

UNIVERSIDADE FEDERAL DE RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, MOLECULAR E QUALIDADE DE VIDA DE
PORTADORES DE EXPANSÃO ATTCT NO GENE *ATXN10*

ALI HASAN

PORTO ALEGRE

04/2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, MOLECULAR E QUALIDADE DE VIDA DE
PORTADORES DE EXPANSÃO ATTCT NO GENE *ATXN10*

ALI HASAN

Orientadora: Profa. Dra. Laura Bannach

Jardim

Dissertação submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Genética e Biologia Molecular
da UFRGS como requisito parcial para obtenção
de título de Mestre em Genética e Biologia
Molecular

PORTO ALEGRE

04/2023

"Ao examinar a doença, ganhamos sabedoria sobre anatomia, fisiologia e biologia. Ao examinar a pessoa com doença, ganhamos sabedoria sobre a vida."

(Oliver Sacks)

AGRADECIMENTOS

À minha esposa e companheira que sempre acreditou em mim e sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis e nos momentos mais alegres, que sempre foi e sempre será meu porto seguro, à minha querida e amada Jaqueline.

Aos meus pais brasileiros, Dona Maria e seu Cloves, que sem vocês nada disso seria possível.

À minha irmã Alaa, que a sua alma descanse em paz, ao meu pai Hasan, à minha mãe Afaf, minha irmã Lujain e meu irmão Mohamed, que mesmo longe sempre estão perto dos meus pensamentos.

À minha professora e orientadora Laura Bannach Jardim, por estar sempre pronta para me ajudar a desenvolver este projeto e ser um exemplo de profissional e pesquisador que sempre seguirei com orgulho.

RESUMO

Base teórica: A ataxia espinocerebelar tipo 10 é uma condição genética autossômica dominante, lentamente progressiva, com penetrância incompleta e expressão variável, devida à expansão de uma repetição de pentanucleotídeos ATTCT no intron 9 no gene *ATXN10*. Dados iniciais sugerem que a presença de interrupções na sequência expandida esteja associada a maior gravidade.

Objetivos: (1) descrever os aspectos clínicos e qualidade de vida de portadores de expansões ATTCT atáxicos e não atáxicos; (2) descrever a progressão das escalas SARA e NESSCA nos sujeitos que tivessem escores obtidos longitudinal e previamente; e (3) buscar associações causais entre os dados de gravidade obtidos transversalmente e as variáveis potencialmente determinantes como o tempo - a idade dos sujeitos e a duração da doença - e a potencial gravidade da mutação - expansões ATTCT com ou sem interrupção.

Métodos: Indivíduos atáxicos ou com risco de 50% foram convidados a participar do estudo; os critérios de exclusão eram a presença de outra condição neurológica e idades menores de 18 anos. Após a aplicação do termo de consentimento, uma entrevista por meio de ligação telefônica colheu informações relacionadas com a doença e as escalas EQ-5D VAS e FARS-adl. A seguir, avaliações presenciais foram realizadas - na residência dos participantes ou no centro médico de referência - para a coleta de sangue e a aplicação das escalas SARA, NESSCA, ICARS e INAScount. A detecção da expansão ATTCT (duplo cega) foi realizada por PCR e confirmada por um TP-PCR, que também identificou se os alelos expandidos tinham ou não interrupções. Os participantes foram divididos em três grupos: (1) portadores atáxicos, se a SARA fosse igual ou maior do que 3; (2) portadores não-atáxicos; e (3) não portadores. Testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis ou t de Student e ANOVA (com Tukey) foram usados para comparar os grupos. As correlações foram todas feitas com teste de Spearman. Os escores NESSCA e SARA atuais foram comparados com observações feitas em 2011 e em 2012, através do teste de Wilcoxon. O limiar para significância estatística escolhido foi o de 0.05. As análises foram feitas nos softwares PASW Statistics versão 18.0 e R versão 4.0.0.

Resultados: Vinte e nove sujeitos de sete famílias foram incluídos: 11 portadores atáxicos (6 mulheres), 8 portadores não-atáxicos (5 mulheres) e 10 controles (7 mulheres). Não-atáxicos eram mais jovens do que os atáxicos, com média (DP) de idade de 32,25 (12,72) e 53,36 (14,98) anos, respectivamente (p 0,002). Entre os

atáxicos, a idade de início do primeiro sintoma (AOfs) foi de 33 (8,02) anos e a duração da doença desde o primeiro sintoma foi de 20,36 (9,51) anos. Os escores EQ-5D VAS, FARS-adl, SARA, NESSCA, ICARS e INAScount distinguiram os atáxicos dos demais grupos, mas foram incapazes de distinguir portadores não-atáxicos de controles. Quando os 29 sujeitos foram analisados, todas as escalas e questionários se correlacionaram com a idade dos participantes, com rho entre 0,449 (INAScount) e 0,627 (SARA). Ao se estudarem apenas os 19 portadores de ATTCT expandidos, todos os instrumentos, exceto a EQ-5D VAS, mantiveram correlações significativas com a idade. Quando apenas os portadores atáxicos foram averiguados, nenhum dos instrumentos se correlacionou nem com a idade, nem com a duração da doença. Sete dos onze atáxicos haviam colhido SARA e NESSCA em 2011 e em 2012. A mediana (IQR) de progressão anual foi de 0,677 (1,11) pontos na SARA e de 0,21 (0,72) pontos na NESSCA. Cinco portadores (dois atáxicos) de duas famílias apresentaram ATTCTint- enquanto os demais quatorze portadores (nove atáxicos) das cinco famílias remanescentes apresentaram ATTCTint+. A mediana (IQR) da AOfs dos ATTCTint+ foi de 47 (20) anos, enquanto os dois atáxicos com ATTCTint- tiveram AOfs de 72 e de 81 anos ($p=0,033$). As medianas (IQR) da SARA/idade dos quatorze portadores de ATTCTint+ e dos cinco portadores de ATTCTint- foram de 0.43 (0.45) e de 0.03 (0.22), respectivamente ($p=0,052$). As da NESSCA/idade foram de 0.25 (0.21) e de 0.14 (0.12) ($p=0,064$).

Discussão: Embora não se possa identificar as expansões ATTCT que penetrarão, a idade média do grupo de não-atáxicos sugere que há sujeitos pré-atáxicos neste grupo, nossos resultados denotaram que as escalas clínicas progridem no tempo de vida dos portadores expandidos desde fases pré-atáxicas. Levantamos também fortes indícios de que a ausência de interrupções pode ser neuroprotetora, reduzindo as taxas de progressão e retardando o início dos sintomas. Como o tamanho amostral geral foi limitado, provavelmente pelo estudo ter sido feito durante o isolamento imposto pela pandemia Covid19, os p obtidos deixaram de atingir a significância por um triz, nas associações com SARA/idade e com NESSCA/idade. Mesmo assim, nossos resultados trazem informações importantes e que corroboram a hipótese já presente na literatura de que as interrupções sejam deletérias. Até o momento, não há nenhum modelo estatístico que pretenda prever a AO dessa condição: nós especulamos se a combinação futura de dados sobre o tamanho do ATTCT e sobre os detalhes das interrupções possa vir preencher essa lacuna.

ABSTRACT

Background: Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA 10) is a slowly progressive, autosomal dominant genetic condition with incomplete penetrance and variable expression, due to the expansion of an ATTCT pentanucleotide repeat in intron 9 in the *ATXN10* gene. Preliminary data suggest that Interruptions in the expanded ATTCT are related to more severe phenotypes.

Aims: (1) to describe the clinical aspects and quality of life of ataxic and non-ataxic ATTCT expansion carriers; (2) describe the longitudinal progression of SARA and NESSCA scales in subjects who had previous scores; and (3) seek causal associations between severity data obtained cross-sectionally and potentially determinant variables such as time (through chronological age and through disease duration) and mutation severity (ATTCT expansions with or without interruption).

Methods: Ataxic individuals or at risk of 50% were invited to participate in the study; exclusion criteria were the presence of another neurological condition and age under 18 years. After the application of the consent form, an interview via telephone call collected information related to the disease and the EQ-5D VAS and FARS-adl scales. Face-to-face evaluation was carried out - at the participants' homes or at the reference medical center - for blood sample collection and the application of the SARA, NESSCA, ICARS and INAScount clinical scales. The detection of ATTCT expansion (double blind) was performed by PCR and confirmed by a TP-PCR, that also identified expanded alleles with or without interruptions. The study participants were divided into three groups: (1) ataxic carriers (if SARA score was equal or larger than 3); (2) non-ataxic carriers; and (3) non-carriers.

Mann-Whitney and Kruskal-Wallis or Student's t tests and ANOVA (with Tukey) were used to compare groups. Correlations were all performed using the Spearman test. The NESSCA and SARA scores were compared with observations made in 2011 and 2012 using the Wilcoxon test. The threshold for statistical significance chosen was 0.05. Analyzes were performed using PASW Statistics version 18.0 and R version 4.0.0 software.

Results: Twenty-nine subjects from seven families were included: 11 ataxic (6 females), 8 non-ataxic (5 females) and 10 controls (7 females). Non-ataxics were younger than ataxic carriers, with mean(SD) ages of 32,25 (12,72) e 53,36 (14,98) years of age, respectively (p 0,002). Among the ataxic group, the age at onset of the

first symptom (AOfs) was 33 (8.02) years and the disease duration since the first symptom was 20.36 (9.51) years. The EQ-5D VAS, FARS-adl, SARA, NESSCA, ICARS and INAScount scores distinguished ataxics from other groups, but were unable to distinguish non-ataxic carriers from controls. When all 29 subjects were analyzed together, all scales and questionnaires correlated with participants' age, with rho from 0.449 (INAScount) to 0.627 (SARA). When studying only the 19 expanded ATTCT carriers, all instruments except the EQ-5D VAS maintained significant correlations with age. When only ataxic carriers were investigated, none of the instruments correlated either with age or with the duration of the disease. Seven of the 11 ataxic patients had both SARA and NESSCA in 2011 and 2012. The median (IQR) of annual progression was 0.677 (1.11) points in SARA and 0.21 (0.72) points in NESSCA. Finally, five carriers (two ataxic) from two families had ATTCTint- while the fourteen carriers (nine ataxic) from the remaining five families had ATTCTint+. The median (IQR) of the AOfs of the ATTCTint+ was 47 (20) years, while the two ataxics with ATTCTint- had AOfs of 72 and 81 years ($p=0.033$). The medians (IQR) of SARA/age of the fourteen ATTCTint+ and five ATTCTint- carriers were 0.43 (0.45) and 0.03 (0.22), respectively ($p=0.052$). The NESSCA/age values were 0.25 (0.21) and 0.14 (0.12) ($p=0.064$).

Discussion: Although there is no way to identify the ATTCT expansions that will penetrate, the mean age of the non-ataxic group suggests that some subjects are indeed pre-ataxics. Considering this, we can say that our results showed that the clinical scales progress in the lifetime of ATTCT expansion carriers since their pre-ataxic stages. Moreover, this study raises evidence that the absence of interruptions in the expanded allele may be neuroprotective with lower progression rates of neurologic manifestations and much later onset of symptoms. As the sample size was quite limited, probably because our study was carried out during the social isolation imposed by the Covid19 pandemic, the p obtained narrowly missed significance in the associations between interruptions and SARA/age and NESSCA/age. Even so, our results bring important information and corroborate the hypothesis already present in the literature that interruptions are deleterious. So far, there is no statistical model that intends to predict the AO of this condition. We speculate that the future combination of data on the size of the ATTCT and on interruptions can come to fill this gap.

Palavras-Chave: Ataxia espinocerebelar tipo 10, portador atáxico, portador pré-atáxicos, escalas clínicas, qualidade de vida.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Adaptado da Fig 4 da Schule et al., 2017: Interrupções na expansão ATTCT em pacientes com SCA10, cada retângulo representa uma motivo, Branco: ATTCT, Azul: ATTCC, Dorado: ATTTCT, Roxo ATTCCCT e Preto: motivos diversos que podem estar relacionados com erros na leitura.

Artigo. Figura 1 - Examples from the two patterns of ATTCT expansions seen in the present cohort.

Artigo. Figura 2 - The distribution of clinical scales according to age.

Artigo. Figura 3 - Significant correlations between the instruments under study, when only the ataxic group was analyzed.

Artigo. Figura 4 - Longitudinal progressions of three observations performed in seven subjects (six carriers of ATTCTint+ and one of ATTCTint- expansions) between 2011, 2012 and now, according to the disease duration since the start of gait ataxia.

Artigo. Figura 5 - The effect of the presence of interruptions in ATTCT expansions over scales' progression in time.

Artigo. Figura S (material suplementar) - depicts some examples of comparisons that have lost significance.

LISTA DE TABELAS

Artigo. Tabela 1 - SCA10 families that were identified, invited to participate and included in the study.

Artigo. Tabela 2 - General characteristics of the subjects under study, according to their ATTCT repeats in *ATXN10* and to the presence of ataxia.

Artigo. Tabela 3 - Scores of the quality of life, activities of daily living and clinical scales obtained in ataxic and non-ataxic SCA10 carriers, and in related controls.

Artigo. Tabela 4 - Comparison of ataxic SCA10 carriers according to their first manifestation. Data presented as median (IQR).

Artigo. Tabela 5 - Spearman correlations between clinical data and the two measurements of time: age - for (a) all groups under study, for (b) ataxic and non-ataxic carriers carriers, and for (c) ataxic carriers, only - and (d) disease duration since the start of the first symptom - for ataxic carriers only.

