

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

AS MANIFESTAÇÕES DEPRESSIVAS NA DOENÇA
DE MACHADO JOSEPH

Autora: CLAUDIA RAFAELA CECCHIN

Orientadora: Prof^ª. LAURA BANNACH JARDIM

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2004

“ Ainda que (...) conhecesse
todos os mistérios e toda a ciência (...),
se não tivesse amor nada seria”
(Romanos 13:2)

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Telmo, hoje, mais do que nunca, sinto a tua ausência...Gostaria que estivesse aqui, pois você também sonhou viver este dia. Mas sei que, de algum lugar, você me acompanha, me abençoa e compartilha este momento. Meu carinho, minha saudade....

A minha mãe, Ady, você é minha fortaleza, meu lugar seguro, meu exemplo de coragem e perseverança, de vontade e de capacidade. Ensinou-me a reconhecer o certo e o errado, o verdadeiro e o falso, o que vale a pena e o que não vale. Na importância dada às tentativas, às dúvidas e aos fracassos, ensinou-me o porquê de aplicar qualidade em tudo aquilo que se faz!

AGRADECIMENTOS

Ao meu irmão Luciano, pelo amor que compartilhamos e, acima de tudo, pela união que vai além dos laços de sangue, do tempo e dos rumos da vida.

A minha avó, Elida, pelo carinho e amor.

A professora Dra. Laura Bannach Jardim, por ser minha orientadora e amiga, um exemplo de dedicação, de doação, de dignidade pessoal e sobretudo de amor. A você, que além de compartilhar comigo seus conhecimentos, soube também ser amiga, alegrando-se com minhas vitórias e apoiando-me em minha luta, meu agradecimento.

Ao Dr. Roberto Giugliani, Dra. Têmis Felix, Dr. Júlio L Leite, Dr. Ricardo Pires, Dra. Lavínia Schüller-Faccini, Dra. Maria Teresa Sanseverino pela confiança depositada durante os anos de minha residência médica, pelo exemplo de dedicação e amor pela genética, que tanto me marcou no exercício desta fascinante especialidade.

À grande amiga Anne-Rose Baú, que com sua amizade me faz forte e confiante, com sua companhia me faz feliz....

Ao Dr. Carlos Rieder, Dra. Thais Monte, Dra. Adriana Pacheco, Dra. Maria Luíza S. Pereira pela disponibilidade, carinho e correção científica ao fazer sugestões no texto final.

As colegas e amigas Denise Zandoná, Fernanda Roth, Ida Vanessa Schwartz, Fabiana Hauser, Simone Karam, Carolina F de Moura, Patrícia Prolla, Ana Cristina Puga, Luciane Kalakun, Silvia Brustolin pelo apoio, saudável convivência e palavras amigas na hora certa.

Aos amigos Rejane Gus, Maira Burin, Sandra Leistner, Fabrizio Barbosa, Zeniara Lompa, Juarez Huve, Alessandro Wajner, Marisete Bedin, Marilda Duarte, Jacira Purper, Eduardo dos Santos, Celio Rafaelli, Karine Barbosa, Valdenize Ribeiro, Liliane Koester nestes anos tanto carinho e amizade.

Ao Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, pelo carinho e presteza sempre disponíveis aos alunos pós-graduandos.

A equipe do Serviço de Genética Médica e ao Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a todos que estiveram comigo nos dias anônimos, nas horas simples, com pequenos gestos, com pequenas atenções; a todos que contribuíram para a construção deste momento, meu carinho, reconhecimento e gratidão.

Aos pacientes : Motivo de nossa vocação

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Freqüência das ataxias espinocerebelares (SCAs) na população mundial	12
Tabela 2 - Achados neuropatológicos	20

1	INTRODUÇÃO – REVISÃO DE LITERATURA	8
1.1	Histórico da doença de Machado-Joseph	8
1.2	Epidemiologia da doença de Machado-Joseph	11
1.3	Manifestações clínicas na doença de Machado-Joseph	14
1.4	Achados patológicos	19
1.5	Genética na doença de Machado-Joseph	21
1.6	Tratamento na doença de Machado-Joseph	24
1.7	Perspectivas na doença de Machado-Joseph	25
1.8	Outros cuidados na doença de Machado-Joseph	26
1.9	Prevenção na doença de Machado-Joseph	27
1.10	As manifestações depressivas na doença de Machado-Joseph	28
1.11	Aspectos compreensivos na doença de Machado-Joseph	32
1.12	A detecção das manifestações depressivas através de instrumentos de triagem	35
1.13	A detecção da incapacidade motora através de instrumentos de triagem	36
2.	OBJETIVOS	38
2.1	Objetivo geral	38
2.2	Objetivo específico	38
3.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
4.	RESULTADOS	50
4.1	Artigo científico versão em inglês	51
	Tables	67,68
	Figures	69,70,71,72,73
4.2	Artigo científico versão em português	74
	Tabelas	91,92
	Figuras	93,94,95,96,97
5.	CONCLUSÕES	98
6.	ANEXOS	100

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

SCAS	Ataxias espinocerebelares
MJD/SCA3	Doença de Machado-Joseph / ataxia espinocerebelar tipo 3
EUA	Estados Unidos da América
MJD1	Gene da doença de Machado-Joseph
CAG/(CAG) _n	citocina/adenina/guanina
CGG	citocina/guanina/guanina
GGG	guanina/guanina/guanina
C/G	citocina/guanina
RNA	ácido ribonucleico
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BI	Inventário de Barthel
> <	maior/menor

1. INTRODUÇÃO

A doença de Machado-Joseph é uma doença degenerativa espinocerebelar, autossômica dominante, por isso melhor classificada como uma das várias ataxias espinocerebelares (SCAs), condições assim chamadas desde há aproximadamente 10 anos, de acordo com o gene relacionado e a mutação patogênica que o aflige. Também conhecida como SCA3, essa doença é melhor denominada de MJD/SCA3. Mais freqüentemente encontrada em pacientes descendentes de portugueses provenientes do arquipélago dos Açores, a MJD/SCA3 se caracteriza por ter início na vida adulta e por comprometer as funções cerebelares, com maior ou menor envolvimento de outras estruturas do tronco cerebral, do corno anterior da medula, dos tratos sensitivos e dos nervos periféricos.

1.1 Histórico da doença de Machado-Joseph

A primeira descrição oficial da doença data de 1972 e é de autoria de Nakano, Dawson e Spence (1972), e foi intitulada de “Doença de Machado” (1). A família descrita por Nakano descendia de William (Guilherme) Machado, indivíduo nascido no século XIX, nos Açores, na Ilha de São Miguel. Entre os finais do século XIX e princípios do século XX, William Machado emigrou com seus filhos para os EUA (Massachussetts), contribuindo para a expansão da doença no continente norte-americano. A característica fundamental da doença, descrita na família Machado, é uma ataxia cerebelar progressiva, associada ou não a nistagmo, hiporreflexia, variados graus de amiotrofia e sinais de lesão no cordão posterior da medula, e que se manifesta por volta dos 40 anos de idade, com considerável variação individual, herdada de modo autossômico dominante (1).

Em 1972, Woods e Schaumburg (2) descreveram uma outra ataxia hereditária, também no Massachussetts, que afetaria açorianos emigrados, na Nova Inglaterra, e com sintomas semelhantes aos da Doença de Machado, identificando-os como a “família Thomas”. O patriarca dessa família se chamava José Tomás (Thomas) e era natural da Ilha de São Miguel. A doença descrita nessa família foi designada como uma degeneração nigro-espino-dentada com oftalmoplegia nuclear, de acordo com as estruturas neuroanatômicas mais atingidas, que foram detectadas num doente autopsiado, semelhante a Doença de Machado. A nova doença apresentava o mesmo modo de transmissão autossômico dominante, com ataxia e outros sintomas similares.

Woods e Schaumburg (2) sugeriram que, nesta doença, havia um fenômeno de antecipação, ou seja, a tendência para a doença se manifestar progressivamente mais cedo, em cada geração.

Quatro anos mais tarde, Rosenberg e colaboradores (3) publicaram um artigo sobre uma doença neurológica autossômica dominante, caracterizada como uma degeneração estriato-nígrica, nos descendentes de Antônio Jacinto Bastiana, um açoriano da Ilha de Flores que emigrou para a baía de São Francisco - EUA, onde residiu sob o nome de Antone Joseph, deixando sete filhos, quatro dos quais afetados como ele próprio. A sua apresentação clínica consistia de uma ataxia progressiva, disartria, nistagmo, bradicinesia, fasciculações de língua e de face, posturas distônicas, hiperreflexia e Babinski. Atualmente são conhecidas oito gerações desta família, com 600 descendentes de Antone Joseph, dos quais 73 são afetados pela doença (4). Na descrição inicial da doença, não é dado lugar de relevo à ataxia cerebelar fato que só viria a ocorrer sete anos depois, em 1983, sob proposta de Rosenberg (5).

Portanto, em 1972 e 1976 foram identificadas e descritas três novas afecções neurológicas nos Estados Unidos, em indivíduos pertencentes a três famílias de emigrantes açorianos. As três doenças apresentavam aspectos clínicos comuns: transmissão autossômica dominante, origem açoriana e muitas características clínicas semelhantes.

Um ano após a publicação do artigo de Rosenberg e colaboradores (3), um grupo de neurologistas portugueses - Coutinho, Calheiros e Andrade (6) - sugeriu que as descrições estavam relacionadas a uma mesma entidade genética, embora com expressão fenotípica variável (5).

A partir de 1976, mais e mais doentes afetados pela MJD/SCA3 foram descritos entre açorianos, portugueses, brasileiros e americanos de origem açoriana (7,8,9,10,11). Embora a ausência de um marcador biológico até 1994 tornasse difícil seu diagnóstico, com base apenas nas manifestações clínicas, em doentes de outras origens étnicas, houve autores que o fizeram, em pacientes japoneses (12), indianos (13), aborígenes australianos (14) e judeus iemenitas (15).

No ano 1993, o locus da doença de Machado-Joseph foi mapeado no cromossomo 14q32.1 (16) e, em 1994, o seu gene foi identificado e denominado de MJD1 (17). O gene contém uma repetição CAG na sua seqüência codificadora e essa repetição encontra-se expandida nos doentes (17).

A descoberta da mutação CAG desencadeou um série de desdobramentos cujas conseqüências ainda estamos longe de prever, isto é o diagnóstico preditivo dos casos

pré-sintomáticos, o estudo molecular das origens das mutações, os estudos sobre a biologia celular da condição, e assim por diante.

1.2 Epidemiologia da doença de Machado-Joseph

Estudos epidemiológicos sobre doenças raras são sempre escassos na literatura médica. As SCAs constituem um grupo de condições bastante incomuns, mas sobre as quais têm aparecido inúmeras publicações sobre séries de casos, e de diferentes procedências étnicas. A tabela 1 ilustra como diferentes SCAs serão mais ou menos freqüentes, dependendo da população estudada.

Tabela 1: Frequência das ataxias espinocerebelares (SCAs) na população mundial

Países ou região	SCAs %		Autores
Austrália	SCA6	17%	Storey et al, 2000 (18)
	SCA1	16%	
Azores	SCA3/MJD	89%	Silveira et al, 1998(19)
Brasil (região central)	SCA3/MJD	44%	Lopes-Cendes et al, 1997(20)
Brasil (região sul)	SCA3/MJD	92%	Jardim et al, 2001(21)
China	SCA3/MJD	48%	Tang et al, 2000(22)
Inglaterra	SCA6	(percentual não calculado)	Leggo et al, 1997(23)
Alemanha	SCA3/MJD	42%	Schols et al, 1997(24)
Índia	SCA2	17%	Basu et al, 2000(25)
Japão	SCA6	31%	Sasaki et al, 2000(26)
			Sasaki et al, 2003(27)
			Matsumura et al, 2003(28)
	SCA3/MJD	27%	Maruyama et al, 2002(29)
Korea	SCA7	16%	Bang et al, 2003(30)
Portugal	SCA3/MJD	74%	Silveira et al, 1998(19)
África do Sul	SCA1	41%	Bryer et al, 2003(31)
Estados Unidos da América	SCA3/MJD	21%	Moseley et al, 1998(32)

As populações nas quais a doença de Machado-Joseph provavelmente se originou, ou seja, portuguesa continental e açoriana, bem como aquelas dos descendentes emigrados, têm sido objeto de vários estudos epidemiológicos. Em Portugal, as prevalências calculadas para a doença de Machado-Joseph são de 36,9/100.000 nos Açores (27,1/100.000 na ilha de São Miguel e 835,2/100.000 na ilha de Flores) e de 1/100.000 no continente (4,19). Além disso, sabe-se que, nos Açores e na comunidade luso-americana da América do Norte, a prevalência de heterozigotos (o que inclui indivíduos assintomáticos, que são a maioria, e indivíduos já doentes) para a doença de Machado-Joseph é de 50/100.000.

Os primeiros relatos sobre famílias brasileiras com o diagnóstico clínico de doença de Machado-Joseph foram apresentados na década de oitenta e no início dos anos noventa (10,11,33). Depois deles, dois estudos de casos, baseados em achados moleculares, apresentaram estimativas sobre as freqüências relativas de algumas das SCAs, incluindo a doença de Machado-Joseph, entre 54 e 19 famílias afetadas, provenientes de diversas regiões brasileiras. Nesses estudos, a mutação *MJD1* foi encontrada em respectivamente 44 e 68% dos doentes com história familiar positiva (20,34,35).

As regiões mais meridionais do Brasil - Rio Grande do Sul e Santa Catarina - receberam um aporte migratório considerável de açorianos na segunda metade do século XVIII, tendo sido deles os primeiros assentamentos de populações européias a acontecer aí. No Rio Grande do Sul, a doença de Machado-Joseph é a mais freqüente das ataxias espinocerebelares, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos

diagnosticados. Calcula-se que a prevalência da doença de Machado-Joseph, na nossa população, seja de 1,8/100.000 habitantes (21,36).

1.3 Manifestações clínicas na doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph pertence ao grupo das doenças degenerativas, afetando a coordenação de todos os movimentos relacionados à fala, aos gestos das mãos, ao equilíbrio e à marcha. Caracterizada pela descoordenação motora, muito habitual em quase todos os doentes, este é, em regra, o primeiro sintoma a ser notado e referido, pelos próprios, como um desequilíbrio no andar.

Pode-se dizer que embora nada exista na clínica, ou mesmo na anatomopatologia, que distinga com precisão a doença de Machado-Joseph das outras SCAs, há uma constelação de achados neurológicos e familiares que tornam o seu diagnóstico bastante sugestivo (37,38,20,39,40,41). A idade de início média varia de acordo com a população: ela fica em torno dos 38-40 anos, entre pacientes portugueses e açorianos; dos 24 anos, entre indianos, japoneses e afro-americanos (9,41); e dos 32-34 anos, entre brasileiros (20,42). As idades de início variam, porém, de 1 a 73 anos ou mesmo mais: já houve heterozigotos que chegaram aos 90 anos livres de sintomas (41). Calcula-se que a penetrância seja de 98%. Não há diferença nas idades de início de homens e de mulheres.

Os critérios de diagnóstico que ficaram definidos para a doença de Machado-Joseph são (7):

- modo autossômico dominante de hereditariedade;
- sinais freqüentes como ataxia cerebelar, oftalmoplegia externa progressiva (limitando primeiro o olhar vertical para cima) e sinais piramidais, sinais extrapiramidais, atrofia muscular;
- sinais menos comuns: retração palpebral e pequenas fasciculações da face e língua;
- e a demonstração da presença de uma expansão na seqüência CAG do gene MJD1.

A doença de Machado-Joseph apresenta três tipos clínicos relacionados entre si (7):

- Tipo 1 (tipo Joseph): início precoce (24,6 anos, entre os portugueses, e 15,2 anos, entre os brasileiros) e curso clínico mais grave, seria também o menos comum (13% dos casos portugueses e brasileiros). Caracteriza-se, além dos achados cerebelares e oftalmoplégicos, por sinais piramidais e extrapiramidais intensos (7,42,43);

- Tipo 2 (tipo Thomas): forma intermediária, tem sua idade de início ao redor dos 40,3 anos (portugueses) ou dos 33 anos (brasileiros), e se caracteriza pela presença de incoordenação, com ou sem achados piramidais e oftalmoplegia progressiva. Os achados periféricos e extrapiramidais são leves ou ausentes. Diz-se que todos os pacientes são do tipo 2, no início da doença, e que somente depois de 5 anos de evolução é que os tipos 1 e 3 se estabelecem, ou não. A classificação de um doente como sendo do tipo 2 deveria aguardar esse prazo, portanto. Os pacientes de tipo 2 correspondiam a 57% dos casos portugueses e a 42% dos brasileiros (7,42,43);

- Tipo 3 (tipo Machado): início mais tardio, em média aos 47 anos (portugueses), os pacientes de tipo 3 apresentam, além da ataxia e da oftalmoplegia, sinais periféricos importantes e poucos achados piramidais ou extrapiramidais (7,42,43). Entre os brasileiros, é discutível a razoabilidade de se caracterizar um doente como portador dessa variante (42,43).

Os tipos clínicos podem ser entendidos como resultantes da expressividade variável da doença de Machado-Joseph, pois podem ocorrer dentro de uma mesma família e até na mesma irmandade. Existe um único gene mutante principal, comum a todos os doentes e famílias, mas devem existir outros fatores (igualmente familiares) agindo como modificadores da idade de início e da gravidade da doença. O fenômeno de um ou outro tipo predominar em certas famílias não contradiz essa dedução – ao contrário. Sabe-se que há famílias nas quais o subtipo predominante é o 1 (como na família Joseph); que há outras nas quais ele é o tipo 2 (como na família Thomas); e que há outras nas quais ele é o tipo 3 (como na família Machado). Em algumas famílias temos uma certa uniformidade de tipo clínico em todos os seus doentes, enquanto que outras famílias apresentam diversos tipos clínicos (4). Em todo caso, todos os três tipos são causados por um gene mutante único, com expressividade muito variável. Em termos gerais, quanto maior for a expansão do (CAG)_n, mais baixa tende a ser a idade de início (20,43).

A manifestação clínica inicial na maioria absoluta dos casos é a ataxia cerebelar ou seja, incoordenação motora (41,42,43), esta ataxia inicia-se na marcha, atingindo depois a fala, movimentos finos das mãos, enfim comprometendo as atividades diárias dos doentes, ocasionando um grau de invalidez muito grande. Nos pacientes portugueses

a ataxia cerebelar esteve presente em 97,8% (41). Na mostra estudada por Jardim et al (42,43) a ataxia foi a queixa inicial de todos os pacientes entrevistados 62/62 100%, sendo o desequilíbrio razoavelmente bem datado, em 58/62 casos (93,5%) a ataxia apendicular estava presente, mas ela era muito menos importante do que a ataxia axial.

