês (original e retrotradução), bem como o relatório emitido pelo grupo anterior e concluiu que o texto traduzido traz o mesmo significado que o texto original.

Para finalizar o processo, formamos um grupo de especialistas para que pudessem aplicar a escala no ambiente clínico e relatar as dificuldades ou benefícios encontrados na utilização da BARS. O grupo foi composto por dois especialistas que após aplicarem a escala em um grupo de 18 pacientes responderam as seguintes perguntas:

1. *Tiveram alguma dificuldade em compreender o que foi solicitado em cada item da escala? Qual? Descrever?*
2. *Tiveram alguma dificuldade em compreender os escores dos itens? Qual? Descrever?*
3. *Vocês consideram a escala de fácil e rápida aplicação?*
4. *Vocês consideram que a escala está apta para ser utilizada por outros profissionais na área da saúde?*

5. *Expresse sua opinião sobre a escala?*

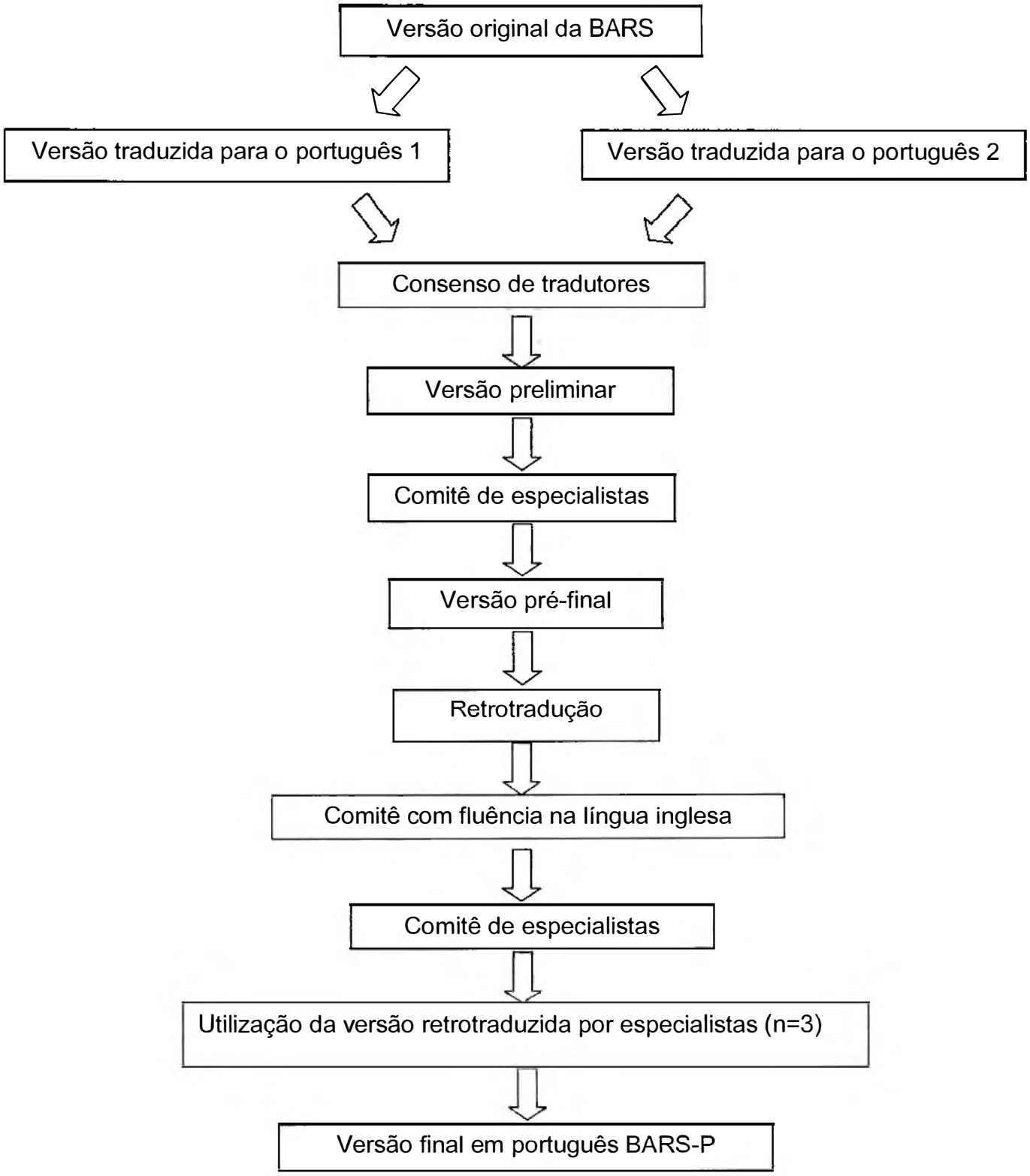


Figura 1. Etapas do processo de adaptação transcultural da BARS.

3.2.1.2. Teste das propriedades psicométricas da BARS-P

Ao final do processo de adaptação transcultural, existe a necessidade de demonstrar que o instrumento adaptado tenha as mesmas propriedades do instrumento original. Para isso existe um processo que chamamos de *análise das propriedades psicométricas do instrumento*.

A análise das propriedades psicométricas se dá por meio da análise estrutural, da análise da confiabilidade e da validade do instrumento. Para isso foi necessária a utilização de instrumentos já validados de medida da ataxia e de parâmetros correlatos.

3.2.1.2.1. Outros instrumentos utilizados no estudo

Escala de Avaliação da Ataxia Cooperativa Internacional (ICARS).

A ICARS contém 19 itens distribuídos dentro de 4 subdivisões, cada um apresentando uma pontuação diferente para determinados graus de sintomas que caracterizam a ataxia e sua soma varia de 0 a 100. Quanto maior é essa pontuação maior a gravidade da incapacidade e conseqüente gravidade de ataxia

Na avaliação da postura e distúrbio da marcha é atribuída uma pontuação total de 34 pontos, sendo 12 referentes à marcha e 22 à postura; na avaliação da coordenação de membros (função cinética) a pontuação é de 52 pontos (maior pontuação da ICARS). A avaliação do distúrbio de linguagem corresponde a 8 pontos, e as desordens oculomotoras pontuam 6 pontos (a menor pontuação da escala). O tempo estimado para sua aplicação é de 20 minutos (TROUILLAS et al., 1997).

Escala para avaliação e graduação da ataxia (SARA)

A SARA é composta por oito itens produzindo uma pontuação total que vai de zero (sem ataxia) a 40 (ataxia mais grave) através da somatória direta da pontuação de cada um dos itens. O item 1 avalia a marcha (pontuação de 0 a 4); o item 2 avalia a postura (pontuação de 0 a 6); o item 3 avalia a capacidade de sentar (pontuação de 0 a 4); o item 4 avalia distúrbios na fala (pontuação de 0 a 6); o item 5 avalia a capacidade de atingir com o índex o dedo do examinador (pontuação de 0 a 4); o item 6 avalia a coordenação através da prova index-nariz (pontuação de 0 a 4); o item 7 avalia movimentos rápidos e alternados da mão ou diadococinesia (pontuação de 0 a 4); o item 8 avalia a coordenação dos membros inferiores através da prova calcanhar-joelho (pontuação de 0 a 4); as funções dos itens de 5 a 8 são pontuadas considerando os dois lados do corpo. O tempo estimado para aplicação desta escala é de 10 minutos (Schmitz-Hübsch et al., 2006a).

Brief Ataxia Ranting Scale versão portuguesa (BARS-P)

A BARS é composta por cinco itens e sua pontuação total é obtida pela somatória direta dos itens variando de 0 a 30, onde valores os valores mais elevados indicam maior gravidade da ataxia. O item 1 avalia a marcha, o item 2 avalia função cinética do membro inferior através da prova calcanhar-joelhor, o item 3 avalia função cinética no membro superior através da prova índex-nariz, o item 4 avalia disartria e o item 5 avalia desordem oculomotora. (SCHMAHMANN et al., 2009). Este estudo realizou a tradução, adaptação transcultural e a análise das propriedades psicométricas dessa escala.

O índice de Barthel

O índice de Barthel é um instrumento que avalia o nível de independência do sujeito para a realização qualidade de vida de dez atividades básicas de vida: comer, higiene pessoal, uso dos sanitários, tomar banho, vestir e despir, controle esfincteriano, deambulação, transferência da cadeira para a cama, subir e descer escadas. Na versão original a pontuação da escala varia de 0-100 (com intervalos de 5 pontos). A pontuação mínima de zero corresponde à máxima dependência para todas as atividades de vida diárias (AVD) avaliadas, e a máxima de 100 equivale à independência total para as mesmas AVD avaliadas (MAHONEY & BARTHEL, 1965). O tempo estimado para aplicação desta escala não ultrapassa 5 minutos.

Teste de identificação de Distrúrbio de Uso do álcool (AUDIT)

Em relação ao uso de alcool, utilizamos como referência para identificação do uso abusivo de alcool o Teste de identificação de Distrúrbio de Uso do álcool (AUDIT), desenvolvido pela Organização mundial da saúde (OMS) em 1989. Desde de então utilizado em todo o mundo, o teste consiste de um questionário de fácil aplicação que contém 10 questões sobre o uso de álcool. O cálculo é feito somando-se os pontos de cada questão e o resultado maior que 8 pontos já indica distúrbio álcoolico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). A importância de se aplicar este teste se da pelo fato do álcool levar à incoordenação motora (ADOLESCENTE & SAÚDE, 2007).

3.2.1.2.2. Coleta de dados

Para análise da confiabilidade intraobservador, os indivíduos foram avaliados pela mesma em dois momentos diferentes: o teste (no primeiro momento) e o reteste (no segundo momento). Foram colhidos dados como: sexo, data de nascimento,

diagnóstico e foi realizada a aplicação do AUDIT. A seguir foram aplicados os instrumentos de avaliação da ataxia, capacidade funcional na seguinte ordem: ICARS, SARA, BARS-P e índice de Barthel. Foi marcada a hora de início da avaliação e hora do término. Os indivíduos foram avaliados enquanto aguardavam a consulta médica na clínica neurológica ou nos intervalos das consultas. Na maioria das vezes a própria dinâmica do ambulatório permitia que os indivíduos aguardassem por mais algumas horas para serem reavaliados.

Para analise da confiabilidade interobservador, foram avaliados indivíduos com ataxia por duas examinadoras em momentos diferentes. Foram colhidos dados como: sexo, data de nascimento, diagnóstico e foi realizada a aplicação do AUDIT. A seguir foram aplicados os instrumentos de avaliação da ataxia, capacidade funcional na seguinte ordem: ICARS, SARA, BARS-P e índice de Barthel. Foi marcada a hora de início da avaliação e hora do término. Em seguida, após um determinado período de tempo o indivíduo era chamado novamente para realizar a avaliação com a segunda examinadora. Todos esse indivíduos foram avaliados primeiro pela examinadora 1 e em segundo, pela examinadora 2.

No grupo controle foram colhidos dados como: sexo, data de nascimento, diagnóstico e foi realizada a aplicação do AUDIT. A seguir foram aplicados os instrumentos de avaliação da ataxia, capacidade funcional na seguinte ordem: ICARS, SARA, BARS-P e índice de Barthel. Foi marcada a hora de início da avaliação e hora do término.

3.2.1.2.3. Análise estatística

Os dados foram coletados e armazenados no programa Excel e depois transferidos para o programa estatístico " Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)", version 11.0.

Estatística descritiva da amostra

Os parâmetros considerados para realização da estatística descritiva da amostra nos indivíduos com ataxia foram: idade e sexo.

Estatística descritiva do instrumento

Inicialmente foi realizado o cálculo da normalidade para o escore total dos instrumentos. De acordo com o resultado foi estabelecido quais testes estatísticos seriam utilizados: testes paramétricos ou não paramétricos. Foram calculadas a média, desvio padrão e variação para todos os instrumentos.

Análise estrutural

Através da análise estrutural podemos identificar a correlação entre um determinado numero de variáveis a fim de agrupa-las em conjuntos semelhantes (PASQUALI, 2004; JOSEPH, ANDRESON, 2006).

Optamos por realizar a análise fatorial exploratória do tipo análise do componente principal e o método de rotação (Oblimin com normalização de Kaiser) com os itens da BARS-P já que não foi realizada análise fatorial da sua versão original.

Análise da confiabilidade

A confiabilidade de um instrumento pode ser analisada através da consistência interna e da reprodutibilidade dos resultados. A análise da consistência interna indica se há uma homogeneidade de dois itens de um instrumento, ou seja, se os itens se correlacionam ou não (SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006). Para realização dessa análise o mais frequentemente utilizado é o calculo do coeficiente alfa de Cronbach, pois é capaz de refletir o grau de covariância dos itens do instrumento entre si (CRONBACH, 1951; CORTINA, 1993).