Artigo. Tabela 6 - The effect of the pattern of the ATTCT expanded allele over the parameters of neurologic manifestations in SCA10 carriers. Data presented as median (IQR), except if there is a different indication.

Artigo. Tabela S-A (material suplementar) - Correlations between EQ-5D VAS, FARS-adl, SARA, NESSCA, ICARS and INAScount, when all the nineteen ATTCT expansion carriers were analyzed together.

Artigo. Tabela S-B (material suplementar) - Correlations between EQ-5D VAS, FARS-adl, SARA, NESSCA, ICARS and INAScount, when only the eleven ataxic ATTCT expansion carriers were analyzed

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATTCTn: número de repetições ATTCTn

AF: Anisotropia fracionada

ATXN10: Ataxin 10

BBS: Berg Balance Scale

CCFS: Composite Cerebellar Functional Score

EEG: Eletroencefalograma

EQ-5D: Euro Quality of Life Instrument-5D

FARS-ADL: Friedreich Ataxia Rating Scale - activities of daily living

FIM: Functional Independence Measure

ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale

INAS: Inventory of Non-Ataxia Signs

NESSCA: Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia

PCR: Polymerase Chain Reaction

QV: qualidade de vida

RNM: Ressonância Magnética

SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

SCAFI: SCA Functional-Index

SF-36: Short-Form Health Survey Version

SCA: Ataxia espinocerebelar

SCA 2: Ataxia espinocerebelar tipo 2

SCA 3: Ataxia espinocerebelar tipo 3

SCA 10: Ataxia espinocerebelar tipo 10

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Single nucleotide polymorphism

STR: Short Tandem Repeats

TCG: tônico clônica generalizada

TBSS: Tract-Based Spatial Statistics

TP-PCR: Triplet Repeat Primed PCR

VBM Voxel-Based Morphometry

1. INTRODUÇÃO

A ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA 10) é uma condição genética autossômica dominante, lentamente progressiva, com penetrância incompleta e expressão variável, causada pela expansão de pentanucleotídeos ATTCT no intron 9 no gene *ATXN10*. Os sintomas iniciais têm início geralmente entre a terceira e a quarta década de vida e o quadro clínico é caracterizado principalmente por ataxia cerebelar, disartria, disfagia e em alguns casos epilepsia.

Pacientes com SCA 10 já foram diagnosticados nos continentes americanos desde 1999, além de uma família chinesa e outra família japonesa diagnosticadas posteriormente. Até o momento, nenhum paciente foi diagnosticado na Europa, África, Sudeste Asiático e Oceania, sugerindo que a mutação associada à SCA 10 tenha ocorrido um pouco antes, durante ou um pouco depois da migração de populações pré-históricas da Ásia para as Américas pela Beríngia, 12 a 15 mil anos atrás.

Desde os primeiros casos relatados, a ocorrência de penetrância incompleta foi detectada. A mutação causal é uma das maiores expansões de microssatélites em região não codificante até hoje encontrada. Alelos normais variam entre 10 e 32 repetições, enquanto alelos patogênicos apresentam 400 ou mais repetições. Expansões dessa ordem de grandeza impõem grandes dificuldades laboratoriais para sua mensuração. Porém, os estudos feitos até o momento revelaram que o tamanho da expansão não tem uma relação direta nem com a idade de início dos sintomas, nem com a penetrância. Em compensação, parece que a estrutura interna da expansão seja uma característica diretamente envolvida com a gravidade fenotípica. A progressão das manifestações neurológicas é mais lenta na SCA10 do que em com outras ataxias dominantes, como as devidas a expansões de repetições CAG transcritas, e o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes sintomáticos e nos portadores pré-atáxicos, além da sua relação com a progressão da doença e a piora nas escalas clínicas aplicadas nos pacientes com ataxias, foram pouco explorados na literatura.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GERAL E EPIDEMIOLOGIA

A ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA10) é uma doença autossômica dominante caracterizada por um quadro cerebelar progressivo de início na vida adulta, muitas vezes associada à epilepsia (Lin e Ashizawa 2003). Essa condição é causada por uma expansão de pentanucleotídeos ATTCT, no intron 9 do gene *ATXN10*, no cromossomo 22q13.1 (Zu et al.,1999; Matsuura et al.,1999). Indivíduos normais apresentam entre 9 e 32 repetições ATTCT em seus alelos, enquanto pessoas afetadas apresentam um alelo com 400 a 4500 expansões ATTCT (Alonso et al.,2006; Matsuura & Ashizawa, 2019). Trata-se de uma das maiores expansões de microssatélites que causam distúrbios neurológicos identificados até o momento (Kurosaki et al.,2022).

O diagnóstico molecular da SCA10 é relativamente complexo. A expansão ATTCT pode ser detectada e medida por Southern blotting, mas essa técnica está cada vez menos disponível. O repeat-primed PCR (RP-PCR) e o long-range PCR também podem detectar o ATTCT expandido, mas não conseguem mensurá-lo devido às limitações técnicas inerentes ao sequenciamento de Sanger para ler sequências repetitivas longas (>~1 kb) (Kurosaki & Ashizawa 2022). O RP-PCR é a tecnologia disponível no nosso grupo (de Castilhos et al.,2014).

A SCA10 é uma das ataxias espinocerebelares (SCAs) mais raras descritas até hoje. Estudos de prevalência/incidência não existem. Séries de casos e relatos de casos isolados têm sido publicados a partir de populações americanas, o que trouxe imediatamente à baila a hipótese de uma origem ameríndia comum. No Brasil, grandes séries de casos detectaram a SCA10 em 7.7% of 104 (Teive et al.,2012), 3,3% de 359 (de Castilhos et al.,2014) e em 0,7% de 320 famílias com ataxias dominantes (Cintra et al.,2014).

2.2 DESCOBERTA E ORIGENS GEOGRÁFICAS

Sujeitos de quatro gerações de duas famílias mexicanas com manifestações clínicas cerebelares como ataxia, disartria, nistagmo e crises convulsivas, sem sinais e sintomas relacionados com outras estruturas do SNC, foram avaliados em

1999 por dois grupos estadunidenses de forma independente (Matsuura 1999 e Zu et al.,1999). À época, todos os loci SCA conhecidos, bem como mutações no gene *DRPLA*, foram excluídos, e simultaneamente foi encontrada uma ligação entre a doença e marcadores localizados no cromossomo 22q13 (Matsuura 1999 e Zu et al.,1999) a qual foi denominada como ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA 10) (Zu et al.,1999).

Posteriormente, foram reportados pacientes com diagnóstico de SCA 10 em vários países de América Latina, como no Brasil (Alonso et al.,2006, Raskin et al.,2007 e Teive et al.,2010), Argentina (Gatto et al., 2007), Colômbia (Roxburgh et al., 2013), Peru (Leonardi et al., 2014; Cornejo-Olivas et al.,2020), Bolívia (Baizabal-Carvallo et al., 2015) e Venezuela (Paradisi et al., 2015). Com a detecção da SCA10 em um sujeito da comunidade Sioux estadunidense (Bushara et al.,2013), a origem pré-colombiana da condição estava assim confirmada.

Em 2015, foi reportada uma família do nordeste da China, com etnia Han. Em 2017, uma família SCA10 foi diagnosticada na ilha japonesa de Shikoku (Naito et al.,2017). Essas descobertas fizeram a origem provável da SCA10 recuar ainda mais no tempo, ao sugerir que a origem da expansão ATTCT pode ter ocorrido antes da separação entre os ancestrais dos ameríndios e a população original asiática. Explicações alternativas seriam as da origem independente das expansões a partir de um haplótipo de predisposição comum, em localizações geográficas separadas por acaso, ou refluxo da migração humana da Beríngia que levasse expansões SCA10 de volta para a Ásia. (Wang et al.,2015)

2.3 ASPECTOS MOLECULARES

Como já dissemos, a repetição ATTCT localiza-se no intron 9 do *ATXN10*. Em indivíduos normais, os alelos variam entre 9 e 32 repetições (Kurosaki et al.,2022). Alelos patogênicos apresentam entre 400 (Alonso et al.,2006) e 4500 expansões ATTCT (Matsuura & Ashizawa, 2019). É possível que alelos expandidos, mas menores de 800 repetições tenham penetrância incompleta (reduzida) (Alonso et al.,2006 e Raskin et al.,2007). O comprimento da repetição ATTCT expandida (ATTCTexp) apresenta um alto grau de instabilidade somática e germinativa (Matsuura et al., 2004). O início da doença geralmente ocorre no início da idade adulta, embora sintomas possam ocorrer em adolescentes e idosos. As primeiras

observações encontraram correlação entre o tamanho do ATTCTexp e a idade de início dos sintomas (AOfs) (Matsuura et al.,2000). Mais recentemente, no entanto, essa relação não foi confirmada (McFarland et al.,2013 e 2014). O fenômeno da antecipação não acontece em todas famílias e já foi associado, inclusive, à contração do ATTCTexp (Schule et al.,2017).

Desde as observações mais antigas, casos não penetrantes foram bem reconhecidos, parte dessas observações associou a não-penetrância a ATTCTexp menores de 800 repetições (Alonso et al.,2006; Raskin et al.,2007). Essa inferência depois foi posta em dúvida, quando a ausência de interrupções nos ATTCTint-, independentemente de seu tamanho, foi encontrada em sujeitos assintomáticos idosos (Schule et al.,2017). O estudo com provavelmente o maior número de famílias SCA10 foi feito no Peru: em 22 famílias com essa condição, os autores detectaram uma penetrância mínima de 85% (Cornejo-Olivas et al.,2020).

Esses achados sugerem que os mecanismos genéticos subjacentes SCA10 são bastante complexos. Dadas essas e outras contradições, desde cedo, percebeu-se a necessidade de se caracterizar melhor os padrões internos do ATTCTexp (Matsuura et al., 2006; Mcfarland et al., 2014; Mcfarland et al. 2015). Interrupções na sequência de repetições ATCCT (ATTCTint+) vistas no RP-PCR foram relacionadas a manifestações fenotípicas mais graves, como epilepsia (Mcfarland et al., 2014). Em contraste, expansões ATTCT puras ou sem interrupções (ATTCTint-) pareciam estar relacionadas a fenótipos menos graves e inclusive à não penetrância (Schüle et al., 2017) [7]. Curiosamente, um estudo identificou correlação entre o comprimento do ATTCTexp e a AO, quando apenas sujeitos ATTCTint- eram estudados (McFarland et al.,2013). Mais recentemente, progressos importantes na aplicação do RP-PCR acoplado com a eletroforese capilar ou com as tecnologias de sequenciamento de leituras mais longas, como o sequenciamento single-molecule real-time (SMRT), possibilitaram que o sequenciamento completo da expansão fosse feito com precisão, trazendo novos insights sobre as correlações genótipo-fenótipo na SCA10. A Figura 1, extraída do estudo de Schule (Schule et al.,2017), exemplifica isso. Porém, estudos que combinem descrição clínica detalhada e análise molecular sofisticada ainda estão faltando - provavelmente devido à raridade da condição.

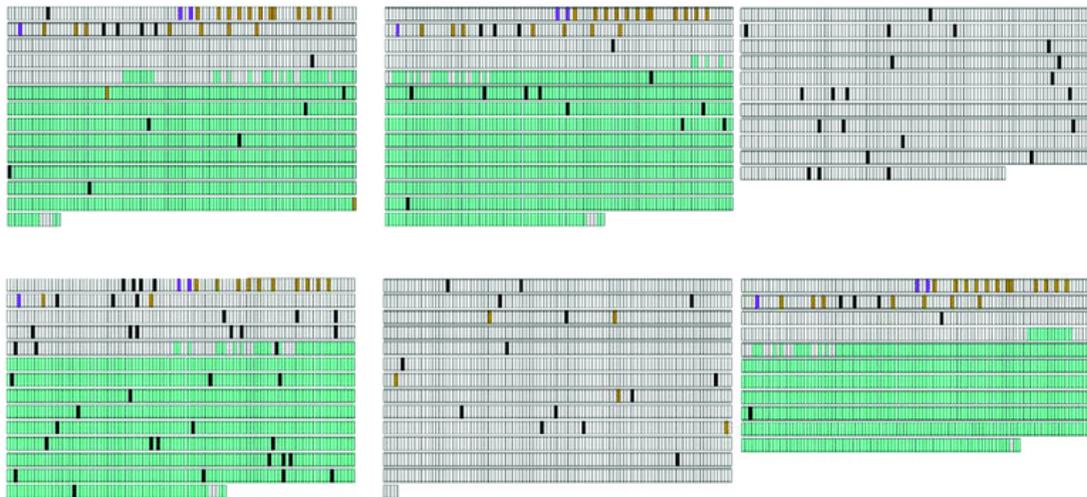


Figura 1, adaptado da Fig 4 da Schule et al.,2017: Interrupções na expansão ATTCT em pacientes com SCA10, cada retângulo representa uma motivo, Branco: ATTCT, Azul: ATTCC, Dorado: ATTTCT, Roxo ATTCCT e Preto: motivos diversos que podem estar relacionados com erros na leitura.

2.4 PATOFISIOLOGIA

O *ATXN10* codifica para uma proteína de 745 aminoácidos, chamada ataxina 10, expressa em uma ampla variedade de tecidos, especialmente no cérebro, coração e músculos. A função específica da ataxina 10 é desconhecida. No entanto, o *ATXN10* parece ter um papel na neurogênese e na sobrevivência dos neurônios cerebelares (Kurosaki et al.,2022). A deficiência de ataxina-10 leva à apoptose de neurônios cerebelares, enquanto a superexpressão de ataxina-10 resulta em diferenciação e extensão neural das células PC12. (Teive et al.,2011).