As alterações oculares são o segundo tipo mais freqüente de manifestação clínica, ou seja, a oftalmoplegia externa progressiva (acompanhada, freqüentemente, de diplopia). Assim os doentes têm grande dificuldade no comando dos movimentos oculares, com limitação do olhar vertical para cima e, mais tardiamente, do olhar lateral, associando-se também a retração palpebral e o estrabismo isolado. As manifestações oculares estavam presentes em 90,5% dos casos portugueses, o mais comum era a oftalmoplegia supranuclear. Somente em 19,1% dos casos, foi encontrada oftalmoparesia nuclear e, em menos ainda, o envolvimento de pupilas (41). A maioria dos pacientes tinha nistagmo horizontal ou pendular, ou sacadas lentas. O nistagmo desapareceram com a piora da oftalmoplegia. A retração palpebral esteve presente em 25,7% dos casos portugueses (41). Na mostra estudada por Jardim et al (42,43) o nistagmo esteve presente em 57/62 (92%) dos casos, enquanto que a retração palpebral foi de 57/62 (27,4%) dos casos estudados.

Os sinais de comprometimento da via piramidal, com hiperreflexia, sinal de Babinski, espasticidade, são sinais precoces, revelando a situação de portadores do gene mutado. A hiperreflexia está presente em aproximadamente 79,2% dos pacientes portugueses (41). Na mostra estudada por Jardim et al (42,43) os sinais piramidais foram de 46/62 (74%).

A distonia, isto é, a tendência para movimentos de torção das extremidades, é muito marcada e muito incapacitante, nos doentes jovens. A distonia eventualmente também interferia com a fala. Como não são posturas sustentadas, já se sugeriu o uso melhor da expressão “movimentos distônicos” ao invés de “distonia” (9). Sequeiros e Coutinho acharam distonia em 29% dos seus casos (41), e no estudo de Jardim et al (42,43) encontrou-se 14/61 (23%).

Outros sinais extrapiramidais, como bradicinesia e rigidez, também são eventualmente encontrados (41).

Em 59% dos casos dos pacientes portugueses a disfagia foi observada, relacionada a achados piramidais, no início, e a sinais bulbares depois. Muitos doentes se engasgavam com a saliva (41). Na mostra estudada por Jardim et al (42,43) a disfagia esteve presente em 30/47 (63,5%) dos casos.

Os distúrbios do sono - insônia, pesadelos, gritos noturnos e agitação - foram encontrados em 47% dos doentes portugueses; 54% dos pacientes apresentaram importante perda de peso depois de 5 a 10 anos do início da doença (41).

A duração média da doença – o tempo entre o seu início e a morte do doente – foi de 15,6 anos, entre os portugueses (variando de 7 a 29 anos) (41), de 21 a 25 anos entre os alemães (44), e de 17 anos na população residente no Rio Grande do Sul - Brasil (42).

Os doentes de Machado-Joseph apresentaram ausência de comprometimento intelectual (42).

Há relatos de dificuldade de controle esfinteriano, no estudo realizado com 24 doentes de Machado-Joseph, observou-se que 11(46%) apresentavam alterações no controle do trato esfinteriano inferior (45).

A maior parte do conhecimento sobre a evolução dos sintomas foi obtida pela comparação dos escores de gravidade dos achados principais – os cerebelares, os piramidais e os periféricos – com a duração da doença, relatada pelo paciente. Dessa maneira, viu-se que a maioria dos achados principais pioram com a passagem do tempo, até aproximadamente os 20 anos da doença. Nesse ponto da doença, os escores de espasticidade caem vertiginosamente, em consequência da piora dos achados periféricos – ou seja, da neuropatia e da doença do corno anterior da medula (9,41).

1.4 Achados patológicos

Os achados neuropatológicos encontrados entre os poucos estudos *post mortem* realizados em pacientes com MJD/SCA3, incluem alterações nas: (1) vias cerebelares aferentes, ou seja, tratos espinocerebelares, vestibulo-cerebelares e ponto-cerebelares; (2) vias cerebelares eferentes, como a via dentato-rubra; (3) estruturas extrapiramidais como a substância nigra, o locus coeruleus e o complexo pallidoluisiano; (4) neurônios motores inferiores; e (5) nervos periféricos (9,41). Pode-se também dizer que a doença costuma poupar o córtex cerebral, o striatum e os tratos corticoespinais. A tabela 2 resume os achados neuropatológicos:

Tabela 2: Achados neuropatológicos

Estruturas afetadas:

Substância negra
Núcleo vermelho
Fascículo longitudinal medial
Núcleos pontinos e dentato, pedúnculos cerebelares superior e médio
Núcleos vestibulares
Colunas de Clarke e tratos espinocerebelares
Cornos anteriores e núcleos motores dos nervos cranianos

Estruturas afetadas em menor intensidade ou freqüência:

Globo pálido
Locus coeruleus
Substância cinzenta periaquedutal
Teto do mesencéfalo
Olivas bulbares

Estruturas poupadas:

Córtex cerebral
Striatum
Córtex cerebelar
Tratos corticoespinais

Adaptada de Sequeiros e Coutinho, 1993 (41)

1.5 Genética da doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph é transmitida de modo autossômico dominante. Como o seu início se dá, em geral, depois da idade reprodutiva, a maioria dos heterozigotos portadores acaba tendo filhos antes de se saberem afetados pela doença. A penetrância da doença de Machado-Joseph é muito elevada, mas é incompleta: ela é estimada em 98% (41). A distinção entre penetrância incompleta e expressividade variável vai depender da sobrevivência dos heterozigotos (46).

Não existem diferenças entre os sexos na doença de Machado-Joseph. Homens e mulheres tendem a ser afetados nas mesmas proporções, com a mesma gravidade e com distribuições de idade muito semelhantes (47,48).

O modo de transmissão autossômico dominante da doença de Machado-Joseph implica que (49):

- para um indivíduo ser afetado basta que um dos alelos contenha a mutação responsável pela doença;
- a maioria dos doentes é heterozigoto, ou seja possui um alelo normal e outro alelo mutante, podendo transmitir, à sua descendência, ou um ou outro desses genes;
- existe um risco genético *a priori* de 50% de transmitir a doença a cada filho de um progenitor afetado, considerando que o outro progenitor é saudável;
- o risco de 50% é calculado para cada filho e será sempre o mesmo, qualquer que seja o número de filhos, pois a geração de um filho é um acontecimento independente das anteriores e posteriores concepções.

Como já dissemos, o gene foi localizado em 1993 no cromossomo 14q32.1 por Takiyama e colaboradores, em famílias japonesas (16). O mapeamento do gene foi também confirmado em famílias portuguesas, norte-americanas e brasileiras (50,51).

O gene foi em seguida clonado e a mutação patogênica foi identificada, em 1994 (17). Descobriu-se que o gene (chamado MJD1) contém uma região com repetições dos nucleotídeos CAG, cujo número de repetições é polimórfico na população geral mas que, a partir de um certo limite, passa a desencadear neurodegeneração. Os indivíduos normais apresentam de 12 a 41 repetições CAG, enquanto os afetados pela doença de Machado-Joseph podem apresentar de 55 a 87 repetições (52,53).

Como já explicado anteriormente, o risco teórico de transmissão à prole, nas doenças autossômicas dominantes, é de 50%. Entretanto, a observação clínica sugere que os gametas que trazem a mutação MJD1 são, de alguma maneira, favorecidos (35,46). A observação de irmandades com mais de 50 anos, por exemplo, revelou que 68% dos indivíduos eram afetados, uma proporção muito maior do que a esperada (42).

Um outro fenômeno genético caracteriza muito fortemente essa doença: é a “antecipação”. Antecipação significa “o aparecimento progressivamente mais precoce e com intensidade aumentada de uma doença em gerações sucessivas” (54). Na doença de Machado-Joseph, a antecipação foi observada em muitos pares de genitor/filho, os filhos adoecendo oito a dez anos antes do que os seus pais (35,42,55). As descobertas moleculares sobre os segmentos repetitivos e expandidos CAG vieram a demonstrar que esse fenômeno tem base biológica. Sabe-se que existe uma tendência de o número de repetições se modificar um pouco, no gene mutante (às vezes diminuindo, mas mais

freqüentemente aumentando) ao passar de uma geração para outra, na meiose (55,56). Se a mutação se torna “mais patogênica” (maior), o efeito fenotípico será o de se agravar o quadro. E entre outras coisas, de tornar mais precoce o seu início. O índice de correlação r entre o tamanho da seqüência CAG expandida e a idade de início é de aproximadamente $-0,68$. Em outras palavras, o tamanho da expansão CAG explica 47% da variação das idades de início, entre diferentes amostras estudadas (55,56).

O tamanho da repetição CAG costuma ser bastante estável ao atravessar meioses, quando ele está na faixa de variação normal (de 12 e 40 repetições). Entretanto, quando a repetição CAG está expandida, ela se instabiliza durante a divisão celular. Em um estudo o tamanho do (CAG) n mudou de tamanho em 55% de 58 transmissões de um genitor para um filho ou filha (56). O (CAG) n tende a aumentar, em média, uma repetição por geração, mas ele pode aumentar mais ou se contrair. A instabilidade é maior quando a meiose atravessada é a paterna (35,54,56,57). Já existem várias observações, na literatura, de que o número de filhos afetados excede o número dos não afetados, nas famílias com doença de Machado-Joseph, o que contraria o princípio mendeliano da segregação randômica dos alelos. Existe uma transmissão preferencial do alelo mutante, que é ainda mais significativa quando o transmissor é o pai, nas famílias com doença de Machado-Joseph (35,46,57). Esse fenômeno, é chamado de distorção da segregação, costuma sugerir a existência de uma vantagem seletiva do gameta portador do alelo mutante – fenômeno conhecido como deriva meiótica. Há evidências de que algum mecanismo desconhecido que atue na fertilização ou em estágios pós-zigóticos esteja interagindo e explique esse fenômeno (58). Estas repercussões clínicas são muito importantes, pois a chance de um indivíduo em risco ser mesmo portador da doença de Machado-Joseph não é de 50% mas é maior do que isso.

O alelo normal do genitor afetado pela doença de Machado-Joseph também influencia essa instabilidade. Existe um polimorfismo CGG/GGG na terminação 3' da repetição CAG. Observou-se que o risco relativo de ocorrer uma grande instabilidade intergeracional (de > 2 ou < 2 repetições) era sete vezes maior se os haplótipos do genitor fossem [(CAG)_n expandido – CGG]/ [(CAG)_n normal – GGG] do que se os mesmos fossem [(CAG)_n expandido – CGG]/[(CAG)_n normal – CGG] ou [(CAG)_n expandido – GGG]/[(CAG)_n normal – GGG (59). Essa influência só pode ser devida à interação entre os dois cromossomos nas primeiras fases da meiose, e uma das hipóteses aventadas é a de que exista um fenômeno semelhante ao da conversão gênica atuando nos heterozigotos C/G (59).

O mosaïcismo pode ser atribuído a dois períodos mitóticos diferentes. O primeiro seria o da embriogênese e o segundo, o das divisões celulares da glia durante a vida fetal e pós-uterina. Não se sabe o quanto cada uma das possibilidades contribui com o que foi observado. O mosaïcismo visto entre as diferentes regiões do sistema nervoso central segue um mesmo padrão entre todas as doenças devidas a expansão CAG estudadas e não se associa aos padrões patológicos específicos de cada uma delas (60,61). Ou seja, as regiões encefálicas com maiores (CAG)_n não foram sempre as primeiras a serem afetadas no processo da doença.

1.6 Tratamento na doença de Machado-Joseph

Não existe, até o momento, nenhum tratamento eficaz para a doença de Machado-Joseph.

Muito pouco progresso se obteve com o tratamento sintomático farmacológico voltado para as manifestações motoras. Entre outros, tentou-se avaliar o efeito do uso de treonina, sulfametoxazol-trimetropim, L-dopa, buspirona e tetrahidrobiopterina, na doença de Machado-Joseph (62,63,64,65,66,67). A expectativa era que essas substâncias tivessem algum efeito neuroprotetor. Embora algumas vezes houvesse melhora subjetiva, especialmente quando a substância tinha também um efeito antidepressivo, como a buspirona (67), não se obteve nenhuma melhora significativa nas medidas objetivas dos déficits.

A tandospirona é uma medicação que diminui a insônia, anorexia e cãibras, num estudo realizado com 10 doentes de Machado-Joseph (68).

1.7 Perspectivas na doença de Machado-Joseph

A principal meta da investigação da doença de Machado-Joseph, no âmbito da Genética Molecular, é o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, através do conhecimento dos mecanismos moleculares pelos quais as mutações originam as manifestações patológicas características da doença (69).

Como parte integrante desse trabalho de investigação, Sequeiros (49) sugere, ainda, novos rumos a dar à presente investigação genética da doença de Machado-Joseph.

- a construção de modelos animais, para manipulação laboratorial e simulação da doença humana;

- a identificação e localização de genes modificadores (presumivelmente existentes, dada a comprovada variação fenotípica da doença), afim de se delinearem modelos de previsão de idade e gravidade da doença de Machado-Joseph e, se possível, intervir na progressão da doença.

No entanto, não podemos deixar de refletir sobre aquele que parece ser o mais ambicioso de todos os projetos da Engenharia Genética e da ação direta e corretiva do material genético humano, a terapia gênica. No caso das doenças causadas por um ganho de função tóxica, a manipulação direta do gene causal visaria anular os efeitos do alelo mutado (responsável por um estado patológico ou por uma predisposição ao seu aparecimento). Estudos envolvendo o “silenciamento” de alelos específicos, para as doenças autossômicas dominantes, usando pequenos segmentos de RNA “interferidor” (siRNA, de small interfering RNA), já estão em curso, embora ainda em fase de construção de vetores.

1.8 Outros cuidados na doença de Machado-Joseph

A manutenção da qualidade de vida diária e bem-estar dos doentes são o objetivo prioritário do atendimento clínico. Isso coloca os cuidados psicossociais e de prevenção terciária na primeira linha de intervenção, junto dos doentes e de suas famílias (70).

O tratamento clínico, portanto, se restringe ao suporte físico e emocional dos doentes. Ele inclui atendimentos psicológicos, fisioterápicos e fonoaudiológicos, até onde eles forem úteis e possíveis.

O diagnóstico precoce pré-sintomático é feito através de testes preditivos, assim designados porque permitem determinar se um indivíduo em risco para uma doença genética é ou não portador do gene mutante e, por conseguinte, saber se poderá ou não vir a desenvolvê-la. A descoberta do gene da doença de Machado-Joseph e da mutação patogênica (17), possibilitou a realização da técnica do teste preditivo, logo no ano seguinte (56,70). A detecção direta da mutação patogênica permite, na maioria dos casos, obter um diagnóstico (de portador ou não portador) seguro e confiável (70).

1.9 Prevenção da doença de Machado-Joseph

O complexo processo que denominamos de “aconselhamento genético” tornou-se uma questão extremamente importante no manejo da doença de Machado-Joseph, uma vez que nele reside a única alternativa de se prevenir a recorrência da doença em uma família (49).

A finalidade principal do aconselhamento genético é fornecer a informação genética que ajude cada indivíduo ou casal a tomar as decisões que melhor sirvam às suas necessidades (71). Três aspectos o constituem:

- o diagnóstico firmemente estabelecido;
- a avaliação precisa dos riscos de recorrência e das técnicas disponíveis para evitá-los;
- o processo de comunicação entre o consultor genético e os consultandos. Em outras palavras, a informação genética fornecida aos consultandos só será adequada se se basear em um diagnóstico preciso; se incluir o cálculo correto dos riscos e a

apresentação de todas as opções técnicas disponíveis para enfrentá-los; e se for comunicada de uma forma clara e precisa, sem preconceitos nem ambigüidades.

Esse processo já em si complexo, tornou-se ainda mais delicado, no caso da doença de Machado-Joseph, com a descoberta da sua mutação causal. Os ensaios moleculares tornaram possível o diagnóstico pré-sintomático das pessoas em risco, situação na qual eles são usualmente chamados de testes preditivos.

Os testes preditivos são a única opção técnica disponível para evitar a recorrência da doença. A possibilidade de se predizer se um indivíduo em risco terá ou não a doença de Machado-Joseph abriu uma série de novas interrogações éticas.

1.10 As manifestações depressivas na doença de Machado-Joseph

A depressão é uma condição médica comum em cuidados primários (72), tendo em geral uma evolução crônica (73), e caracterizada por episódios recorrentes (74). Está freqüentemente associada a incapacidade funcional (75) e ao comprometimento da saúde física. Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem estar, além de uma maior utilização de serviços de saúde (76).

A suspeita ou o diagnóstico de uma condição genética e a comunicação do risco de recorrência de uma doença grave são acontecimentos potencialmente indutores de perturbações emocionais.

Numa doença hereditária de início tardio, o risco genético impõe uma sobrecarga emocional, com efeitos psicológicos inevitáveis. É possível detectar, nos membros de famílias afetadas, uma heterogeneidade de respostas, desde sintomatologia depressiva e ansiosa até respostas positivas (procura de informação detalhada sobre a doença, participação em palestras de aconselhamento genético) (71).

Muitas doenças orgânicas constituem-se em fatores de risco para a depressão: os sintomas depressivos podem estar presentes entre 12 a 36% dos pacientes com doenças orgânicas, enquanto que a depressão afeta por volta de 4% da população geral. Nessas situações, as manifestações depressivas devem ser vistas como uma condição independente da doença de base e devem ser tratadas como tal (77).

A prevalência da depressão é duas a três vezes maior em mulheres do que em homens, mesmo considerando estudos realizados em diferentes países, em comunidade e com pacientes que procuram serviços psiquiátricos (78).

Os sintomas depressivos normalmente comprometem muito o funcionamento social dos pacientes. A depressão foi estimada como a quarta causa específica de incapacitação nos anos 90 por meio de uma escala global para a comparação de várias doenças (79). Existe uma correlação entre a intensidade de sintomas depressivos e nível de comprometimento do funcionamento geral dos pacientes (80).

A depressão não está entre os sintomas usualmente descritos na doença de Machado-Joseph (43,81). Entretanto, no nosso meio, um ensaio clínico aberto foi realizado em 13 pacientes com doença de Machado-Joseph. Esses doentes foram

avaliados quanto à presença de manifestações depressivas e quanto à sua incapacidade motora, antes e 6 semanas depois do uso continuado de fluoxetina, para se avaliar os efeitos motores da fluoxetina (82). O objetivo primário do estudo era averiguar um possível efeito da fluoxetina sobre os sintomas cerebelares. Entretanto, observou-se incidentalmente que 10 dos 13 pacientes incluídos no ensaio tinham escores de depressão relevantes, e que 8 desses 10 pacientes apresentaram melhora dos escores de depressão após as 6 semanas de uso do antidepressivo. Seus escores médios passaram de 11,31 para 6,23.

A depressão tem sido evidente e comum nos doentes e nos seus familiares por nós acompanhados. Ela potencializa bastante os prejuízos e respondeu tão bem à medicação, que nós acreditamos que a sua presença e as suas características mereçam ser investigadas, nessa condição.

