

INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS APLICADAS A ATAXIA CEREBELAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Therapeutic interventions for cerebellar ataxia: a systematic review

Laydijane Dias Almeida

RESUMO

Objetivo: Sistematizar as evidências científicas acerca das intervenções na ataxia cerebelar. **Métodos:** A busca de publicações sobre as intervenções farmacológicas e fisioterapêuticas na ataxia cerebelar foi realizada nas bases de dados Pubmed, Medline, Scielo, e a Biblioteca Virtual em Saúde. Foram selecionados ensaios clínicos aleatórios e controlados dos últimos dez anos em língua inglesa e portuguesa. **Resultados:** Cinco estudos foram revisados na íntegra, sendo identificadas intervenções farmacológicas (n=3) e fisioterapêuticas (n=2). A maioria dos estudos (n=2) utilizou os critérios do International Cooperative Ataxia Rating Scale para o diagnóstico clínico da ataxia cerebelar. A escala PEDro revelou que dois dos artigos apresentaram delineamento de boa qualidade. O método e o tempo das intervenções variaram amplamente. Houve melhora significativa em grande parte dos estudos. **Conclusão:** Generalizações dos resultados, bem como novos fármacos para o tratamento da ataxia cerebelar ainda são restritas. Novos estudos clínicos são necessários para definir critérios e parâmetros mais específicos para o desenvolvimento de intervenções seguras e eficazes.

ABSTRACT

Objective: To summarize the results of clinical trial on cerebellar ataxia. **Methods:** A search for relevant trials was performed in the databases PubMed, Medline, SciELO, and Virtual Health Library. Randomized controlled trials published in the last 10 years and written in English or Portuguese were included. The methodological quality of the studies was assessed by the PEDro scale. **Results:** Five studies were included in the review. Three studies reported on pharmacological interventions and two studies reported physical therapy. Two studies used the criteria of International Cooperative Ataxia Rating Scale for the clinical diagnosis of cerebellar ataxia. According to the PEDro scale, two studies were considered to be of good quality. The method and timing of interventions varied widely. There was significant improvement in most studies. **Conclusion:** Generalizations of the results as well as new drugs for the treatment of cerebellar ataxia are still restricted. New clinical studies are needed to establish the criteria and parameters establishing evidence-based interventions safe and effective.

LAYDIJANE DIAS ALMEIDA
RUA: MARECHAL EURICO GASPAR DUTRA, 80, PRESIDENTE MEDICE,
CEP: 58417-595- CAMPINA GRANDE – PB
EMAIL: layd833@hotmail.com

Recebido:12/12
Aceito:04/13

INTRODUÇÃO

O Cerebelo é responsável pelas funções e inter-relações do Sistema Nervoso Central (SNC). Dentre suas atribuições destacam-se: coordenação da atividade motora, equilíbrio e tônus muscular, sendo de fundamental importância para a formação, coordenação e equilíbrio do movimento. Doenças e distúrbios cerebelares produzem deficiências na velocidade, amplitude e força do movimento. Assim, qualquer tipo de dano, pode acarretar em sérios problemas das atividades motoras¹.

As ataxias cerebelares (AC) se caracterizam como um grupo de doenças neurodegenerativas, com o envolvimento do cerebelo e suas conexões, pela falta de coordenação motora, com imprecisão ou instabilidade na execução de movimentos. Diversas patologias podem levar a ataxia, dessa forma a determinação da causa da ataxia pode ser bastante difícil, exigindo do médico maior experiência para a realização do diagnóstico definitivo^{2,3}.

Diante da heterogeneidade clínica e patológica das ataxias, a classificação dos subtipos de ataxia não é precisa. Estudos epidemiológicos sobre ataxias hereditárias indicam que a prevalência desta doença é de 10:100.000 da população. Alguns estudos apontam que, prevalência da ataxia idiopática, pode ser ainda maior, em decorrência de sua natureza multifatorial^{4,5}.

Pelo caráter crônico e de múltiplos sintomas das ataxias cerebelares, o tratamento recomendado aos portadores dessa doença é baseado na abordagem interdisciplinar, com intervenções no âmbito físico e farmacológico^{1,2}.

Em relação as intervenções físicas, a fisioterapia se destaca pela riqueza de modalidades terapêuticas como a cinesioterapia, hidroterapia, massoterapia dentre outras, que podem ser empregadas no controle das ataxias⁶.