A expansão ATTCT parece não ter um efeito sobre a expressão do gene *ATXN10*, incluindo alteração de splicing (Teive et al.,2011 e Kurosaki et al.,2022) nem sobre os genes flanqueadores (Kurosaki et al.,2022), ela não interfere na transcrição e no processamento pós-transcricional do gene *ATXN10* expandido, a repetição ATTCT expandida sendo transcrita em AUUCU também expandida no transcrito do RNA e depois o splicing do íntron 9 contendo a repetição AUUCU sendo realizado corretamente (Teive et al.,2011). O mecanismo patofisiológico mais aventado é o do ganho de toxicidade do RNA transcrito. Não há ainda uma clara prova deste conceito, embora haja evidências sugestivas que o RNA transcrito com

expansões AUUCU parece interagir com uma proteína nuclear hnRNP K, levando à apoptose via translocação maciça de proteína quinase C delta para mitocôndrias (White et al.,2010).

A característica neuropatológica primária na SCA10 é a perda de células de Purkinje. O cerebelo tipicamente demonstra atrofia marcada e simétrica dos hemisférios, enquanto o vermis é menos afetado (Xia et al.,2013, Schüle et al.,2017 e Hernandez-Castillo et al.,2019).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas dos pacientes com SCA 10 estão principalmente relacionados com a ataxia cerebelar. Os primeiros relatos descreviam pacientes com ataxia de membros superiores e inferiores (dismetria, disdiadococinesia e marcha de base alargada), disartria, nistagmo, disfagia e crises convulsivas, (Matsuura 1999). Estudos observacionais foram ampliando o entendimento sobre o quadro clínico, ao incluir mais e mais casos. As últimas publicações descrevem um quadro clínico mais amplo caracterizado principalmente por ataxia, disartria e nistagmo, que pode ou não se associar a disfagia, dismetria, disdiadococinesia, sacadas lentas, oftalmoplejia, tremor, neuropatia periférica, sinais piramidais (como espasticidade, hiperreflexia e Babinski) e comprometimento cognitivo. Entre todos estes achados extra-cerebelares, o mais importante na SCA10 é a epilepsia. A primeira suspeita em casos que reúnam crises convulsivas e uma ataxia espinocerebelar ainda sem diagnóstico molecular é sempre a SCA10. A epilepsia apresenta variabilidade intrafamiliar e se caracteriza por crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e crises parciais complexas, em geral de fácil controle, que dizem começar em geral após o início da ataxia. A maior parte das séries de casos SCA10 relata convulsões em torno de 60% dos indivíduos sintomáticos (de Castilhos et al.,2014; Schüle et al., 2017; Hernandez-Castillo et al.,2019). A exceção são as famílias descritas pelo grupo do Prof. Teive, originárias das regiões de Itajaí e de Curitiba, nos estados de Santa Catarina e Paraná, onde a frequência é de 5 a 7% (Teive et al.,2010 e Teive et al.,2011).

O início dos sintomas (AOfs) varia geralmente entre 12 e 48 anos (Teive et al.,2010 e Kurosaki et al.,2022), com idade média de início dos sintomas de 34.8 ± 9.4 (Domingues et al.,2019), semelhante à idade média de início dos sintomas

estimada por (Castilhos et al.,2014) de 33.8 ± 9.8 . A AOfs varia muito: em um paciente de ancestralidade Sioux (nativo americano), o início dos sintomas foi aos 83 anos de idade (Bushara et al.,2013), sendo que os pacientes com epilepsia tendem a ter um início dos sintomas mais precoce (24 ± 16 anos) do que os pacientes sem epilepsia (35 ± 9 anos) (Domingues et al.,2019 e Kurosaki et al.,2022).

Um fenômeno conhecido como antecipação, comum nas SCAs autossômicas dominantes, nas quais repetições CAG expandidas são instáveis e têm expansões maiores em gerações sucessivas, levando a uma idade dos sintomas mais precoce em comparação com as gerações anteriores, também foi identificado em pacientes com SCA 10 (Matsuura 2000), e essa antecipação foi de 6.2 ± 10.5 anos (Ghenot et al.,2017). Apesar disso, existem evidências de que interrupções da expansão ATTCT com outros pentanucleotídeos como ATCCT podem levar à contração da expansão, existe um efeito paradoxal de antecipação da idade do início dos sintomas, além de ser um aumento de risco (6,3 vezes maior) de desenvolver epilepsia em pacientes SCA10 (McFarland et al., 2013 e Mcfarland et al., 2014).

Outras manifestações clínicas descritas em pacientes com SCA 10 além das manifestações cerebelares são manifestações piramidais (80%) dos casos, alterações sensitivas em 25% dos casos, bradicinesia em 45% dos casos, rigidez em 5% dos casos, distonia 5% dos casos, tremor em 31,3% dos casos, alterações cognitivas 10% dos casos (Castilhos et al.,2019). Outros sintomas não motores que podem estar presentes nos pacientes com SCA 10 (embora estatisticamente não significativos) são dor crônica, sonolência diurna excessiva, depressão, ansiedade e sintomas autônomos como noctúria, sudorese excessiva e intolerância ao frio (Moro et al.,2017).

A fadiga crônica que é definida como sensação de cansaço físico ou mental, perda de energia e/ou sensação de esgotamento já foi descrita em pacientes com diagnóstico de ataxias autossômicas dominantes como SCA1, 2, 3, 6, 7, 13, 14, 17; de forma semelhante às outras SCAs. Fadiga é um sintoma comum nos pacientes com SCA10, presente em quase 32% dos pacientes versus 3,6% nos grupos de controle, embora a fadiga não tenha sido relacionada com a idade, idade de início da doença, duração da doença ou escore SARA (Moro et al.,2020).

2.6 PROGRESSÃO

A progressão do SCA 10 em escalas clínicas é relativamente lenta, sendo que a progressão na escala NESSCA piorou em 0,287 (95% CI, - 0,061 a 0,635) pontos/ano, enquanto a progressão da SARA é de 0,444 pontos/ano (95% CI, - 0,088 a 0,800), a diferença de outras SCAs, que o aumento anual da SARA varia, ($1,8 \pm 0,3$ a $2,11 \pm 0,12$) em SCA1, ($1,30 \pm 0,2$ a $1,49 \pm 0,07$) em SCA2, ($1,56 \pm 0,08$ a $1,7 \pm 0,2$) em SCA3/MJD (Gheno et al.,2017). É possível observar uma diferença importante na progressão da SARA ($p < 0,0002$) entre SCA 10 e SCA 2, mesmo com duração maior da doença em pacientes com SCA 10, embora os subitens que avaliam os sinais apendiculares (heel-to-shin, finger chase, alternating hand movements e nose-finger tests) não diferiram significativamente entre os dois grupos, ao contrário dos sinais axiais (Konno et al.,2021).

Mesmo existindo uma correlação positiva entre a duração da doença e a gravidade da ataxia ($\rho = 0,272$, $p = 0,016$), quantificada pela escala SARA, não foi possível correlacionar, de forma estatisticamente significativa, a idade de início dos sintomas, gravidade da ataxia e o tamanho da expansão ($r = - 0,163$, $p = 0,185$), (Domingues et al.,2019). Além disso a progressão da SARA não foi associada à presença ou ausência de crises convulsivas, depressão, medicamentos, reabilitação, idade de início ou duração da doença (Gheno et al.,2017).

Em relação à independência funcional dos pacientes com SCA 10, é possível observar que, em longo prazo (10 anos), as escalas que avaliam a independência funcional como Functional Independence Measure (FIM) são similares entre os pacientes com SCA 10 e outras ataxias como SCA 3; embora as escalas revelassem dependência moderada nos pacientes de ambos os grupos, o grupo SCA10 ($p = 0,0117$) apresentou escores FIM significativamente maiores ($p = 0,0002$) considerando o tempo de doença (Konno et al.,2021).

2.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As técnicas de neuroimagem são ferramentas importantes na avaliação das doenças neurodegenerativas, incluindo as SCAs, no caso do SCA10 existem poucos estudos sistemáticos de neuroimagens que descrevem a extensão da neurodegeneração relacionada à SCA10 e como ela afeta áreas específicas em

todo o cérebro. As publicações mais antigas desceveram atrofia exclusiva do vermis e dos hemisférios cerebelares (Teive et al.,2010). Mais recentemente, o uso de algumas técnicas de neuroimagem como Voxel-Based Morphometry (VBM) and Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) para análise da degeneração da substância branca cerebral e degradação da integridade da substância cinzenta (respectivamente) começou a trazer mais informações sobre a neurodegeneração na SCA10. A técnica TBSS revelou redução significativa na anisotropia fracionada (AF) na substância branca cerebelar nos pacientes com SCA10 em comparação com os controles, além de uma associação entre a AF e a escala SARA, onde pacientes com valores mais baixos de AF tiveram pontuação mais alta na SARA. A AF também foi relacionada com as crises convulsivas onde os pacientes com SCA10 e história de convulsão tiveram FA mais baixo comparado com os pacientes que não apresentavam crises convulsivas (Hernandez-Castillo et al.,2019).

VBM, que é uma ferramenta poderosa para investigar a degeneração da substância cinzenta em pacientes com doenças neurodegenerativas, identificou reduções significativas de substância cinzenta cerebelar (principalmente dos lóbulos VIIIb, IX, X), tronco cerebral, tálamo, putâmen, giro do cíngulo e o giro pré-central. Houve uma relação entre a degeneração da substância cinzenta e a escala SARA, sendo que pacientes com menor intensidade de substância cinzenta nessas áreas tiveram pontuações SARA mais altas, além disso a degeneração talâmica foi associada à presença de convulsões (Hernandez-Castillo et al.,2019).

Além das alterações descritas, a ressonância magnética cerebral identificou atrofia do corpo caloso, dos lobos frontais bilaterais com lesões na substância branca em uma família japonesa com SCA 10 descrita 2017 (Naito et al.,2017).

2.8 QUALIDADE DE VIDA

A Organização Mundial da Saúde define qualidade de vida (QV) como a percepção do indivíduo sobre sua posição na sociedade, em relação aos seus objetivos, expectativas e preocupações; a avaliação da qualidade de vida através da aplicação de instrumento específico e escalas como SF-36 e FIM são ferramentas úteis para medir o impacto de uma doença na vida dos pacientes e seus familiares. Poucos estudos se aprofundaram na questão da qualidade de vida nos pacientes com SCAs de forma geral e SCA10 de forma específica. Dos poucos estudos que

abordaram o tema, foi publicado, em 2018, o estudo de (Santos et al.,2018), no qual foram avaliados 15 pacientes com SCA 10 e foi avaliada a autopercepção da qualidade de vida e sua associação com a duração da doença, gravidade da ataxia, equilíbrio e independência funcional; nessa publicação, os pacientes apresentaram maior prejuízo no domínio de “Aspectos Físicos” na escala SF-36 ($p = 0,04$) e quanto maior foi a duração da doença, maior era o risco de quedas, mais grave a ataxia e gerando, conseqüentemente, piora no domínio de “Capacidade Funcional” com decréscimo de 1,62 ponto para cada ano no tempo de doença

3. JUSTIFICATIVA

A SCA 10 é uma doença muito rara. Mesmo assim é a segunda e a terceira ataxia spinocerebelar mais comum, respectivamente, nos estados de Santa Catarina e Paraná (Teive et al.,2011) e no Rio Grande do Sul (de Castilhos et al.,2014). O seu estudo precisa ser realizado nos territórios onde ela incide: isso coloca a responsabilidade sobre o conhecimento da SCA10 nos investigadores que trabalham nos continentes americanos, como o nosso grupo.

A imensa maioria dos estudos clínicos na ataxias são dirigidos para os portadores atáxicos das doenças e isso também acontece na SCA10. Não existem estudos de portadores de ATTC_{Texo} ainda em fases pré-atáxicas na literatura. Averiguar se essas pessoas ainda não atáxicas ou ainda não sintomáticas já apresentam algum impacto em sua qualidade de vida, em suas atividades da vida diária e em suas funções neurológicas é uma tarefa que ainda não foi descrita na literatura. Mesmo os sujeitos já atáxicos ou sintomáticos têm sua fenomenologia neurológica imperfeitamente descrita. A aplicação de escalas clínicas voltadas às SCAs em estudos sobre a SCA10 é bastante limitada ainda, o que repercutirá no desenvolvimento de estudos de história natural e, depois, poderá adiar o delineamento de ensaios clínicos, quando terapias candidatas aparecerem. Em questão da avaliação da qualidade de vida tanto nos portadores atáxicos, portadores pré-atáxicos e nos seus familiares não portadores, muitas vezes não sabendo seu estado de portador ou não, é possível observar que na literatura há pouco abordagem sobre o tema, e quando é abordado geralmente é direcionado para os sintomáticos, enquanto os portadores pré-atáxicos e familiares em risco são pouco representados na publicações.