A reprodutibilidade indica a precisão e a fidedignidade de um instrumento. Avaliamos a reprodutibilidade através da confiabilidade intraobservador e da confiabilidade interobservador. A confiabilidade intraobservador é analisada através da aplicação do instrumento em dois momentos distintos pelo mesmo examinador obtento então um teste e um reteste. A confiabilidade interobservador é analisada através da aplicação do instrumento por dois examinadores diferentes, em momentos distintos. Esta confiabilidade é calculada através do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) (SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006).

Analisamos a consistência interna e a reprodutibilidade da BARS-P. A consistência interna foi estimada através do coeficiente alfa de Cronbach, que expressa valores de 0 a 1, sendo que valores acima de 0,70 indicam um alto grau de consistência interna do instrumento. A correlação item total também foi testada para determinar a correlação de cada item com escore total da escala (CRONBACH, 1951; SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006).

A análise da reprodutibilidade foi realizada através da confiabilidade intra-observador e interobservador, obtidas através do cálculo do coeficiente de

correlação Intraclasse (CCI). Valores acima de 0,70 indicam confiabilidade satisfatória (SHROUT, FLEISS, 1979; SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006).

Análise da validade

O processo de análise da validade consiste da verificação da habilidade de um instrumento medir o que se propõe. Quando falamos em validade, o que deve estar em foco não é somente um instrumento, mas o instrumento em relação à proposta para a qual ele está sendo usado. Para realização desse processo, incluem-se vários tipos de validação: validade de face, validade de conteúdo, validade de critério e validade de construto.

- Validade de face:

Refere-se a aparência e ao formato do instrumento (SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006; FAYERS, MACHIN, 2007).

- Validade de conteúdo:

Está relacionada ao conteúdo e avalia se os itens do instrumento são sensíveis para determinada medida, se refletem a definição conceitual e abrangem a dimensão do que está sendo medido. Este tipo de validade é analisado por um comitê de especialistas que devem ponderar se os itens incluídos no instrumento permitem cobrir todas as importantes características do construto (SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006; FAYERS, MACHIN, 2007).

-Validade de critério:

Esta validade está relacionada à associação de uma medida com outra considerada confiável, válida e preferencialmente "padrão ouro". A validade de critério pode ser dividida em validade concorrente e validade preditiva. A validade de critério concorrente refere-se à aplicação, no mesmo momento, de dois instrumentos que afiram a mesma medida, sendo um deles já válido e confiável. A validade de critério preditiva refere-se á habilidade de um instrumento de definir uma determinada situação (SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006; FAYERS, MACHIN, 2007).

-Validade de construto:

Para dizer que um instrumento é válido, ele deve ser "verdadeiro" no sentido de estar fundamentado nas evidências disponíveis. A validade de construto avalia se o instrumento mede o que ele se propõe a medir. Podemos dividi-la em validade convergente, validade divergente e de grupos conhecidos (PASQUALI, 2004; SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006; FAYERS, MACHIN, 2007). Para este estudo, alisamos a validade de construto convergente e a validade de grupos conhecidos.

Na validade de construto convergente observa-se a correlação que pode ser negativa ou positiva de variáveis que são previamente ditas correlacionadas, esperando-se assim valores de alta correlação (PASQUALI, 2004; SILVA, RIBEIRO-FILHO, 2006; FAYERS, MACHIN, 2007).

A validade de grupos conhecidos avalia se o instrumento é capaz diferenciar grupos sabidamente distintos (FAYERS, MACHIN, 2007).

A validade de face e a validade de conteúdo da BARS-P foram analisadas durante o processo de adaptação desta escala, através da análise pelo comitê de juízes. O objetivo foi verificar se os itens do instrumento contemplavam aquilo que se pretendia medir e se a BARS-P se encontrava apropriada para o uso pretendido.

A validade de critério da BARS-P foi realizada correlacionando a BARS-P com a SARA e a ICARS (excluídos os itens da BARS-P) através com coeficiente de correlação de Pearson (teste paramétrico).

A validade de construto convergente da BARS-P foi analisada pela correlação com o índice de Barthel através do coeficiente de correlação de Pearson (teste paramétrico).

Hipóteses estatísticas de correlação

- Que os escores da BARS, SARA e ICARS (sem os itens da BARS) se correlacionaria altamente por medirem o mesmo construto; mostrando coeficiente de correlação positivo.

- Que o escore total da BARS correlacionar-se-ia altamente com o índice de Barthel, mostrando coeficiente de correlação negativo.

A magnitude da correlação para o coeficiente de correlação de Pearson ou Sperman foi estabelecida de acordo com a classificação proposta por Ajzen (1998): $\leq$0,20 muito baixa; 0,20 a 0,40 baixa; 0,41 a 0,60 moderada; 061 a 0,80 alta e 0,81 a 1,0 muito alta. Significância estatística assumida se p $\leq$0,005.

Segunda etapa

3.2.2. Avaliação da ataxia nos indivíduos com doença mitocondrial

3.2.2.1. Instrumentos adicionais

World Health Organization Quality of Life-Bref (WHOQOL-BREF)

Esse instrumento foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde com o objetivo de avaliar a qualidade de vida. O WHOQOL-BREF consta de 26 questões, sendo duas questões gerais e as demais 24 representam cada uma das 4 facetas que compõe o instrumento original. A pontuação é obtida separadamente de cada uma das 4 facetas. Quanto maior o valor melhor a qualidade de vida (WHOQOL GROUP, 1998).

3.2.2.2. Coleta de dados

Foram avaliados indivíduos com disfunção mitocondrial e indivíduos saudáveis, todos avaliados apenas uma vez , pelo mesmo examinador. Dados como sexo, data de nascimento e diagnóstico (no caso dos pacientes) foram registrados. As avaliações consistiram da quantificação da ataxia através das escalas ICARS, SARA e BARS-P, avaliação da capacidade funcional pelo índice de Barthel e avaliação da qualidade de vida através do WHOQOL-BREF, na ordem em que foram citados. Os indivíduos foram avaliados enquanto aguardavam a consulta médica ou nos intervalos das consultas.

3.2.2.3. Análise estatística

Os dados foram coletados e armazenados no programa Excel e depois transferidos para o programa estatístico "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)", version 11.0.

Estatística descritiva da amostra

Os parâmetros considerados para realização da estatística descritiva da amostra nos indivíduos com ataxia foram: idade, sexo e diagnóstico (no caso dos pacientes).

Estatística descritiva do instrumento

Inicialmente foi realizado o cálculo da normalidade para o escore total da BARS, ICARS e SARA. De acordo com o resultado foi estabelecido quais testes estatísticos seriam utilizados: testes paramétricos ou não paramétricos. Foram calculadas a média, desvio padrão e a variação para todos os instrumentos.

Análise da ataxia nos indivíduos com disfunção mitocondrial e nos controles saudáveis

Comparação entre os grupos foi analisada pelo Mann-Whitney, conforme o padrão da curva de distribuição dos valores (curva de distribuição normal ou não) da BARS-P, índice de Barthel e WHOQOL-BREF.

Correlação da BARS com Barthel e WHOQOL-BREF nos pacientes foi realizada pelo coeficiente Spearman, conforme o padrão da curva de distribuição dos valores.

A magnitude da correlação para o coeficiente de correlação de Pearson ou Sperman foi estabelecida de acordo com a classificação proposta por Ajzen (1998): ≤0,20 muito baixa; 0,20 a 0,40 baixa; 0,41 a 0,60 moderada; 061 a 0,80 alta e 0,81 a 1,0 muito alta. A significância estatística foi assumida se p ≤0,005.

Hipóteses da correlação

- os escores da BARS-P apresentam alta correlação com a capacidade funcional e com a qualidade de vida dos indivíduos com disfunção mitocondrial, mostrando coeficiente de correlação negativa.

4. RESULTADOS

O presente trabalho foi realizado para investigar a presença de ataxia nos pacientes com disfunção mitocondrial. Para realizarmos essa avaliação houve a necessidade de se fazer a tradução, adaptação transcultural e teste das propriedades psicométricas da BARS. Dessa forma o estudo foi realizado em duas etapas. A primeira etapa consistiu da adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da BARS, enquanto que na segunda etapa a avaliação da ataxia nos pacientes com disfunção mitocondrial.

4.1. Processo de tradução, adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da BARS-P

4.1.1. Tradução e adaptação transcultural

Durante o processo de tradução e adaptação transcultural da BARS não houve dificuldades na tradução da versão original para o português, pois esta escala é um instrumento de fácil compreensão. Porém, para facilitar a visualização e um melhor entendimento na aplicação da escala, foi sugerido ao autor que a apresentação da mesma fosse feita de forma diferente da escala original, acrescentando a escala Likert ao final de cada item e instruções de aplicação no início de cada item da escala. Após o processo de tradução e retrotradução descrito na metodologia, obtivemos as respostas dos dois especialistas relacionadas a aplicação da escala.

a) Tiveram alguma dificuldade em compreender o que foi solicitado em cada item da escala? Qual? Descrever.

Nenhum encontrou dificuldade para compreender o que foi solicitado em cada item.

b) Tiveram alguma dificuldade em compreender os escores dos itens? Qual? Descrever.

Ambos não encontraram dificuldade para compreender o que foi solicitado em cada escore. Um dos especialistas interrogou com uma dúvida sobre os itens da questão 1 onde se o paciente não preenche os itens 1, 2, ou 3, é necessário realizar teste de 10 metros para pontuar, este é um teste padronizado para avaliação de marcha? Como é realizado?

c) Vocês consideram a escala de fácil e rápida aplicação?

Ambos consideram a escala de fácil e rápida aplicação.

d) Vocês consideram que a escala está adequada para utilização por outros profissionais na área da saúde?

Ambos concordam que outros profissionais da área podem ter dificuldades para entender os termos técnicos utilizados na escala.

e) Expresse sua opinião sobre a escala.

Ambos gostaram da escala e acham que ela tornaria o atendimento mais sistematizado e mais fácil de comparar a evolução do indivíduo, deixando de ser

apenas uma avaliação subjetiva, o que contribui sem dúvida para o acompanhamento do paciente.

4.1.2. Teste das propriedades psicométricas da BARS-P

Cento e seis indivíduos participaram do processo de análise das propriedades psicométricas da BARS-P, sendo assim distribuídos:

- Análise estrutural, análise da consistência interna, análise da validade;
- Análise da confiabilidade intraobservador: 53 pacientes;
- Análise da confiabilidade interobservador: 15 pacientes;
- Análise da validade de grupos conhecidos: 68 pacientes e 38 controles saudáveis.

4.1.2.1. Estatística descritiva da amostra

Os dados demográficos dos grupos de pacientes e controles estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Estatística descritiva da amostra.

	Validade		
	Reprodutibilidade		
	Confiabilidade intraobservador	Confiabilidade Interobservador	
	Pacientes n= 53	Pacientes n= 15	Controle saudável n= 38
Sexo			
Feminino	35	6	25
Masculino	18	9	13
Idade (anos)			
Média ± DP	43 ± 13,1	42 ± 14,8	42 ± 12,7
Variação	21 - 76	23 - 70	20 - 75

n= número de indivíduos; DP= desvio padrão.

4.1.2.2. Diagnóstico clínico dos indivíduos

As informações sobre os diagnósticos dos pacientes estão apresentada na tabela 2.

Tabela 2. Informação sobre o diagnóstico clínico dos pacientes.

Doenças	Pacientes n= 68
Ataxia cerebelar de etiologia não determinada	18
Ataxia sensitiva de etiologia não determinada	2
Ataxia de Friedreich	3
Ataxia por deficiência de vitamina E	1
AVC cerebelar	1
Ataxia com apraxia oculomotora	2
SCA 1	1
SCA 2	2
SCA 3	22
SCA 7	4
SCA 8	1
SCA 10	1
Ataxia hereditária com mutação genética não definida	8
PEO	1
Doença mitocondrial associada à ataxia	2

n= numero de indivíduos.

4.1.2.3. Estatística descritiva dos instrumentos

A estatística descritiva dos escores das escalas de avaliação da ataxia está descrita nas tabelas 3 (dados dos pacientes) e 4 (dados dos controles saudáveis) respectivamente.

Tabela 3. Estatística descritiva dos escores da BARS-P (escore dos itens e total), SARA (escore total) e ICARS (escore total).