Em vista da necessidade de maior esclarecimento sobre as possibilidades terapêuticas no tratamento das ataxias cerebelares, esta revisão sistemática tem como objetivo expor o estado da arte sobre os recursos terapêuticos aplicados a esta morbidade quanto à qualidade metodológica das pesquisas, as modalidades terapêuticas utilizadas, as características das intervenções e os efeitos encontrados.

METODOLOGIA

Esta revisão teve como metodologia a busca ativa de informações nas bases de dados do Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), PUBMED/MEDLINE e SciELO, publicadas nos últimos dez anos (2002-2012).

As palavras-chave utilizadas sobre o tema foram baseadas na lista do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os seguintes termos em português, bem como os seus correspondentes em inglês, foram escolhidos para realização da busca: “ataxia cerebelar”, “ataxias hereditárias”, “ataxias adquiridas degenerativas”, “ataxias adquiridas não degenerativas”, “tratamento medicamentoso”, “tratamento fisioterapêutico”. Foram utilizadas combinações para pesquisa em todos os bancos de dados. As referências dos artigos escolhidos também foram verificadas para identificar outros estudos que pudessem ter sido omitidos na busca eletrônica. Os títulos e resumos encontrados foram examinados para verificar os artigos potencialmente relevantes. Não foram considerados limites durante a busca, sendo os artigos

selecionados posteriormente por critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: tipo de estudo ser ensaio clínico, ensaio clínico controlado ou aleatorizado, publicados em português e inglês. Os critérios de exclusão foram: editoriais, relatos de caso e estudos de revisão.

Os artigos selecionados foram caracterizados por meio de um roteiro estruturado segundo o tipo de estudo realizado, o local da realização da pesquisa, o ano de publicação, a revista escolhida para publicação, a origem institucional dos autores, o uso de programas estatísticos, a metodologia utilizada e os resultados encontrados. A figura 1 traz um fluxograma que resume a estratégia adotada para identificação, inclusão, bem como para exclusão dos artigos durante a pesquisa.

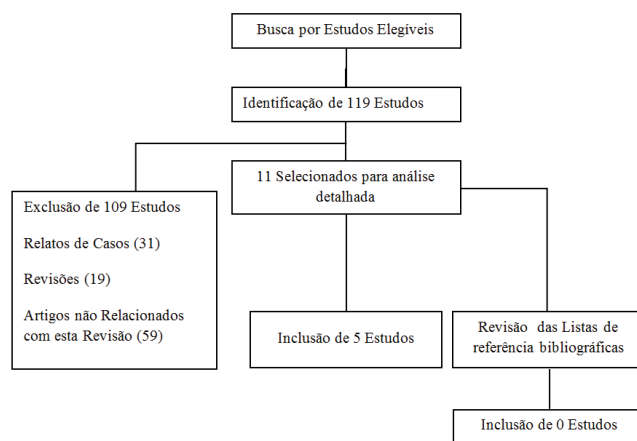


Figura 1 – Fluxograma dos Resultados Obtidos

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização dos Estudos

Aplicando a estratégia de busca nas bases de dados selecionadas, e, seguindo o método de seleção de estudos delineado anteriormente, foram identificados 119 artigos. Após análise dos títulos e leitura dos resumos, foram excluídas as pesquisas que apareceram repetidamente em mais de uma base de dados (n=21), e não se tratavam de estudos experimentais (n=87), ou seja, não preenchiam os critérios de inclusão predeterminados.

Assim, somente 11 foram selecionados para análise em texto completo. Dentre as pesquisas analisadas, 06 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão desta revisão sistemática e 05 foram incluídos.

Não foram encontrados estudos com tratamentos combinados (farmacoterapia e fisioterapia).

A análise do conteúdo dos ensaios clínicos selecionados revelou a utilização de intervenções fisioterapêuticas (n=2) e farmacoterapia (n=3). A tabela 1 mostra os dados extraídos dos artigos analisados.

A composição das amostras dos 05 estudos variou de 4 a 80 indivíduos com AC, distribuídos em grupos de tratamento e grupos controle.

Os estudos incluídos, foram desenvolvidos no Japão⁷; Itália⁸; Canadá⁹⁻¹⁰ e Alemanha¹¹. Não foi relatado dados sobre etnia dos estudos avaliados.

Quanto ao diagnóstico clínico da AC, necessário para a inclusão do sujeito na pesquisa, foi utilizada a aplicação dos critérios International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) (n=2). As amostras foram formadas por participantes de ambos os sexos. Quanto à idade dos portadores com AC, os estudos

utilizaram faixas etárias distintas, com variação de 18 a 82 anos.