Nosso grupo de pesquisa tem detectado casos e suas famílias com SCA10 desde 2001. Esses sujeitos têm tido suas características clínicas e moleculares descritas em publicações sucessivas, incluindo a descrição da progressão longitudinal das escalas SARA e NESSCA (Alonso et al.,2006; Almeida et al.,2009; de Castilhos et al.,2014; Gheno et al.,2017; Bampi et al.,2018). Por um lado, nosso grupo tem se destacado no estudo de pessoas em fases pré-sintomáticas de condições neurodegenerativas dominantes em situações mais adversas do que a SCA10 (Oliveira et al.,2020 e 2022; Monte et al.,2018; Castilhos et al.,2020). Por outro, nosso grupo também se destaca pela investigação molecular aprofundada in-house de sequências expandidas. Temos assim as condições metodológicas necessárias para investigar aspectos clínicos e moleculares, em fases ainda não atáxicas e também já atáxicas, de sujeitos SCA10 e seus familiares diagnosticados e/ou acompanhados no nosso serviço. As questões científicas aqui formuladas são relevantes, são originais e podem ser respondidas por nossa equipe.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O presente estudo pretende descrever as manifestações clínicas, escalas clínicas, de atividades da vida diária e de qualidade de vida nos portadores atáxicos e ainda não-atáxicos de SCA10.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Determinar os escores das clínicas SARA, NESSCA, ICARS e INAScount dos portadores atáxicos e não-atáxicos com SCA 10.

2. Averiguar se portadores não-atáxicos, parte deles, portanto, em fases pré-atáxicas da vida, já se distinguem dos controles nas escalas SARA, NESSCA, INAS, ICARS, EQ-5D VAS e FARS-adl.

3. Descrever os escores obtidos com a escala de qualidade de vida EQ-5D VAS e com a escala sobre atividades da vida diária FARS-ADL nos portadores atáxicos e não-atáxicos (sintomático ou pré-atáxico) além da sua relação com as escalas clínicas.

4. Averiguar se a presença de epilepsia confere pior prognóstico aos afetados, seja por estar associada a idades de início mais precoces ou ao agravamento das escalas em estudo.

5. Determinar a progressão das escalas clínicas SARA e NESSCA nos sujeitos onde a informação prévia dessas escalas estiver disponível.

6. Testar se portadores de expansões ATTCT com interrupções detectáveis no RP-PCR (ATTCTint+) estarão associadas a maior gravidade do quadro - idade de início mais precoce ou escores mais graves das escalas em estudo - quando comparados aos demais portadores da mutação (os portadores de ATTCTint-).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Lan Zu, Karla P. Figueroa, Raji Grewal, and Stefan-M. Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Hum Genet* . 1999 Feb;64(2):594-9. doi: 10.1086/302247. PMID: 9973298

Marise Bueno Zonta, Hélio A G Teive, Carlos Henrique F Camargo, Alex T Meira, Francisco Diego Negrão Lopes Neto, Fernando Spina Tensini, Cláudia Bonfim Braga, Tetsuo Ashizawa, Renato P Munhoz. Comparing loss of balance and functional capacity among patients with SCA2, SCA3 and SCA10. *Clin Neurol Neurosurg* . 2022. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107150. PMID: 35123369.

Guangbin Xia, Karen N. McFarland, Kang Wang, Partha S. Sarkar, Anthony T. Yachnis, and Tetsuo Ashizawa. Purkinje Cell Loss is the Major Brain Pathology of Spinocerebellar Ataxia Type 10. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305080 PMID: 23813740

Misti C White, Rui Gao, Weidong Xu, Santi M Mandal, Jung G Lim, Tapas K Hazra, Maki Wakamiya, Sharon F Edwards, Salmo Raskin, Hélio A G Teive, Huda Y Zoghbi, Partha S Sarkar, Tetsuo Ashizawa. Inactivation of hnRNP K by expanded intronic AUUCU repeat induces apoptosis via translocation of PKCdelta to mitochondria in spinocerebellar ataxia 10. *PLoS Genet* . 2010. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000984. PMID: 20548952

Kang Wang, Karen N. McFarland, Jilin Liu, Desmond Zeng, Ivette Landrian, Guangbin Xia, Ying Hao, Miao Jin, Connie J. Mulligan, Weihong Gu, and Tetsuo Ashizawa. Spinocerebellar ataxia type 10 in Chinese Han. *Neurol Genet*. 2015. doi: 10.1212/NXG.000000000000026. PMID: 27066563.

Hélio A G Teive, Renato P Munhoz, Walter O Arruda, Salmo Raskin, Lineu César Werneck, Tetsuo Ashizawa. Spinocerebellar ataxia type 10 - A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.04.001. PMID: 21531163.

Hélio A. G. Teive, Renato P. Munhoz, Salmo Raskin, Walter O. Arruda, Luciano de Paola, Lineu C. Werneck, and Tetsuo Ashizawa. Spinocerebellar Ataxia Type 10: Frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. *Mov Disord*. 2010. DOI: 10.1002/mds.23324. PMID: 20818609

Birgitt Schüle, Karen N. McFarland, Kelsey Lee, Yu-Chih Tsai, Khanh-Dung Nguyen, Chao Sun, Mei Liu, Christie Byrne, Ramesh Gopi, Neng Huang, J. William Langston, Tyson Clark, Francisco Javier Jiménez Gil & Tetsudo Ashizawa. Parkinson's disease associated with pure *ATXN10* repeat expansion. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017. DOI: 10.1038/s41531-017-0029-x PMID: 28890930

Richard H Roxburgh, Corrie O Smith, Jung G Lim, David F Bachman, Erica Byrd, Thomas D Bird. The unique co-occurrence of spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) and Huntington disease. *J. Neurol*. 2013. doi:10.1016/j.jns.2012.09.030 PMID: 23083689

Laudiane Reis Santos, Hélio Afonso Ghizoni Teive, Francisco Diego Negrão Lopes Neto, Ana Carolina Brandt de Macedo, Neliana Maria de Mello, Marise Bueno Zonta. Qualidade de vida em indivíduos com ataxia espinocerebelar tipo 10: estudo preliminar. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018. DOI: 10.1590/0004-282X20180077. PMID: 30231126

Salmo Raskin , Tetsuo Ashizawa, Hélio A G Teive, Walter O Arruda, Ping Fang, Rui Gao, Misti C White, Lineu C Werneck, Benjamin Roa. Reduced penetrance in a

Brazilian family with spinocerebellar ataxia type 10. Arch Neurol 2007. doi:10.1001/archneur.64.4.591 PMID: 17420323

Irene Paradisi, Vassiliki Ikonomu, Sergio Arias. Spinocerebellar ataxias in Venezuela: Genetic epidemiology and their most likely ethnic descent. J. Hum. Genet. 2015. doi:10.1038/jhg.2015.131 PMID: 26538302

Hiroyuki Naito, Tetsuya Takahashi, Masaki Kamada, Hiroyuki Morino, Hiroyo Yoshino, Nobutaka Hattori, Hirofumi Maruyama, Hideshi Kawakami, Masayasu Matsumoto. First report of a Japanese family with spinocerebellar ataxia type 10: The second report from Asia after a report from China. PLoS One . 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0177955. PMID: 28542277

Adriana Moro, Renato Puppi Munhoz, Carlos Henrique Camargo, Mariana Moscovich, Marina Farah, Hélio A G Teive. Is fatigue an important finding in patients with spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10)? Clin Neurosci. 2020. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.08.097. PMID: 31540857

Adriana Moro, Renato P. Munhoz, Mariana Moscovich, Walter O. Arruda, Salmo Raskin, Laura Silveira-Moriyama, Tetsuo Ashizawa, and Hélio A.G. Teive. Nonmotor Symptoms in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 10. Cerebellum. 2017. DOI: 10.1007/s12311-017-0869-2. PMID: 28589261

Thais Lampert Monte, Estela da Rosa Reckziegel, Marina Coutinho Augustin, Lucas D. Locks-Coelho, Amanda Senna P. Santos, Gabriel Vasata Furtado, Eduardo Preusser de Mattos, José Luiz Pedroso, Orlando Póvoas Barsottini, Fernando Regla Vargas, Maria-Luiza Saraiva-Pereira, Suzi Alves Camey, Vanessa Bielefeldt Leotti and Laura Bannach Jardim. The progression rate of spinocerebellar ataxia type 2 changes with stage of disease. Orphanet J Rare Dis . 2018. DOI: 10.1186/s13023-017-0725-y. PMID: 29370806.

Karen N McFarland, Jilin Liu, Ivette Landrian, Rui Gao, Partha S Sarkar, Salmo Raskin, Mariana Moscovich, Emilia M Gatto, Hélio A G Teive, Adriana Ochoa, Astrid Rasmussen, Tetsuo Ashizawa. Paradoxical effects of repeat interruptions on

spinocerebellar ataxia type 10 expansions and repeat instability. *Eur. J. Hum. Genet.* 2013. doi:10.1038/ejhg.2013.32 PMID: 23443018

Karen N McFarland, Jilin Liu, Ivette Landrian, Desmond Zeng, Salmo Raskin, Mariana Moscovich, Emilia M Gatto, Adriana Ochoa, Hélio A G Teive, Astrid Rasmussen, Tetsuo Ashizawa. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. *Neurogenetics* 2014. doi:10.1007/s10048-013-0385-6 PMID: 24318420

Tohru Matsuura, Madhureeta Achari, Mehrdad Khajavi, Linda L. Bachinski, Huda Y. Zoghbi, and Tetsuo Ashizawa. Mapping of the Gene for a Novel Spinocerebellar Ataxia with Pure Cerebellar Signs and Epilepsy. *Ann Neurol.* 1999. DOI: 10.1002/1531-8249(199903)45:3<407::aid-ana21>3.0.co;2-d PMID: 10072060

Luca Leonardi, Christian Marcotulli, Karen N. McFarland, Alessandra Tessa, Roberto DiFabio, Filippo M Santorelli, Francesco Pierelli, Tetsuo Ashizawa, and Carlo Casali. Spinocerebellar ataxia type 10 in Peru: The missing link in the amerindian origin of the disease. *J Neurol.* 2014. doi: 10.1007/s00415-014-7394-8 PMID: 24935856

Tatsuaki Kurosaki, Tetsuo Ashizawa. The genetic and molecular features of the intronic pentanucleotide repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Front Genet* . 2022. DOI: 10.3389/fgene.2022.936869 PMID: 36199580

Katia M. Konno, Marise Bueno Zonta, Ana T. B. Guimarães, Carlos Henrique F. Camargo, Renato Puppi Munhoz, Salmo Raskin, Tetsuo Ashizawa, Helio A. G. Teive. Balance and physical functioning in Spinocerebellar ataxias 3 and 10. *Acta Neurol Scand* . 2021. DOI: 10.1111/ane.13384 PMID: 33251611

Carlos R. Hernandez-Castillo, Rosalinda Diaz, Israel Vaca-Palomares, Diana L. Torres, Amanda Chirino, Aurelio Campos-Romo, Adriana Ochoa, Astrid Rasmussen, Juan Fernandez-Ruiz. Extensive cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.08.011 PMID: 31445906

T C Gheno, G V Furtado, J A M Saute, K C Donis, A M V Fontanari, V E Emmel, J L Pedroso, O Barsottini, C Godeiro-Junior, H van der Linden, E Ternes Pereira, V P Cintra, W Marques Jr, R M de Castilhos, I Alonso, J Sequeiros, M Cornejo-Olivas, P Mazzetti, V B Leotti, L B Jardim, M L Saraiva-Pereira. Extensive cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.08.011 PMID: 31445906

E M Gatto, R Gao, M C White, M C Uribe Roca, J L Etcheverry, G Persi, J J Poderoso, T Ashizawa. Ethnic origin and extrapyramidal signs in an Argentinean spinocerebellar ataxia type 10 family. *Neurology*. 2007. doi:10.1212/01.wnl.0000265596.72492.89 PMID: 17620556

Bernardo Machado Dias Domingues, Fábio A Nascimento, Alex Tiburtino Meira, Adriana Moro, Salmo Raskin, Tetsuo Ashizawa, Hélio Afonso Ghizoni Teive. Clinical and Genetic Evaluation of Spinocerebellar Ataxia Type 10 in 16 Brazilian Families. *Cerebellum*. 2019. DOI: 10.1007/s12311-019-01064-y PMID: 31377949

Raphael Machado Castilhos; Marina Coutinho Augustin; José Augusto dos Santos; José Luiz Pedroso; Orlando Barsottini; Roberta Saba; Henrique Ballala Ferrazi; Fernando Regla Vargas; Gabriel Vasata Furtado; Marcia Polese-Bonatto; Luiza Paulsen Rodrigues; Lucas Schenatto Sena; Carmen Regla Vargas; Maria Luiza Saraiva-Pereira; Laura Bannach Jardim. Free carnitine and branched chain amino acids are not good biomarkers in Huntington's disease / Carnitina livre e aminoácidos de cadeia ramificada não são bons biomarcadores na doença de Huntington. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020 DOI: 10.1590/0004-282X20190152 PMID: 32159721

Raphael Machado de Castilhos, Gabriel Vasata Furtado, Tailise Conte Gheno, Paola Schaeffer, Aline Russo, Orlando Barsottini, José Luiz Pedroso, Diego Z Salarini, Fernando Regla Vargas, Maria Angélica de Faria Domingues de Lima, Clécio Godeiro, Luiz Carlos Santana-da-Silva, Maria Betânia Pereira Toralles, Silvana Santos, Hélio van der Linden Jr, Hector Yuri Wanderley, Paula Frassinetti Vanconcelos de Medeiros, Eliana Ternes Pereira, Erlane Ribeiro, Maria Luiza

Saraiva-Pereira, Laura Bannach Jardim; Rede Neurogenetica. Spinocerebellar Ataxias in Brazil—Frequencies and Modulating Effects of Related Genes. *Cerebellum*. 2014. DOI: 10.1007/s12311-013-0510-y PMID: 23943520