O diagnóstico de depressão deve ser concebido como uma categoria arbitrariamente definida de um fenômeno dimensional. Em um extremo, tem-se a depressão “normal”, fenômeno humano universal, e, no outro, as depressões graves com sintomas psicóticos. O ponto de corte que determina o limite da normalidade leva em consideração a intensidade, a duração, a persistência, a abrangência, a interferência com o funcionamento fisiológico e psicológico e a desproporção em relação ao fator desencadeante (78).

Os modernos sistemas classificatórios em psiquiatria operacionalizaram o diagnóstico de depressão facilitando seu reconhecimento e a comunicação científica entre profissionais.

Critérios diagnósticos de episódio depressivo segundo a CID 10* - Código Internacional das Doenças (Baseado em 83):

Sintomas Fundamentais

- 1) Humor deprimido
- 2) Perda de interesse
- 3) Fatigabilidade

Sintomas acessórios

- 1) Concentração e atenção reduzidas
- 2) Auto-estima e autoconfiança reduzidas
- 3) Idéias de culpa e inutilidade
- 4) Visões desoladas e pessimistas do futuro
- 5) Idéias ou atos autolesivos ou suicídio
- 6) Sono perturbado
- 7) Apetite diminuído

- Episódio leve: 2 fundamentais + 2 sintomas acessórios

- Episódio moderado: 2 fundamentais + 3 a 4 sintomas acessórios

- Episódio grave: 3 sintomas fundamentais +> 4 acessórios

Os episódios depressivos são classificados em leve, moderado e grave, baseados na intensidade de sintomas e no comprometimento da vida pessoal e social do paciente. Essa classificação tem importância clínica, pois baseia condutas terapêuticas.

Existem outras apresentações de depressão, além do episódio depressivo, que

apresentam sintomas menos intensos, porém com graus de incapacitação quase semelhantes (76).

A distímia é um transtorno depressivo crônico com menor intensidade de sintomas, presente por pelo menos dois anos com períodos ocasionais e curto de bem-estar. Além do humor depressivo, devem estar presentes até três dos seguintes sintomas: redução da energia; insônia; diminuição da autoconfiança; dificuldade de concentração; choro; diminuição do interesse sexual e em outras atividades prazerosas; sentimento de desesperança e desamparo; inabilidade de lidar com responsabilidade do dia-a-dia; pessimismo em relação ao futuro; retraimento social; redução da energia e diminuição do discurso (83).

O transtorno misto de ansiedade e depressão inclui pacientes com sintomas de ansiedade e depressão sem que nenhum dos dois conjuntos de sintomas considerados separadamente seja suficientemente intenso que justifique um diagnóstico. Nesse transtorno, alguns sintomas autonômicos (tremor, palpitação, boca seca, dor de estômago) podem estar presentes, mesmo de forma intermitente (83,84).

Uma particular atenção tem sido dada aos pacientes deprimidos leves que não preenchem critérios diagnósticos (depressão sub-sindrômica), mas que apresentam alto risco de apresentarem futuros episódios depressivos (76).

1.11 Aspectos compreensivos na doença de Machado-Joseph

Todos os pacientes que começam a manifestar a doença de Machado-Joseph deparam-se, junto de seus médicos e familiares, com a necessidade de se enlutarem pela perda de expectativas, perda de familiares, perda da própria identidade idealizada, pela instauração de renúncias e dificuldades que a doença traz consigo. Certos medos são normalmente recorrentes após um acontecimento estressante na vida (85): medo da repetição que afeta a sensação pessoal de invulnerabilidade; a vergonha, o próprio desamparo frente a uma ameaça de dor, perda ou medo; a raiva em relação à causa (no caso dos pacientes genéticos, os pais, objetos também de amor e identificação); culpa dos sobreviventes, resultado do desejo de sobreviver, em conflito com a questão moral, desenvolvida em certas famílias, de que devemos compartilhar o destino dos outros; medo de identificação ou de fundir-se com as vítimas. Esses acontecimentos estressantes são ou repetitivos (vários familiares adoecendo ao longo dos anos) ou permanentes (a doença se instalando no sujeito), na história pessoal das vítimas da doença de Machado-Joseph.

Esses temores, nos pacientes genéticos, ficam sustentados sobre uma “trama intergeracional” (86) de vítimas e de culpados. Para esses doentes, porém, muitos mecanismos de defesa são impossibilitados pelo próprio caráter genético da doença. Por exemplo: a procriação de um filho como uma solução para o luto constitui uma conduta bem conhecida. O filho concebido, para esses pacientes enlutados, pode ter um papel messiânico, com o objetivo de salvar o paciente de seu sofrimento e trazer paz e amor à família. Tal manobra defensiva talvez fique obstaculizada pelo caráter de transmissão genética da doença.

Os esforços comumente empreendidos para perceber a doença como em separado do eu com o objetivo de, então, enfrentá-la, ficam obstruídos pela noção de que os genes são componentes de toda a estrutura de nosso ser e que mesmo os “genes doentes e maus” estão ainda assim investidos de funções que garantem a vida (71).

Assim, o processo de luto frente a uma doença genética é um desafio ao ego, na maioria das vezes, já também enfraquecido por vivências prévias de dor entre familiares muito próximos, morte, ausência de objetos continentais, etc. Quer dizer, os pacientes com a doença de Machado-Joseph podem ter sido filhos de pais também deprimidos, pouco assistidos psíquica e fisiologicamente durante seu desenvolvimento, com história de múltiplas mortes na família, perdas econômicas e graves déficits nos relacionamentos interpessoais.

Por todas essas razões, é compreensível que o investigador ou o médico se interrogue sobre a natureza das manifestações depressivas, na doença de Machado-Joseph. Embora a seguinte dicotomia seja hoje em dia muitas vezes rejeitada, é quase inevitável que venha à mente a questão: seriam as manifestações depressivas reacionais, ou seriam consequência direta do envolvimento neuronal? No dia a dia, a primeira explicação que costuma surgir é a mais empírica: a de que a depressão seja uma reação à invalidez que paulatinamente se instala, nos seus afetados. Ou seja: a intensidade da depressão seria uma função da incapacidade motora, segundo o senso comum aqui aplicado. Porém, o inverso também ocorre: quanto mais deprimido um indivíduo está, mais prejudicadas estarão suas capacidades motoras. Quer dizer que um aspecto influenciaria o outro, bidirecionalmente.

A segunda resposta hipotética à questão da natureza das manifestações depressivas, nessa doença, seria a de o quadro de sintomas depressivos ser causado pelos mesmos mecanismos fisiopatológicos causadores dos demais sintomas da doença de Machado-Joseph. Nesse caso, as manifestações depressivas poderiam ser dissociadas da incapacidade motora. Poderiam ser mais ou menos graves, independentemente do grau de invalidez do doente.

Apesar de toda especulação que possamos fazer aqui, infelizmente a natureza das manifestações depressivas concorrentes à MJD/SCA3 não poderá ser direta ou indiretamente inferida, ao menos não com os instrumentos hoje disponíveis.

1.12 A detecção das manifestações depressivas através de instrumentos de triagem

O instrumento de triagem utilizado, Inventário de Depressão de Beck (BDI, acrônimo do inglês: "*Beck Inventory Depression*"), tem por objetivo detectar manifestações depressivas sendo um instrumento de rastreamento, com características psicométricas que privilegiam a sensibilidade (87), caracterizando-se assim como um instrumento de triagem, e não de diagnóstico. Por ser bastante sensível, o BDI teria taxas de falsos negativos bastante baixas. O BDI é provavelmente a medida de auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica (88, 89), tendo sido traduzido para vários idiomas e validado em diferentes países (90).

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) é constituído por vinte e um itens que avaliam a gravidade da depressão em adultos e adolescentes. Foi desenvolvido na sua

versão original, por Beck e colaboradores em 1961, no Center for Cognitive Therapy, University of Pennsylvania School of Medicine, Department of Psychiatric (91).

A construção da escala partiu da comparação dos relatos mais freqüentes de pacientes psiquiátricos deprimidos e pacientes psiquiátricos não deprimidos sobre seus sintomas (91).

Em 1971, Beck e seus associados desenvolveram a nova versão, eliminando palavras que descreviam um mesmo sintoma, evitando duplas negações. A atual versão consta de vinte e um itens, cada qual com quatro alternativas com escore de 0 a 3 (91). Assim, seus possíveis escores totais variam de 0 a 63.

Recomenda-se os seguintes pontos de corte, na avaliação dos escores BDI: menor que 10 (sem depressão ou depressão mínima); de 10 a 18 (depressão de leve a moderada); de 19 a 29 (depressão moderada a grave); de 30 a 63 (depressão grave). Escores considerados normais seriam aqueles comparáveis aos encontrados em amostras de populações normais brasileiras: nas mesmas, a média \pm dp dos escores BDI, variou de $6,47 \pm 5,6$ a $9,98 \pm 7,8$ (92,93,94).

Quanto à fidedignidade, o BDI possui alto nível de consistência interna, tanto em amostras de populações clínicas como não clínicas (91).

1.13 A detecção da incapacidade motora através de instrumentos de triagem

O Índice de Barthel é um instrumento validado que mede a independência funcional nos cuidados pessoais e mobilidade. Os escores de Barthel podem variar da seguinte maneira: entre 0 e 45, eles indicam grave incapacidade motora; entre 50 e 70, moderada deficiência (distúrbio moderado neurológico); e entre 75 e 100, indicam mínima incapacidade ou ausência de sintomas neurológicos. Pacientes com escores de Barthel 100 são independentes em suas atividades diárias. Isto é, alimentam-se sozinhos, vestem-se, cuidam da aparência, apresentam controle esfinteriano, levantam-se da cama e cadeira, tomam banho, caminham e sobem e descem escadas (95).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Reconhecer a ocorrência de manifestações depressivas nos pacientes portadores da doença de Machado-Joseph, nos indivíduos em risco de apresentar a doença e nos cônjuges, através de seus escores de depressão obtidos pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI).

2.2 Objetivos específicos

Identificar se os escores depressão obtidos pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI) são semelhantes nesses três subgrupos.

Procurar determinar se, nos afetados, as manifestações depressivas se correlacionam com a mutação envolvida, com a idade, com o sexo, com o nível de escolaridade e com o nível de incapacidade motora.

Comparar os achados assim obtidos, com um grupo controle de pacientes portadores de esclerose múltipla (doença também neurológica e progressiva, mas não genética).

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22:49-55.
2. Woods BT, Schaumburg HH. Nigro-spino-dental degeneration with nuclear ophtalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972; 17:149-166.
3. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P. Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 1976; 26:703-714.
4. Sequeiros J. Epidemiologia genética da doença de Machado-Joseph. *Arquivo do Instituto Nacional de Saúde* 1989; 14:75-104.
5. Coutinho P, Silva CC, Freire Gonçalves A, Graça RI, Lourenço E, Sequeiros J, Leal Loureiro J, Guimarães J e Ribeiro F. Epidemiologia da doença de Machado-Joseph em Portugal. *Revista Portuguesa de Neurologia* 1994; 3:69-76.
6. Coutinho P, Calhaeiros JM, Andrade C. Sobre uma doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossômico dominante e afetando familiares originários dos Açores. *O Médico* 1977; 82:446-448.
7. Coutinho P, Andrade C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands: A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal motor functions. *Neurology* 1978; 28:703-709.
8. Lima L, Coutinho P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurology* 1980; 30:319-322.
9. Barbeau A, Roy M, Cunha L, de Vincente AN, Rosenberg RN, Nyhan WL, MacLeod PL, Chazot G, Langston LB, Dawson DM, Coutinho PI. The natural history of Machado-Joseph disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:510-525.

10. Lisboa MFS, Mariotto GSS. Síndrome de Joseph: observação de uma família [Abstract] Arq Neuropsiquiatr 1984; (supl):45.
11. Radvany J, Ávila JO, Gabbai AA, Bacheschi LA. Doença de Machado-Joseph no Brasil: o relato das primeiras duas famílias [Abstract]. Arq Neuropsiquiatr 1988; (supl):46B.
12. Sakai T, Ohta M, Ishino H. Joseph disease in a non-portuguese family. Neurology 1983; 33:74-80.
13. Bharucha NE, Bharucha EP, Bhabha SK. Machado-Joseph azorean disease in India. Arch Neurol 1986; 43:142-144.
14. Burt T, Blumbergs P, Currie B. A dominant hereditary ataxia resembling Machado-Joseph disease in Arnhem Land, Australia. Neurology 1993; 43:1750-1752.
15. Goldberg-Stern H, D'jaldetti R, Melamed E, Gadoth N. Machado-Joseph (Azorean) disease in a Yemenite Jewish family in Israel. Neurology 1994; 44:1298-1301.
16. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Kawashima S, Sakamoto H, Karube Y, Shimazaki H, Soutome M, Endo K, Ohta S, Kagawa Y, Kanazawa I, Mizuno Y, Yoshida M, Yuasa T, Horikawa Y, Oyanagi K, Nagai H, Kondo T, Inuzuka T, Onodera O, Tsuji S. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. Nat Genet 1993; 4:300-304.
17. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S, Kakizuka A. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. Nat Genet 1994; 8:221-228.
18. Storey E, du Sart D, Shaw JH, Lorentzos P, Kelly L, McKinley Gardner RJ, Forrest SM, Biros I, Nicholson GA. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6,

and 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia. *Am J Med Genet* 2000; 95(4):351-357.

19. Silveira I, Coutinho P, Maciel P, Gaspar C, Hayes S, Dias A, Guimarães J, Loureiro L, Sequeiros J, Rouleau GA. Molecular genetic studies in spinocerebellar ataxias: analysis of SCA1, DRPLA and MJD mutations in patients from 48 Portuguese ataxia families *Am J Med Genet (Neuropsychiat Genet)* 1998; 81:134-138.

20. Lopes-Cendes I, Teive HGA, Cardoso F, Viana EM, Calcagnotto ME, Costa JC, Trevisol-Bittencourt PC, Maciel JA, Rosseau M, Santos A, Araújo AQC, Rouleau GA. Molecular characteristics of Machado-Joseph disease mutation in 25 newly described Brazilian families. *Braz J of Genet* 1997; 20:717-724.

21. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Alonso I, Moreira MC, Mendonça P, Ferreirinha F, Sequeiros J, Giugliani R. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil – 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA 7, SCA8, or unidentified disease – causing mutations. *J Neurol* 2001; 248:870-876.

22. Tang B, Liu C, Shen L, Dai H, Pan Q, Jing L, Ouyang S, Xia J. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000; 57(4):540-544.

23. Leggo J, Dalton A, Morrison PJ, Dodge A, Connarty M, Kotze M, Rubinsztein DC. Analysis of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6, dentaturubral-pallidolusian atrophy, and Friedreich's ataxia genes in spinocerebellar ataxia patients in the UK. *J Med Genet* 1997; 34:982-985.

24. Schols L, Amoiridis G, Buttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; 42:924-932.

25. Basu P, Chattopadhyay B, Gangopadhaya PK, Mukherjee SC, Sinha KK, Das SK, Roychoudhury S, Majumder PP, Bharracharyya NP. Analysis of CAG repeats in SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA1, SCA2 and SCA6 loci in nine ethnic populations of eastern India. *Hum Genet* 2000; 106(6):597-604.

26. Sasaki H, Yabe I, Yamashita I, Tashiro K. Prevalence of triplet repeat expansion in ataxia patients from Hokkaido, the northernmost island of Japan. *J Neurol Sci* 2000;175(1):45-51.

27. Sasaki H, Yabe I, Tashiro K. The hereditary spinocerebellar ataxias in Japan. *Cytogenet Genome Res* 2003; 100(1-4):198-205.

28. Matsumura R, Futamura N, Ando N, Ueno S. Frequency of spinocerebellar ataxia mutations in the Kinki district of Japan. *Acta Neurol Scand* 2003;107:38-41.

29. Maruyama H, Izumi Y, Morino H, Oda M, Toji H, Nakamura S, Kawakami H. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet* 2002; 114(5):578-583.

30. Bang OY, Huh K, Lee Ph, Kim HJ. Clinical and neuroradiological features of patients with spinocerebellar ataxias from Korean kindreds. *Arch Neurol* 2003; 60(11):1566-1574.

31. Bryer A, Krause A, Bill P, Davids V, Bryant D, Butler J, Heckmann J, Ramesar R, Greenberg J. The hereditary adult-onset ataxias in South Africa. *J Neurol Sci* 2003; 216(1):47-54.

32. Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gomez CM, Barkhaus PE, Blindauer KA, Labuda M, Pandolfo M, Koob MD, Ranum LP. Incidence of dominant

spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; 51:1666-1671.

33. Teive HAG, Arruda WO, Trevisol-Bittencourt PC. Doença de Machado-Joseph. Descrição de cinco membros de uma família. *Arq Neuro Psiquiat* 1991; 49:172-179.

34. Lopes-Cendes I, Teive HGA, Calcagnotto ME, Costa JC, Cardoso F, Viana E, Maciel JA, Radvany J, Arruda WO, Trevisol-Bittencourt PC, Rosa-Neto P, Silveira I, Steiner CE, Pinto-Junior W, Santos AS, Correa Neto Y, Werneck LC, Araújo AQC, Carakushansky G, Mello LR, Jardim LB, Rouleau GA. Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA1, SCA2, MJD/SCA3 and DRPLA) in a large group of Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55:519-529.

35. Iughetti P, Otto PA, Zatz M e Passos-Bueno MR. Different behavior in the paternally vs maternally inherited mutated allele in Brazilian Machado-Joseph (MJD1) families. *Am J Med Genet* 1998; 77:246-248.

36. Zandoná DI, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Moreira MC, Mendonça P, Ferreirinha F, Maegawa G, Cecchin C, Sequeiros J, Jardim LB. Ataxias espinocerebelares no Sul do Brasil – Atualização com 81 casos familiares , portadores de doença de Machado-Joseph, SCA 1, SCA2, SCA6, SCA 7, SCA8, ou de mutações não identificadas. Livro de resumos do 14° Congresso Brasileiro de Genética Clínica – Ribeirão Preto –SP 2002.

37. Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. First edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984.

38. Baraitser M. The genetics of neurological disorders. 2° edition. Oxford: Oxford Medical Publications; 1990.

39. Rosenberg RN. Autosomal dominant cerebellar phenotypes: the genotype has settled the issue. *Neurology* 1995; 45:1-5.

40. Sequeiros J, Coutinho P. Machado-Joseph Disease. In: Buyse ML, editor. Birth Defects Encyclopedia. 1° edition. Cambridge: Blackwell Sci Publ; 1990. p.1093-1094.

41. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and Clinical Aspects of Machado-Joseph Disease. In: Harding A and Deufel T, eds. Hereditary Ataxias. Adv Neurol. New York: Raven Press; 1993.p.139-153.

42. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Machado-Joseph disease in South Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. Acta Neurol Scand 2001; 104:224-331.

43. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic Findings in Machado-Joseph disease. Arch neurol 2001; 58:899-904.

44. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N and Dichgans. The natural history of degenerative ataxia a retrospective study in 466 patients. Brain 1998; 121:589-600.

45. Sakakibara R, Uchiyama T, Arai K, Yamanishi T and Hattori T. Lower urinary tract dysfunction in Machado-Joseph disease: a study of 11 clinical-urodynamic observations. Journal of the Neurological Sciences 2004; 218:67-72.

46. Sequeiros J. Genética Clássica e Genética Molecular da Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros J, editor. O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph. Primeira edição. Porto: UnIGENE. IBMC; 1996.p.33-48.

47. DeStefano AL, Cupples LA, Maciel P, Gaspar C, Radvany J, Dawson DM, Sudarsky L, Corwin L, Coutinho P, MacLeod PM, Sequeiros J, Rouleau GA, Farrer LA. Familial factor independent of CAG repeat length influences age at onset of Machado-Joseph disease. Am J Hum Genet 1996; 59:119-127.

48. Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Abbas N, Cheiweis H, Agid Y, Feingold J, Brice

A. Gender equality in Machado-Joseph disease. *Nature Genet* 1995; 11:118-119.

49. Sequeiros J. Aconselhamento Genético e Teste Preditivo na Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros, editor. *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Primeira edição. Porto: UnIGENE. IBMC; 1996.p.97-112.

50. Sequeiros J, Silveira I, Maciel P, Coutinho P, Manaia A, Gaspar C, Burlet P, Loureiro L, Guimarães J, Tanaka H, Takiyama Y, Sakamoto H, Nishizawa M, Nomura Y, Segawa M, Tsuji S, Melki J, Munnich A. Genetic linkage studies of Machado-Joseph disease with chromosome 14q SRTs in 16 Portuguese-Azorean kindreds. *Genomics* 1994; 21:645-648.

51. Twist EC, Causaubon LK, Ruttledge M, Rao VS, MacLeod PM, Radvany J, Zhao Z, Rosenberg RN, Farrer LA, Rouleau GA. Machado-Joseph disease maps to the same region of chromosome 14 as the spinocerebellar ataxia type 3 locus. *J Med Genet* 1995; 31:823-9.

52. CJ Cummings and HY Zoghbi. Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum Mol Genet* 2000; 9:909-916.

53. Maciel P, Costa MC, Ferro A, Rousseau M, Santos ES, Gaspar C, Barros J, Rouleau GA, Coutinho P, Sequeiros J. Improvement in the molecular diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1821-1827.

54. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Genetics in Medicine*. WB Saunders Company. 6^o edition; 2001.

55. Maruyama H, Nakamura S, Matsuyama Z, Sakai T, Doyu M, Sobue G, Seto M, Tsujihata M, Oh-i T, Nishio T, Sunohara N, Takahashi R, Hayashi M, Nishino I, Ohtake T, Oda T, Nishimura T, M, Saida Matsumoto H, Baba M, Kawaguchi Y, Kakizuka A and Kawakami H. Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 1994:807-812.

56. Maciel P, Gaspar C, DeStefano AL, Silveira I, Coutinho P, Radvany J, Dawson DM, Sudarsky L, Guimarães J, Loureiro JEL, Nezarati MM, Corwin LI, Lopes-Cendes I, Rooke K, Rosenberg R, MacLeod P, Farrer LA, Sequeiros J, Rouleau GA. Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 54-61.

57. Takiyama Y, Igarashi S, Rogaeva EA et al. Evidence for intergenerational instability in the MJD1 gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum Molec Genet* 1995; 4:1137-1146.

58. Leeflang EP, McPeeK MS, Arnheim N. Analysis of meiotic segregation, using single sperm typing: meiotic drive at myotonic dystrophy locus. *Am J Hum Genet* 1996:896-904.

59. Igarashi S, Takiyama Y, Cancel G, Rogaeva EA, Sasaki H, Wakisaka A, Zhou Y-X, Takano H, Endo K, Sanpei K, Oyake M, Tanaka H, Stevanin G, Abbas N, Dürr A, Rogaev EI, Sherrington R, Tsuda T, Ikeda M, Cassa E, Nishizawa M, Benouma A, Julien J, Weissenbach J, Wang G-X, Agid Y, St George-Hyslop PH, Brice A, Tsuji S. Intergenerational instability of the CAG repeat of the gene for Machado-Joseph disease (MJD1) is affected by the genotype of the normal chromosome: implications for the molecular mechanisms of the instability of the CAG repeat. *Hum Molec Genet* 1996;5: 923-932.

60. Lopes-Cendes I, Maciel P, Kish S, Gaspar C, Robitaille Y, Clark HB, Koeppen AH, Nance M, Schutt L, Silveira L, Coutinho P, Sequeiros J, Rouleau GA. Somatic mosaicism in the central nervous system in spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1996; 40:199-206.

61. Maciel P, Lopes-Cendes I, Kish S, Sequeiros J, Rouleau GA. Mosaicism of the CAG repeat in CNS tissue in relation to age at death in spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease patients (lett) *Am J Hum Genet* 1997;60:993-996.
62. Sakai T; Antoku Y; Matsuishi T; Iwashita H. Tetrahydrobiopterin double-blind, crossover trial in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1996;136(1-2):71-2.
63. Lou JS, Goldfarb L, McShane L, Gatev P, Hallet M. Use of buspirone for treatment of cerebellar ataxia. An open-label study. *Arch Neurol* 1995; 52:982-988.
64. Azulay JP, Blin O, Mestre D, Sangla I, Serratrice G. JP Contrast sensitivity improvement with sulfamethoxazole and trimethoprim in a patient with Machado-Joseph disease without spasticity. *J Neurol Sci* 1994; 123:95-9.
65. Spinella GM and Sheridan PH. Research initiatives on Machado-Joseph disease: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop summary. *Neurology* 1992; 42:2048-2051.
66. Subramony SH, Currier RD, Jackson JF, Collins GM. Presumed Joseph disease: three new kindred and response to anti-Parkinson drugs [abstract]. *Ann Neurol* 1990; 28: 233.
67. Friedman JH. Machado-Joseph disease / spinocerebellar ataxia 3 responsive to buspirone. *Mov Dis* 1997; 12:613-614.
68. Takei A, Fukazawa T, Hamada T, Sohma H, Yabe I, Sasaki H, Tashiro K. Effects of tandospirone on "5-HT_{1A} receptor-associated symptoms" in patients with Machado-Joseph disease: an open label study. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(1):9-13.
69. Craufurd D. Huntington's Disease. *Prenatal Diagnosis* 1996; 16:1237-1245.
70. Sequeiros J . Machado-Joseph disease - Epidemiology, genetics and genetic epidemiology. In: Lechtenberg R , editor. *Handbook of Cerebellar diseases*. Primeira edição. New York: Marcel Decker Publ 1993.p.354-351.

71. Kessler S. Genetic Counseling. Psychological dimensions. 1° edition. New York: Academic Press; 1979.

72. Ustun TB, Sartorius N. Mental illness in primary care: an international study. New York: John Wiley & Sons; 1995.

73. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry 1999; 156:1000-6.

74. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM et al. Time to recovery, chronicity, and level of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow-up of 431 subjects. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:809-16.

75. Weels KB, Stewart A, Hays RD, Burman MA, Rogers W, Daniels M et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989; 262:914-9.

76. Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JÁ, Brasil MA, Jurena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. Rev Bras Psiquiatr 2003; 25(2):114-121.

77. Depression Guideline Panel. Depression in primary care: volume 1. Detection and diagnosis. Clinical Practice guideline. number 5. Rockville: Department of Health and Human Services, AHCPR publication n. 93-0550; 1993.

78. Fleck MP: Depressão. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ et al: Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências, 3° edição, Porto Alegre: Artes Médicas; 2004. p. 884-874.

79. Murray CJ, Lopez AD. Global Mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1436-42.

80. Fleck MP, Lima AF, Louzada S, Schestasky G, Henriques A, Borges VR et al. Associação entre sintomas depressivos e funcionamento social em usuários de um serviço de cuidados primários de saúde. Rev Saúde Pública 2002; 36:431-8.

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

82. Monte TL, Rieder CRM, Tort AB, Rockenback I, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Jardim LB. Use of fluoxetine for treatment of Machado-Joseph disease: an open-label study. Acta Neurol Scand 2003; 107:207-210.

83. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Medicas (Artmed);1993.

84. Barret JE, Barret JÁ, Oxman TE, Gerber PD. The prevalence of psychiatric disorders in primary care practice. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:1100-6.

85. Eizirik C.L, Gazal C.H., Serur M.C. Luto Patológico e Situações de Estresse Pós-Traumático: seu manejo em psicoterapia breve. In: Cordioli, A.V. (ed). Psicoterapias: Abordagens Atuais. 1ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993:237-245.

86. Fleming M, Lopes A. Paramiloidose familiar sistêmica: a trama subterrânea intergeracional. Apresentado na 1ª Reunião Científica da Sociedade Portuguesa de Genética Humana. Porto: Portugal, 3 e 4 de outubro de 1997.

87. Fachel JMG, Carmey S. Avaliação psicométricas: a qualidade das medidas e o entendimento dos dados. In: Cunha JA, editora. Psicodiagnóstico. 5ª edição. Porto Alegre: Artemed; 2000. p.158-170.

88. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh GH. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry 1961; 4:53-63.

89. Dunn G, Sham P, Hand D. Statistic and the nature of depression. *Psychological medicine* 1993; 23:871-889.

90. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin* 1998; 25(5):245-250.

91. Beck AT and Steer RA. *Beck Depression Inventory. Manual.* San Antonio: Psychological Corporation; 1993.

92. Cunha AJ e Pires AP (1997) O trabalho em hospital provoca na equipe técnica efeitos psicológicos que se refletem em escores de medidas de depressão, de ansiedade e de desesperança. Abstract apresentado no 46º Congresso Brasileiro de Enfermagem. Porto Alegre.

93. Gorenstein C, Andrade L: Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1996; 29:453-457.

94. Gorenstein C, Pompéia S, Andrade L: Scores of Brazilian University Students on the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory. *Psychological Reports* 1995; 77:635-641.

95. Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.

4. RESULTADOS

4.1 Artigo

Os resultados deste trabalho serão apresentados na forma de um artigo, o qual foi submetido para publicação no Community Genetics.

**Depressive symptoms in Machado-Joseph Disease (SCA3)
patients and relatives: comparison with Multiple Sclerosis
patients**

Cecchin CR ^a, Pires AP ^b, Rieder CR ^c, Monte TL ^c, Silveira I ^f, Carvalho T ^a,
Saraiva-Pereira ML ^{a,e}, Sequeiros J ^f, Jardim LB ^{a,d}

^a Medical Genetics Service, ^b Psychology Service, and ^c Neurology Service,
Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, ^d Internal Medicine and ^e Biochemistry
Departments, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil, and ^f UnIGENe, Instituto
de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Porto, Portugal.

Corresponding author:

Laura B. Jardim, MD, PhD

Medical Genetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90.035-003 Porto Alegre Brazil

Phone (55)(51)(2101 8011)

e-mail: laurajardim@terra.com.br

Keywords: Machado-Joseph disease, spinocerebellar ataxias, polyglutamines, depressive symptoms

Running title:

Depressive symptoms in MJD

Abstract

Machado-Joseph disease (MJD/SCA3) is an autosomal dominant spinocerebellar ataxia of adulthood, associated with a CAG expansion in MJD1 gene. A highly incapacitating disease, MJD/SCA3 was object of few studies about its impact on affective manifestations. The aims of the present work were (1) to determine the depression scores of MJD patients, of their spouses, and of individuals at 50% risk for MJD; (2) to evaluate whether depressive symptoms correlate with the degree of motor disability; and (3) to compare these findings with a control group of patients with multiple sclerosis (MS). 246 individuals older than 18 years of age were studied: 79 MJD patients (group1), 43 spouses of MJD patients (group 2), 80 individuals at risk for MJD (group 3), and a control group (group 4) comprising of 44 patients with multiple sclerosis (MS) (group 4). Two instruments were applied: the Beck Depression Inventory (BDI), to quantify depressive symptoms, and the Barthel Index of physical incapacitation, both in an adapted version to Portuguese language. In the MJD families, the average BDI scores (\pm sd) were higher among patients, and showed a linear reduction among other family member: they were 15.62 ± 9.9 in group 1, 10.51 ± 9.8 in group 2, and 5.6 ± 6.9 in group 3 ($p < 0.0001$, Anova), respectively. Moderate to severe depressive scores were found in 33.5% of patients, and in 16.2% of their spouses. Depressive scores also increase with age, with female sex and with poor

educational level. A direct correlation between BDI scores and motor incapacitation was found among MJD patients ($r=0.494$, Spearman correlation test, $p<0.0001$). Although the depressive symptoms in the control group with MS were higher than those found in MJD (average BDIs was 21.61 ± 8.7), in MS patients they did not correlate with physical incapacitation, or with age, or educational level. We conclude that depressive symptoms are rather common in MJD patients, as well as in their caregivers.

1. Introduction

Machado-Joseph disease (MJD/SCA3) is an autosomal dominant degenerative disorder of the central nervous system, characterized by spinocerebellar ataxia (SCA), and first reported in North American families of Portuguese-Azorean ancestry [1, 2, 3].

The gene associated with MJD is located on chromosome 14q32.1 [4], and contains a CAG repeat in the 5' region of the coding sequence, which is expanded in MJD patients [5]. Normal alleles have between 12 and 41 CAG repeats, whereas expanded alleles vary between 55 and 87 repeats [6,7].

MJD is a highly disabling disease and clinical manifestations usually start during adulthood, with a mean (\pm sd) age of onset of 32 (\pm 12) years among Brazilian patients [8]. Patients are first confined to a wheelchair and later become bedridden [4]. The distribution of the age of onset is very wide, ranging from 5 to 73 years in Portuguese patients [2]. Penetrance is high but incomplete, since rare obligate carriers free of symptoms have been observed until as late as age 90 [3]. The median survival time after onset varies from 14 to 17 years [2, 8].

Clinical manifestations include: cerebellar ataxia, affecting gait, limb movements, speech articulation and deglutition; a pyramidal syndrome, with brisk deep tendon reflexes, Babinski sign and spasticity; a supranuclear, progressive external opthalmoplegia (PEO), with early limitation of upward gaze and convergence, and, less frequently, a nuclear opthalmoplegia; extrapyramidal signs, including dystonia, rigidity and bradykinesia; a lower motor neuron disease, with fasciculations and amyotrophy; sensitive loss; eyelid retraction, contraction fasciculations, loss of weight, and a sleep disorder [2].

In our experience, although rarely mentioned in the literature, depressive symptoms are rather common in MJD patients. It is known that a depressive mood can worsen several disease manifestations. For this reason, the recognition of a depressive disorder and of a potential need for treatment, would benefit these patients and their families.

The aims of the present work were: (1) to determine the depression scores of MJD patients, of their spouses, and of individuals at 50% risk for MJD; (2) to evaluate whether depressive symptoms correlate with the degree of motor disability; and (3) to compare these findings with a control group of patients with multiple sclerosis (MS).

2. Material and Methods

MJD patients were previously diagnosed in a reference center and were invited to participate, along with their relatives, through phone calls. They were subdivided in three groups: MJD patients (group 1), when a symptomatic individual already had a molecular diagnosis; spouses of MJD patients (group 2); and healthy individuals at 50% risk for MJD

(group 3), either sibs or children of molecularly identified patients. Neurological patients, all with MS, were recruited as a control group (group 4) and had been diagnosed in the same Hospital, according to the diagnostic criteria of Poser et al.[9]. Both symptomatic groups, i.e. MJD patients (group 1), and MS patients (group 4) – were contacted at least one year after receiving the diagnosis. Data such as age, sex, educational degree, marital status, were also collected. Only individuals older than 18 years of age were included in the study. The present study was approved by the local institutional research board, as well as by the national board (CONEP). Two different instruments were used in this study: (a) the Beck Depression Inventory (BDI), in the Brazilian version, to quantify the depressive symptoms [10,13,14]; and (b) the Barthel Index of physical incapacitation [11], in an adapted version to Portuguese language. The severity of neurological disease (MJD and MS) was assessed with the Barthel Index (BI). BI is an ordinal scale that measures functional independence in the domains of personal care and mobility. A score range from 0 to 45 indicates severe disability (marked or complete neurologic disturbances), a score range from 50 to 70 corresponds to moderate disability (moderate neurologic disturbances) and a score range from 75 to 100 indicates minimal or absent neurologic disturbance. A patient with a BI score of 100 is independent for daily activities. He is continent, feeds and dresses himself, gets up out of bed and chairs, bathes himself, walks at least a block, and can ascend and descend stairs [11].

BDI depression scores are usually interpreted as follows: 0-10 (absent or subtle depression), 10-18 (mild), 19-29 (moderate) and 30-63 (severe scores). Average \pm sd BDI scores, in control populations, range from 6.47 ± 5.6 to 9.98 ± 7.8 [12,13,14].

BDI scores of the MJD subgroups were compared using Anova with linearity test. The possible association between BDI score and incapacitation scores (Barthel Index) were tested using Spearman correlation test, among MJD patients and MS patients. Confounding variables such as sex, age and educational level were controlled. Significance level was 0.05.

3. Results

A total of 246 individuals participated in the present study: 79 MJD symptomatic patients (group 1), 43 spouses of MJD patients (group 2), and 80 individuals at risk for MJD (group 3). The neurological control group was comprised of 44 MS patients (group 4). Clinical characteristics of these subgroups are presented in Table 1.

3.1 Results among individuals of MJD families (groups 1, 2 and 3)

The mean BDI scores (\pm sd) are shown in Table 1. Depressive scores in group 1 were significantly higher compared to groups 2 and 3. Differences in depressive symptoms between groups were not only statistically significant ($p < 0.0001$, Anova), but also showed a clear trend, increasing from individuals at risk, to spouses, and to MJD symptomatic patients (Figure 1).

Age could be a confounding factor, since the 3 MJD subgroups differed in this respect. In fact, age correlate to depressive symptoms with an $r = 0.317$ ($p < 0.0001$, Pearson correlation), among the 202 individuals of the first 3 groups (Figure 2). This correlation disappeared if only individuals older than 30 were analysed.

When only individuals with more than 30 years of age from the three MJD groups were included in the analysis, depressive symptoms were still higher in group 1 than in groups 2 and 3 (Table 1).

Group 1 differed from the total sample, with respect with sex ratio: there were significantly more males than females, among MJD patients (Table 1). The association between gender and depressive symptoms was then analyzed. Average BDI scores (\pm sd) in the whole sample were 9.8(\pm 9.7) among men, and 11.4(\pm 9.8), among women (ns, t test). Although the difference was not significant, men generally appeared to be less depressed than women. If the sex proportions had distorted BDI scores among the MJD groups, this should have lessened the depressive manifestations in group 1.