Tabela 1 –Relação dos ensaios clínicos aleatórios com intervenção Farmacoterapêutica ou Fisioterapêutica para o tratamento de ataxia cerebelar.

Estudo	Amostra	Desfecho Avaliado	Desenho Metodológico	Intervenção	Efeitos Encontrados
Miyai et al	n=42 (40-82 anos) GE=21 GC=21	-Capacidade funcional -força muscular (coelho, - tombozo, quadris), equilíbrio e -preensão) -Flexibilidade -Sensibilidade -Análise da marcha -Coordenação e -velocidade Grau da Ataxia pela ICARS -Escore Cinético -Estático -Disartria -Distúrbio oculomotor	Ensaio Clínico randomizado	Duração: 8 semanas GE=21 (exercícios focando flexibilidade, força, equilíbrio, coordenação e tempo de reação) GC= não recebeu tratamento	1) Melhorou significativamente para o grupo GI
Ristori et al	n= 42 (18 – 80 anos) GE= 20 GC= 20	Teste de Marcha e Equilíbrio Testes de Marcha e Posturografia	Ensaio clínico randomizado e controlado-placebo	GE= Riluzol 50mg (2x ao dia) durante 8 semanas GP= Placebo	1) Boa tolerância a dose diária de 100mg de Riluzol 2) Não houve diferença entre os grupos quanto as medidas após as intervenções.
Holroyd-Leduc et al	n= 80 GE= 40 GC= 40	Teste de Marcha e Equilíbrio Testes de Marcha e Posturografia	Ensaio clínico randomizado e controlado-placebo	Duração: 18 semanas. Cada fase com duração de 6 meses. GE= 1ª Fase: 5mg Cloridrato de buspirona 2x ao dia, por 3 dias; 2ª Fase: 5mg, 3x ao dia, por 3 dias; 3ª Fase: 10mg, 3x ao dia GC= Placebo	1) Boa tolerância a dose diária de 100mg de Riluzol 2) Não houve diferença entre os grupos quanto as medidas após as intervenções.

Tabela 01 - Continuação

Mandelcon, Cullen & Bayley	n= 4 (29- 49 anos) GE= 4 GC= 4	-Capacidade funcional -Flexibilidade -Equilíbrio -Sensibilidade -Análise da marcha -Coordenação e -velocidade	Ensaio clínico randomizado, crossover e controlado-placebo	Duração: 5 semanas GE= ondansetron (4mg) GP=Placebo	Melhora significativa de todos os parâmetros avaliados no GE
Ilg et al	n=16 Grupos: -Grupo A (2=3, 2=5, 6(2,12,9)) -Grupo C (2=5, 2=5, 6(6,9,38))	Grau da Ataxia pela ICARS -Escore Cinético -Estático -Disartria	Ensaio clínico	Duração: 12 semanas Fase 01 (04 meses) - Série de Exercícios Intensivos Fase 02 (08 meses) -E1. Antes das Sessões -E2. Avaliação imediatamente após a 1ª sessão -E3. Após a última sessão -E4. Após os 8 semanas de acompanhamento	Melhora significativa de na redução de sintomas pela escala SARA Houve diferença estatística entre os grupos

GE = Grupo Experimental; GC = Grupo Controle; E1/E2 e E3 = Subgrupos do Ensaio.

Foi observado uma escassez de estudos clínicos controlados aleatórios que abordem os diferentes tipos de intervenção na ataxia cerebelar. Vale salientar ainda que as diferentes metodologias nos estudos existentes dificultam a formulação de um consenso sobre o tipo, intensidade e duração dos tratamentos.

Após a análise dos delineamentos metodológicos, verifica-se que grande parte dos estudos avaliados foram descritos e elaborados de forma adequada, o que permite a sua reprodutibilidade clínica.

Nem todos os estudos seguiram rigorosamente critérios de diagnóstico específicos para ataxia cerebelar para selecionar os indivíduos, sendo este um fator que pode limitar a terapia por exercício em vista da não existência ou gravidade exacerbada da doença. O ideal seria verificar até que grau da doença os exercícios são benéficos.

Tratamento Fisioterapêutico

No estudo de Miyai et al.,⁷ com seguimento de 8 semanas, o grupo de intervenção permaneceu com melhora significativa, apresentando uma melhora significativa na força muscular, flexibilidade, equilíbrio e coordenação no grupo que recebeu a intervenção.