Khalaf Bushara, Matthew Bower, Jilin Liu, Karen N McFarland, Ivette Landrian, Diane Hutter, Hélio A G Teive, Astrid Rasmussen, Connie J Mulligan, Tetsuo Ashizawa. Expansion of the Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) repeat in a patient with Sioux Native American ancestry. *PLoS One* . 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0081342 PMID: 24278426

J F Baizabal-Carvallo, G Xia , P Botros, J Laguna, T Ashizawa, J Jankovic. Bolivian kindred with combined spinocerebellar ataxia types 2 and 10. *Acta Neurol. Scand*. 2015. doi:10.1111/ane.12371 PMID: 25630585

I Alonso, L B Jardim, O Artigas, M L Saraiva-Pereira, T Matsuura, T Ashizawa, J Sequeiros, I Silveira. Reduced penetrance of intermediate size alleles in spinocerebellar ataxia type 10. *Neurology*. 2006. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216266.30177.bb PMID: 16717236

Teresa Almeida, Isabel Alonso, Sandra Martins, Eliana Marisa Ramos, Luísa Azevedo, Kinji Ohno, António Amorim, Maria Luiza Saraiva-Pereira, Laura Bannach Jardim, Tohru Matsuura, Jorge Sequeiros, Isabel Silveira. Ancestral Origin of the ATTCT Repeat Expansion in Spinocerebellar Ataxia Type 10 (SCA10). *PLoS One*. 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0004553 PMID: 19234597

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliação e seguimento de pacientes e portadores de doenças neurológicas raras não é uma tarefa simples, principalmente pelo tamanho amostral, além da dificuldade da locomoção entre o domicílio e os centros médicos relacionados com as manifestações clínicas, principalmente as neurológicas graves; por outro lado, os familiares em risco muitas vezes encontram-se pouco motivados de participar em pesquisas clínicas por serem assintomáticos e/ou por outros motivos relacionados com as características clínicas das doenças como início mais tardio e penetrância incompleta, ou por outros motivos específicos de cada sujeito, o que dificulta o estudo das fases pré-clínicas deste grupo.

Nosso estudo tentou quebrar as barreiras oferecendo a escolha do lugar da avaliação, incluindo a domicílio, onde foi constatada essa limitação física e sua relação em participar, tanto em atividades de pesquisa como nas assistenciais, de fato vários atáxicos aceitaram participar na avaliação clínica, mas não aceitaram realizar EEG e RNM pelo estado de saúde e complicações neurológicas.

Mesmo que as avaliações clínicas de pacientes com ataxias seja uma prática comum nos centros de referência, as avaliações nos familiares em risco não são realizadas de forma rotineira, salvo nos centros que dispõem de ambulatórios preditivos e mesmo assim a procura por esses serviços é limitada, e na maioria das vezes é voltada para questões assistenciais. Nosso estudo teve como objetivo avaliar clinicamente os portadores atáxicos e não atáxicos, e comparar com um grupo de controle (familiares em risco não portadores da expansão). Foi comprovada uma piora significativa nas escalas clínicas entre os portadores atáxicos e não atáxicos, no entanto nenhuma diferença significativa foi identificada entre os não atáxicos e o grupo de controle, podendo estar relacionada com o tamanho da amostra, também pode estar relacionada com a penetrância incompleta do SCA10, a progressão muito lenta, idade de início tardia ou o conjunto de todo o mencionado.

A correlação entre a idade e as escalas clínicas foi significativa quando avaliados todos os participantes da pesquisa, mas essa correlação perde a significância, uma vez que avaliados só os atáxicos, que além da idade e duração da doença outras variáveis como as características da expansão ATTCT podem impactar essa correlação.

Interrupções das expansões em outras doenças neurológicas, como as expansões trinucleotídeos CAG, são relacionados com quadro clínico mais brando e evolução mais lenta, isso também foi observado em publicações anteriores relacionadas com SCA10. No nosso estudo, o resultado foi diferente, já que os atáxicos portadores da expansão pura apresentavam um quadro clínico mais leve e de início mais tardio quando comparado com o grupo dos atáxicos portadores da expansão com interrupção. Esse resultado tem uma limitação importante, que é o número pequeno na nossa amostra, sendo que 2 atáxicos foram diagnosticados com expansão pura e 9 com expansão interrompida.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

As associações encontradas neste estudo apontam para a importância de se analisar o efeito do padrão de interrupções sobre a gravidade dos sintomas, seja a sua idade de início, seja a progressão em uma amostra maior de atáxicos e de não atáxicos.

Três novos passos metodológicos precisam ser tomados para que essas questões sejam respondidas:

A medida do tamanho do ATTCT é essencial para aprofundar nossas análises. Nossas amostras já foram enviadas para isso no Hospital Metodista de Houston. Num futuro próximo, devemos ter esses dados.

O Brasil conta com uma coorte SCA10 muito diferente das demais coortes latino-americanas: a de Itajaí-Curitiba. É plausível se supor que aquela grande coorte concentre mais casos ATTCTint-. Por isso será muito valioso se agregar todas as coortes brasileiras em um só estudo, com muitos ATTCTint- e muitos ATTCTint+.

A sequência interna do ATTCT expandido precisa ser mais detalhada. Novas técnicas de sequenciamento de molécula única de DNA devem permitir determinações precisas das expansões. Nosso grupo está estabelecendo uma dessas tecnologias - a do nanopore. Para breve teremos essa informação.

Com o tamanho da expansão, com seu padrão interno e com um tamanho amostral adequado, incluindo o recrutamento de não atáxicos, nós prevemos os seguintes avanços futuros:

- 1) Conseguir prever quais alelos penetram e quais não penetram;

2) Conseguir construir uma equação para prever a idade média de início (predicted age at onset, PAO), semelhantemente ao que fazemos nas SCAs por poliQs, usando o tipo de alelo, as interrupções, o tamanho da expansão e a idade atual dos afetados;

3) Com a mesma equação (ou semelhante), correlacionar mais perfeitamente as escalas clínicas com o tempo que falta para a ataxia começar e com o tempo que já passou desde que a ataxia começou (duração da doença).

Estes três avanços serão essenciais para o delineamento de futuros ensaios clínicos na SCA10.

8. ANEXOS

8.1 Friedreich Ataxia Rating Scale - activities of daily living

II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (increments of 0.5 may be used if strongly felt that a task falls between 2 scores)

1. Speech

- 0 - Normal
- 1 - Mildly affected. No difficulty being understood.
- 2 - Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.
- 3 - Severely affected. Frequently asked to repeat statements.
- 4 - Unintelligible most of the time.

2. Swallowing

- 0 - Normal.
- 1 - Rare choking (< once a month).
- 2 - Frequent choking (< once a week, > once a month).
- 3 - Requires modified food or chokes multiple times a week. Or patient avoids certain foods.
- 4 - Requires NG tube or gastrostomy feedings.

3. Cutting Food and Handling Utensils

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 - Clumsy and slow, but can cut most foods with some help needed. Or needs assistance when in a hurry.
- 3 - Food must be cut by someone, but can still feed self slowly.
- 4 - Needs to be fed.

4. Dressing

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves, etc. or has to modify activity in some way (e.g. Having to sit to get dressed; use velcro for shoes, stop wearing ties, etc.).
- 3 - Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 - Helpless.

5. Personal Hygiene

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Very slow hygienic care or has need for devices such as special grab bars, tub bench, shower chair, etc.
- 3 - Requires personal help with washing, brushing teeth, combing hair or using toilet.
- 4 - Fully dependent

6. Falling (assistive device = score 3)

- 0 - Normal.
- 1 - Rare falling (< once a month).
- 2 - Occasional falls (once a week to once a month).
- 3 - Falls multiple times a week or requires device to prevent falls.
- 4 - Unable to stand or walk.

7. Walking (assistive device = score 3)

- 0 - Normal.
- 1 - Mild difficulty, perception of imbalance.
- 2 - Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 - Severe disturbance of walking, requires assistance or walking aids.
- 4 - Cannot walk at all even with assistance (wheelchair bound).

8. Quality of Sitting Position

- 0 - Normal.
- 1 - Slight imbalance of the trunk, but needs no back support.
- 2 - Unable to sit without back support.
- 3 - Can sit only with extensive support (Geriatric chair, posy, etc.).
- 4 - Unable to sit.

9. Bladder Function (if using drugs for bladder, automatic score of 3)

- 0 - Normal.
- 1 - Mild urinary hesitance, urgency or retention (< once a month).
- 2 - Moderate hesitance, urgency, rare retention/incontinence (> once a month, but < once a week).
- 3 - Frequent urinary incontinence (> once a week).
- 4 - Loss of bladder function requiring intermittent catheterization/indwelling catheter.

TOTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCORE:

8.2 Euro Quality of Life Instrument-5D

NOME: _____

DATA: ___/___/_____

Assinale com uma cruz (assim ☒), um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde **hoje**.

Mobilidade

- Não tenho problemas em andar
- Tenho alguns problemas em andar
- Estou limitado a ficar na cama

Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
- Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho (a)

Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

Dor/Mal-estar

- Não tenho dores ou mal-estar
- Tenho dores ou mal-estar moderados
- Tenho dores ou mal-estar extremos

Ansiedade/Depressão

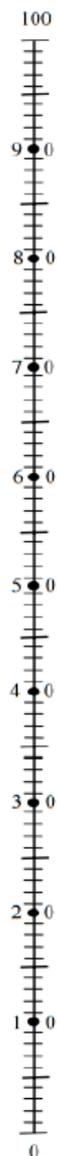
- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde **hoje**. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado
de saúde
hoje

O melhor estado de
saúde imaginável



O pior estado de saúde
imaginável

8.3 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</p> <p>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</p> <p>2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible</p> <p>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p> <p>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</p> <p>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</p> <p>6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p>2) Stance Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s</p> <p>2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>
<p>3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting >10 sec</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support</p> <p>3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for >10 s without continuous support</p>	<p>4) Speech disturbance Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Suggestion of speech disturbance</p> <p>2 Impaired speech, but easy to understand</p> <p>3 Occasional words difficult to understand</p> <p>4 Many words difficult to understand</p> <p>5 Only single words understandable</p> <p>6 Speech unintelligible / anarthria</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>

Rater: _____ date: _____ patient: _____

5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

8.4 Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia

Subject ID or Name:	
Date: / /	Rater:

NESSCA			
Item	Proofs	Severity	Score
1. Gait ataxia	<ul style="list-style-type: none"> - Walking spontaneously, ten steps, parallel to a wall, and including a half-turn - Walking on toes, on heels, and in tandem 	Absent	0
		Minimal: only while walking on toes, heels, or in tandem	1
		Moderate: gait autonomy preserved	2
		Inability to walk without help	3
		Wheelchair bound or bedridden	4
2. Limb ataxia (bilateral)	Three proofs: <ul style="list-style-type: none"> - Finger-to-nose test - Test for dysdiadochokinesia: fast alternating pronation and supination of hands, elbows fixed to his/her sides)  ← or <ul style="list-style-type: none"> - Rebound test of Gordon-Holmes 	Absent	0
		Minimal: one single altered proof	1
		Moderate: two altered proofs	2
		Important: three altered proofs	3
		Proofs: (a) dysmetria, (b) fast alternating hand movements, and (c) upper limb rebound. Positive findings can be uni or bilateral.	3
3. Nistagmus		Absent	0
		Gaze evoked; or after saccades (as square-wave jerks)	1
		Permanent	2
4. Progressive external ophthalmoplegia		Absent	0
		Supranuclear: any paresis (usually of abduction); or limitation in upward gaze or convergence	1
		Nuclear ophthalmoplegia, with strabismus	2
5. Pyramidal findings	Four proofs: <ul style="list-style-type: none"> - Limb reflexes, including patellar and ankle clonus test - Plantar reflex - Muscle tone examination - Motor strength proofs: extended arms and Mingazzini test, both for 60 seconds 	Absent	0
		Few brisk reflexes	1
		General hyperreflexia; or clonus; or Babinski sign; or two altered proofs	2
		Three findings: (a) general hyperreflexia, (b) spasticity, (c) clonus, (d) Babinski sign; (e) paresis	3
		Four or five of the above mentioned signs	4
6. Dysarthria		Absent	0
		Mild: Impaired speech, but easy to understand	1
		Moderate: speech understandable, but with difficulty	2
		Severe: speech hardly understandable	3
		Anarthria	4
7. Dysfagia		Absent	0
		Mild	1
		Important: occurring every day	2

8. Fasciculations		Absent	0
		Contraction fasciculation in the face	1
		Diffuse, or in other parts of the body	2
9. Sensory loss	(a) Vibratory sense in the first toes; normal: >11 sec. (b) Discrimination between tactile and algesic stimuli using a needle; 10 trials per foot. (c) Discrimination between cold (10°C) and warm (40-60°C) water; 10 trials per foot	Absent	0
		One altered proof: Reduction in (a) or (b) or (c): two to four mistakes, on average of both feet	1
		Two altered proofs	2
		Total loss of vibratory sense in toes; or 5 or more mistakes in one of discriminating proofs; or three altered proofs	3
10. Dystonia		Absent	0
		Mild, triggered by voluntary movements	1
		Moderate, impairing, in some degree, voluntary movements	2
		Almost constant, impairing severely voluntary movements	3
11. Rigidity		Absent	0
		Moderate: does not prevent total, passive mobilization	1
		Important: prevent total, passive mobilization	2
12. Bradykinesia	- Patient is asked to perform 10 cycles of repetitive opposition (extension and flexion) of the second finger against the thumb	Absent	0
		Slow movements, with reduction in amplitude	1
		Movements can hardly be done	2
13. Eyelid retraction		Absent	0
		Present	1
14. Blepharospasm		Absent	0
		Present	1
15. Distal amyotrophies		Absent	0
	- Inspection of the interossei, tenar and hypotenar muscles	Present	1
16. Sphincter function		Normal	0
		Urgency	1
		Incontinence	2
17. Cramps		Absent	0
		Present	1
18. Vertigo		Absent	0
		Present	1
Total score			<input type="text"/>