Instrumentos	Faixa de variação		Pacientes (n=68)	% no mínimo	% no máximo
	Teórica	Observada	Média ± DP		
BARS-P Item 1	0 – 8	0 – 8	3,92 ± 2,9	20,5	16,1
Item 2 lado D	0 – 4	0 – 4	2,26 ± 1,0	4,4	13,2
Item 2 lado E	0 – 4	0 – 4	2,4 ± 1,0	4,4	13,2
Item 3 lado D	0 – 4	0 – 4	1,32 ± 1,0	30,8	1,4
Item 3 lado E	0 – 4	0 – 4	1,34 ± 1,0	30,8	1,4
Item 4	0 – 4	0 – 4	1,72 ± 0,9	14,7	4,4
Item 5	0 – 2	0 – 2	1,23 ± 0,5	7,3	29,4
BARS-P total	0 – 30	1 – 27	14,28 ± 7,1	4,4	1,4
SARA total	0 – 40	0 – 36	14,35 ± 8,9	1,4	1,4
ICARS total	0 - 100	3 – 87	43,43 ± 22,75	1,4	1,4

DP= desvio padrão; n= número de indivíduos; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; *SARA*= do inglês *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia;* ICARS= do inglês *International Cooperative Ataxia Rating Scale.*

Tabela 4. . Estatística descritiva dos escores da BARS-P (escore dos itens e total), SARA (escore total) e ICARS (escore total).

Instrumentos	Faixa de variação		Controle saudável (n=38)	% no mínimo	% no máximo
	Teórica	Observada	Média ± DP		
BARS Item 1	0 – 8	0	0	0	0
Item 2 lado D	0 – 4	0 – 1	0,18 ± 0,39	81,57	18,44
Item 2 lado E	0 – 4	0 – 1	0,13 ± 0,34	86,84	13,15
Item 3 lado D	0 – 4	0	0	0	0
Item 3 lado E	0 – 4	0	0	0	0
Item 4	0 – 4	0 – 1	0,03 ± 0,16	97,36	2,63
Item 5	0 – 2	0 – 1	0,18 ± 0,39	81,57	18,44
BARS-P total	0 – 30	0 – 3	0,53 ± 0,92	71,05	5,26
SARA total	0 – 40	0 – 3	0,25 ± 0,67	84,21	2,63
ICARS total	0 - 100	0 – 9	2,11 ± 2,42	34,21	2,63

DP= desvio padrão; n= número de indivíduos; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; *SARA*= do inglês *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia;* ICARS= do inglês *International Cooperative Ataxia Rating Scale.*

No grupo controle, observa-se que os itens 1= macha e 3= coordenação motora os membros superiores não obtiveram pontuação.

4.1.2.4. Análise estrutural

A análise estrutural foi realizada através da Análise do Componente Principal e método de rotação (Oblimin com normalização de Kaiser) com os itens da BARS-P.

A medida Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) para verificar a adequação da realização da análise estrutural na nossa amostra foi 0,71, valor considerado de boa adequação já que valores iguais ou maiores que 0,60 indicam que a análise fatorial satisfatória.

Os resultados da análise fatorial exploratória indicaram a organização da escala em apenas 1 fator (tabela 5).

Tabela 5. Análise estrutural da BARS-P.

BARS-P (n=68)	Fator 1
Item 1	0,83
Item 2 lado D	0,82
Item 2 lado E	0,86
Item 3 lado D	0,90
Item 3 lado E	0,91
Item 4	0,70
Item 5	0,57

BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; n= número de indivíduos.

Em virtude da discrepância do valor do coeficiente do item 5 em relação aos demais nos levou a repetir a análise fatorial solicitando que fosse considerada na análise a existência de dois fatores. A análise fatorial resultante, mostrada na tabela 6, demonstrou que o item 5 apresenta melhor coeficiente quando isolado em um segundo fator.

Tabela 6. Análise estrutural solicitando dois fatores.

BARS-P (n= 68)	Fator 1	Fator 2
Item 1	**0,82**	0,05
Item 2 lado D	**0,82**	-0,39
Item 2 lado E	**0,86**	-0,38
Item 3 lado D	**0,91**	0,06
Item 3 lado E	**0,91**	0,08
Item 4	**0,70**	0,11
Item 5	0,57	**0,70**

BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; n= número de indivíduos.

4.1.2.5. Análise da confiabilidade

A confiabilidade da BARS-P foi analisada através da consistência interna e da reprodutibilidade dos escores (confiabilidade intra e interobservador).

Análise da consistência interna

A consistência interna da BARS-P foi estimada através do cálculo do coeficiente α de Cronbach do escore total e da correlação item-total da mesma (tabela 7).

Tabela 7. Análise da consistência interna.

	BARS-P (n= 68)	
	Alfa	Correlação item-total
BARS-P-P	0,84	
Item 1		0,74
Item 2 lado D		0,73
Item 2 lado E		0,80
Item 3 lado D		0,83
Item 3 lado E		0,83
Item 4		0,61
Item 5		0,49

BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; n= número de indivíduos.

O cálculo do alfa de Cronbach para o escore total da BARS-P demonstrou alta consistência interna, ou seja, valor igual ou maior que 0,70.

Os valores de correlação item-total foram considerados satisfatórios, sendo acima de 0,41, embora o item 5 apresente claramente menor correlação que os demais.

Analise da reprodutibilidade

Sessenta e oito pacientes participaram da análise de reprodutibilidade: 53 pacientes participantes da análise da confiabilidade intraobservador e 15 da análise da confiabilidade interobservador. A tabela 8 apresenta o resultado da análise da reprodutibilidade da BARS-P. Os coeficientes obtidos na análise da confiabilidade intra e interobservador foram acima de 0,70, indicando boa estabilidade das medidas, com exceção do item 5 que avalia desordem oculomotora. Para este item o valor do CCI foi baixo quando as avaliações foram realizadas por examinadores diferentes indicando a necessidade de treinamento dos avaliadores para a quantificação de anormalidades oculomotoras.

Tabela 8. Análise da confiabilidade intraobservador e interobservador da BARS-P.

	Intraobservador (n=53)		Interobservador (n=15)	
	CCI	IC 95%	CCI	IC 95%
BARS-P	0,96	0,94-0,98	0,96	0,89-0,98
Item 1	0,97	0,96-0,98	0,96	0,89-0,98
Item 2 lado D	0,88	0,80-0,93	0,87	0,66-0,95
Item 2 lado E	0,89	0,81-0,93	0,89	0,70-0,96
Item 3 lado D	0,86	0,77-0,91	0,87	0,65-0,95
Item 3 lado E	0,85	0,75-0,91	0,87	0,65-0,95
Item 4	0,81	0,69-0,88	0,82	0,56-0,93
Item 5	0,83	0,72-0,90	0,60	0,14-0,84

BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; CCI= coeficiente de correlação intraclasse; IC= intervalo de confiança; n= número de indivíduos.

As análises da confiabilidade intraobservador e interobservador das escalas SARA e ICARS estão demonstrados na tabela 9. Os valores obtidos na análise da confiabilidade intra e interobservador da SARA e ICARS indicaram alta reprodutibilidade das medidas.

Tabela 9. Análise da confiabilidade intraobservador e interobservador da SARA e ICARS.

	Intraobservador (n=53)		Interobservador (n=15)	
	CCI	IC 95%	CCI	IC 95%
SARA	0,98	0,96-0,99	0,98	0,95-0,99
ICARS	0,98	0,97-0,99	0,98	0,95-0,99

CCI= coeficiente de correlação intraclasse; IC= intervalo de confiança; n= número de indivíduos; *SARA*= do inglês *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia;* ICARS= do inglês *International Cooperative Ataxia Rating Scale.*

4.1.2.6. Análise da validade

As validades de face e de conteúdo foram analisadas durante o processo de adaptação transcultural da BARS com a avaliação do comitê de juízes. Na análise da validade de face foi observado que a aparência da BARS original não era satisfatória para o atendimento na prática clinica, sendo assim sugerimos ao autor um novo formato mais legível e de fácil compreensão (apêndice 1). Na análise da validade de conteúdo, o comitê de juízes constatou que os itens da BARS-P avaliam a coordenação motora dos segmentos corporais caracterizando uma análise adequada do construto medido.

A validade de critério preditiva da BARS-P foi avaliada correlacionando a BARS-P com a SARA e a ICARS (excluídos itens da BARS-P), através do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson (tabela 10).

Tabela 10. Correlação da BARS-P com a ICARS e a SARA.

(n=68)	SARA (escore total)		ICARS (escore total) Sem os itens da BARS-P	
	r	p	r	p
BARS-P (escore total)	0,90	<0,001	0,87	<0,001
Item 1	0,89	<0,001	0,87	<0,001
Item 2 lado D	0,66	<0,001	0,62	<0,001
Item 2 lado E	0,75	<0,001	0,73	<0,001
Item 3 lado D	0,78	<0,001	0,74	<0,001
Item 3 lado E	0,78	<0,001	0,75	<0,001
Item 4	0,67	<0,001	0,49	<0,001
Item 5	0,44	<0,001	0,38	<0,001

n= número de indivíduos; r= coeficiente de correlação de Pearson; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; *SARA*= do inglês *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia;* ICARS= do inglês *International Cooperative Ataxia Rating Scale.*

De acordo com nossas hipóteses, a correlação do escore total da BARS-P com o escore total da ICARS e da SARA foi positiva e elevada. Já a correlação entre os itens da BARS e as demais escalas mostrou baixa a moderada correlação dos itens 4 e 5.

A validade de construto convergente da BARS-P foi analisada pela correlação com o índice de Barthel através do coeficiente de correlação de Pearson (tabela 11).

Tabela 11. Correlação do escore total da BARS-P com o índice de Barthel.

(n=53)	Índice de Barthel	
	r	p
BARS-P escore total	-0,74	<0,001

BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; n= número de indivíduos; r= coeficiente de correlação de Pearson.

De acordo com o que foi hipotetizado, a correlação do escore total da BARS-P com o escore total do índice de Barthel foi negativa e elevada, esclarecendo que quanto maior o valor do escore da BARS-P pior o grau de ataxia, enquanto que para o escore do índice de Barthel quanto maior o escore melhor a capacidade funcional, justificando a correlação negativa.

A validade de grupos conhecidos foi analisada pela comparação dos escores dos pacientes com ataxia com os escores o grupo controle saudável através do teste t e estão demonstrados na tabela 12.

Tabela 12. Validade de grupos conhecidos da BARS-P.

	Pacientes com ataxia (n=68)	**controles saudáveis (n=38)**	**p**
BARS-P (escore total)	14,28 ± 7,1	0,53 ± 0,92	<0,001

DP= desvio padrão; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; n= número de indivíduos.

Os resultados demonstram que os pacientes com ataxia apresentam um escore significativamente maior que os controles, indicando a presença de ataxia nesse grupo de pacientes.

4.2 .Avaliação da ataxia nos indivíduos com disfunção mitocondrial

4.2.1. Estatística descritiva da amostra

A estatística descrita da amostra dos pacientes com disfunção mitocondrial e controles saudáveis está representada na tabela 13. Ressalto que o grupo controle é constituído pelos mesmos indivíduos saudáveis que participaram da etapa de validação.

Tabela 13. Estatística descritiva da amostra.

	Pacientes n= 61	Controles saudáveis n= 38
Sexo		
Feminino	35	25
Masculino	26	13
Idade (anos)		
Média ± DP	43 ± 12,9	42 ± 12,7
Variação	19 – 78	20 – 75

n= número de indivíduos, DP= desvio padrão.

Observamos que a idade e o sexo não diferem muito entre os pacientes e o grupo controle.

4.2.2. Diagnóstico clínico dos pacientes com disfunção mitocondrial

Noventa e nove indivíduos participaram desse processo, sendo 61 com disfunção mitocondrial divididos em:

-24 com doença mitocondrial definida. Dentre eles 14 com PEO/KSS, 8 com miopatia mitocondrial e 2 com encefalomiopatia mitocondrial.

-37 indivíduos nos quais não foi possível definir um diagnóstico de doença mitocondrial, mas que apresentavam sinais de disfunção mitocondrial, que poderiam corresponder à causa primária da doença, ou representar disfunção secundária a outros processos patológicos. Dentre eles 17 com miopatia caracterizada por IE; 15 com disfunção mitocondrial leve, e/ou raras RRF, e/ou Cox-, e com lactato ≥ 3 e ≤ 4 e 5 com encefalopatia/encefalomiopatia com disfunção mitocondrial.

4.2.3. Estatística descritiva da mensuração da ataxia

Foi obtida a medida central (média), de dispersão (desvio padrão), faixa de variação (teórica e observada) e porcentagem de indivíduos no escore mínimo e no escore máximo dos itens da BARS-P e do escore total da ICARS e da SARA para os pacientes e para os controles saudáveis. Os dados dos pacientes são visualizados na tabela 14 e os do grupo de controles saudáveis na tabela 4.

Tabela 14. Estatística descritiva dos escores da BARS-P para os pacientes com disfunção mitocondrial (escore total e de todos os itens).