Although no significant association was found between sex and BDI scores, in the whole sample of MJD families, when the three MDJ subgroups were analysed separately, we found that BDI scores were significantly higher in women of groups 1 and 2 (Table 2). These results indicated that both female patients and healthy wives of MJD patients are more prone to depression than men.

Educational level was different in the three MJD groups: patients were less educated, whereas individuals at risk were more educated than the average of all MDJ cases (Anova, $p < 0.037$) (Table 1). This probably reflects the trend of an improved education in younger generations. Educational level can influence depressive scores. In fact, the number of school years appears to be inversely correlated ($r = -0.164$) with BDI scores, in the total sample of 202 individuals of the three MJD groups ($p < 0,01$, Spearman

correlation test). The significance of this correlation was even higher if only symptomatic patients of group 1 are considered ($r=-0.317$, $p<0.004$).

BDI scores between 19 and 29 are interpreted as indicators of moderate depression, while scores between 30 and 63 indicate of severe depression. Among patients of group 1 patients, 21 out of 79 showed moderate depression and 6 out of 79 had severe depression. In other words, 33.5% of patients (group 1) had important depressive manifestations (Figure 3). Among spouses (group 2), 5/43 and 2/43 showed moderate depression or severe depression, respectively, i.e. 16.2% of spouses presented important depressive symptoms. Moderate depressive scores were found in 4/80, and severe scores, in 1/80 individuals of group 3 (6.2%). In fact, the mean BDI score in group 3 was comparable to that of the general population, in Brazil [12,13,14] (Figure 3).

CAG repeat lengths (CAGn), in patients of group 1, varied between 68 and 81, with an average of 74 repeats, while the mean age of onset (\pm sd) of neurological symptoms was of 34 ± 10.5 years of age. The number of CAG repeats did not correlate with BDI scores. The same lack of correlation was found between age of onset of MJD symptoms and BDI and BI scores.

3.2 Results comparing MJD (group 1) to MS (group 4) patients: correlation between depressive symptoms and physical incapacitation

Among MJD patients (group 1), Barthel Index of physical incapacitation varied between 7 and 100 points, with a mean \pm sd score of 87.1 ± 15.7 . A positive correlation was

observed between physical incapacitation and depressive symptoms, in MJD patients ($r=0.494$, Spearman correlation, $p<0.0001$) (Figure 4).

MS patients showed important differences, when compared to MJD patients: MS were more depressed, but less incapacitated. The MS group had significantly higher depression scores (average BDI score \pm sd of 21.61 ± 8.73), whereas those of MJD patients were 15.62 ± 9.9 ($p<0.0001$, t test). Fifty nine percent of EM patients showed moderate to severe depression scores in BDI, significantly higher than MJD patients (Figure 5). The average Barthel Index (\pm sd) in MS patients were 97.9 ± 6.9 , significantly better than that of MJD patients (87 ± 15.2) ($p<0.0001$, t test). Among MS patients, BDI scores correlated with physical incapacitation, but not as strongly as in the MJD group ($r=-0.33$, $p<0.029$, Spearman correlation) (Figure 4). This weak correlation between depression and physical incapacitation, in the MS group, could be due to some hidden selection bias toward less symptomatic patients MS (the most incapacitated MS patient had a Barthel score of 60, whereas in MJD, the worst case had a score of 7). Furthermore, in the MS group no correlation were found between (a) educational level and depressive scores, and (b) age and the same depressive levels, as found in MJD groups.

4. Discussion and Conclusions

Few studies have examined psychological and behavioural aspects in patients with MJD. These studies demonstrated slow processing of visual information [15] and visual memory impairment [16], both of them possibly related to the compromised executive and emotional function [17]. Cognitive impairment and dementia were already associated to SCAs in general [18] and to MJD in particular [19], although more rarely. Depressive

symptoms in MJD were also already reported, especially mood swings, irritability [20], and moderate to severe levels of depressive symptoms on the BDI [17]. However these reports were anecdotal or limited to few MJD cases.

The present was a case-control study, addressed to compare depressive scores (BDI) among MJD patients, at risk individuals, non-related spouses, and a control group of neurologically impaired individuals (the group with MS). Depressive symptoms were rather frequent in the present sample of MJD patients, since 33.5% of them showed significantly high (moderate to severe) BDI scores. This finding confirms our hypothesis that depression is associated to MJD.

Furthermore, abnormally high BDI scores were also found among spouses (10.51 ± 9.8), at least when compared with a historical sample of normal population (6.47 ± 5) [12,13,14], whereas individuals at risk for MJD showed scores in the normal range. Environmental factors seem to play an important role in the appearance of depressive symptoms in the present sample. Spouses, and especially wives, are those who usually help MJD patients in their daily needs; as caregivers, they are probably more susceptible than other relatives to the frustrations of assisting the downhill course of the disease. So, in spite of having no risk for MJD, spouses were more depressed than their children at risk. This conclusion was reinforced by the finding that high BDI scores were actually found among wives, and not among husbands of MJD patients: in our culture, men are not usually involved in domestic care of their relatives.

Perhaps the finding of mild BDI scores among individuals at risk (group 3) was a surprise. It was expected that being at risk for MJD would cause mild to moderate

depressive symptoms in these individuals. Evidence did not confirm this hypothesis. One explanation is that this was a young group of individuals, and that the effect of age could be interfering in their depressive scores. Actually, BDI depression scores were related to age in the whole sample. However, this correlation was significant only among individuals of group 1, and disappeared when looked for in groups 2 and 3. For this reason, low BDI scores in group 3, even lower than those found in the general populations, could not be simply attributed to younger age of this group. Another explanation for the lower depression scores in group 3 might be due to psychodynamic mechanisms. Living with uncertainty about one's carrier state, could lead a person to use denial as a defense mechanism against emotional suffering. According to Vincent [21], BDI scores lower than 4 are highly suggestive of denial, operating against depressive feelings. In favor of this interpretation is the fact that the level of adherence to predictive test programs is generally inferior to what was expected [20]: in other words, the majority of people at risk for autosomal dominant, neurodegenerative diseases, prefer not to know about their genetic status and this "not to know" attitude bears some resemblance to denial.

A positive, and apparently biologically significant, correlation was found between depression scores and incapacitation levels, among MJD patients. Of course, incapacitation and depression could reinforce each other. The same cannot be said for MS patients: they were far less incapacitated and, at the same time, more depressed than MJD patients. One might argue that the finding of more severe depressive symptoms in MS patients was not a surprise, and that it could be due to a known effect of MS pathogenic process on higher mental functions [22]. In fact, depression is common in MS and the lifetime prevalence of major depressive disorder after receiving a diagnosis of MS is over 50%. Although the etiology of depression certainly includes psychosocial factors,

its high prevalence within MS also suggests organic MS-specific etiologies. Structural changes in the brain related to dysmyelination have been suggested as one cause of or contributing factor to depression [22,23].

The relative independence of depressive manifestations in MS (the lack of association with incapacitation scores, with age, with educational level) argues in favour of being depression a direct consequence of the disease process. Anyhow, a quite different relationship among depression and physical incapacitation was observed in the two sickened groups, MJD and MS. Depression and physical incapacitation did correlate with each other in the MJD group. It appears that, if the MS pathogenic processes seems to directly affect depressive scores, environmental factors might be more important in determining sadness and depression among the ataxic MJD patients. Living with physical incapacitation, either directly or indirectly (e.g. being the who acts as caregiver), seems to be an important cause of depression, at least more important than living with the risk of disease, or rather carrying the mutant gene, as it happens with at least half the individuals in group 3. Educational level, another environmental factor, again, only correlated with depression in MJD patients, and not in MS patients.

In conclusion, depressive symptoms are rather frequent among MJD patients, as well as among their spouses. In both groups, these symptoms should be looked for, in order to offer an appropriate support to these individuals.

5. Acknowledgements

The present work was partially supported by Comissão Nacional de Pesquisa (CNPq), Comissão de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Brazil. Other grant came from Instituto de Cooperação em Ciência e Tecnologia Internacional (ICCTI), Portugal. Prof. Jardim is supported by CNPq, Brazil.

6. List of Tables

Table 1 – Characteristics of the studied individuals

Table 2 – BDI depression scores in the three MJD groups, according to gender

7. List of Figures

Figure 1 – BDI scores in MJD patients (group 1), unrelated spouses (group 2) and at risk individual (group 3)

Figure 2 – Correlation of age with BDI scores, in the total sample of MJD cases

Figure 3 – BDI scores in MJD patients (group 1), unrelated spouses (group 2) and at risk individual (group 3)

Figure 4 – Correlation between BDI scores and Barthel incapacitation scores, in group 1 (MJD) and 4 (Multiple Sclerosis)

Figure 5 – BDI scores in MJD (group 1) and Multiple Sclerosis (group 4)

8. References

1. Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado-Disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22:49-55.
2. Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear

ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972;17:149-166.

3. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P: Autosomal dominant striatonigral degeneration. *Neurology* 1976; 26:703-714.

4. Sequeiros J, Coutinho P: Epidemiology and Clinical Aspects of Machado-Joseph Disease. In: Harding A, Deufel T, Chamberlain S (eds): "Hereditary Ataxias". *Adv Neurol*, Raven Press, New York, NY, 1993, vol. 61, pp 139-153.

5. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S, Kakizuka A: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nature Genet* 1994;8:221-228.

6. CJ Cummings and HY Zoghbi: Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum Mol Genet* 2000;9:909-916.

7. Maciel P, Costa MC, Ferro A, Rousseau M, Santos ES, Gaspar C, Barros J, Rouleau GA, Coutinho P, Sequeiros J: Improvement in the molecular diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1821-1827.

8. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Alonso I, Moreira MC, Mendonça P, Ferreirinha F, Sequeiros J, Giugliani R: Machado-Joseph disease in South Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. *Acta Neurol Scand* 2001;104:224-331.

9. Poser CM, Paty DW, Scheinber L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.

10. Beck AT, Steer RA: Beck Depression Inventory. 1993; Manual. San Antonio: Psychological Corporation.

11. Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.

12. Cunha AJ e Pires AP (1997) O trabalho em hospital provoca na equipe técnica efeitos psicológicos que se refletem em escores de medidas de depressão, de ansiedade e de desesperança. Abstract presented to the 46° Congresso Brasileiro de Enfermagem. Porto Alegre.

13. Gorenstein C, Andrade L: Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1996; 29:453-457.

14. Gorenstein C, Pompéia S, Andrade L: Scores of Brazilian University Students on the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory. *Psychological Reports* 1995;77:635-641.

15. Maruff R, Tyler P, Burt T, Currie B, Burns C, Currie J: Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1996;40:421-427.

16. Radvany J, Camargo CHP, Costa ZM, Fonseca NC, Nascimento ED: Machado-Joseph disease in Azorean ancestry in Brazil: The Catarina Kindred. *Arquivos de Neuro Psiquiatria* 1993;51:21-30.

17. Zawacki TM, Grace J, Friedman JH, Sudarsky L: Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Mov disord* 2002;17(5):1004-10.

18. Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, Lyketsos CG, Rosenblatt A, Ross CA, Brandt J, Margolis RL: Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatric* 2002;159(8):1306-14.

19. Ishikawa A, Yamada M, Makino K, Aida I, Idezuka J, Ikeuchi T, Soma Y, Takahashi H, Tsuji S: Dementia and Delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2002; 59(11):1804-1808.

20. Paúl C, Martin I, Sequeiros J: Construção de uma escala de atitudes face ao casamento e filhos para estudo da adesão ao teste preditivo de doenças genéticas. Actas do 3º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde, Lisboa: ISPA, 2000;165-71.

21. Vincent, KR: Full battery codebook. A handbook of psychological test interpretation for clinical counseling, rehabilitation & school psychology. New Jersey: 1987; Abley Publishing Corporation.

22. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S: Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. Neurology 2004; 62(4):586-590.

23. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B, Coyle P, Dalos N, Folstein MF: Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. Brain 1986;109:585–597.

Table 1 – Characteristics of the studied individuals

Group	Group1	Group 2	Group 3	Group 4	Total sample	p
n	79	43	80	44	246	
Gender Male/female (percent)	45/34 (57/43)	14/29 (32.6/67.4)	20/60 (25/75)	13/31 (30/70)	92/154 (37.4/62.6)	<0.0001
Age (mean ±sd)	42.1±11.9	48.4±13.5	30.5±9.7	43.6±8.3	39.7±12.8	<0.0001
Educational level, years (mean ±sd)	7.4±3.6*	7.5±3.8*	8.9±3.2*	8.5±3.7		<0.037 (between MJD groups)
BDI scores (mean ±sd)	15.6±9.9	10.5±9.8	5.6±6.9	21.6±8.7	12.5±10.5	<0.0001
BDI scores (mean ±sd) (n), > 30 years old	16.2±10.2 (64)	11.2±10.4 (35)	6.3±8.17 (34)			<0.0001
Barthel Incapacitation Scores (mean ±sd)	87.1±15.2			97.9±6.9		<0.0001

Group 1 - MJD, symptomatic patients
Group 2 - Spouses of MJD patients
Group 3 - Individuals at 50% risk for MJD
Group 4 - MS controls

Table 2 – BDI depression scores in the three MJD groups, according to gender

MJD groups	Gender	Mean	n	Std. Deviation	t test
1	f	18.88	34	9.800	p<0.01
	m	13.16	45	9.339	
	Total	15.62	79	9.899	
2	f	12.55	29	9.230	p<0.05
	m	6.29	14	10.003	
	Total	10.51	43	9.828	
3	f	5.87	60	6.680	ns
	m	4.80	20	7.495	
	Total	5.60	80	6.860	
Total	f	11.04	123	9.897	ns
	m	9.82	79	9.731	
	Total	10.56	202	9.826	

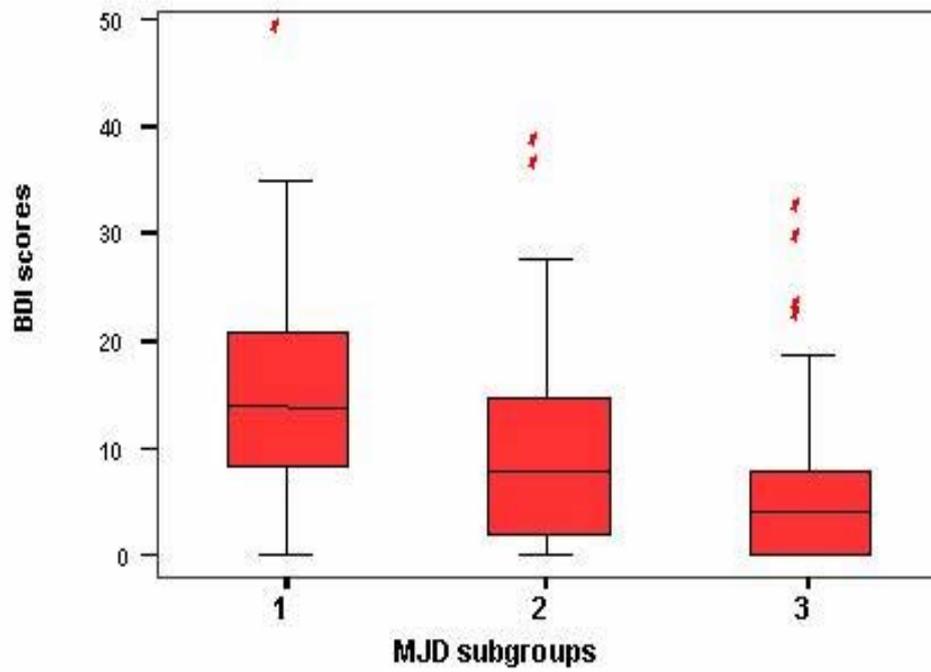


Figure 1 - BDI scores in MJD patients (group 1), unrelated spouses (group 2) and at risk individual (group 3)

$p < 0.0001$, Anova linearly test

BDI scores in MJD patients (group1), unrelated spouses (group 2), and at risk individuals (children of patients) (group 3), with a linear trend to progressively decrease.

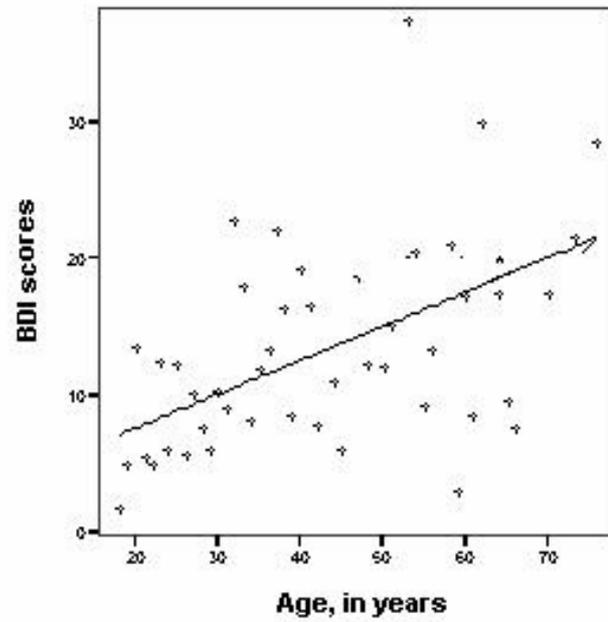


Figure 2 - Correlation of age with BDI scores, in the total sample of MJD cases

$r = 0.317$ Pearson correlation

$p < 0.0001$

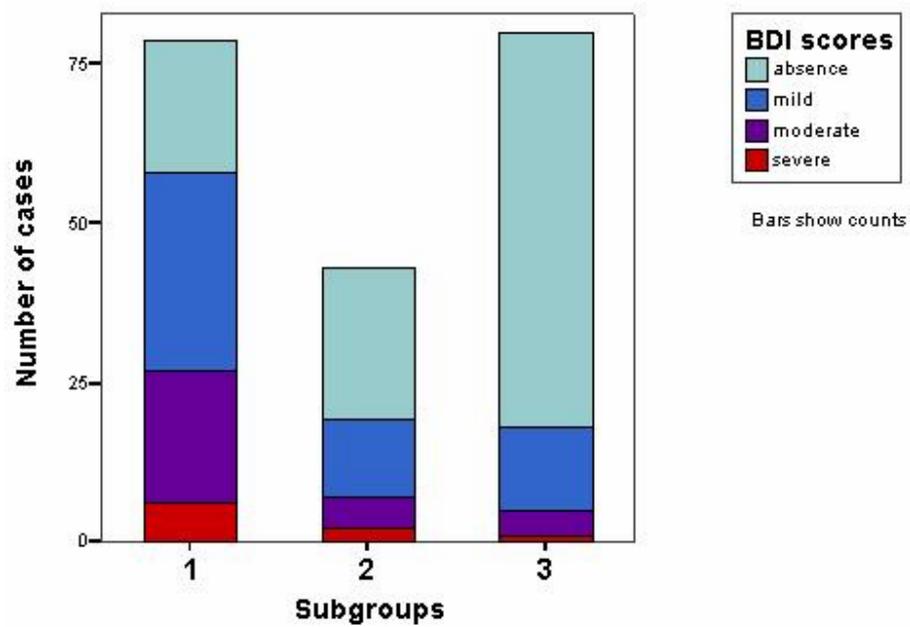


Figure 3 - BDI scores in MJD patients (group 1), unrelated spouses (group 2) and at risk individual (group 3)