8.5 International Cooperative Ataxia Rating Scale

PATIENT: _____ GEB-DATUM: _____

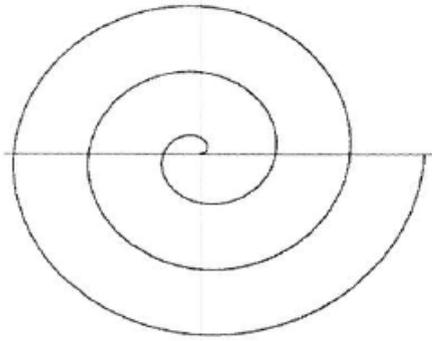
INTERNATIONAL CO-OPERATIVE ATAXIA RATING SCALE

I: POSTURE AND GAIT DISTURBANCE		SCORE:
<p>1. WALKING CAPACITIES</p> <p>observed during a 10 meter test including a half-turn, near a wall, at about 1,5meter.</p>	<p>0: normal</p> <p>1: almost normal naturally, but <u>unable</u> to walk with feet in <u>tandem position</u></p> <p>2: Walking <u>without support</u>, but clearly abnormal and irregular</p> <p>3: Walking <u>without support</u> but with considerable staggering, difficulties in half turn</p> <p>4: Walking with autonomous support no longer possible, the patient uses <u>episodic support of the wall</u> for a 10 meter test</p> <p>5: Walking only possible <u>with one stick</u></p> <p>6: Walking only possible <u>with two special sticks or with a stroller</u></p> <p>7: Walking only <u>with accompanying person</u></p> <p>8: walking <u>impossible</u> even with accompanying person (wheelchair)</p>	
<p>2: GAIT SPEED</p> <p>observed in patients with preceding scores 1-3, preceding score 4 and up gives automatically score 4 in this test.</p>	<p>0: normal</p> <p>1: <u>slightly</u> reduced</p> <p>2: <u>markedly</u> reduced</p> <p>3: <u>extremely</u> slow</p> <p>4: walking with autonomous support no longer possible</p>	
<p>3: STANDING CAPACITIES, EYES OPEN</p> <p>the patient is asked first to stand on one foot <u>if impossible</u>, to stand with feet in tandem position <u>if impossible</u> to stand with feet together for the natural position the patient is asked to find a comfortable standing position</p>	<p>0: normal, able to stand <u>on one foot</u> more than 10 sec</p> <p>1: <u>able</u> to stand <u>with feet together</u>, but <u>no</u> longer able to stand on <u>one foot more than 10 sec.</u></p> <p>2: <u>able</u> to stand <u>with feet together</u>, but <u>no</u> longer able to stand in <u>tandem position</u></p> <p>3: <u>no longer</u> able to stand <u>with feet together</u>, but able to stand in <u>natural position without support</u>, with no or moderate sway</p> <p>4: standing in <u>natural position without support</u>, with considerable sway and considerable corrections</p>	

	<p>5: <u>unable</u> to stand in natural position without strong support of the arms</p> <p>6: <u>unable to stand at all</u>, even with string support of the arms</p>	
<p>4: SPREAD OF FEET IN NATURAL POSITION WITHOUT SUPPORT</p> <p>EYES OPEN the patient is asked to find a comfortable position, then the distance between medial malleoli is measured.</p>	<p>0: normal <10cm</p> <p>1: slightly enlarged >10cm</p> <p>2: clearly enlarged 25cm < spread <35cm</p> <p>3: severely enlarged >35cm</p> <p>4: standing in natural position impossible</p>	
<p>5: BODY SWAY WITH FEET TOGETHER</p> <p>EYES OPEN</p>	<p>0: normal</p> <p>1: <u>slightly oscillations</u></p> <p>2: <u>moderate oscillations</u> (<10cm at the level of head)</p> <p>3: <u>severe oscillations</u> (>10cm at the level of head), threatening the upright position</p> <p>4: immediate <u>falling</u></p>	
<p>6: BODY SWAY WITH FEET TOGETHER</p> <p>EYES CLOSED</p>	<p>0: normal</p> <p>1: <u>slight oscillations</u></p> <p>2: <u>moderate oscillations</u> (<10cm at the level of head)</p> <p>3: <u>severe oscillations</u> (>10cm at the level of head), threatening the upright position</p> <p>4: immediate <u>falling</u></p>	
<p>7: QUALITY OF SITTING POSITION</p> <p>thighs together, on a hard surface, arms folded</p>	<p>0: normal</p> <p>1: with <u>slight oscillations</u> of the trunk</p> <p>2: with <u>moderate oscillations</u> of the trunk and legs</p> <p>3: with <u>severe dysequilibrium</u></p> <p>4: impossible</p>	
POSTURE AND GAIT SCORE (STATIC SCORE)		34

II: KINETIC FUNCTIONS		SCORE:
<p>8: KNEE-TIBIA TEST decomposition of movement and intention tremor.</p> <p>The test is performed in the supine position, but the head is tilted, so that visual control is possible. The patient is requested to raise one leg and place the heel on the knee, and then slide the heel down the anterior tibial surface of the resting leg towards the ankle. On reaching the ankle joint, the leg is again raised in the air to a height of approximately 40 cms and the action is repeated. At least 3 movements of each limb must be performed for proper assessment.</p>	<p>0: normal</p> <p>1: lowering of <u>heel in continuous axis</u>, but the movement is decomposed in several phases, without real jerks, or abnormally slow</p> <p>2: lowering jerkily <u>in the axis</u></p> <p>3: lowering jerkily with <u>lateral movements</u></p> <p>4: lowering jerkily <u>with extremely strong lateral movements or test impossible</u></p>	<p>R:</p> <p>L:</p>
<p>9: ACTION TREMOR in the HEEL-TO-KNEE Test</p> <p>Same test as preceding one: the action tremor of the heel on the knee is specifically observed when the patient holds the heel on the knee for a few seconds before sliding down the anterior tibial surface; visual control is required</p>	<p>0: No trouble</p> <p>1: Tremor stopping immediately when the heel reaches the knee</p> <p>2: Tremor stopping in less than 10 seconds after reaching the knee</p> <p>3: Tremor continuing for more than 10 seconds after reaching the knee</p> <p>4: uninterrupted tremor or test impossible</p>	<p>R:</p> <p>L:</p>
<p>10: FINGER-TO-NOSE TEST decomposition and dysmetria</p> <p>the subject sits on a chair, the hand is resting on the knee before the beginning of the movement, visual control is required. Three movements of each limb must be performed for proper assessment.</p>	<p>0: no trouble</p> <p>1: Oscillating movement without decomposition of the movement</p> <p>2: Segmented movement in more than 2 phases and/or moderate dysmetria in reaching nose</p> <p>3: segmented movement in more than 2 phases and /or considerable dysmetria in reaching nose</p> <p>4: Dysmetria preventing the patient from reaching the nose</p>	<p>R:</p> <p>L:</p>

<p>11: FINGER-TO-NOSE TEST intention tremor of the finger the studied tremor is that appeared during the ballistic phase of the movement; the patient is sitting comfortably, with his hands resting on his/her thigh; visual control is required; three movements of each limb must be performed as proper assessment</p>	<p>0: No trouble</p> <p>1: simple swerve of the movement</p> <p>2: moderate tremor with estimated amplitude <10cm</p> <p>3: Tremor with estimated amplitude between 10cm und 40cm</p> <p>4: severe tremor with estimated amplitude >40cm</p>	<p>R:</p> <p>L:</p>
<p>12: FINGER-FINGER-TEST action tremor and/or instability the sitting patient is asked to maintain medially his/her index fingers pointing at each other for about 10 sec, at a distance of about 1cm, at the level of the thorax, under visual control.</p>	<p>0: normal</p> <p>1: mild instability</p> <p>2: moderate oscillations of finger with estimated amplitude <10cm</p> <p>3: considerable oscillations of finger with estimated amplitude between 10 and 40cm</p> <p>4: Jerky movement >40cm of amplitude</p>	<p>R:</p> <p>L:</p>
<p>13: PRONATION-SUPINATION altering movements the subject, comfortably sitting on a chair, is asked to raise his/her forearm vertically and to make alternative movements of the hand. Each hand is moved and assessed separately.</p>	<p>0: normal</p> <p>1: slightly irregular and slowed</p> <p>2: clearly irregular and slowed, but without sway of the elbow</p> <p>3: extremely irregular and slowed movement, with sway of the elbow</p> <p>4: movement completely disorganized or impossible</p>	<p>R:</p> <p>L:</p>
<p>14: DRAWING the Archimedes spiral on a predrawn pattern the subject is comfortably settled in front of the table, the sheet of paper is being fixed to avoid artefacts. The subject is asked to perform the task without timing requirements. The same condition of examination must be used at each examination.</p>	<p>0: normal</p> <p>1: impairment and decomposition, the line quitting the pattern slightly, but without hypermetric swerve</p> <p>2: line completely out of the pattern without recrossing and/or hypermetric swerves</p> <p>3: major disturbance due to hypermetria and decomposition</p> <p>4: drawing completely disorganised or impossible</p>	
<p><u>KINETIC SCORE (limb coordination):</u></p>		<p>___/52</p>



III: SPEECH DISORDERS		SCORE:
15: DYSARTHRIA: fluency of speech The patient is asked to repeat several times a standard sentence, always the same.	0: normal 1: mild modification of fluency 2: moderate modification of fluency 3: considerably slow and dysarthric speech 4: no speech	
16: DYSARTHRIA: clarity of speech	0: normal 1: suggestion of slurring 2: definite slurring, most words understandable 3: severe slurring, speech not understandable 4: no speech	
DYSARTHRIA SCORE:		<u> </u> / 8
IV: OCULOMOTOR DISORDERS		SCORE:
17: GAZE EVOKED NYSTAGMUS the subject is asked to look laterally at the finger of the examiner: the movement assessed are mainly horizontal, but they may be oblique, rotatory, or vertical.	0: normal 1: transient 2: persistent but moderate 3: persistent as severe	
18: ABNORMALITIES OF THE OCULAR PURSUIT the subject is asked to follow the slow lateral movement, performed by the finger of the examiner	0: normal 1: slightly saccadic 2: clearly saccadic	
19: DYSMETRIA OF THE SACCADE the two index fingers of the examiner in each visual field, average overshoot/undershoot is estimated	0: absent 1: bilateral clear overshoot or undershoot of the saccade	
OCULOMOTOR MOVEMENT SCORE:		<u> </u> / 6
TOTAL ATAXIA SCORE:		<u> </u> / 100

8.6 Inventory of Non-Ataxia Signs

Rater: _____ date: _____ Patient code: _____

Inventory of Non-Ataxia Symptoms (INAS)

NA: not assessed / no information available **Mod:** moderate

Part one: clinical findings

Please report the (undoubtedly) occurrence of signs also if abnormal findings occur only on one side

Reflexes

- | | | | | |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 1. Biceps (BTR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 2. Patellar (PTR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 3. Achilles (ATR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 4. Extensor plantar reflex | <input type="radio"/> none | <input type="radio"/> unilateral | <input type="radio"/> bilateral | <input type="radio"/> NA |

Motor symptoms

- | | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5. Spasticity | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Gait | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |
| 6. Paresis | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| UL proximal | <input type="radio"/> |
| UL distal | <input type="radio"/> |
| LL proximal | <input type="radio"/> |
| LL distal | <input type="radio"/> |
| 7. Muscle atrophy | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| UL proximal | <input type="radio"/> |
| UL distal | <input type="radio"/> |
| LL proximal | <input type="radio"/> |
| LL distal | <input type="radio"/> |
| 8. Fasciculations | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |
| 9. Myoclonus | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |
| 10. Rigidity (should be obvious without movement of opposite limb) | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Axial | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |
| 11. Chorea/Dyskinesia | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Neck | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |
| 12. Dystonia | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Neck | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |
| 13. Resting tremor | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| | <input type="radio"/> |

Rater: _____ date: _____ Patient code: _____

Sensory symptoms

14. Impaired vibration sense (tested at malleolus ext)	None (8/8)	Mild (>5/8)	Mod (2-5/8)	Severe (<2/8)	NA
Right foot	<input type="radio"/>				
Left foot	<input type="radio"/>				

Ophthalmological findings

Testing of fixation and smooth pursuit	No	Yes	NA
15. Broken up smooth pursuit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Square wave jerks on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Downbeat-nystagmus on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Gaze evoked-nystagmus on horizontal testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Gaze evoked-nystagmus on vertical testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Ophthalmoparesis on horizontal gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Ophthalmoparesis on vertical gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Testing of fast saccades	No	Yes	NA
22. Slowing of saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Hypometric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Hypermetric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Testing of visual function	No	Yes	NA
25. Impaired visual acuity (loss of visual acuity <0.6 for binocular sight in distance testing)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Part Two: reported abnormalities

26. Double vision	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/constant <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
27. Dysphagia	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/ tube feeding <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
28. Urinary dysfunction	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/ catheter <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
29. Cognitive impairment (according to examiner)	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>

30. Other clinical findings or reported abnormalities

(free text) _____

Rater: _____ date: _____ Patient code: _____

INAS count

The INAS can be used for clinical description, but is not used as a scale and it is not appropriate to use sum scores.