Instrumentos	Faixa de variação		Pacientes (n=61)	% no mínimo	% no máximo
	Teórica	Observada	Media±DP		
BARS-P Item 1	0 - 8	0 - 8	0,74 ± 1,59	63,93	3,27
Item 2 lado D	0 – 4	0 - 4	1,23 ± 0,78	9,83	1,63
Item 2 lado E	0 – 4	0 - 4	1,28 ± 0,85	9,83	3,27
Item 3 lado D	0 – 4	0 - 4	0,56 ± 0,86	59,01	3,27
Item 3 lado E	0 – 4	0 - 4	0,56 ± 0,86	59,01	3,27
Item 4	0 – 4	0 - 4	0,39 ± 0,75	68,85	1,63
Item 5	0 – 2	0 - 2	0,79 ± 0,68	36,06	14,75
BARS-P total	0 – 30	0 – 30	5,56 ± 4,91	9,83	1,63

DP= desvio padrão; n= número de indivíduos; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português.

4.2.3.1. Comparação entre os grupos

Esta análise foi realizada comparando o escore total da BARS-P, entres os grupos, divididos de acordo com o diagnóstico. Realizamos as análises dividindo os grupos da seguinte maneira.

Primeira análise: comparação entre todos os pacientes (n=61) em relação aos controles saudáveis (n=38). A análise foi feita através do Teste de Mann-Whitney. O resultado está demonstrado na tabela 15.

Tabela 15. Comparação dos valores da BARS-P entre pacientes e controles saudáveis.

	Pacientes (n=61) Média ± DP	Controles (n=38) Média ± DP	p
BARS-P	5,56 ± 4,91	0,53 ± 0,92	< 0,001

DP= desvio padrão; n= número de indivíduos; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português.

Podemos observar que a média do escore da BARS-P foi diferente entre os dois grupos, indicando haver ataxia no grupo de pacientes.

Segunda análise: agrupamos os pacientes com miopatia mitocondrial (n=8), pacientes com PEO/KSS (n=14) e pacientes com encefalomiopatia mitocondrial (n=2) no grupo1 (n= 24); pacientes com IE e disfunção mitocondrial (n=17), pacientes com encefalopatia/encefalomiopatia com disfunção mitocondrial (n=5) e pacientes com disfunção mitocondrial leve, e/ou raras RRF, e/ou Cox-, e com lactato ≥3 e ≤4 (n=15) no grupo 2 (n=37); todos os controles saudáveis (n=38) no grupo 3. A comparação entre os grupos foi feita através do teste Kruskal-Wallis e também através do teste post hoc Student-Newman-Keuls (SNK). O resultado está demonstrado nas tabelas 16 e 17.

Tabela 16. Comparação entre três grupos com teste Kruskal-Wallis.

	Participantes	Média ± DP
BARS-P (n=99)	Grupo 1 (n=24)	7,5 ± 6,5
	Grupo 2 (n=37)	4,25 ± 2,9
	Grupo 3 (n=38)	0,53 ± 0,9
p		<0,001

DP= desvio padrão; n= número de indivíduos; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português.

Podemos observar que houve diferença na presença da ataxia encontrada nos grupos. Esse resultado nos mostra que o grupo 1, composto por indivíduos com doença mitocondrial definida, apresenta um grau maior de ataxia que o grupo 2, composto por indivíduos com disfunção mitocondrial , que por sua vez, apresenta um grau maior de ataxia que o grupo 3 composto por controles saudáveis.

Tabela 17. Comparação entre três grupos com teste Student-Newman-Keuls.

BARS-P (n= 99)	1	2	3
Grupo 1			7,5
Grupo 2		4,3	
Grupo 3	0,53		

SNK= Student-Newman-Keuls; n= número de indivíduos; BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português.

O teste de post hoc de SNK reforça que os três grupos são diferenciados quanto ao grau de ataxia, ressaltando que o grupo com doença mitocondrial definida apresenta um maior acometimento por ataxia que o grupo que apresenta apenas disfunção mitocondrial. Como ambos são diferentes do grupo controle, podemos

considerar que ataxia ocorreu nos dois grupos de pacientes, sendo mais evidente nos pacientes com doença mitocondrial definida.

4.2.3.2. Correlação da BARS-P, com o índice de Barthel e WHOQOL-BREF

Correlação do escore total da BARS-P com índice de Barthel e WHOQOL-BREF nos pacientes foi analisada através do coeficiente de correlação de Spearman (tabela 18).

Tabela 18. Correlação da BARS-P com o índice de Barthel e com o WHOQOL-BREF.

	BARS-P (n=61)	
	r	p
Índice de Barthel	-0,07	0,6
WHOQOL-BREF		
Domínio Físico	0,08	0,5
Domínio Psicológico	-0,02	0,1
Relações Sociais	-0,01	0,2
Meio Ambiente	-0,05	0,7

BARS-P = *Brief Ataxia Ranting Scale* versão em português; WHOQOL-BREF= World Health Organization Quality of Life-Bref; n= número de indivíduos; r= coeficiente de correlação de Spearman.

Podemos observar que a ataxia não se correlaciona com a capacidade funcional ou com a qualidade de vida dos pacientes com disfunção mitocondrial.

5. DISCUSSÃO

A adequada caracterização do quadro clínico nas doenças mitocondriais é essencial para aprimorar o conhecimento sobre essas doenças, além de permitir o estabelecimento de estratégias terapêuticas mais adequadas e abrangentes. Nesse contexto, a quantificação da ataxia é um requisito importante tanto na prática clínica quanto na pesquisa científica. A ataxia é um achado frequente nas doenças mitocondriais, como já relatado por muitos autores (KEARNS, SAYRE, 1985; DIMAURO, BONILLA, ZEVIANI, 1985; MORAES, DIMAURO, ZEVIANI, 1989; MIRANDA et al., 1989, ZEVIANI, SERVIDEI, GELLERA, 1989; LOMBES, 1989; SOBREIRA, HIRANO, SHANSKE, 1997; QUINZE, 2005). No entanto, não existe na literatura um estudo sistemático e quantitativo da ataxia nesses indivíduos.

Havendo então a necessidade de quantificar a ataxia nos pacientes com disfunção mitocondrial, partimos para a escolha do melhor instrumento a ser utilizado. Apesar de existirem duas escalas para quantificação da ataxia adaptadas e validadas para uso no Brasil, consideramos que ambas apresentam alguma desvantagem em relação à BARS, um instrumento recentemente desenvolvido. A ICARS, adaptada e validada para uso no Brasil por Yamane (2008), é muito extensa e complexa para uso de rotina na prática clínica. A SARA, adaptada e validada para uso no Brasil por Braga-Neto et al. (2010), não apresenta em seus itens a avaliação oculomotora, que consideramos importante para a caracterização completa da abrangência da ataxia. Assim, optamos por realizar a adaptação transcultural da escala BARS, instrumento recém-desenvolvido que permite a avaliação da ataxia de forma rápida, fácil e eficiente.

O processo de tradução e adaptação transcultural da BARS se baseou em alguns estudos de tradução e adaptação transcultural de outras escalas de medida, já que a BARS ainda não foi adaptada para nenhum outro idioma. As etapas do processo foram definidas de acordo com Guillemin et al (1993), e em consonância com a metodologia de estudo anterior realizado no nosso serviço (TOLEDO, 2012). Como a BARS-P é um instrumento utilizado por especialistas, a avaliação preliminar da versão pré-final para adequação do instrumento foi realizada por dois especialistas, que responderam um questionário relacionado ao nível de copreensão das alternativas, verificando possíveis dúvidas quanto aos termos utilizados para avaliação da ataxia com a BARS-P, assim como realizado no estudo de Juan et al (2012) e Ries et al (2012).

O número de participantes recrutados para o teste das propriedades psicométricas no nosso estudo foi menor quando comparado ao estudo original de criação da BARS-P, no qual foram analisados 91 indivíduos. No entanto, encontrando um tamanho de amostra semelhante no estudo de Wenning et al (2004), Weyer et al (2007) e Braga-Neto et al. (2010).

Os diagnósticos etiológicos da ataxia na nossa amostra de pacientes foram bem heterogêneos assim como na criação da BARS-P (Schmahmann, 2009). Em ambos, participaram do estudo pacientes com ataxia de Friderich, SCA (variados) e AVC cerebelar. No entanto, no nosso grupo participaram também indivíduos com doença mitocondrial. Sendo assim, observamos que ambos os estudos utilizaram um grupo heterogêneo para o processo de validação obtendo assim uma maior abrangência de utilização do instrumento adaptado. Escolha de amostra semelhante encontramos nos estudos de Yabe et al (2007) e Weyer et al (2007). A fim de demonstrar a validade do instrumento também no contesto de doenças

mitocondriais, foram incluídos no grupo pacientes com esse diagnóstico, e que apresentavam em seu quadro clínico ataxia.

Análise dos resultados da aplicação dos três instrumentos de quantificação da ataxia demonstrou que no processo de validação foram incluídos indivíduos com graus variáveis de acometimento, o que é importante para permitir a realização de estudos de correlação. Por não haver uma nota de corte em nenhum desses instrumentos, ao analisarmos as médias e desvio padrão dos escores observamos uma pontuação distinta entre os três instrumentos já que suas pontuações são propostas de forma diferente, resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Tison et al (2002), Hübsch et al (2006c), Hübsch et al (2006b), D'abreu et al (2007).

A realização da análise das propriedades psicométricas é importante e amplamente utilizada na demonstração da validade de um instrumento. Os estudos de validação de instrumentos de avaliação da ataxia utilizam da análise das propriedades psicométricas para fornecer informações da fidedignidade e reprodutibilidade.

Análise das propriedades psicométricas da BARS-P iniciou-se pela análise estrutural estimada través da analise fatorial. A medida KMO que determina se a análise pode ser aplicável aos dados se apresentou adequado segundo Fávero et al (2009). Resultados semelhantes da medida KMO foram encontrados nos estudos Chen et al (2003), Markaki et al (2007) e Sahin et al (2012). Realizamos então a análise fatorial exploratória, já que no estudo original não foi determinado o número de fatores do instrumento. No nosso estudo foi demonstrada a organização da escala em um único fator. No entanto, como a BARS-P foi obtida a partir da redução da MICARS (um item de cada fator da MICARS foi escolhido para a criação da

BARS-P), esperávamos que a mesma apresentasse cinco fatores. Assim, ao solicitarmos dois fatores, o item 5 correspondente a distúrbios oculomotores se apresentou como segundo fator.

A análise de validade da BARS-P se demonstrou satisfatória e foi apresentada através da confiabilidade, validade de critério e validade de construto como propõe Silva e Ribeiro-filho (2006).

A confiabilidade foi estudada através da análise da consistência interna e da reprodutibilidade da escala. A confiabilidade da BARS-P, estimada através do coeficiente alfa de Cronbach, confirmou a adequada consistência interna do instrumento, com valores elevados e semelhantes ao estudo de criação da BARS-P Schumahmann et al. (2009). Esse estudo demonstrou em três grupos de indivíduos com ataxia, alfa de Cronbach igual a 0,90, 0,89 e 0,86.

Na análise da consistência interna, os itens de avaliação da fala e da função oculomotora se diferenciaram dos outros itens, demonstrando que apresenta menor correlação com os demais itens da escala. Apesar desse achado, acreditamos que os itens de avaliação da fala e função oculomotora não devem ser retirados da escala, pois, comparando o grupo controle saudável com o grupo de pacientes, verificamos uma diferença importante entre esses grupos também nesses itens.

A confiabilidade intraobservador e interobservador da BARS-P analisadas em uma amostra de indivíduos adultos com ataxia demonstrou boa reprodutibilidade das medidas teste-reteste e entre duas avaliações feitas por examinadores diferentes, reafirmando a confiabilidade do instrumento. Os resultados para ICC no presente estudo foram maiores do que os apresentados no estudo de criação da BARS-P, no qual na avaliação intraobservador mostrou coeficiente de correlação de 0,91.

A análise da confiabilidade intraobservador e interobservador da SARA e da ICARS também demonstrou boa reprodutibilidade. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Schumahmann et al. (2009), Hübsch et al., (2006b), Yabe et al. (2007) e Bürk et al., (2009).

A validade de critério da BARS-P foi analisada através da correlação dos escores total e de cada item da BARS-P com os escores totais da SARA e da ICARS (sem os itens da BARS-P) apresentando correlação satisfatória. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de criação da BARS por Schumahmann et al. (2009) e no estudo de Braga-Neto, (2008) e Yabe et al. 2007. Nesses estudos, assim como no nosso, o item 5 que avalia função oculomotora se diferenciou dos demais itens por apresentar índice de correlação baixo. No entanto, acreditamos que a avaliação do movimento ocular é importante para caracterização do quadro clinico dos pacientes com ataxia.

A análise da validade de construto correlacionando a BARS-P com o índice de Barthel foi satisfatória, resultado esperado, já que nos estudos de correlação do índice de Barthel com escalas de avaliação da ataxia, como a SARA e a ICARS, também foi demonstrada correlação de forma satisfatória (HÜBSCH et al 2006c; WEYER, 2007; YABE et al., 2007).