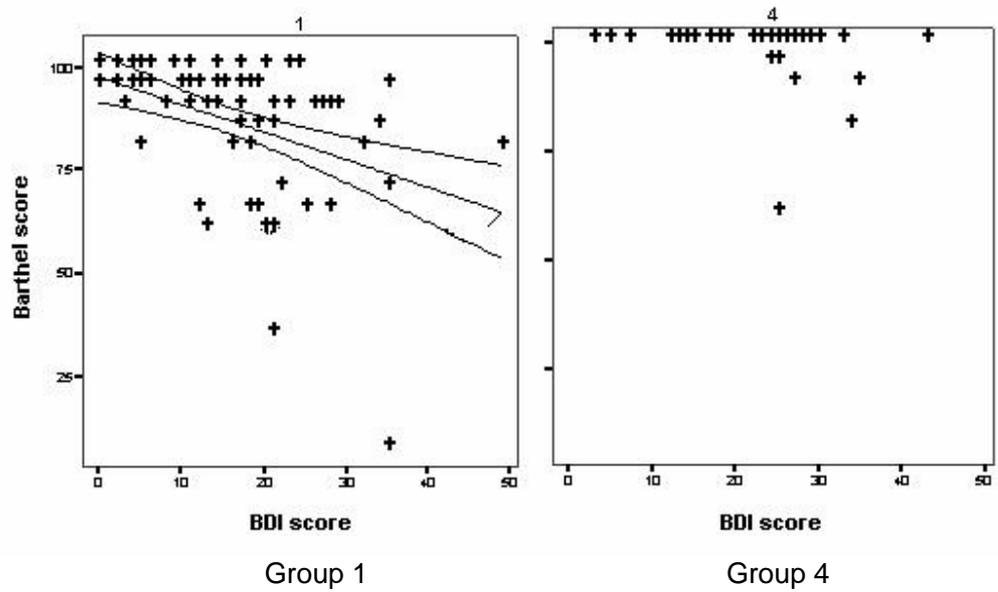


Figure 4 - Correlation between BDI scores and Barthel incapacitation scores, in group 1 (MJD) and group 4 (MS)

Group 1:

$r=0.494$, Spearman correlation, $p<0.0001$

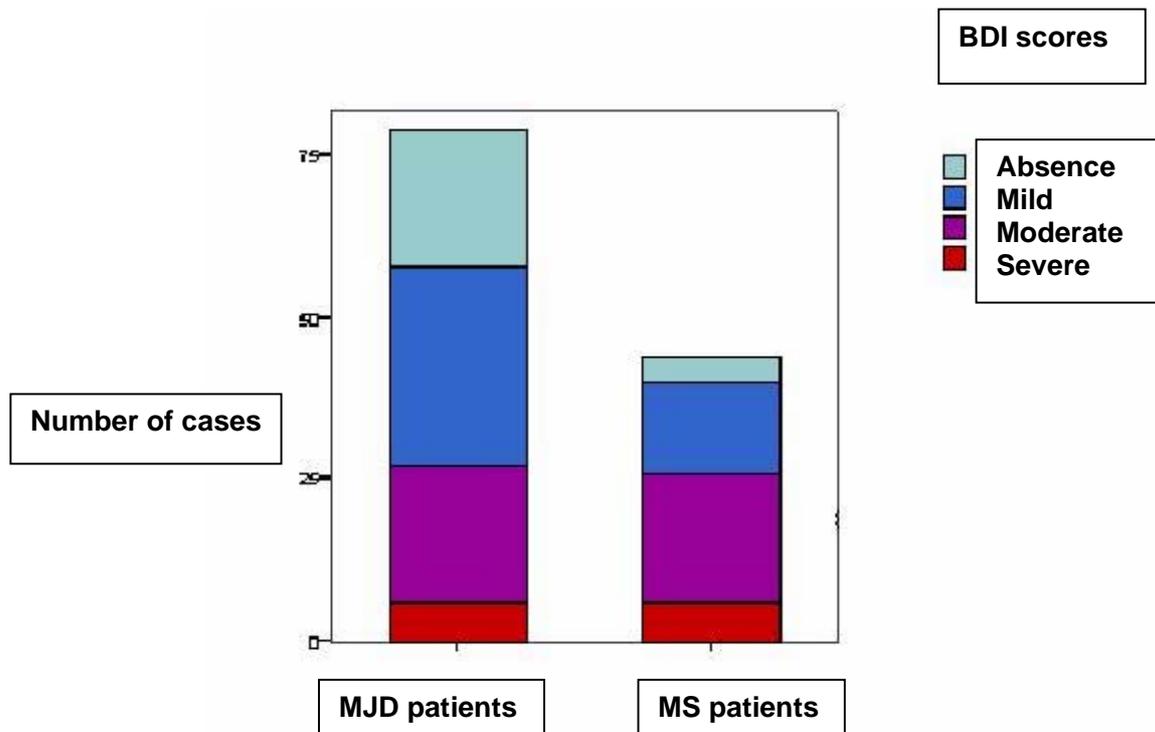


Figure 5 - BDI scores in MJD (group 1) and MS (group 4)

Sintomas depressivos em pacientes com a Doença de Machado-Joseph (SCA3) e familiares: um comparativo com pacientes com Esclerose Múltipla

Cecchin CR ¹, Pires AP ², Monte TL ³, Silveira I⁶, Saraiva-Pereira ML ^{1,5}, Carvalho T ¹, Sequeiros J ⁶, Jardim LB ^{1,4}

¹ Serviço de Genética Médica, ² Serviço de Psicologia ³ e Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, ⁴ Medicina Interna ⁵ Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, e ⁶ UnIGENE, Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Porto, Portugal.

Autor correspondente:

Laura B. Jardim, MD, PhD

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90.035-003 Porto Alegre Brasil

Fone: (55)(51)(2101 8011)

e-mail: laurajardim@terra.com.br

Palavras-chave: Doença de Machado-Joseph, ataxias espinocerebelares, poliglutaminas sintomas depressivos

Resumo:

A doença de Machado-Joseph (MJD/SCA3) é uma degeneração encefálica multissistêmica, autossômica dominante, de início na vida adulta, e associada a uma expansão CAG no gene MJD1. Trata-se de uma doença muito incapacitante. Poucos estudos existem sobre o impacto de sintomas emocionais nessa condição. Os objetivos do presente estudo foram: (1) determinar os escores de depressão nos pacientes com MJD/SCA3, seus cônjuges, e nos indivíduos com 50% de risco de desenvolver a MJD/SCA3; (2) correlacionar os escores de depressão com os escores de incapacidade motora; e (3) comparar estes achados com o grupo controle de pacientes com esclerose múltipla (EM). 246 indivíduos com mais de 18 anos foram avaliados: 79 pacientes com MJD/SCA3 (grupo 1), 43 cônjuges de pacientes com MJD/SCA3 (grupo 2), 80 indivíduos em risco para a MJD/SCA3 (grupo 3), e um grupo controle (grupo 4) constituído de 44 pacientes com esclerose múltipla (EM) (grupo 4). Dois instrumentos foram aplicados: o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e o Índice de Barthel para incapacidade motora, ambos em versão para a língua portuguesa. Quando os três grupos provenientes das famílias MJD/SCA3 foram comparados entre si, viu-se que a média dos escores de BDI ($\pm dp$) foi maior entre os pacientes com MJD/SCA3 mas que havia uma relação linear direta, decrescente, entre os escores de depressão e o status familiar: o escore BDI foi de $15,62 \pm 9,9$ no grupo 1, $10,51 \pm 9,8$ no grupo 2, e $5,6 \pm 6,9$ no grupo 3 ($p < 0,0001$, Anova), respectivamente. Escores de depressão moderada a severa foram encontrados em 33,5% dos pacientes MJD/SCA3, e em 16,2% nos cônjuges dos MJD/SCA3. Os escores de

depressão também se associaram com a idade (eram menores nos indivíduos mais jovens do grupo 1), com o sexo feminino, e com poucos anos de escolaridade. Uma correlação direta entre os escores de BDI e os escores de incapacidade motora foram encontrados nos pacientes com MJD/SCA3 ($r=0,494$, teste de correlação de Spearman, $p<0,0001$). Embora os escores de sintomas depressivos no grupo controle com EM tenha sido maior do que os encontrados nos pacientes com MJD/SCA3 (média de BDIs foi de $21,61\pm 8,7$), os escores de depressão nos pacientes com EM não se correlacionou com a incapacidade motora, ou com idade, ou com nível educacional. Nós concluímos que os sintomas depressivos são comuns em pacientes MJD/SCA3, bem como em seus cuidadores, e que os sintomas depressivos parecem ser em parte influenciados pelas vivências e pelas perdas, e não tanto pelo processo primário da doença – ao menos, quando comparados com os achados obtidos no grupo de doentes com EM.

Introdução

A doença de Machado-Joseph (MJD/SCA3) é uma degeneração encefálica multissistêmica autossômica dominante, caracterizada por uma ataxia cerebelar, descrita primeiramente em famílias norte-americanas com ascendência portuguesa [1,2,3].

O gene associado com a MJD/SCA3 está localizado no cromossomo 14q32.1[4], e contém uma seqüência repetitiva CAG na região 5' da seqüência codificadora, que está expandida nos pacientes com MJD/SCA3 [5]. Alelos normais contêm entre 12 a 41 repetições CAG, enquanto os alelos mutante contêm entre 55 a 87 repetições [6,7].

Trata-se de uma doença muito incapacitante: em geral, os pacientes tornam-se confinados a uma cadeira de rodas ou mesmo ao leito [4]. As manifestações usualmente iniciam na vida adulta, com uma idade de início média ($\pm dp$) de 32(± 12) anos entre pacientes brasileiros [8]. A distribuição da idade de início é muito variável, entre 5 e 73 anos entre pacientes portugueses. A penetrância é muito alta mas é incompleta, pois existem raros portadores da mutação ainda assintomáticos aos 90 anos [3]. O tempo médio de sobrevida depois da doença iniciar-se é de 14 a 17 anos [2,8].

As manifestações clínicas incluem: ataxia cerebelar, que afeta a marcha, os movimentos apendiculares, a articulação da fala e a deglutição, uma síndrome piramidal, com hiperreflexia, sinal de Babinski e espasticidade, uma oftalmoplegia externa progressiva (PEO), especialmente do movimento ocular para cima e da convergência, e, menos freqüentemente, uma oftalmoplegia nuclear, sinais extrapiramidais, incluindo distonia, rigidez e bradicinesia, uma doença do neurônio motor inferior, com fasciculações e amiotrofia; alterações sensoriais, retração palpebral, fasciculações de intenção (ou de contração), perda de peso e distúrbios do sono [2].

Embora raramente citados na literatura, os sintomas depressivos têm sido muito freqüentemente observados em pacientes com MJD/SCA3, na nossa experiência pessoal. Sabe-se que as manifestações depressivas podem piorar as diversas manifestações motoras da doença. Por ambas as razões, a detecção das manifestações depressivas teria um grande impacto no manejo desses indivíduos.

Os objetivos do presente estudo foram: (1) determinar os níveis de depressão nos pacientes com a MJD/SCA3, seus cônjuges, e indivíduos com risco de 50% de desenvolver a doença; (2) correlacionar os escores de depressão com os escores de

incapacidade motora, e (3) comparar estes achados com o grupo controle de pacientes com esclerose múltipla (EM).

2. Materiais e Métodos

Os pacientes com MJD/SCA3 foram previamente diagnosticados em nosso serviço ambulatorial, que é um centro de referência para o diagnóstico das ataxias cerebelares no nosso meio. Esses pacientes foram convidados, através de uma chamada telefônica, a participar do estudo, junto com seus familiares. Eles foram divididos em 3 grupos: pacientes com MJD/SCA3 (grupo 1), cujo os sintomas já estavam presentes e o diagnóstico confirmado através de análise molecular; cônjuges dos pacientes com MJD/SCA3 (grupo 2); e indivíduos em risco de 50% de desenvolver a doença (grupo 3). Pacientes neurológicos com esclerose múltipla, diagnosticados no mesmo hospital, e de acordo com os critérios de Poser e cols. [9], foram selecionados como grupo controle (grupo 4). Ambos os grupos sintomáticos – pacientes MJD/SCA3 (grupo 1), e pacientes com EM (grupo 4) – receberam seu diagnóstico há mais de um ano. Dados tais como: idade, sexo, grau de escolaridade também foram coletados. Somente indivíduos com mais de 18 anos foram incluídos no estudo. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética local em pesquisa, bem como pela comissão nacional de ética em pesquisa (CONEP).

Dois diferentes inventários foram utilizados neste estudo: (a) Inventário de Depressão de Beck (BDI), afim de quantificar os sintomas depressivos [10,13,14]; e (b) o Índice de Barthel para incapacidade motora [11], ambos adaptados para a versão portuguesa. A gravidade de doença neurológica (MJD/SCA3 e EM) foi avaliada através

dos escores de Barthel. O Índice de Barthel é uma escala ordinal que mede a independência funcional nos cuidados pessoais e mobilidade. Os escores de Barthel podem variar da seguinte maneira: entre 0 e 45, eles indicam grave incapacidade motora; entre 50 e 70, moderada deficiência (distúrbio moderado neurológico); e entre 75 e 100, indicam mínima incapacidade ou ausência de sintomas neurológicos. Pacientes com escores de Barthel 100 são independentes em suas atividades diárias. Isto é, alimentam-se sozinhos, vestem-se, cuidam da aparência, apresentam controle esfinteriano, levantam-se da cama e cadeira, tomam banho, caminham e sobem e descem escadas [11].

Recomenda-se os seguintes pontos de corte, na avaliação dos escores BDI: menor que 10 (ausência de depressão); de 10 a 18 (depressão de leve); de 19 a 29 (depressão moderada); de 30 a 63 (depressão grave). Escores considerados normais seriam aqueles comparáveis aos encontrados em amostras de populações normais brasileiras: nas mesmas, a média \pm dp dos escores BDI, variou de $6,47 \pm 5,6$ a $9,98 \pm 7,8$ [12,13,14].

Os subgrupos MJD/SCA3: 1, 2 e 3 foram comparados quanto aos seus escores BDI, utilizando-se análise de variância com teste de linearidade. A possível associação entre os escores do BDI e os escores de incapacidade motora (Índice de Barthel) foi testada usando-se o teste de correlação de Spearman, tanto entre os dados encontrados nos pacientes com MJD/SCA3, como nos encontrados nos pacientes com EM. O efeito de variáveis tais como sexo, idade e nível de escolaridade também foi averiguado. O nível de significância escolhido foi de 0,05.

3. Resultados

246 indivíduos participaram do presente estudo: 79 pacientes MJD/SCA3 sintomáticos (grupo 1), 43 cônjuges de pacientes com MJD/SCA3 (grupo 2), e 80 indivíduos em risco de desenvolver a MJD/SCA3 (grupo 3). O grupo de controle neurológico foi composto por 44 pacientes com EM (grupo 4). As características dos grupos estão presentes na Tabela 1.

3.1 Resultados dos grupos MJD/SCA3: grupos 1, 2 e 3

As média ($\pm dp$) dos escores do BDI estão mostradas na Tabela 1. Escores de depressão foram significativamente maiores no grupo 1 do que nos outros dois grupos. Quando os três grupos provenientes das famílias MJD/SCA3 foram comparados entre si, viu-se que a média dos escores de BDI ($\pm dp$) foi maior entre os pacientes com MJD/SCA3 mas que havia uma relação linear direta, decrescente, entre os escores de depressão e o status familiar: o escore BDI foi de $15,62 \pm 9,9$ no grupo 1, $10,51 \pm 9,8$ no grupo 2, e $5,6 \pm 6,9$ no grupo 3 ($p < 0,0001$, Anova), respectivamente (Figura 1).

A idade poderia ser um fator de confusão, já que ela diferiu nos 3 subgrupos da MJD/SCA3. De fato, a idade se correlacionou com sintomas depressivos com um $r = 0,317$ ($p < 0,0001$, correlação de Pearson), entre os 202 indivíduos dos 3 primeiros grupos (Figura 2). Essa correlação desapareceu quando os indivíduos com mais de 30 anos foram analisados. Quando analisamos somente indivíduos com mais do que 30 anos de idade dos 3 grupos da MJD/SCA3, os sintomas depressivos continuaram ainda significativamente maiores no grupo 1 do que no grupo 2 e 3 (Tabela 1).

O grupo 1 difere-se do total da amostra, com relação a proporção de gêneros: existem significativamente mais mulheres do que homens em todos os subgrupos, salvo entre os pacientes MJD/SCA3 (Tabela 1). A associação entre gênero e sintomas depressivos foi então analisada. A média ($\pm dp$) dos escores de BDI em toda a amostra foi de 10,93 (± 11) entre os homens, e 13,5 (± 11) entre as mulheres (ns, teste t). Embora as diferenças não fossem significativas, homens geralmente apresentaram índices menores de sintomas depressivos do que as mulheres. Se a proporção de gênero tivesse algum papel nas diferenças dos escores do BDI entre os grupos com MJD/SCA3, o fato da haver mais homens do que mulheres no grupo 1 teria reduzido a média geral deste grupo.

Embora não se encontrou significativa associação entre o gênero e os escores BDI em todos os três grupos MJD/SCA3, quando os três grupos foram estratificados de acordo com o gênero (masculino/feminino), nós encontramos que os escores de BDI foram significativamente maiores nas mulheres no grupo 1 e 2 (Tabela 2). Estes resultados indicam que ambas as pacientes femininas com MJD/SCA3 e as esposas cuidadoras de pacientes MJD/SCA3 são mais propensas à depressão do que os homens.

Os níveis de escolaridade foram diferentes nos três grupos MJD/SCA3: pacientes com MJD/SCA3 apresentaram menor nível de escolaridade, enquanto que os indivíduos em risco de desenvolver a MJD/SCA3 apresentaram um nível educacional mais elevado do que a amostra total dos casos MJD/SCA3 (Anova, $p < 0,037$) (Tabela 1). Isto se deve provavelmente à uma melhora do nível educacional em geral, em gerações mais jovens. Níveis educacionais podem influenciar os escores de depressão. De fato, no total da amostra dos 202 indivíduos nos três grupos analisados, o número em anos escolares apresentam uma correlação inversa com os escores no BDI ($r = -0,164$, $p < 0,01$, teste de

correlação de Spearman). Na amostra estudada somente os pacientes sintomáticos, do grupo 1, apresentaram uma correlação significativa maior ($r = -0,317$, $p < 0,004$).