However, the INAS can be transformed in a set of 16 binary variables

- rated as "present", if at least one corresponding item or location is rated as mild OR moderate OR severe.
- rated as "absent" if ALL corresponding items or locations are rated as normal
- rated as missing if at least one corresponding item or location is missing AND other corresponding items or locations rated as normal.

The 16 variables are grouped from the INAS form as follows:

1 Hyperreflexia	items 1, 2, 3
2 Areflexia	items 1, 2, 3
3 Extensor plantar	item 4
4 Spasticity	item 5
5 Paresis	item 6
6 Muscle atrophy	item 7
7 Fasciculations	item 8
8 Myoclonus	item 9
9 Rigidity	item 10
10 Chorea/dyskinesia	item 11
11 Dystonia	item 12
12 Resting tremor	item 13
13 Sensory symptoms	item 14
14 Urinary dysfunction	item 28
15 Cognitive dysfunction	item 29
16 Brainstem oculomotor signs	items 20, 21, 22

These 16 binary variables can be summed up to a simple sum score, the INAS count, that can be used as a semiquantitative variable of extracerebellar involvement in SCA.

8.7 Roteiro telefônico para convite a participar da pesquisa por meio telefônico ou de videoconferência, para pessoas sintomáticas

Projeto: Mecanismos genéticos subjacentes ao haplótipo ancestral conservado associado à SCA10

Nº CAAE 27946619.9.1001.5327; Nº GPPG 2020-0025

Roteiro telefônico para convite a participar da pesquisa por meio telefônico ou de videoconferência, para pessoas sintomáticas

Olá (bom dia, boa tarde), é a sra.(sr.)(Fulana de Tal)?

Meu nome é, sou (médica/o?) do (Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou de Curitiba). Faço essa ligação para convidá-la (lo) a participar de um projeto de pesquisa do qual eu sou um dos executores e que se chama **Mecanismos genéticos subjacentes ao haplótipo ancestral conservado associado à ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA10)**.

Os objetivos deste estudo são determinar qual é a relação entre a SCA10 e um marcador recentemente descoberto no gene dessa doença e esclarecer se há mutações mais ou menos graves e se elas causam mais ou menos sintomas. Para entender os sintomas, precisamos conversar com as pessoas sobre seus sintomas e calcular o número de pessoas afetadas e não afetadas pela SCA10 dentro das famílias.

Estou ligando para convidar o(a) senhor(a) a participar desta pesquisa, pois verificamos que você [realizou (acompanhamento clínico) OU (diagnóstico) no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre] ou [realizou acompanhamento clínico no Hospital de Clínicas de Curitiba] e porque você é portador da SCA10.

Se tiver interesse em participar, você terá que responder a perguntas sobre seus sintomas físicos, seus exames complementares e também sobre seus familiares. Se você participar, essa entrevista deve tomar de 30 a 45 minutos de conversa ao telefone ou pela internet. As ligações poderão ficar gravadas.

Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se estiver de acordo, perguntar em qual contato de preferência gostaria de receber o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas.

Contato para envio do TCLE (email/Whatsapp/mensagem):

Você gostaria de ouvir? () Sim
 () Não

(A) Explicações no contexto COVID-19

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Nesse momento, o isolamento social – ficar em casa e só sair em extrema necessidade – é a prioridade principal da nossa sociedade para combater a pandemia Covid-19 e defender a vida das pessoas. O isolamento social interrompeu várias atividades de pesquisa desde março de 2020 (e hoje é .../.../...), porque o risco da contaminação por Covid-19 era e continua sendo maior do que o benefício da realização das consultas de pesquisa.

Por causa disso, nós decidimos começar a convidar pessoas a participarem dessa pesquisa por telefone ou por internet, enquanto as consultas presenciais não forem possíveis ou trouxerem risco aos envolvidos. Além disso, nós decidimos começar a fazer as entrevistas de pesquisa também por telefone ou por internet. Assim, a pesquisa pode voltar à alguma atividade, mas as pessoas continuam protegidas, em casa. Se você participar, vai:

1. Concordar em responder a um questionário feito por telefone
2. Ficar avisada(o) que, assim que a pandemia Covid-19 for debelada e o isolamento social for relaxado, você será convidada(o) a completar a pesquisa em consultas no Hospital, para: um exame físico neurológico detalhado, uma coleta de sangue, um eletroencefalograma e uma ressonância nuclear magnética craniana.

(B) O que você decide?

- quer ouvir o TCLE agora (); ou
 - Se aceitar ouvir o TCLE, mas preferir responder por telefone em outro momento (); pedir que informe qual o melhor momento para realizar a entrevista por telefone. Retorno em.....
 - Se aceitou ouvir, vamos gravar nossa conversa. Ao final de ouvir e entender o TCLE você decidirá se está de acordo com ele. Se estiver de acordo, você vai afirmar isso; sua concordância ficará registrada na gravação. Por qual contato de preferência você gostaria de receber sua cópia do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas? (email/Whatsapp):.....
 - Assim que possível, colheremos suas assinaturas na versão em papel, quando você terá oportunidade de reconsentir.

- não aceitar ouvir o TCLE ().

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntar se a pessoa tem mais alguma dúvida e ressaltar que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo que será enviado.

Pesquisador responsável que aplicou este contato:.....

Contato telefônico disponibilizado:.....

Observação: Este roteiro é apenas um guia para o diálogo, sendo que os pesquisadores tomarão todo o cuidado para evitar qualquer constrangimento, bem como responderão perguntas ou dúvidas adicionais que se apresentem durante a ligação.

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

Participante:

Dia da ligação:

Hora da ligação:

Gravação da ligação () Sim () Não

Pesquisador que realizou a ligação:

Assinatura do Pesquisador:

8.8 Roteiro telefônico para convite a participar da pesquisa por meio telefônico ou de videoconferência, para familiares

Projeto: Mecanismos genéticos subjacentes ao haplótipo ancestral conservado associado à SCA10

Nº CAAE 27946619.9.1001.5327; Nº GPPG 2020-0025

Roteiro telefônico para convite a participar da pesquisa por meio telefônico ou de videoconferência,
para familiares

Olá (bom dia, boa tarde), é a sra.(sr.)(Fulana de Tal)?

Meu nome é, sou (médica/o?) do (Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou de Curitiba). Faço essa ligação para convidá-la (lo) a participar de um projeto de pesquisa do qual eu sou um dos executores e que se chama Mecanismos genéticos subjacentes ao haplótipo ancestral conservado associado à ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA10).

Os objetivos deste estudo são determinar qual é a relação entre a SCA10 e um marcador recentemente descoberto no gene dessa doença e esclarecer se há mutações mais ou menos graves e se elas causam mais ou menos sintomas. Para entender os sintomas, precisamos conversar com as pessoas sobre seus sintomas e calcular o número de pessoas afetadas e não afetadas pela SCA10 dentro das famílias.

Estou ligando para convidar o(a) senhor(a) a participar desta pesquisa, pois verificamos que você é familiar de uma pessoa que [realizou (acompanhamento clínico) OU (diagnóstico) no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre] ou que [realizou acompanhamento clínico no Hospital de Clínicas de Curitiba]. Um(a) parente seu é portador da SCA10.

Se tiver interesse em participar, você terá que responder a perguntas sobre se você tem sintomas físicos e também sobre seus familiares. Se você participar, essa entrevista deve tomar de 30 a 45 minutos de conversa ao telefone ou pela internet. As ligações poderão ficar gravadas.

Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Você gostaria de ouvir? Sim
 Não

Em caso de concordância, explicar (A) e decidir (B)

(A) Explicações no contexto COVID-19

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Nesse momento, o isolamento social – ficar em casa e só sair em extrema necessidade – é a prioridade principal da nossa sociedade para combater a pandemia Covid-19 e defender a vida das pessoas. O isolamento social interrompeu várias atividades de pesquisa desde março de 2020 (e hoje é .../.../...), porque o risco da contaminação por Covid-19 era e continua sendo maior do que o benefício da realização das consultas de pesquisa.

Por causa disso, nós decidimos começar a convidar pessoas a participarem dessa pesquisa por telefone ou por internet, enquanto as consultas presenciais não forem possíveis ou trouxerem risco aos envolvidos. Além disso, nós decidimos começar a fazer as entrevistas de pesquisa também por telefone ou por internet. Assim, a pesquisa pode voltar à alguma atividade, mas as pessoas continuam protegidas, em casa. Se você participar, vai

1. Concordar em responder a um questionário feito por telefone
2. Ficar avisada(o) que, assim que a pandemia Covid-19 for debelada e o isolamento social for relaxado, você será convidada(o) a completar a pesquisa, com quatro avaliações presenciais: um exame físico neurológico detalhado, uma coleta de sangue, um eletroencefalograma e uma ressonância nuclear magnética craniana.

(B) O que você decide?

- quer ouvir o TCLE agora (); ou
 - Se aceitar ouvir o TCLE, mas preferir responder por telefone em outro momento (); pedir que informe qual o melhor momento para realizar a entrevista por telefone. Retorno em.....
 - Se aceitou ouvir, vamos gravar nossa conversa. Ao final de ouvir e entender o TCLE você decidirá se está de acordo com ele. Se estiver de acordo, você vai afirmar isso; sua concordância ficará registrada na gravação. Por qual contato de preferência você gostaria de receber sua cópia do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas?
(email/Whatsapp):.....
 - Assim que possível, colheremos suas assinaturas na versão em papel, quando você terá oportunidade de reconseguir.

- não aceitar ouvir o TCLE ().

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntar se a pessoa tem mais alguma dúvida e ressaltar que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo que será enviado.

Pesquisador responsável que aplicou este contato:.....

Contato telefônico disponibilizado:.....

Observação: Este roteiro é apenas um guia para o diálogo, sendo que os pesquisadores tomarão todo o cuidado para evitar qualquer constrangimento, bem como responderão perguntas ou dúvidas adicionais que se apresentem durante a ligação.

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

Participante:

Dia da ligação:

Hora da ligação:

Gravação da ligação () Sim () Não

Pesquisador que realizou a ligação:

Assinatura do Pesquisador:

8.9 Termo de consentimento livre e esclarecido para sintomáticos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº CAAE 27946619.9.1001.5327

Título do Projeto: Mecanismos genéticos subjacentes ao haplótipo ancestral conservado associado à SCA10

Indivíduos sintomáticos

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujos objetivos são determinar qual é a relação entre a ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA10) e um marcador genético recentemente descoberto no gene dessa doença (chamado de alelo G no “rs41524547” do gene *ATXN10*); e esclarecer se há mutações mais ou menos graves e se elas causam mais ou menos sintomas. Você está sendo convidado por ser um portador sintomático de SCA10.

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em colaboração com o Houston Methodist Weill Cornell Medical College de Houston, Estados Unidos da América.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- uma entrevista sobre suas informações de saúde, um exame físico neurológico detalhado (no qual solicitaremos alguns testes de equilíbrio, caminhada, movimentos de braços, pernas e olhos), e uma coleta de sangue (4mL, equivalente a uma colher de chá). Nesta amostra de sangue será avaliado o seu material genético (DNA) no gene responsável pela SCA10 (*ATXN10*). Esses procedimentos deverão durar entre 60 e 90 minutos.
- um eletroencefalograma, exame no qual serão colocados eletrodos sobre seu couro cabeludo para registrar a atividade elétrica cerebral. Esse procedimento deverá durar entre 60 e 120 minutos.
- uma ressonância nuclear magnética craniana, exame que permite visualizar as estruturas internas da cabeça. Neste exame, é necessário que você permaneça

Rubrica do participante _____ Rubrica do pesquisador _____ Página 1 de 6
CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

deitado por aproximadamente 30 minutos dentro de um tubo que emite ruídos e que produz um campo magnético. Ao atravessarem o corpo de uma pessoa, as ondas magnéticas são registradas e transformadas em imagens das estruturas internas do corpo através de um computador.

É possível realizar os procedimentos em uma visita única ou em dias separados, conforme sua disponibilidade.

Caso você tenha interesse em receber as informações genéticas, nós iremos oferecer aconselhamento genético para melhor esclarecimento das repercussões das alterações no DNA para você e seus familiares nos serviços assistenciais associados a esse projeto.

Alguns meses depois, é possível que convidemos você a retornar para uma visita adicional, na qual o convidaremos a coletar uma biópsia de pele. A biópsia de pele consiste na retirada de um fragmento de pele. Para isso, nós faremos uma anestesia local e depois será retirado um fragmento de 5 milímetros (tamanho semelhante a cabeça de um fósforo) de pele do braço ou das costas. A partir desta amostra, nós realizaremos uma cultura de células, ou seja, suas células serão cultivadas em laboratório para posterior análise de proteínas relacionadas à variante genética em estudo que já mencionamos acima (“rs41524547” no gene *ATXN10*).

Uma parte das análises será realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Outra parte será enviada ao Houston Methodist Weill Cornell Medical College de Houston, Estados Unidos da América, onde análises complementares serão realizadas para medir precisamente as alterações mutacionais no gene *ATXN10* e para avaliar as proteínas relacionadas a essas alterações. Para tanto, você precisa estar de acordo em realizar as coletas de sangue e de biópsia de pele, bem como em consentir que nós armazenemos esses materiais até seu processamento ou envio ao exterior, bem como que o seu material biológico humano seja utilizado para esta pesquisa no exterior.