Após o processo de tradução, adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas da BARS-P fomos capazes de identificar que o instrumento é válido e confiável para avaliação da ataxia. Dessa forma, realizamos a avaliação da ataxia nos pacientes com disfunção mitocondrial comparando os escores da BARS-P obtidos no grupo de pacientes com os escores do grupo controle saudável. Não existe na literatura uma análise sistemática da ataxia nesse pacientes.

A estatística descritiva da amostra dos pacientes com doença mitocondrial e grupo controle se mostrou bem homogênea nos permitindo uma comparação mais semelhante entre os grupos.

O diagnóstico clínico dos pacientes com disfunção mitocondrial foi relativamente variada. Alguns com doença mitocondrial definida como PEO/KSS, IE ou com disfunção mitocondrial leve.

Ao analisarmos os escores da BARS-P, observamos que tanto o escore mínimo quanto o escore máximo foram pontuados, demonstrando que os pacientes com doença mitocondrial apresenta variação no grau de ataxia.

A ataxia foi discreta na maioria dos pacientes com disfunção mitocondrial, mas, ao compararmos com o grupo controle, observamos que os pacientes com disfunção mitocondrial apresentam um grau mais elevado de ataxia.

Nos indivíduos com doença mitocondrial definida o grau de ataxia foi maior do que nos pacientes com disfunção mitocondrial que não apresentavam diagnóstico definido de doença mitocondrial . Mesmo havendo predominantemente pacientes com IE no grupo com disfunção mitocondrial, observamos que o escore da BARS-P também foi mais elevado que no grupo controle, indicando que neste grupo de pacientes a ataxia, mesmo que leve, pode estar presente, não havendo outros estudos de comparação para este tema.

Este estudo deverá estimular outros grupos a fazerem uma análise sistemática da ataxia nos pacientes com doença mitocondrial a fim de se ter uma ideia ampla da incidência da ataxia nesses indivíduos.

No meio científico, observamos a falta de estudos sobre avaliação sistemática da ataxia nos pacientes com doença mitocondrial, tanto quanto a falta de estudos de correlação com a capacidade funcional e a qualidade de vida desses pacientes.

Assim, conseguimos demonstrar que as hipóteses do estudo se confirmaram exceto quanto à correlação entre a presença de ataxia, a capacidade funcional e a qualidade de vida nos pacientes com doença mitocondrial.

Dessa forma, esperamos: que a validação da BARS-P, que é um instrumento de rápida aplicação possa ser utilizado por outros grupos no Brasil; alertar outros grupos para que estudem sistematicamente a ataxia nos indivíduos com doença mitocondrial para que possamos ter a real ideia da repercussão da ataxia nessa doença; demonstrar também a importância de uma análise sistemática da ataxia com potencial de trazer benefícios de uma reabilitação adequada.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo, concluímos que:

- a BARS-P é um instrumento confiável e válido para avaliação da ataxia demonstrando que suas propriedades psicométricas foram satisfatórias

- que ataxia é observada nos indivíduos com doença mitocondrial mesmo naqueles com quadro clínico aparentemente restrito a miopatia.

REFERÊNCIAS

ADOLESCÊNCIA & SAÚDE, Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), 2007- Trimestral. ISSN 1679-9941.

AGUILAR, D.; et al. A quantitative assessment of tremor and ataxia in FMR1 premutation carriers using CATSYS. **American journal of medical genetics,** v. 146A, n. 5, p. 629-635, 2008 .

AJZEN, I. **Understanding attitudes and predicting social behavior**. New Jersey:Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, p. 97-99, 1998.

ANDREU, A. L.; MICHAEL, G. H.; REICHMANN, H. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome *b* gene of mitochondrial DNA. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 341, n. 14, p.1037-1044, 1999.

ARTUCH, L.; et al. Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. **Neuropediatrics**. v. 33, n. 4, p. 190-193, 2002.

ASSADI, M.; et al. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. **Journal of the Neurolical Sciences,** v. 260, p. 143-146, 2007.

ASSADI, M.; et al. Validating an Ataxia Functional Composite Scale in spinocerebellar ataxia. **Journal of the Neurolical Sciences,** v.15, n. (1-2), p. 136-139, 2008.

ATTARDI, G.; SCHATZ, G. Biogenese of mitochondria. **Annual review of cell biology**, United States, v. 4, p.289-331, 1988.

BAYSAL, B. E.; RUBINSTEIN, W. S.; TASCHNER, P. E. M. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders. **Journal of molecular medicine**, Berlin, v. 79, n. 9, p. 495-503, 2001.

BEATON D; BOMBARDIER C; GUILLEMIN F. guidelines for the Process of cross-cultural of self-report measures. **Spine**, v. 25, n. 24, p. 3186-3191, 2000.

BLOND, M.; NETTERSTROM, B. **Neuromotor function in a cohort of Danish steel workers.**Neurotoxicology. v. 28, n. 2, p. 336-44, 2007.

BONAKDAR, R. A.; GUARNERI, E. Coenzyme Q10. **American Family Physician,** v.72, n. 6, p. 1065-1070, Sep 2005.

BOURGERON, T.; et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. **Nature Genetics**, New York, v. 11, n. 2, p. 144-149, 1995.

BRAGA-NETO, P.; et al. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, v. 68, n. 2, p. 228-230, Apr 2010.

BÜRK, K. et al. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA **Movement Disorders,** v. 24, p. 1779–1784, 2009.

CANO, S. J.; et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS): Appropriate for studies of Friedrerich's ataxia? **Movement Disorders**, United States, v. 20, n. 2, p. 1585-1591, 2005.

CANO, S. J. et al. Friedreich's ataxia impact scale: a new measure striving to provide the flexibility required by today's studies. **Movement Disorders**, v. 24, n. 7, p. 984-992, 2009.

CHALMERS, R. M.; SCHAPIRA, A. H. V. Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropaty. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1410, n. 2, p. 147-58, 1999.

CHAN, E.; et al. Quantitative assessment of the evolution of cerebellar sings in sponocerebellar ataxias. **Movement Disorders**, v. 26, p. 534-538, 2011.

CHEN, M. Y.; et al. Adolescent health promotion scale: development an psychometric testing. **Public health nursing**, v. 20, n. 2, p. 104-110, 2003.

CHEVIS, C. F. et al. Spinal Cord Atrophy Correlates with Disability in Friedreich's Ataxia. **Cerebellum**.v 5, 2012.

CHINNERY, P. F.; HOWELL, N.; LIGHTOWLERS, R. N. et al. Molecular pathologyy of MELAS and MERF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. **Brain**, v. 120, n. 10, p.1713-1721, 1997.

CHINNERY, P.; F. HOWELL, N.; ANDREWS, R. M. et al. Clinical mitochondrial genetics. **Journal of Medical Genetics**, v. 36, n. 6, p. 425-436, 1999.

CHINNERY, P. F.; SCHON, E. A. Mitochondria. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry,** v. 74, n.9, p. 1188-1199, 2003.

CHWALOW AJ. Cross-cultural validadtion of existing quality of life scales. Patiente Educ. Couns., 1995, **Princenton**, v. 26, n. 1-3, p. 313-318.

CORTINA JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. **Journal of Applied Psychology**, v. 78, n. 1, p. 98-104, 1993.

CRONBACH LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika**, v. 16, n. 3, p. 297-334, 1951.

CROZIER, R. H. ; CROZIER, Y. C. The mitochondrial genome of the honeybee *Apis mellifera*: complete sequence and the genome organization. **Genetics,** v. 133, n. 1, p. 97-117, Jan. 1993.

D'ABREU, A. et al. The international cooperative ataxia rating scale in Machado-Joseph disease. Comparison with the unified multiple system atrophy rating scale. **Movement Disorders.** v. 22, n. 13, p. 1976-2007.

DE MICHELE, G. et al. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: Is the time ripe? **Journal of neurology**, v. 251, p. 913–922, 2004.

DESPRÉS, C.; LAMOUREUX, D.; BEUTER, A. Standardization of a neuromotor test battery: the CATSYS system. **Neurotoxicology.** v. 21, n. 5, p. 725-735, 2000.

DIMAURO, S.; BONILLA, E.; ZEVIANI, M. et al. Mitochondrial Myopathies. **Annals of neurology**, New York, v. 17, n. 6, p. 521-538, Jun. 1985.

DIMAURO, S.; BONILLA, E.; DE VIVO, D. C. Does the Patient Have a Mitochondrial Encephalomyopathy? **Journal of Child Neurology**, Nebraska, v. 14, p. S23-S35, 1999. Supplement 1.

DIMAURO, S.; ANDREU, A. L. Mutation in mitochondrial DNA as a cause of exercise intolerance. **Annals of Medicine**, London, v. 33, n. 7, p. 472-476, Oct. 2001.

DIMAURO, S.; SCHON, E. A. Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n.26, p.2656-2668, Jun. 2003.

DIMAURO, S.; SCHON, E. A. Mitochondrial Disorders in the Nervous System. **Annual review of neuroscience**, United States, v. 31, n. 10, p. 91-123, Mar. 2008.

DI PROSPERO, N. A. et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. **Lancet Neurology,** v. 6, p. 878–886, 2007.

DUMOULIN, R.; SAGNOL, I;. FERLIN, T. et al. A novel gly290asp mitochondrial citocromo *b* mutation linked to a complex III deficiency in progressive exercise intolerance. **Molecular and Cellular Probes**, England, v. 10, n. 5, p. 389-391, Dec. 1996.

EMBIRUÇU, M. K. et al. **R**eview **Autosomal recessive ataxias** 20 types, and counting. **Arq Neuropsiquiatria**. v. 67, n. 4, p. 1143-1156, 2009.

ESPINÓS-ARMERO, C.; GONZÁLEZ-CABO, P.; PALAU-MARTÍNEZ, F. Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas.Clasificación, aspectos genéticos y fisiopatología**. Revisión en neurociência**. v. 41, n. 7, p. 409-422, 2005.

FÁVERO, L. P.; et al. **Análise de dados: modelagem multivariada para tomada de decisões**. Rio de Janeirao: Elsevier, 2009.

FAYER PM; MACHIN D. scores and measurements: validity, reliability, sensitivity. **Quality of life**, p. 45-71, 2007.

FERRER, M. et al. Validity and reliability of the St George's Respiratoty Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. **The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology**, v. 9, p. 1160-1156, 1996.

FOGEL, B. L.; PERLMAN, S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. **The Lancet Neurology**, England, v. 6, p. 245-257, March. 2007.

FRANCESCHINA, L.; SALANI, S.; BORDINI, A. et al. A novel mitochondrial tRNA point mutation in chonic progressive external ophthalmoplegia. **Journal of Neurology**, Germany, v. 245, n. 11, p. 755-758, Oct. 1998.

FRIEDMAN, L. S. et al. Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: implications for clinical trial design. **Movement Disorders**. v. 25, n. 4, p. 426–32, 2010.

GEISINGER, K. F. Corss-cultural normative assessmant: translation and adaptation issues influencing the normative interpretation of assessmant instruments. **Psychological assessment**, v. 6, n.4, p. 304-312, dec. 1994.

GESER, F. et al. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG). **Movement Disorders**. v. 21, n. 2, p. 179-86, 2005.

GESER, F. et al. Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). **Movement Disorders,** v. 21, n. 2, p. 179-86, 2006.

GRAFF, C.; BUI, T.; LARSSON, N. Mitochondrial diseases. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 16, n. 5, p. 715-728, Oct. 2002.

GUILLEMIN, F; BOMBARDIER, C; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health related quality of life measures: literature rev iew and proposed guidelines. **Journal of clinical epidemiology**, v. 46, n. 14, p. 17-32, 1993.

HALLER, R. G.; LEWIS, S. F.; ESTABROOK, R. W. et al. Exercise Intolerance, lactic acidosis, and ABNOMAL Cardiopulmonary Regulation in Exercise Associated with Adult Skeletal Muscle Cytochrome c Oxidadase Deficiency. **The Journal of clinical investigation,** v. 84, n. 1, p. 155-161, Jul. 1989.

HAMBLETON, RK PASTULA L. adapting tests four use in multiple languages and culture. **Social indicators Research**, v. 45, n. 1-3, p. 153-157, Dec. 1998.

HARDING, A. E. **The hereditary ataxias and related disorders**. Ed Churchill Linvingstone, Edinburgh, p. 266, 1984.

HARDING, A. E. **Degenerative ataxic disorders.** Reviews in the neurosciences. v. 2, n. 2, 1990.

HARDING, A. E.; et al. Discordance for late-onset degenerative ataxia in monozygous triplets. **Journal of neurology**, v. 238, n. 4, p. 242-243, 1991.

HATEFI, Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. **Annual review of biochemistry**, United States, v. 54, p. 1015-1069, Jul. 1985.

HENRY, L.; PAULSON, M. D. The spinocerebellar ataxias. **Journal of Neuroophthalmol,** v. 29, n. 3, p. 227-237, 2009.