Escore de BDI de 19 a 29 são interpretados como indicadores de depressão moderada, e escores de 30 a 63 como depressão severa. Entre os pacientes do grupo 1, 21/79 apresentaram moderada depressão e 6/79, depressão grave. Em outras palavras, 33,5% dos pacientes (grupo 1) apresentaram importantes manifestações depressivas (Figura 3) Entre os cônjuges (grupo 2), 5/43 apresentaram moderada depressão, e 2/43, depressão grave – ou seja, somados, 16,2% dos cônjuges apresentaram importantes sintomas depressivos. Nos indivíduos do grupo 3 encontrou-se escores de depressão moderada em 4/80, e escores de depressão grave em 1/80: ambas somadas afetaram 6,2% da amostra. De fato a média do escore do BDI no grupo 3 foi semelhante quando comparada a amostra da população geral no Brasil [12,13,14] (Figura 3).

O tamanho das repetições CAG (CAGn), observadas em pacientes do grupo 1, variou entre 68 e 81, com uma média de 74 repetições, enquanto que a média da idade ($\pm dp$) do início dos sintomas neurológicos foi de $34 \pm 10,5$ anos de idade. Ambas as variáveis - número de repetições CAG e idade de início - não se correlacionaram com os escores de BDI.

3.2 Resultados comparando indivíduos com MJD/SCA3 (grupo 1) e EM (grupo 4): correlação entre sintomas depressivos e incapacidade motora

Nos pacientes MJD/SCA3 (grupo 1), o Índice de Barthel para incapacidade motora variou entre 7 a 100 pontos, com uma média de escore ($\pm dp$) de $87,1 \pm 15,7$. Nos pacientes

com MJD/SCA3, foi encontrada uma correlação positiva entre incapacidade motora e sintomas depressivos ($r=0,494$, correlação de Spearman, $p<0,0001$) (Figura 4).

Pacientes com EM (grupo 4) mostraram importantes diferenças quando comparados aos pacientes MJD/SCA3 (grupo 1): pacientes com EM são mais deprimidos, mas apresentam menos incapacidade motora. O grupo EM apresentou um significativo aumento nos escores de depressão (a média do BDI foi $21,61\pm 8,73$), especialmente se comparado com o grupo dos pacientes MJD/SCA3, cuja média BDI foi de $15,62\pm 9,9$ ($p<0,0001$, teste t). Nos pacientes com EM, 59% mostraram escores no BDI de moderada à severa depressão, significativamente maior do que os pacientes MJD/SCA3 (Figura 5). A média ($\pm dp$) no Índice de Barthel em pacientes com EM foi de $97,9\pm 6,9$, isto é significativamente maior nos pacientes com MJD/SCA3 ($87\pm 15,2$) ($p<0,0001$, teste t). Nos pacientes com EM, encontrou-se uma fraca correlação entre os escores de BDI e a incapacidade motora ($r=-0,33$, $p<0,029$, correlação de Spearman) (Figura 4). Essa fraca associação entre depressão e incapacidade motora, no grupo EM, poderia ser explicada por um viés de seleção de indivíduos com EM menos sintomáticos.

Outros achados no grupo EM foram a falta de correlação entre (a) nível educacional e escores de sintomas depressivos, e (b) idade e os mesmos níveis de depressão, como os achados no grupo MJD/SCA3.

4. Discussão e Conclusões

Alguns poucos estudos avaliaram aspectos psicológicos e comportamentais em pacientes com MJD/SCA3. Estes estudos mostraram um processamento lento da informação visual [15], e prejuízo na memória visual [16], ambos provavelmente relacionados ao comprometimento de funções executivas e emocionais [17]. Desordens cognitivas e demência foram relatadas nas ataxias espinocerebelares [18], e em particular na MJD/SCA3 [19], embora raramente. Sintomas depressivos na MJD/SCA3 já foram relatados, especialmente as mudanças de humor e irritabilidade [20], e moderados à graves níveis de sintomas depressivos no BDI [17]. Estes estudos relataram um número pequeno de casos MJD/SCA3.

O presente estudo caso-controle, objetivou comparar escores de depressão no BDI entre pacientes MJD/SCA3, indivíduos em risco de desenvolver a MJD/SCA3, cônjuges de pacientes MJD/SCA3, e o grupo controle neurológico (grupo EM). Sintomas depressivos foram mais freqüentes na presente amostra de pacientes com MJD/SCA3, em torno de 33,5% deles tinham escores indicativos de depressão moderada a severa. Os presentes achados confirmam nossa hipótese que a depressão está associada à MJD/SCA3.

Além disso, escores altos anormais de BDI foram também encontrados entre cônjuges de pacientes com MJD/SCA3 ($10,51 \pm 9,8$), comparados com a amostra da população normal ($6,47 \pm 5$). Entretanto nos indivíduos em risco para a MJD/SCA3 os escores de BDI não mostraram níveis compatíveis com depressão. Fatores ambientais parecem desenvolver um papel importante no surgimento de sintomas depressivos na presente amostra. Cônjuges, em especial as esposas, são usualmente cuidadoras das necessidades diárias de pacientes MJD/SCA3, estas cuidadoras são provavelmente mais

susceptíveis às frustrações diárias enquanto acompanham o quadro degenerativo dos pacientes. Então, apesar de não apresentarem risco de desenvolver a MJD/SCA3, os cônjuges são mais deprimidos do que seus filhos – embora estes últimos de fato tanto possam vir a apresentar a MJD/SCA3, uma vez que ao menos 50% deles seriam portadores da mutação, ainda em estágios pré-sintomáticos. Essa conclusão é reforçada pelos achados elevados nos escores de BDI encontrados nas esposas, e não entre os esposos de pacientes com a MJD/SCA3: em nossa cultura, homens não costumam se envolver em atividades ou cuidados domésticos de seus familiares

Os achados de depressão mínima entre os indivíduos em risco (grupo 3) foi uma surpresa. Nós esperávamos que o fato de se viver com o risco de herdar o gene da MJD/SCA3 traria a estes indivíduos escores de depressão leve a moderada. Entretanto, nossas evidências foram opostas a isto. Uma explicação para os baixos escores de depressão encontrados poderia ser a de o grupo ser constituído de indivíduos jovens, e que a idade poderia interferir nos seus escores de depressão. De fato, escores BDI foram relacionados à idade em toda a amostra somada os 3 primeiros grupos. Entretanto, esta correlação somente persiste entre os indivíduos do grupo 1, e desaparece quando procurados no grupo 2 e 3. Outra explicação, embora não mensurável, para os níveis baixos de depressão no grupo 3 poderia ser devido a mecanismos psicodinâmicos. Viver com a incerteza de ser portador do gene MJD/SCA3, poderia fazer com que a negação fosse mais utilizada como um mecanismo de defesa contra sofrimentos emocionais. De acordo com Vincent [21], escores totais do BDI não maiores do que 4 são indício sugestivo de negação dos sentimentos depressivos. Reforçando essa idéia há o fato de que a adesão aos programas de teste preditivo é inferior à prevista inicialmente [20] ou seja, muitos indivíduos em risco para doenças autossômicas dominantes, neurodegenerativas, preferem não saber sobre a sua condição.

Houve uma correlação positiva, com um aparente significado biológico, entre os escores de depressão e os escores de incapacidade motora entre os pacientes MJD/SCA3. Incapacidade e depressão poderiam reforçar uma a outra. O mesmo não poderia ser dito, nos casos de pacientes com EM, pois eles têm menos incapacidade motora e ao mesmo tempo apresentam maiores escores de depressão quando comparados com os pacientes MJD/SCA3.

O achado de importantes sintomas depressivos nos pacientes com EM não foi surpresa. A literatura sobre EM atribui os mesmos aos efeitos do processo patológico da EM nas funções mentais. De fato, é comum na EM sintomas depressivos e após o diagnóstico de EM, os pacientes apresentam uma prevalência de 50% depressão maior [22]. A etiologia da depressão certamente inclui fatores psicossociais. Entretanto, mudanças na estrutura cerebral relatadas como desmielinização têm sido sugeridas como uma das causas principais de fatores depressivos contribuintes para depressão, na EM [22,23].

Observou-se nos dois grupos MJD/SCA3 e EM uma diferença na relação entre sintomas depressivos e incapacidade motora. Pacientes com MJD/SCA3 apresentam mais incapacidade motora e menos sintomas depressivos do que pacientes com EM. Interessantemente, depressão e incapacidade motora correlacionam-se melhor no grupo MJD/SCA3. Isto é, enquanto o processo patológico da EM parece estar diretamente afetando os escores de depressão, fatores ambientais podem ser mais importantes na determinação de tristezas e depressão entre pacientes atáxicos com MJD/SCA3. Conviver com a incapacidade motora, direta ou indiretamente (atuando como cuidadores),

parece ser uma importante causa de depressão, e esta é mais importante do que o risco da doença, ou de ser portador do gene mutado, como acontece com parte dos indivíduos do grupo 3. O nível educacional, que pode ser considerado outro fator não orgânico, somente correlacionou-se com depressão nos pacientes MJD/SCA3, e não nos pacientes com EM.

Conclui-se que sintomas depressivos são freqüentes entre os pacientes MJD/SCA3, bem como em suas esposas. Em ambos os grupos, estes sintomas devem ser investigados, afim de que um suporte terapêutico adequado seja oferecido a estes indivíduos.

5. Agradecimentos

O presente estudo teve suporte da Comissão Nacional de Pesquisa (CNPq), Comissão de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Brasil. Outro suporte veio do Instituto de Cooperação em Ciência e Tecnologia Internacional (ICCTI), Portugal. Prof. Jardim é patrocinada pelo CNPq, Brasil.

6. Lista de tabelas

Tabela 1 – Características dos indivíduos estudados

Tabela 2 – Escores de depressão nos três grupos MJD/SCA3 de acordo com o sexo

7. Lista de Figuras

Figura 1 – Escores de BDI em pacientes MJD (grupo 1), cônjuges (grupo 2) e indivíduos em risco para a MJD (grupo 3)

Figura 2 – Correlação da idade com os escores de BDI, na amostra total de casos MJD

Figura 3 – Escores do BDI em pacientes MDJ (grupo 1), cônjuges (grupo 2) e indivíduos em risco para MDJ (grupo 3)

Figura 4 – Correlação entre os escores de BDI e os escores no Índice de Barthel no grupo 1 (MJD) e grupo 4 (EM)

Figura 5 – Escores do BDI no grupo 1 (MJD) e no grupo 4 (EM)

6. Referências

1. Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado-Disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22:49-55.
2. Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophtalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972;17:149-166.
3. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P: Autosomal dominant striatonigral degeneration. *Neurology* 1976; 26:703-714.
4. Sequeiros J, Coutinho P: Epidemiology and Clinical Aspects of Machado-Joseph Disease. In: Harding A, Deufel T, Chamberlain S (eds): "Hereditary Ataxias". *Adv Neurol*, Raven Press, New York, NY,1993, vol. 61, pp 139-153.
5. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S, Kakizuka A: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nature Genet* 1994;8:221-228.

6. CJ Cummings and HY Zoghbi. Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum Mol Genet* 2000;9:909-916.

7. Maciel P, Costa MC, Ferro A, Rousseau M, Santos ES, Gaspar C, Barros J, Rouleau GA, Coutinho P, Sequeiros J. Improvement in the molecular diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1821-1827.

8. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Alonso I, Moreira MC, Mendonça P, Ferreirinha F, Sequeiros J, Giugliani R: Machado-Joseph disease in South Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. *Acta Neurol Scand* 2001;104:224-331.

9. Poser CM, Paty DW, Scheinber L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.

10. Beck AT, Steer RA: Beck Depression Inventory. 1993; Manual. San Antonio: Psychological Corporation.

11. Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.

12. Cunha AJ e Pires AP (1997) O trabalho em hospital provoca na equipe técnica efeitos psicológicos que se refletem em escores de medidas de depressão, de ansiedade e de desesperança. Abstract apresentado no 46º Congresso Brasileiro de Enfermagem. Porto Alegre.

13. Gorenstein C, Andrade L: Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1996; 29:453-457.

14. Gorenstein C, Pompéia S, Andrade L: Scores of Brazilian University Students on the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory. *Psychological Reports* 1995;77:635-641.

15. Maruff R, Tyler P, Burt T, Currie B, Burns C, Currie J: Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1996;40:421-427.
16. Radvany J, Camargo CHP, Costa ZM, Fonseca NC, Nascimento ED: Machado-Joseph disease in Azorean ancestry in Brazil: The Catarina Kindred. *Arquivos de Neuro Psiquiatria* 1993;51:21-30.
17. Zawacki TM, Grace J, Friedman JH, Sudarsky L. Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Mov disord* 2002;17(5):1004-10.
18. Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, Lyketsos CG, Rosenblatt A, Ross CA, Brandt J, Margolis RL: Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatric* 2002;159(8):1306-14.
19. Ishikawa A, Yamada M, Makino K, Aida I, Idezuka J, Ikeuchi T, Soma Y, Takahashi H, Tsuji S: Dementia and Delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2002; 59(11):1804-1808.
20. Paúl C, Martin I, Sequeiros J: Construção de uma escala de atitudes face ao casamento e filhos para estudo da adesão ao teste preditivo de doenças genéticas. *Actas do 3º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde, Lisboa: ISPA, 2000;165-71.*
21. Vincent, KR: Full battery codebook. A handbook of psychological test interpretation for clinical counseling, rehabilitation & school psychology. New Jersey: 1987; Abley Publishing Corporation.
22. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S: Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62(4):586-590.
23. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B, Coyle P, Dalos N, Folstein MF: Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986;109:585–597.

Tabela 1 – Características dos indivíduos estudados

Grupo	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Amostra total	p
n	79	43	80	44	246	
Gênero Masculino/feminino (porcento)	45/34 (57/43)	14/29 (32,6/67,4)	20/60 (25/75)	13/31 (30/70)	92/154 (37,4/62,6)	<0,0001
Idade (média, \pm dp)	42,1 \pm 11,9	48,4 \pm 13,5	30,5 \pm 9,7	43,6 \pm 8,3	39,7 \pm 12,8	<0,0001
Nível educacional, anos (média, \pm dp)	7,4 \pm 3,6*	7,5 \pm 3,8*	8,9 \pm 3,2*	8,5 \pm 3,7		<0,037* (entre o grupo DMJ)
Escores BDI (média, \pm dp)	15,6 \pm 9,9	10,5 \pm 9,8	5,6 \pm 6,9	21,6 \pm 8,7	12,5 \pm 10,5	<0,0001
Escores BDI (média, \pm dp) (n), em indivíduos > de 30 anos de idade	16,25 \pm 10,2 (64)	11,23 \pm 10,4 (35)	6,38 \pm 8,17 (34)			<0,0001
Escore de Barthel (média, \pm dp)	87,1 \pm 15,2			97,9 \pm 6,9		<0,0001

Grupo 1 - MJD pacientes sintomáticos
 Grupo 2 - Cônjuges de pacientes MJD
 Grupo 3 - Indivíduos em risco para MJD
 Grupo 4 - Esclerose Múltipla, grupo controle

Tabela 2 – Escores de depressão nos três grupos MJD/SCA3 de acordo com o sexo

Grupo MJD/SCA3	Sexo	Média	n	Desvio Padrão	teste t
1	f	18,88	34	9,800	p<0,01
	m	13,16	45	9,339	
	Total	15,62	79	9,899	
2	f	12,55	29	9,230	p<0,05
	m	6,29	14	10,003	
	Total	10,51	43	9,828	
3	f	5,87	60	6,680	ns
	m	4,80	20	7,495	
	Total	5,60	80	6,860	
Total	f	11,04	123	9,897	ns
	m	9,82	79	9,731	
	Total	10,56	202	9,826	

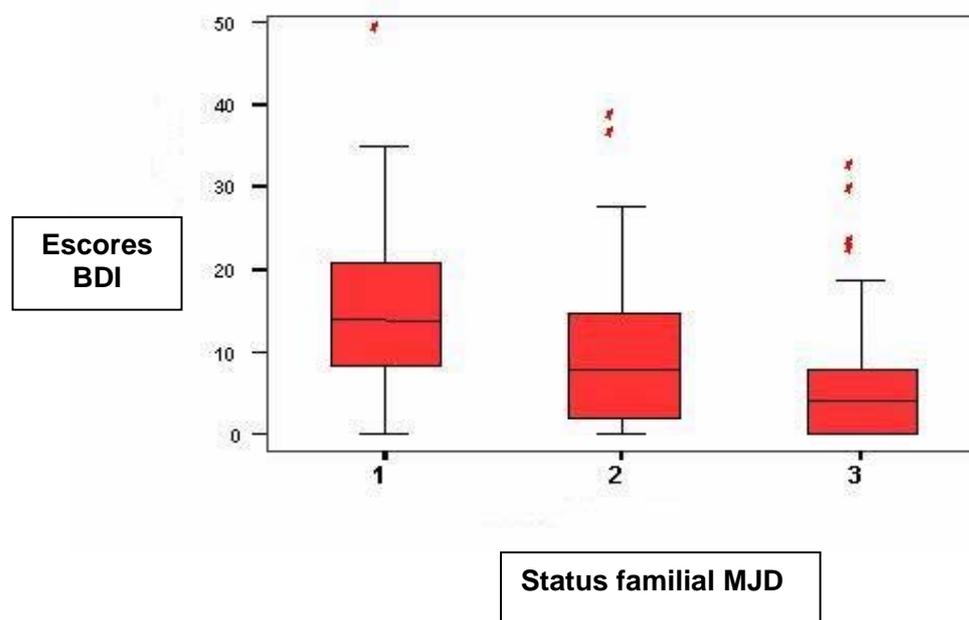


Figura 1- Escores de BDI em pacientes MJD (grupo 1), cônjuges (grupo 2) e indivíduos em risco para a MJD/SCA3 (grupo 3)

$p < 0,0001$, Anova teste linear

Escores de BDI em pacientes MJD (grupo 1), cônjuges (grupo 2), e indivíduos em risco para a MJD/SCA3 (grupo 3), com uma relação linear direta, decrescente.