Poderá haver desconforto associado ao tempo de resposta às questões da entrevista e à realização das avaliações neurológicas. Além disso, os riscos associados às coletas de sangue e pele incluem dor no local da coleta, ocorrência de hematoma (mancha roxa na pele) e marca de cicatriz no local da biópsia.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O risco associado à realização do eletroencefalograma é este poder induzir uma crise epiléptica, pois você passará por privação de sono, receberá luzes em frente aos seus olhos) e será orientado a respirar profunda e repetidamente. Caso ocorra tal situação, você será atendido pela equipe de pesquisadores do HCPA, conforme estabelecido no protocolo de suas rotinas e, se necessário, serão administrados 25mg de um medicamento utilizado para estabilizar o quadro clínico, chamado de levomepromazina. No caso de uso desta medicação, podem ocorrer temporariamente redução da pressão arterial ao se levantar, secura da boca, prisão de ventre, visão borrada, dificuldade para urinar, sedação, sonolência, reação de ansiedade, variação do estado de humor e, mais raramente, reações de pele alérgicas ou por irritação com a luz e alterações nas células sanguíneas.

A realização da ressonância nuclear magnética sem contraste pode induzir a pessoa a sofrer sensação de claustrofobia, ansiedade e pânico. Nesses casos, o exame é imediatamente suspenso. Além disso, o campo magnético produzido para se obter a imagem de Ressonância Magnética traz riscos para quem carregar consigo objetos ou próteses metálicas, pois os metais podem se deslocar quando expostos a ímãs. Para evitar lesões, objetos metálicos (chaves, moedas, correntes, grampos de cabelo, brincos, anéis, piercings, botões metálicos nas roupas, muletas, etc) devem ser previamente retirados, pois podem ser atraídos pelo equipamento. Além disso, se você tiver implantes de marca-passo cardíaco ou equivalentes, clips colocados em aneurisma intracraniano, corpo estranho metálico intra-ocular, e alguns outros tipos de implantes ou próteses metálicas, não poderá realizar esse exame. Mesmo que nada disso seja detectado agora, no momento da concordância em participar do estudo, um novo questionário será apresentado para você momentos antes da realização do estudo, para garantir a sua segurança. Se nada for detectado, você praticamente não correrá risco algum relacionado a este exame. Cabe ressaltar que você não receberá contraste endovenoso durante o exame de Ressonância Magnética.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 3 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

recebe ou possa vir a receber em qualquer instituição vinculada ao estudo. Além disso, caso você deseje retirar a autorização sobre a nossa guarda dos dados genéticos, os quais serão armazenados em bancos de dados, você deverá solicitar tal retirada por escrito e assinar. Essa solicitação pode ser feita a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data de comunicação da decisão. Neste caso, todas as amostras biológicas (exemplo: sangue do paciente) serão devolvidas a você ou destruídas, caso prefira.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Todas as eventuais despesas tidas com a participação na pesquisa tanto do participante como de seu acompanhante (se necessário) serão de responsabilidade do pesquisador responsável ou patrocinador, como por exemplo procedimentos e/ou exames do estudo. Todos os gastos relativos aos cuidados - exames e procedimentos - necessários após assinatura deste termo de consentimento livre e esclarecido - serão da responsabilidade do pesquisador responsável e dos patrocinadores - portanto, planos de saúde, SUS e o próprio participante da pesquisa não serão onerados.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. A assistência será integral, gratuita e pelo tempo necessário, sem qualquer restrição adicional, mesmo que não tenha sido estabelecido, efetivamente, onexo causal entre dano e pesquisa. Está garantido o direito do participante à indenização em caso de dano decorrente da participação na pesquisa.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Após a realização das análises previstas neste projeto, as informações genéticas do participante ficarão armazenadas de forma codificada e somente os pesquisadores terão acesso a essas informações. Estas informações, além de serem utilizadas neste estudo, poderão ser utilizadas em outros estudos futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo

Rubrica do participante _____ Rubrica do pesquisador _____ Página 4 de 6
CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e você poderá ser chamado para reconsentir com o uso das informações.

Com relação às amostras biológicas armazenadas

- () Autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.
- () Não autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

Caso tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Laura Bannach Jardim, pelo telefone (51) 3359-8011. Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O CEP é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pode ser contatado pelo telefone (51) 33597640 de segunda à sexta, das 8h às 17h; ou pelo e-mail cep@hcpa.edu.br; ou no 2º andar do HCPA, Rua Ramiro Barcelos 2.350, sala 2229, Bairro Santa Cecília - CEP: 90035-903, Porto Alegre - RS. Você também poderá entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde/MS. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa pode ser contatado pelo telefone (61) 3315-5877, ou no endereço: CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte - CEP: 70719-000, Brasília-DF.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 5 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 6 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

8.10 Termo de consentimento livre e esclarecido para familiares

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº CAAE 27946619.9.1001.5327

Título do Projeto: **Mecanismos genéticos subjacentes ao haplótipo ancestral conservado associado à SCA10**

Familiares

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujos objetivos são determinar qual é a relação entre a ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA10) e um marcador genético recentemente descoberto no gene dessa doença (chamado de alelo G no “rs41524547” do gene *ATXN10*); e esclarecer se há mutações mais ou menos graves e se elas ~~que~~ causam mais ou menos sintomas. Você está sendo convidado por ser um familiar de um portador sintomático de SCA10.

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em colaboração com o Houston Methodist Weill Cornell Medical College de Houston, Estados Unidos da América.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- uma entrevista sobre suas informações de saúde, um exame físico neurológico detalhado (no qual solicitaremos alguns testes de equilíbrio, caminhada, movimentos de braços, pernas e olhos), e uma coleta de sangue (4mL, equivalente a uma colher de chá). Nesta amostra de sangue será avaliado o seu material genético (DNA) no gene responsável pela SCA10 (*ATXN10*). Esses procedimentos deverão durar entre 60 e 90 minutos.
- um eletroencefalograma, exame no qual serão colocados eletrodos sobre seu couro cabeludo para registrar a atividade elétrica cerebral. Esse procedimento deverá durar entre 60 e 120 minutos.
- Uma visita para realizarmos uma ressonância nuclear magnética craniana, exame que permite visualizar as estruturas internas da cabeça. Neste exame, é

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

necessário que você permaneça deitado por aproximadamente 30 minutos dentro de um tubo que emite ruídos e que produz um campo magnético. Ao atravessarem o corpo de uma pessoa, as ondas magnéticas são registradas e transformadas em imagens das estruturas internas do corpo através de um computador.

É possível realizar os procedimentos em uma visita única ou em dias separados, conforme sua disponibilidade.

Se você ainda não tiver realizado a análise do seu gene associado à SCA10, ela será feita na ocasião da primeira coleta de sangue pelo laboratório do Serviço de Genética Médica do HCPA. Essa amostra será identificada com um código apenas e não ficará associada ao seu nome nos nossos laboratórios e em qualquer registro do hospital. Como a análise não estará associada ao seu nome, o resultado dela não estará imediatamente disponível para você, para seus familiares ou para qualquer médico do hospital – incluindo a equipe desta pesquisa. Se você desejar saber seu resultado genético (ou seja, se é ou não portador da mutação que causa a SCA10), garantimos esse direito. Nesse caso, você será encaminhado ao ambulatório assistencial de diagnóstico preditivo do HCPA, onde receberá aconselhamento genético, além de apoio psicológico, em consultas específicas, e receberá seu resultado de acordo com a sua vontade.

Alguns meses depois, é possível que convidemos você a retornar para uma visita adicional, na qual o convidaremos a coletar uma biópsia de pele. A biópsia de pele consiste na retirada de um fragmento de pele. Para isso, nós faremos uma anestesia local e depois será retirado um fragmento de 5 milímetros (tamanho semelhante a cabeça de um fósforo) de pele do braço ou das costas. A partir desta amostra, nós realizaremos uma cultura de células, ou seja, suas células serão cultivadas em laboratório para posterior análise de proteínas relacionadas à variante genética em estudo que já mencionamos acima (“rs41524547” no gene *ATXN10*).

Uma parte das análises será realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Outra parte será enviada ao Houston Methodist Weill Cornell Medical College de Houston,

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estados Unidos da América, onde análises complementares serão realizadas para medir precisamente as alterações mutacionais no gene *ATXN10* e para avaliar as proteínas relacionadas a essas alterações. Para tanto, você precisa estar de acordo em realizar as coletas de sangue e de biópsia de pele, bem como em consentir que nós armazenemos esses materiais até seu processamento ou envio ao exterior, bem como que o seu material biológico humano seja utilizado para esta pesquisa no exterior.

Poderá haver desconforto associado ao tempo de resposta às questões da entrevista e à realização das avaliações neurológicas. Além disso, os riscos associados às coletas de sangue e pele incluem dor no local da coleta, ocorrência de hematoma (mancha roxa na pele) e marca de cicatriz no local da biópsia.

O risco associado à realização do eletroencefalograma é este poder induzir uma crise epiléptica, pois você passará por privação de sono, receberá luzes em frente aos seus olhos e será orientado a respirar profunda e repetidamente. Caso ocorra tal situação, você será atendido pela equipe de pesquisadores do HCPA, conforme estabelecido no protocolo de suas rotinas e, se necessário, serão administrados 25mg de um medicamento utilizado para estabilizar o quadro clínico, chamado de levomepromazina. No caso de uso desta medicação, podem ocorrer temporariamente redução da pressão arterial ao se levantar, secura da boca, prisão de ventre, visão borrada, dificuldade para urinar, sedação, sonolência, reação de ansiedade, variação do estado de humor e, mais raramente, reações de pele alérgicas ou por irritação com a luz e alterações nas células sanguíneas.

A realização da ressonância nuclear magnética sem contraste pode induzir a pessoa a sofrer sensação de claustrofobia, ansiedade e pânico. Nesses casos, o exame é imediatamente suspenso. Além disso, o campo magnético produzido para se obter a imagem de Ressonância Magnética traz riscos para quem carregar consigo objetos ou próteses metálicas, pois os metais podem se deslocar quando expostos a ímãs. Para evitar lesões, objetos metálicos (chaves, moedas, correntes, grampos de cabelo, brincos, anéis, piercings, botões metálicos nas roupas, muletas, etc) devem ser previamente retirados, pois podem ser atraídos pelo equipamento. Além disso, se você tiver implantes de marca-passo cardíaco ou equivalentes, clips colocados em aneurisma

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 3 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

intracraniano, corpo estranho metálico intra-ocular, e alguns outros tipos de implantes ou próteses metálicas, não poderá realizar esse exame. Mesmo que nada disso seja detectado agora, no momento da concordância em participar do estudo, um novo questionário será apresentado para você momentos antes da realização do estudo, para garantir a sua segurança. Se nada for detectado, você praticamente não correrá risco algum relacionado a este exame. Cabe ressaltar que você não receberá contraste endovenoso durante o exame de Ressonância Magnética.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber em qualquer instituição vinculada ao estudo. Além disso, caso você deseje retirar a autorização sobre a nossa guarda dos dados genéticos, os quais serão armazenados em bancos de dados, você deverá solicitar tal retirada por escrito e assinar. Essa solicitação pode ser feita a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data de comunicação da decisão. Neste caso, todas as amostras biológicas (exemplo: sangue do paciente) serão devolvidas a você ou destruídas, caso prefira.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Todas as eventuais despesas tidas com a participação na pesquisa tanto do participante como de seu acompanhante (se necessário) serão de responsabilidade do pesquisador responsável ou patrocinador, como por exemplo procedimentos e/ou exames do estudo. Todos os gastos relativos aos cuidados - exames e procedimentos - necessários após assinatura deste termo de consentimento livre e esclarecido - serão da responsabilidade do pesquisador responsável e dos patrocinadores - portanto, planos de saúde, SUS e o próprio participante da pesquisa não serão onerados.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. A assistência será integral, gratuita e pelo tempo necessário, sem qualquer restrição adicional, mesmo que não tenha sido estabelecido, efetivamente, o nexo causal entre

Rubrica do participante _____ Rubrica do pesquisador _____ Página 4 de 6
CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

dano e pesquisa. Está garantido o direito do participante à indenização em caso de dano decorrente da participação na pesquisa.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Após a realização das análises previstas neste projeto, as informações genéticas do participante ficarão armazenadas de forma codificada e somente os pesquisadores terão acesso a essas informações. Estas informações, além de serem utilizadas neste estudo, poderão ser utilizadas em outros estudos futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e você poderá ser chamado para reconsentir com o uso das informações.

Com relação às amostras biológicas armazenadas

- Autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.
 Não autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

Caso tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Laura Bannach Jardim, pelo telefone (51) 3359-8011. Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O CEP é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pode ser contatado pelo telefone (51) 33597640 de segunda à sexta, das 8h às 17h; ou pelo e-mail cep@hcpa.edu.br; ou no 2º andar do HCPA, Rua Ramiro Barcelos 2.350, sala 2229, Bairro Santa Cecília - CEP: 90035-903, Porto Alegre - RS. Você também poderá entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde/MS. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa pode ser contatado pelo telefone (61)

Rubrica do participante _____ Rubrica do pesquisador _____ Página 5 de 6
CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

3315-5877, ou no endereço: CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte - CEP: 70719-000, Brasília-DF.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 6 de 6

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)