HOLT, I. J.; HARDING, A. E.; PETTY, R. K. et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. **American journal of human genetics**, United States, v. 46, n. 3, p.428-433, Mar. 1990.

JARDIM, L. B et al. Progression rate of neurological deficits in a 10-year cohort of SCA3 patients. **Cerebellum.** v. 9, p. 419–28, 2010.

JOSEPH, F. H. JR; ANDERSON, R. E. **Analise multivariada dos dados**. Porto Alegre: Bookaman. 5 ed, 2006.

JUAN-LING, Z.; et al. Development of quality of life scale in Chinese burn patients: Cross-cultural adaptation process of burn-specific health scale-brief. **Burns: journal of the international society for Burn Injuries**, v. 13, 2012.

JUNCOS, J. L. te al. New clinical findings in the fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS). **Neurogenetics.** v. 12, n. 2, p. 123-35, 2011.

KEARNS, T. P.; SAYRE, G. P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmophegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. **A.M.A. archives of ophthalmology**, United States, v. 60, n.2, p. 280-289, Aug. 1958.

KIELING, C.; SAUTE, M. J. A.; JARDIM, L. B. When ataxia is not just ataxia. **Nature clinical practice. Neuroloy**, v. 3, n. 5, E2, 2007.

KLOCKGETHER, T. Update on degenerative ataxias. **Current opinion in neurology**, v. 21, p. 339-345, 2011.

KIM, Y. et al. Motor function in adults of an Ohio community with environmental manganese exposure. **Neurotoxicology.** v. , n. 5, p. 606-14, 2011.

KNIGHT, M. A. et al. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. **Brain.** v. 127, n. 5, p. 1172-81, 2004.

LAFORET, P. ; LOMBÉS, A. ; EYMARD, B. et al. Chronic progressive external ophthalmoplegia with ragged-red fibers: clinical, morphological and genetic investigations in 43 patients. **Neuromuscular Disorders**, England, v. 5, n. 5, p. 399–413, Sep. 1995.

LOMBES, A.; BONILLA, E.; DIMAURO, S. Mitochondrial encephalomyopathies. **Revue Neurologique,** Paris, v.145, n. 10, p. 671-689, 1989.

LYNCH, D. R. et al. . Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. **Neurology.** v. 66, p. 1711-1716, 2006.

MAHONEY, F. I.; BARTHEL, D. W. — Functional evaluation : the Barthel Index. **Maryland State Medical Journal**. v.14, p.61-65, Feb 1965.

MARKAKI, A.; et al. Translation and validation a Training Needs Assessment tool into Greek. **BCM health services research**, v. 7, n. 65, May 2, 2007.

MCFARLAND, R.; TAYLOR, R. W.; TURNBULL, D. M. The neurology of mitochondrial DNA disease. **The Lancet Neurology**, England, v. 1, n. 1, p. 343-351, Oct. 2002.

MCROBERT.; TAYLOR, R. W.; TURNBULL, D. M. The neurology of mitochondrial DNA disease. **THE LANCET Neurology**, v. 1, Oct, 2002.

MIRANDA, A. F.; ISHII, S.; DIMAURO, S. et al. Cytochrome *c* oxidase deficiency in Leigh's syndrome: Genetic evidence for a nuclear DNA-encoded mutation. **Neurology**, v. 39, n. 5, p.697-702, May. 1989.

MORAES, C. T.; DIMAURO, S.; ZEVIANI, M. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 320, n. 20, p. 1293–99, May. 1989.

MUÑOZ, E.; IRANZO, A.; RAUEK, S. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy (MSA-C), v. 258, n. 12, p. 2248-53, 2011.

PASTERNAK, J. J. **Uma introdução à genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias,** 2°ed Traduzido por MOTTA, Paulo A. Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.254-259, 2007.

PAPAPETROPOULOS, S. et al. Objective monitoring of tremor and bradykinesia during DBS surgery for Parkinson disease. **Neurology**, v. 70, n. 15, p. 1244-9, 2008.

PASQUALI L. Princípios da elaboração de escalas psicológicas. **Revista de psiquiatria clinica**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 206-213, 1998.

PASQUALI, L. **Psicometria: teoria dos testes na Psicologia e na Educação**. Petrópolis-RJ: Vozes. 2. Ed, 2004.

RIES, L. G.; et al. Cross-cultural adaptation and reliability analysis of the Brazilian version of Pediatric Balance Scale (PBS). **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n. 3, p. 205-215, 2012.

QUINZII, C. M. Coenzyme Q deficiency and cerebellar ataxia associated with an aprataxin mutation. **Neurology**, United States, v.64, n. 3, p.539-541, Feb. 2005.

SAHIN, S.; et al. Attitudes toward the elderly among the gelath cara provides; reliability and validity of Turkinsh version of the UCLA Geriatrics Attitudes (UCLA-GA) scale. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 55, n. 1, p. 205-209, 2012.

SCHMITZ-HÜBSCH, S. T. et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. **Neurology**. v. 66, p. 1717– 1720, 2006a.

SAPINAS, KG. DETERMINING ADEQUATE SAMPLE SIZE. V OL 36, N. 1. INDIANNÁPOLIS: **Journal of Nursing Scholaeship**. P4, 2004.

SCHMAHMANN, J. D. GARDNER, R. MAC MORE, J. et al. Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) Based on a Modified Form of the ICARS. **Movement Disordes**, United States, v. 24, n. 12, p. 1820-1828, Set. 2009.

SCHMITZ-HÜBSCH, S. T. et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. **Movement Disorders**. v. 21, p. 699–704, 2006b.

SCHMITZ-HÜBSCH, S. T. et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. **Neurology**. v. 71, p. 982-989, 2008.

SCHMITZ-HÜBSCH, S. T. et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patiente**. Neurology**, v. 74, p. 678-684, 2010.

SCHÖLS, L. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis**. THE LANCET Neurology,** v. 3, May, 2004.

SHROUT, P. E.; FLEISS, J. L. Interclass correlations: uses in assessing rater reliability. **Psychological Bulletin**, v. 86, n. 2, p. 420-428, 1979.

SILVA JA, RIBEIRO-FILHO, NP. **Avaliação e mensuração de dor: pesquisa, teoria e prática**. Ribeirão Preto: Editora FUNPEC, 2006.

SOBREIRA, C.; HIRANO, M.; SHANSKE, S. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. **Neurology**, United States, v.48, n. 5, p. 1238-1243, May. 1997.

SPINAZZOLA, A.; ZEVIANI, M. Disorders of nuclear mitochondrial intergenômica signaling. **Gene**, Amsterdam, v. 354, n. 18, p. 162-168, Jul. 2005.

STOREY, E. et al. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). **Movement Disorders**. v. 19, p. 190–2, 2004.

SUBRAMONY, S. H. et al. Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale. **Neurology.** v. 64, p. 1261–2, 2005.

SUTOVSKY, P.; MORENO, R. D.; SANTOS, R. J. et al. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. **Nature**, v. 402, p. 371–72, Nov. 1999.

TAIVASSALO, T. et al. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. **Brain**, London, v. 126, n. 2, p. 413-423, Feb. 2003.

TARONI, F.; DIDONATO, S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. **Nature reviews neuroscience**, v. 5, p. 641-645, 2004.

TISON, F. et al. Application of the International CooperativeAtaxia Scale rating in multiple system atrophy. **Movement Disorders.** v. 17, p. 1248–54, 2002.

TOLEDO, F. O. Validação do teste dinamométrico de contração voluntária máxima isotônica durante 5 minutos e identificação de fadiga patológica em pacientes com intolerância ao exercício físico. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)- Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de medicina de Ribeirão Preto-USP, SP, 2012.

TROUILLAS, P.; TAKAYANAGI, T.; HALLETT, M. et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 145, n. 2, p. 205-211, Feb. 1997.

VENKATARAMAN, V. V. Mitochondrial Disorders and ataxia. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 10, n. 3, p. 200-209, 2003.

WENNING, G. K. et al. Multiple System Atrophy Group. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). **Movement Disorders.** V. 19, n. 12, p. 1391-1402, 2004.

WEYER, A.; et al. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of the ataxia: a study in 64 ataxia patients. **Movement Disorders**, v. 22, p. 1633-1637, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Alcohol Use Disorders Identification Test:** Guidelines for use in primary care. WHO/MSD/MSB/01.6a, Geneva, 2001. 41p.

THE WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF. Quality of life Assessment 1998. **Psychological medicine**, v. 28, p. 551-558, 1998.

YABE, I.; et al. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of ataxia (SARA). **Journal of the neurological sciences**, v. 15, n. (1-2), p. 164-166, 2008.

YAMANE, F.O. Contribuição da escala cooperativa internacional de avaliação da ataxia (ICARS) e escala de avaliação para ataxia de Friedreich (FARS) para a diferenciação da ataxia de Friedreich (AF) das outras ataxias de início precoce. Dissertação (Mestrado em Neurologia)- Programa de Pós Graduação em Neurologia, Faculdade de medicina de Ribeirão Preto- USP, SP, 2008.

ZEVIANI, M.; SERVIDEI, S.; GELLERA, C. et al. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. **Nature**, London, v. 339, n. 6222, p. 309-311, May. 1989.

ZEVIANI, M.; DIDONATO, S. Mtochondrial disordes. **Brain**, London, v. 127, n. 10, p. 2153-2172, Oct. 2004.

ANEXOS

Anexo 1- Autorização do comitê de ética em pesquisa do HCFMRP.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

USP - RIBEIRÃO

Ribeirão Preto, 09 de fevereiro de 2010

Ofício nº 344/2010
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **"AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DA ATAXIA E SUA CORRELAÇÃO COM A CAPACIDADE FUNCIONAL E A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM MIOPATIA MITOCONDRIAL"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 301ª Reunião Ordinária realizada em 08/02/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO,** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 10176/2009.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustrissimas Senhoras
KAROLINA DP BRITO BARBOSA BAPTISTA
PROFª. DRª. CLÁUDIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA(Orientadora)
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - Email: cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto – SP

Anexo 2- Termo de consentimento livre e esclarecido (pacientes)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA: Avaliação quantitativa da ataxia e sua correlação com a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial

Eu,_____

RG:_____estou sendo convidado (a) a participar de um estudo denominado: **Avaliação quantitativa da ataxia e sua correlação com a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial,** cujo objetivo é fazer avaliação da ataxia (que é uma incoordenação dos movimentos) em pacientes com uma doença que atrapalha a produção de energia pelo músculo (doença mitocondrial), relacionando a presença e a gravidade da ataxia com a capacidade da pessoa em realizar suas atividades (capacidade funcional) e a qualidade de vida. A justificativa para a realização desse estudo é o fato de que ataxia é uma manifestação freqüente de outras formas de doença mitocondrial (encefalomiopatias mitocondriais) e pode comprometer bastante a capacidade do indivíduo em realizar suas atividades. **A minha contribuição neste estudo será no sentido de participar de uma avaliação clínica dos sintomas mais especificamente ataxia, relacionados às disfunções mitocondriais.**

Caso eu aceite participar desse estudo, fui alertado de que:

- Os pesquisadores necessitarão de informações relacionadas à minha idade, sexo, doenças que já tive e algumas informações sobre minha capacidade realizar as atividades;
- O tempo estimado para realização do estudo será de mais ou menos 60 minutos;
- Terei a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer duvida a respeito dos procedimentos e de outras situações relacionadas com essa pesquisa durante a realização do estudo e o compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, mesmo que essa possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;
- A pesquisa não proporcionará nenhum tipo de risco, já que serão realizadas apenas consultas de dados do prontuário médico, entrevistas e exame clínico. O único desconforto será estar disponível durante o tempo de realização das avaliações;
- Não haverá nenhum beneficio imediato para mim, já que nesta pesquisa não há inclusão de tratamentos, a não ser o de ajudar no entendimento das manifestações clínicas das doenças mitocondriais.
- Terei a segurança de que minha privacidade será respeitada, ou seja, que meu nome ou qualquer informação que permita identificar-me não serão revelados quando os resultados deste estudo forem apresentados ou publicados;
- Há o compromisso de que não haverá nenhum custo financeiro para mim ou para minha família, decorrente de qualquer etapa desta pesquisa, assim como não haverá nenhum valor econômico a receber por minha participação;
- Terei a opção de continuar o seguimento da minha doença neste Hospital ou, caso deseje ser acompanhado em outro serviço, há o compromisso de que quaisquer informações sobre a minha doença serão transmitidas para meus médicos e fisioterapeutas;

- Terei a liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem precisar justificar, sem que isso traga prejuízo a mim, nem prejudique as consultas ou outros tratamentos realizados neste Hospital.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Karolina de Brito Barbosa Baptista e Dra. Claudia Ferreira da Rosa Sobreira e com eles poderei manter contato pelos telefones (16) 3602 3312/ 3602 2548.

Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados e que concordo, dando meu livre consentimento, em participar da pesquisa.

_____

Assinatura do paciente ou responsável

_____

Karolina de Brito Barbosa Baptista

Dra. Claudia Ferreira da Rosa Sobreira

Anexo 3- Termo de consentimento livre e esclarecido (grupo controle)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(GRUPO CONTROLE: Pessoas sem doença mitocondrial)

PESQUISA: Avaliação quantitativa da ataxia e sua correlação com a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial

Eu,_____ ____, RG:_____estou sendo convidado(a) a participar de um estudo denominado: **Avaliação quantitativa da ataxia e sua correlação com a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com miopatia mitocondrial,** cujo objetivo é fazer avaliação da ataxia (que é uma incoordenação dos movimentos) em pacientes com uma doença que atrapalha a produção de energia pelo músculo (doença mitocondrial), relacionando a presença e a gravidade da ataxia com a capacidade da pessoa em realizar suas atividades (capacidade funcional) e a qualidade de vida. A justificativa para a realização desse estudo é o fato de que ataxia é uma manifestação freqüente de outras formas de doença mitocondrial (encefalomiopatias mitocondriais) e pode comprometer bastante a capacidade do indivíduo em realizar suas atividades. **A minha contribuição neste estudo será no sentido de participar de uma avaliação clínica dos sintomas relacionados às disfunções mitocondriais sendo integrante de um grupo controle, para a determinação dos valores normais, já que não possuo nenhuma condição, doença ou lesão que possa atrapalhar a coordenação dos movimentos.**

Caso eu aceite participar desse estudo, fui alertado (a) de que:

- Os pesquisadores necessitarão de informações relacionadas à minha idade, sexo, doenças que já tive e algumas informações sobre minha capacidade realizar as atividades;
- O tempo estimado para realização do estudo será de mais ou menos 60 minutos;
- Terei a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer duvida a respeito dos procedimentos e de outras situações relacionadas com essa pesquisa durante a realização do estudo e o compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, mesmo que essa possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;
- A pesquisa não proporcionará nenhum tipo de risco, já que serão realizadas apenas entrevistas e exame clínico. O único desconforto será estar disponível durante o tempo de realização das avaliações;
- Não haverá nenhum beneficio para mim a não ser o de ajudar o entendimento da doença de outras pessoas.
- Terei a segurança de que minha privacidade será respeitada, ou seja, que meu nome ou qualquer informação que permita identificar-me não serão revelados quando os resultados deste estudo forem apresentados ou publicados;
- Há o compromisso de que não haverá nenhum custo financeiro para mim ou para minha família, decorrente de qualquer etapa desta pesquisa, assim como não haverá nenhum valor econômico a receber por minha participação;
- Terei a liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem precisar justificar, sem que isso traga prejuízo a mim.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Karolina de Brito Barbosa Baptista e Dra. Claudia Ferreira da Rosa Sobreira e com eles poderei manter contato pelos telefones (16) 3602 3312/ 3602 2548.

Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados e que concordo, dando meu livre consentimento, em participar da pesquisa.

_____

Assinatura do paciente ou responsável

_____

Karolina de Brito Barbosa Baptista

Dra. Claudia Ferreira da Rosa Sobreira

Anexo 4- Versão original da BARS-P

TABLE 3. *The Brief Ataxia Rating Scale (BARS)*

Gait
- 0: Normal
- 1: Almost normal naturally, but unable to walk with feet in tandem position
- 2: Walking without support, but clearly abnormal and irregular
- 3: Walking without support but with considerable staggering; difficulties in half turn
- 4: Walking without support not possible; uses support of the wall for 10-meter test.
- 5: Walking possible only with one cane
- 6: Walking possible only with two canes or with a stroller
- 7: Walking possible only with one accompanying person
- 8: Walking impossible with one accompanying person (2-person assist; wheelchair)

Knee-tibia test (decomposition of movement and intention tremor) (Left and Right scored)
- 0: Normal
- 1: Lowering of heel in continuous axis, but movement is decomposed in several phases, without real jerks, or abnormally slow
- 2: Lowering jerkily in the axis
- 3: Lowering jerkily with lateral movements
- 4: Lowering jerkily with extremely long lateral movements, or test impossible

Finger-to-nose test (decomposition and dysmetria of arm and hand (Left and Right scored)
- 0: Normal
- 1: Oscillating movement of arm and/or hand without decomposition of the movement
- 2: Segmented movement in 2 phases and / or moderate dysmetria in reaching nose
- 3: Segmented movement in more than 2 phases and / or considerable dysmetria in reaching nose
- 4: Dysmetria preventing the patient from reaching nose

Dysarthria
- 0: Normal
- 1: Mild impairment of rate/rhythm/clarity
- 2: Moderate impairment of rate/rhythm/clarity
- 3: Severely slow and dysarthric speech
- 4: Speech absent or unintelligible

Oculomotor abnormalities
- 0: Normal
- 1: Slightly slowed pursuit, saccadic intrusions, hypo/hypermetric saccade, nystagmus
- 2: Prominently slowed pursuit, saccadic intrusions, hypo/hypermetric saccade, nystagmus

TOTAL (out of 30)

Anexo 5- Versão traduzida e adaptada da ICARS

ICARS

I. Distúrbio da postura e da marcha

1. Capacidade de andar

(observe o paciente percorrer uma distância de 10 metros. O teste inclui uma meia volta perto de uma parede, aproximadamente 1,5 metros)

0 Normal;
1 Marcha quase normal, mas incapaz de andar com os pés na posição pé-ante-pé;
2 Anda sem suporte, mas claramente anormal e irregular;
3 Marcha sem suporte, mas com desequilíbrio considerável; dificuldade em dar meia volta;
4 Marcha sem apoio não é mais possível, eventualmente o paciente se apoia na parede no teste de 10 metros;
5 Anda somente com uma bengala;
6 Anda somente com uma bengala de dois pontos ou com um andador
7 Anda somente acompanhado por uma pessoa;
8 Marcha impossível mesmo acompanhado por uma pessoa (cadeira de rodas).

Pontuação.....

2. Velocidade da marcha

(Observada em pacientes que obtiverem pontuação de 1 a 3 no teste anterior, pontuação de 4 ou mais, recebem pontuação 4 neste teste)

0 Normal
1 Pouco reduzida
2 Notadamente reduzida
3 Extremamente lenta
4 Não é possível andar sem apoio por longa distância

Pontuação:.....

3. Capacidade de ficar em pé, com os olhos abertos

(primeiro pede-se para o paciente tentar ficar de pé sobre apenas um pé. Se impossível, ficar de pé com os pés na posição pé-ante-pé. Se impossível, ficar de pé juntos. Para a posição ereta natural, o paciente é solicitado a encontrar uma posição confortável)

0 Normal
1 Capaz de ficar de pé com os pés juntos, mas não é capaz de ficar de pé sobre um pé por mais do que 10 segundos
2 Capaz de ficar de pé com os pés juntos, mas, não é capaz de ficar na posição pé-ante-pé de pé na posição natural
3 Não é capaz de ficar de pé com os pés juntos, mas, é capaz de ficar de pé na posição natural sem apoio, com oscilações importantes
4 Fica de pé na posição natural sem apoio, com consideráveis oscilações e correções
5 Incapaz de ficar de pé na posição natural sem um apoio importante de um braço
6 Incapaz de ficar de pé, mesmo com apoio importante dos dois braços

Pontuação:.....

4. Distância dos pés na posição natural, sem apoio e com os olhos abertos.

(pede-se ao paciente para encontrar uma posição confortável; então a distância entre os maléolos mediais é medida)

0 Normal (< 10 cm)
1 Levemente aumentada (> 10 cm)
2 Claramente aumentada (25 cm a 35 cm)
3 Muito aumentada (> 35 cm)
4 É impossível ficar de pé na posição natural

Pontuação:.....

5. Balanço do corpo com os pés juntos, olhos abertos.

0 Normal
1 Oscilações mínimas
2 Oscilações moderadas (<10 cm no nível da cabeça)
3 Oscilação intensa (>10 cm no nível da cabeça), ameaçando a posição vertical.
4 Cai imediatamente

Pontuação:.....

6. Balanço do corpo com os pés juntos, olhos fechados

0 Normal
1 Oscilações mínimas
2 Oscilações moderadas (<10 cm no nível da cabeça)
3 Oscilação intensa (>10 cm no nível da cabeça), ameaçando a posição vertical.
4 Cai imediatamente

Pontuação:.....

7. Qualificar a posição sentada

(com as coxas juntas, sobre uma superfície dura, com os braços cruzados)

0 Normal
1 Com mínima oscilação de tronco
2 Com moderada oscilação de tronco e das pernas
3 Com desequilíbrio intenso
4 impossível

Pontuação:.....

Pontuação da marcha e da postura (escore estático):...../34.

II. Função cinética

8. Teste joelho-tíbia (decomposição do movimento e tremor de intenção

(o teste é realizado na posição supina, mas com a cabeça inclinada, para que o controle visual seja possível. O paciente é solicitado a elevar uma perna e colocar o calcanhar sobre o joelho, e então desliza o calcanhar na superfície anterior da tíbia e no resto da perna em direção ao tornozelo. Alcançando a articulação do tornozelo, a perna é novamente elevada no ar numa altura de aproximadamente 40 cm e a ação é repetida. Pelo menos três movimentos devem ser realizados em cada membro, para uma avaliação correta)

0 Normal
1 Abaixa o calcanhar no eixo contínuo, mas o movimento é decomposto em varias fases, sem pulos, ou anormalmente lento
2 Pulos no eixo do movimento
3 Pulos no eixo lateral do movimento
4 Pulos extremamente fortes no eixo lateral do movimento ou teste impossível

Pontuação do lado direito:.....
Pontuação do lado esquerdo:.....

9. Tremor de ação no teste calcanhar-joelho.

(O teste é o mesmo como o citado anteriormente: o tremor de ação do calcanhar sobre o joelho é especificamente observado quando o paciente segura o calcanhar sobre o joelho por poucos segundos antes de deslizar para baixo, na superfície anterior da tíbia; o controle visual é necessário)

0 Sem problemas
1 O tremor para imediatamente quando o calcanhar alcança o joelho
2 O tremor para, em menos de 10 segundos após alcançar o joelho
3 O tremor continua por mais de 10 segundos após alcançar o joelho
4 O tremor é continuo ou o teste é impossível

Pontuação do lado direito:.....
Pontuação do lado esquerdo:.....

10. Teste dedo-nariz: decomposição e dismetria

(O paciente, sentado em uma cadeira, a mão é colocada sobre os joelhos antes de começar o movimento; o controle visual é necessário. Três movimentos de cada membro devem ser realizados para a avaliação correta)

0 Sem problemas
1 Oscilação do movimento sem decomposição do movimento
2 Movimentos segmentados em 2 fases e/ou dismetria moderada ao alcançar o nariz
3 Movimento segmentado em mais de 2 fases e/ou dismetria considerável ao alcançar o nariz
4 Dismetria impedindo o paciente de alcançar o nariz

Pontuação do lado direito:.....
Pontuação do lado esquerdo:.....

11 . Teste dedo-nariz: tremor de intenção do dedo

(o estudo do tremor é aquele que aparece durante a fase balística do movimento, o paciente sentado confortavelmente, com suas mãos repousando sobre suas coxas. É necessário o controle visual, três movimentos de cada membro devem ser realizados para a avaliação correta)

0 Normal
1 Simples desvio do movimento
2 Tremor moderado com amplitude estimada menor que 10 cm
3 Tremor com amplitude estimada entre 10 cm a 40 cm
4 Tremor grave com amplitude estimada maior que 10 cm (40 cm)

Pontuação do lado direito:.....
Pontuação do lado esquerdo:.....

12. Teste dedo-dedo (tremor de ação e/ou instabilidade)

(o paciente, sentado, é solicitado a manter mediante os dois dedos indicadores apontados um para o outro por cerca de 10 segundos, por uma distância de aproximadamente 1 cm, no nível do tórax, abaixo do controle visual)

0 Normal
1 Instabilidade mínima
2 Oscilações moderadas dos dedos com amplitude estimada menor que 10 com
3 Oscilações consideráveis dos

dedos com amplitude estimada entre 10 a 40 cm

4 Pulos no eixo do movimento maior que 40 cm de amplitude

Pontuação do lado direito:.....

Pontuação do lado esquerdo:.....