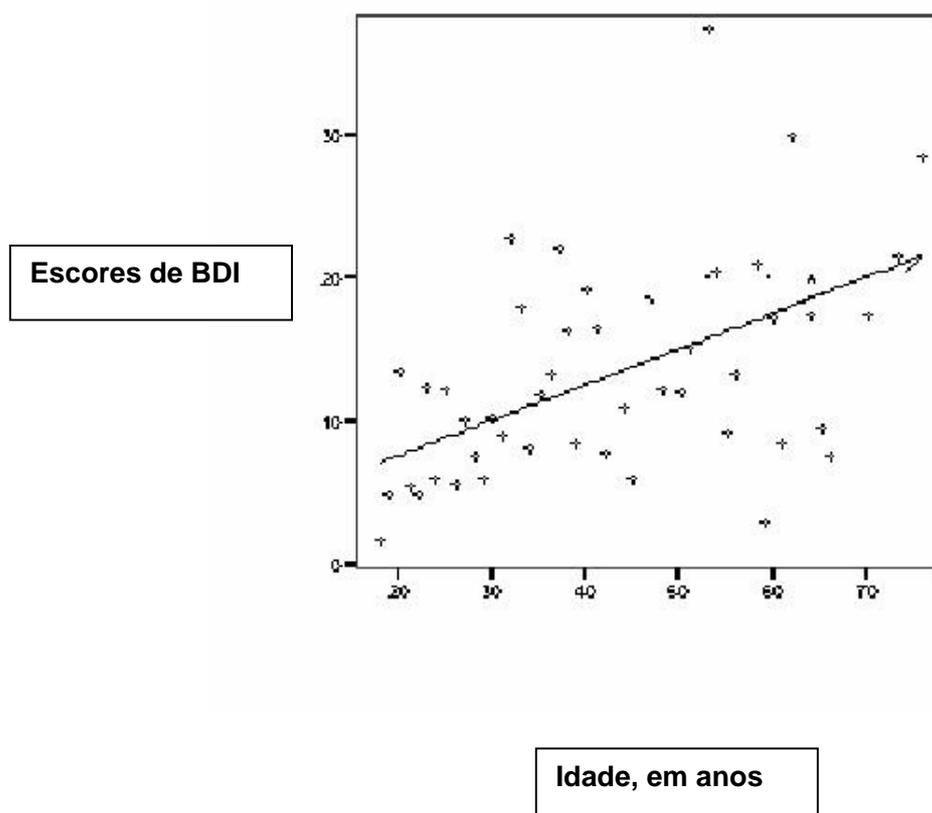


Figura 2 - Correlação da idade com os escores de BDI, na amostra total de casos MJS/SCA3

$r = 0,317$, Correlação de Pearson

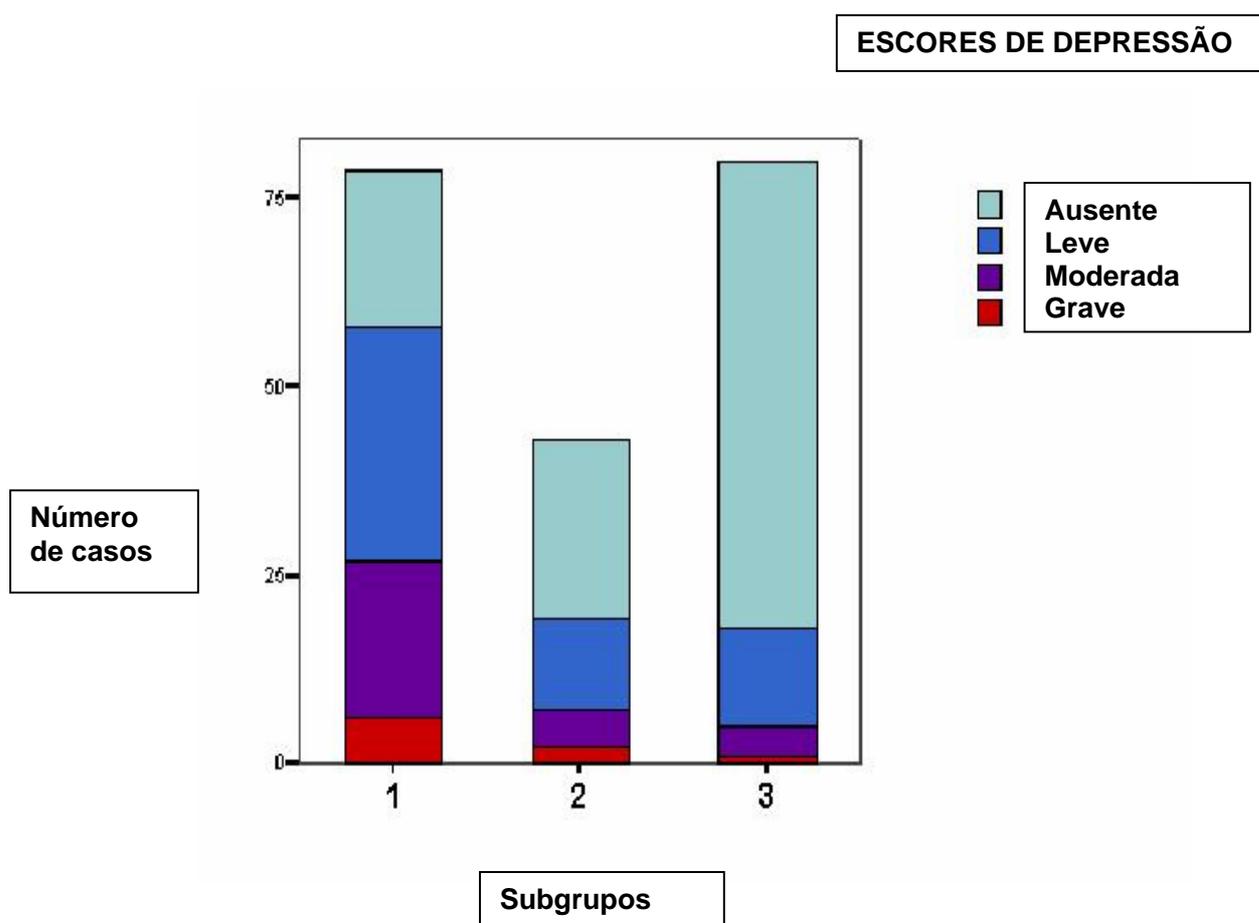


Figura 3 - Escores de BDI nos pacientes MJD (grupo 1), cônjuges (grupo 2) e indivíduos em risco para a MDJ (grupo 3)

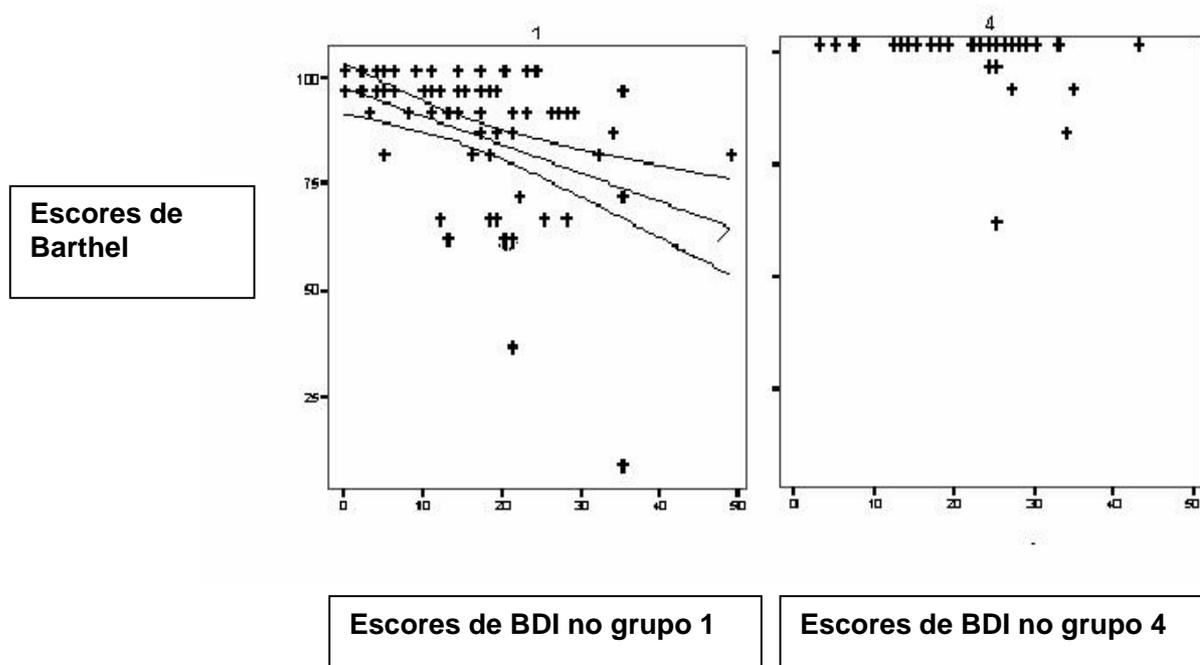


Figura 4 – Correlação entre os escores de BDI e os escores do Índice de Barthel no grupo 1 (MJD/SCA3) e no grupo 4 (EM)

Grupo 1:

$r= 0,494$, Correlação de Spearman, $p<0,0001$

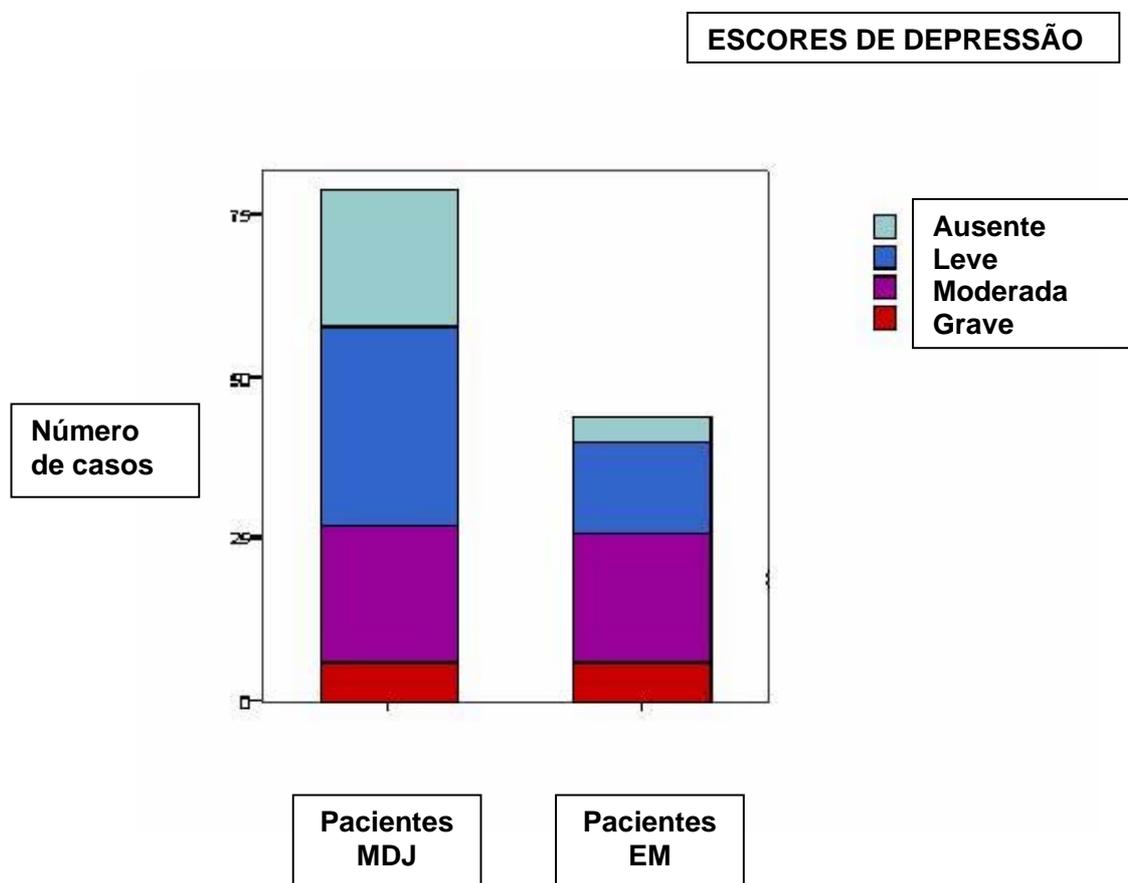


Figura 5 – Escores de BDI no grupo 1 (MJD) e grupo 4 (EM)

5. CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu a elaboração das seguintes conclusões:

- sintomas depressivos foram freqüentemente encontrados na presente amostra de pacientes com MJD/SCA3. Em torno de 33,5% desses indivíduos apresentavam escores indicativos de depressão moderada a grave;
- escores altos anormais de BDI foram também encontrados entre cônjuges de pacientes com MJD/SCA3 ($10,51 \pm 9,8$), comparados com a amostra da população normal ($6,47 \pm 5$);
- nos indivíduos em risco para a MJD/SCA3 os escores de BDI não mostraram níveis compatíveis com depressão;
- cônjuges, em especial as esposas, são usualmente cuidadoras das necessidades diárias de pacientes MJD/SCA3. Estas cuidadoras são provavelmente mais susceptíveis às frustrações diárias enquanto acompanham o quadro degenerativo dos pacientes. Então, apesar de não apresentarem risco de desenvolver a MJD/SCA3, os cônjuges são mais deprimidos do que seus filhos, que podem vir a apresentar um risco de desenvolver a MJD/SCA3. Esta conclusão é reforçada pelos achados elevados nos escores de BDI encontrados nas esposas, e não entre os esposos de pacientes com a MJD/SCA3: em nossa cultura, homens não costumam se envolver em atividades ou cuidados domésticos de seus familiares;
- as manifestações depressivas e os níveis de incapacidade motora se correlacionaram entre si, entre os pacientes MJD/SCA3. Incapacidade motora e sintomas depressivos poderiam reforçar uma a outra;
- o nível educacional também se associou às manifestações depressivas, entre os pacientes com MJD/SCA3 e na comparação entre os três grupos provenientes de famílias MJD/SCA3;

- a mutação causadora da doença – a expansão CAG – não mostrou associação entre a sua gravidade (o tamanho da expansão) e a gravidade da depressão. Outro marco orgânico da literatura sobre a MJD/SCA3 – a idade de início – também não se associou à gravidade da depressão nesses casos. Demonstrou-se repetidas vezes, na literatura sobre a MJD/SCA3, que essas duas variáveis relacionam-se diretamente à gravidade dos sintomas neurológicos. A ausência de associação das mesmas com os escores de depressão, aqui apresentados, pode estar a querer dizer que a depressão, na MJD/SCA3, de novo teria menos a ver com o envolvimento direto do SNC, do que com as experiências da história pessoal dos afetados;

- o mesmo não poderia ser dito, nos casos de pacientes com EM, pois eles têm menos incapacidade motora e ao mesmo tempo apresentam maiores escores de depressão quando comparados com os pacientes MJD/SCA3. Entre os pacientes com EM, as manifestações depressivas foram independentes de fatores pessoais ou ambientais, como o sexo, a incapacidade motora e o nível educacional. Essa independência pode estar a sugerir ou a confirmar a tese, tão freqüente na literatura da EM, de que os sintomas depressivos nos pacientes com EM possam ser devidos aos efeitos do processo patológico da EM nas funções mentais;

- em síntese: sintomas depressivos são bastante freqüentes entre os pacientes MJD/SCA3, bem como em suas esposas. Em ambos os grupos, estes sintomas devem ser investigados, afim de oferecer um suporte adequado a estes indivíduos.

6. ANEXOS

- Ficha de dados;
- Questionário “Beck Depression Inventory” (BDI), na tradução e adaptação brasileiras de 1994;
- Questionário “Índice de Barthel para Atividades da Vida Diária”;

Ficha de dados:**1)**

() o (a) sr.(a) tem a doença de Machado-Joseph

() o (a) sr.(a) **não** tem a doença de Machado-Joseph, mas seu pai ou sua mãe tem (ou tiveram)

() o (a) sr.(a) **não** tem a doença de Machado-Joseph, mas seu esposo ou sua esposa tem (ou tiveram)

2)

Idade: -----

Sexo: -----

Escolaridade: -----

Estado Civil: -----

Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste de vinte um itens. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0,1,2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje.

1. 0. Não me sinto triste.
 1. Eu me sinto triste.
 2. Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 2. Acho que nada tenho a esperar.
 3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0. Não me sinto um fracasso.
 1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0. Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 2. Não encontro um prazer real em mais nada.
 3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0. Não me sinto especialmente culpado.
 1. Eu me sinto culpado às vezes.
 2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 3. Eu me sinto sempre culpado.

6. 0. Não acho que esteja sendo punido.
 1. Acho que posso ser punido.
 2. Creio que vou ser punido.
 3. Acho que estou sendo punido.

7. 0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 1. Estou decepcionado comigo mesmo.
 2. Estou enojado de mim.
 3. Eu me odeio.

8. 0. Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
 1. Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 3. Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9. 0. Não tenho qualquer idéia de me matar.
 1. Tenho idéia de me matar, mas não as executaria.
 2. Gostaria de me matar.
 3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0. Não choro mais que o habitual.
 1. Choro mais agora do que costumava.
 2. Agora, choro o tempo todo.
 3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

11. 0. Não sou mais irritado agora do que já fui.
 1. Fica aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
 2. Agora, me sinto irritado o tempo todo.
 3. Não me irrito mais com as coisas que costumavam me irritar.

12. 0. Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 1. Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.

2. Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
 3. Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.
13. 0. Tomo decisões tão bem quanto antes.
1. Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
 2. Tenho mais dificuldade de tomar decisões do que antes.
 3. Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
14. 0. Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.
1. Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
 2. Acho que há mudanças permanente em minha aparência que me fazem parecer sem atrativo.
 3. Acredito que pareço feio.
15. 0. Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1. É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
 2. Tenho de me esforçar muito até fazer alguma coisa.
 3. Não consigo fazer qualquer trabalho.
16. 0. Consigo dormir tão bem quanto antes.
1. Não durmo tão bem como costumava.
 2. Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.
 3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0. Não fico mais cansado do que o habitual.
1. Fico cansado mais facilmente do que costumava.
 2. Fico cansado em fazer qualquer coisa.
 3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0. O meu apetite não está pior do que o habitual
1. Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
 2. Meu apetite é muito pior agora.
 3. Absolutamente não tenho mais apetite.

19. 0. Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.

1. Perdi mais do que 2 quilos e meio.
2. Perdi mais do que 5 quilos.
3. Perdi mais do que 7 quilos.

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim_____Não_____

20. 0. Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual

1. Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
2. Estou muito preocupado com meus problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21. 0. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.

1. Estou menos interessado por sexo do que costumava.
2. Estou menos interessado por sexo agora.
3. Perdi completamente o interesse por sexo.

Questionário “Índice de Barthel para Atividades da Vida Diária”

Este questionário contém 10 problemas da vida diária. Você pode responder com uma das seguintes maneiras:

- I. posso fazer sozinho (a). (10 pontos)
- II. posso fazer com auxílio de outra pessoa. (5 pontos)
- III. não posso fazer.(0 pontos)

Escolha só uma das respostas e marque na grade, abaixo:

	I. Posso fazer sozinho (a)	II. Posso fazer com auxílio de outra pessoa.	III. Não posso fazer.
1. Beber de uma xícara, comer	I	II	III
2. Vestir casaco ou camisa, Vestir calça ou saia	I	II	III
3. Vestir calça ou saia	I	II	III
4. Cuidados com a aparência (barbear-se, pentear-se, escovar os dentes)	I	II	III
5. Tomar banho	I	II	III
6. Controle da urina,	I	II	III
7. Controle das fezes		III	III
8. Ir ao banheiro, incluindo realização de higiene pessoal	I	II	III
9. Sentar em uma cadeira e sair dela	I	II	III
10. Caminhada	I	II	III