13. Pronação/supinação movimentos alternados

(o paciente sentado confortavelmente é solicitado, é solicitado a levantar o antebraço verticalmente e fazer movimentos alternados com as mãos. Cada mão é movida e avaliada separadamente)

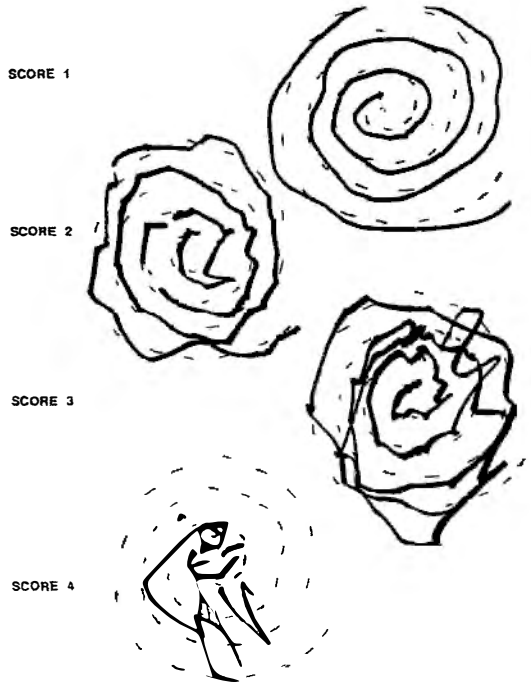
0 Normal
1 Levemente irregular e lento
2 Claramente irregular e lento, mas sem balanço do cotovelo
3 Movimento extremamente irregular e lento, com balanço com cotovelo
4 Movimento completamente desorganizado ou impossível.

Pontuação do lado direito:.....

Pontuação do lado esquerdo:.....

14. Desenho em espiral de Archimedes. Sobre um modelo.

(o paciente sentado confortavelmente e estável na frente de uma mesa. Uma folha de papel é fixada para evitar o movimento. O paciente é solicitado a realizar o teste sem tempo programado. A mesma condição de aplicação do teste deve ser usada em cada teste: a mesma mesa, mesma caneta. A mão dominante é examinada. Para avaliação, ver os exemplos no final desta sessão)



0 Normal
1 Prejudicado e decomposto realiza a tarefa lentamente, mas sem grandes desvios
2 Completamente fora do padrão e/ou grande desvio
3 O principal distúrbio é devido a hipermetria e decomposição
4 Desenho completamente desorganizado ou impossível

Pontuação:.....

Pontuação da função cinética (coordenação dos membros):...../52

III. Distúrbio de linguagem

15. Disartria: Fluência e linguagem

(o paciente é solicitado a repetir varias vezes uma sentença padrão). No nosso estudo optamos em modificar a oração sugerida pelo autor com o objetivo de avaliar melhor a fala do paciente introduzindo palavras que

fazer parte do cotidiano. Exemplo: O paciente tomou propanolol e teve problemas de trabalho na empresa.

0 Normal
1 Mínima modificação da facilidade de expressão
2 Moderada modificação da facilidade de expressão
3 Fala consideravelmente lenta e disartria
4 Não fala
Pontuação:.....

16. Disartria: clareza da fala

0 Normal
1 Sugere pronuncia inarticulada
2 Pronúncia inarticulada, porém com maioria das palavras compreensíveis
3 Pronúncia inarticulada grave e não fala compreensível
4 Não fala
Pontuação:.....

Pontuação da disartria:...../8

IV. Desordens Oculomotoras

17. Nistágmo evocado pelo olhar

0 Normal
1 Nistágmo transitório
2 Nistágmo persistente e moderado
3 Nistágmo persistente e grave
Pontuação:.....

pos temporais do paciente, que deve manter os olhos na posição primária; o paciente é então solicitado a olhar lateralmente para cada dedo, no lado direito e esquerdo. A precisão do movimento é então avaliada, considerando-se tanto a hipermetria como a hipometria)

0 Ausente

18. A normalidade no movimento de perseguição

(o paciente é solicitado a seguir lentamente o movimento lateral realizado com o dedo do examinador)

0 Normal
1 Desvio mínimo
2 Desvio claro
Pontuação:.....

19. Dismetria do movimento sacádico

(os dois dedos do examinador são colocados nos campos temporais do paciente, que deve manter os olhos na posição primária; o paciente é então solicitado a olhar lateralmente para cada dedo, no lado direito e esquerdo. A precisão do movimento é então avaliada, considerando-se tanto a hipermetria como a hipometria)

0 Ausente
1 Movimento sacádico claramente hipermétrico ou hipométrico
Pontuação:.....

do movimento oculomotor...../6.

1 Movimento sacádico claramente hipermétrico ou hipométrico
Pontuação:.....

do movimento oculomotor...../6.

Anexo 6- Versão traduzida e adaptada da SARA

Examinador

Paciente :

Data:

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 passsos

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 initelígivel / 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 freqüência de 1 movimento a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índex, 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 índex 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 alternação 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 completer 10 ciclos

Pontuação direito: Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

8) Manobra calcanhar-joelho

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 tibia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos

3 Gravemente anormal, saída da tibia 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 7- índice de Barthel

ÍNDICE DE BARTHEL

1. Alimentação:

0	Incapaz.
5	Necessita de ajuda para cortar, espalhar manteiga, etc, ou requer dieta modificada.
10	Independente.

2. Banho:

0	Dependente (ou na ducha).
5	Independente.

3. Higiene Pessoal

0	Necessita de ajuda para o cuidado pessoal
5	Independente para cuidados com a face, cabelo, dentes, barbear-se (fornecidos os utensílios)

4. Vestir-se

0	Dependente.
5	Necessita de ajuda, mas pode fazer aproximadamente metade sem auxilio.
10	Independente (incluindo botões, zipers, laços, etc.

5. Função intestinal

0	Incontinente, ou sondado e incapaz de manusear a sonda sozinho
5	Acidentes ocasionais
10	Continente.

6. Função urinária

0	Incontinente, ou sondado e incapaz de manusear a sonda sozinho.
5	Acidentes ocasionais
10	Continente.

7. Uso do banheiro

0	Dependente.
5	Necessita de alguma ajuda, mas consegue fazer parte sozinho.
10	Independente (entrada, saída, vestir-se, limpar-se)

8. Transferência da cama para a cadeira e vice-versa

0	Incapaz, não consegue balançar quando sentado
5	Ajuda maior (uma ou duas pessoas, física), pode sentar-se
10	Ajuda menor (verbal ou física)
15	Independente

9. Mobilidade (em superfícies planas)

0	Imóvel ou menos de 46 metros
5	Independência com cadeira de rodas, incluindo esquinas, mais de 46 metros
10	Caminha com ajuda de uma pessoa (verbal ou física), mais de 46 metros.
15	Independente (pode usar um instrumento de auxílio como, por exemplo, uma bengala.

10. Subir Escadas

0	Incapaz.
5	Necessita de ajuda (verbal, física, instrumento para carregar)
10	Independente

Anexo 8- WHOQOL-BREF

WHOQOL – ABREVIADO Versão em Português

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor responda a todas as questões**. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	(4)	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a- dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de	1	2	3	4	5

	transporte?					

As questões seguintes referem-se a **com que freqüência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que freqüência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? .....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário? .....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

Anexo 9- O Teste de Identificação de Distúrbio de Uso do Álcool (AUDIT)

Responda as questões:

1. Com qual frequência você utiliza bebidas com álcool?

(0) nunca (1) mensalmente ou menos (2) 2-4 vezes ao mês (3) 2-3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana

2. Quantas bebidas alcoólicas você costuma tomar nesses dias?

(0) 1 ou 2 (1) 3 ou 4 (2) 5 ou 6 (3) 7 a 9 (4) 10 ou mais

3. Com que frequência toma mais que 6 drinks em uma única ocasião?

(0) nunca (1) menos que mensalmente (2) mensalmente (3) semanalmente (4) quase diária

4. Com que frequência no último ano você se sentiu incapaz de parar de beber depois que começou?

(0) nunca (1) menos que mensalmente (2) mensalmente (3) semanalmente (4) quase diária

5. Com que frequência no último ano você não conseguiu fazer algo pela bebida?

(0) nunca (1) menos que mensalmente (2) mensalmente (3) semanalmente (4) quase diária

6. Com que frequência no último ano você precisou beber de manhã para se recuperar de uma bebedeira?

(0) nunca (1) menos que mensalmente (2) mensalmente (3) semanalmente (4) quase diária

7. Com que frequência no último ano você sentiu remorso após beber?

(0) nunca (1) menos que mensalmente (2) mensalmente (3) semanalmente (4) quase diária

8. Com que frequência no último ano você não conseguiu se lembrar o que aconteceu na noite anterior pela bebida?

(0) nunca (1) menos que mensalmente (2) mensalmente (3) semanalmente (4) quase diária

9. Você já se machucou ou machucou alguém como resultado do seu uso de álcool?

(0) não (2) sim, mas não no último ano (4) sim, no último ano

10. Algum parente ou amigo ou médico ou outro profissional de saúde se preocupou com seu hábito ou sugeriu que parasse?

(0) não (2) sim, mas não no último ano (4) sim, no último ano

Some os números em parênteses. Um valor maior que 8 indica problemas com bebida.

APÊNDICE 1

Brief Ataxia Ranting Scale versão portuguesa BARS-P

1. Marcha

0	Normal.
1	Anda normalmente, mas incapaz de andar com pé ante pé.
2	Anda sem apoio, mas a marcha é claramente anormal e irregular.
3	Anda sem apoio, mas considerável desequilíbrio; dificuldade na meia volta.
4	Não anda sem apoio; apóia-se na parede para realizar o teste de 10 metros.
5	Anda somente com o apoio de uma bengala.
6	Anda somente com o apoio de duas bengalas ou com um andador.
7	Anda somente acompanhado por uma pessoa.
8	Não consegue andar se acompanhado apenas por uma pessoa (necessita de duas pessoas auxiliando ou cadeira de rodas).

Pontuação:_____

2. Prova calcanhar-joelho (decomposição do movimento e tremor de intenção)
(Pontuar lados direito e esquerdo)

0	Normal.
1	Desliza o calcanhar em um eixo contínuo, mas o movimento é decomposto em várias fases, sem abalos e/ou é anormalmente lento.
2	Desliza com abalos no eixo do movimento.
3	Desliza com abalos laterais.
4	Desliza com abalos laterais extremamente amplos ou não consegue realizar a prova.

Pontuação: direito_____ /esquerdo_____

3. Prova index-nariz (decomposição e dismetria dos braços e mãos)
(Pontuar lados direito e esquerdo)

0	Normal.
1	Movimento com oscilação do braço e/ou da mão sem decomposição do movimento.
2	Movimento decomposto em duas fases e/ou dismetria moderada para atingir o nariz.
3	Movimento decomposto em mais de duas fases e/ou dismetria considerável para atingir o nariz.
4	Dismetria impede que o paciente toque o nariz.

Pontuação: direito_____ /esquerdo_____

4. Disartria

0	Normal.
1	Discreto comprometimento na frequência/ritmo/clareza.
2	Moderado comprometimento na frequência/ritmo/clareza.
3	Fala acentuadamente lenta e disártica.
4	Não verbaliza ou fala incompreensível.

Pontuação:_____

5. Desordem oculomotora

0	Normal .
1	Movimento de perseguição um pouco lento, discreta intrusão de movimentos sacádicos, movimentos sacádico com pouca hipo/hipermetria, nistagmo discreto.
2	Movimento de perseguição muito lento, acentuada intrusão de movimentos sacádicos, movimentos sacádicos com acentuada hipo/hipermetria, nistagmo acentuado.

Pontuação:_____

APÊNDICE 2

Ficha De Avaliação (pacientes e controles)

Nome:

Nascimento:

Data avaliação:

Registro:

Diagnóstico:

ICARS:

1 Capacidade de andar:_____

2 velocidade da marcha:_____

3. capacidade de ficar em pé com os olhos abertos_____

4. distancia dos pés na posição natural:_____

5. balanço do corpo c/pés juntos – olhos abertos_____

6. balanço do corpo c/ pés juntos – olhos fechados_____

7 posição sentada _____

8. teste joelho-tíbia- decomposição do movimento D____ E____

9. teste joelho-tíbia- tremor de ação D___ E ___

10. índex nariz decomposição do movimento D___ E___

11.index nariz-tremor D___ E___

12. indez nariz /instabilidade D___ E___

13. pronação/supinação D___ E___

14._____

15. disartria-fluencia e linguagem ____

16. disartria-clareza da fala ____

17.Nistágmo:____

18. perseguir c/olhos ____

19. dismetria do movimento sacádico____

SARA:

1. Marcha ____
2. Ficar em pé ____
3. Sentado ____
4. Distrurbio da fala ____
5. Perseguir o dedo c/ dedo D ____ E ____
6. Índex nariz D____ E ___
7. Velocidade da alternância das mãos D____ E ____
8. Teste joelho –calcanhar D____ E____

BARS:

1. _____
2. D____ E____
3. D____ E____
4. ____
5. ____

BARTHEL

1. ___
2. ___
3. ___
4. ___
5. ___
6. ___
7. ___
8. ___
9. ___
10. ___