Ilg et al.,¹¹ analisou os efeitos de um programa de fisioterapia intensiva durante 12 semanas, dividido em duas fases. Os resultados obtidos apontaram eficácia do programa adotado, levando-se em consideração a significativa melhoras nos indicadores da escala SARA.

Deve-se ressaltar que nos estudos supracitados o tratamento fisioterapêutico envolveu diversos tipos de exercícios em conjunto, não sendo possível revelar se é a combinação ou um tipo específico que deve ser prescrito ou evitado.

Tratamento Farmacológico

Os autores Holroyd-Leduc et al.,⁹ realizaram um estudo no qual 80 indivíduos foram acompanhados em ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado com placebo por meio de tratamento medicamentoso com cloridrato de buspirona, e

então, acompanhados por 18 semanas. As medidas de eficácia foram por meio dos testes de equilíbrio e dinâmica. Os resultados encontrados foram respectivamente os seguintes para o cloridrato de buspirona e placebo: 35.8% e 30.9% de respostas indicando melhora do estado clínico. Os resultados obtidos não apresentaram significância estatística.

Ristori et al.,⁸ conduziram um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado com 40 pacientes (entre 18 e 80 anos), com Riluzol comparada a placebo durante 8 semanas. Quando comparada ao placebo, o riluzol mostrou-se mais eficaz no controle dos sintomas da ataxia, porém não foi observado significância estatística entre os grupos.

Mandelcon, Cullen e Bayley¹⁰ estudaram uma amostra de 4 indivíduos (entre 27 e 48 anos) durante cinco semanas em um ensaio clínico, randomizado, crossover e controlado-placebo, utilizando-se ondansetrona. Os resultados encontrados mostraram a eficácia da ondansetrona quando mensurada através dos testes propostos, porém vale salientar que o uso de uma amostra pequena indica cautela na interpretação desses resultados.

Tanto as intervenções fisioterapêuticas como as farmacológicas propostas pela literatura revisada podem ser considerados possibilidades de tratamento, dentre outras existentes na prática clínica, que, em conjunto, devem compor o tratamento de pacientes com ataxia para se obterem resultados satisfatórios.

ANÁLISE

A análise metodológica pela escala PEDRo revelou que dois dos artigos^{8,10} apresentaram delineamento de boa qualidade para a condução do estudo experimental e, conseqüentemente, com elevada evidência científica. No entanto, o estudo de Holroyd-Leduc et al.,⁹ apresentou baixa qualidade (Tabela 02).

Tabela 2 - Classificação metodológica avaliada pela Escala PEDRo

	Miyai et al	Ristori et al	Holroyd-Leduc et al	Mandelcon, Cullen & Bayley	Ilg et al
Questão 01	sim	não	não	sim	não
Questão 02	não	sim	sim	sim	sim
Questão 03	não	não	não	não	não
Questão 04	sim	sim	não	sim	sim
Questão 05	não	sim	não	sim	não
Questão 06	não	não	não	sim	não
Questão 07	não	não	não	não	não
Questão 08	sim	sim	não	sim	não
Questão 09	sim	sim	sim	sim	sim
Questão 10	não	não	não	não	não
Questão 11	não	não	não	não	não
Pontuação	4	5	2	7	4

Questão 1: Os critérios de elegibilidade foram especificados; Questão 2: Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupo; Questão 3: A distribuição dos sujeitos foi cega; Questão 4: Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes; Questão 5: Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo; Questão 6: Todos os fisioterapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega; Questão 7: Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave fizeram-no de forma cega; Questão 8: Medições de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos; Questão 9: Todos os sujeitos, a partir dos quais se

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior dificuldade em determinar as evidências relativas a tratamento consiste no pequeno número de ensaios clínicos bem como a ausência de rigor metodológico nos estudos existentes.

Esta revisão sistemática sintetiza evidências sobre os efeitos das em portadores de ataxia cerebelar, e nos estudos que apresentaram alta qualidade metodológica, pode-se concluir que tanto intervenções fisioterapêuticas como as farmacológicas, melhoraram o quadro clínico dos portadores de ataxia cerebelar.

Entretanto, torna-se cada vez mais importante analisar a literatura corrente de uma maneira crítica e rigorosa, de modo a verificar-se qual o nível de evidência científica que a informação gera. Sendo assim, são necessários mais estudos nesta área e maior especificidade da intervenção por exercício para que as terapias que revelem bons resultados possam ser compreendidas e reproduzidas, auxiliando assim a prática baseada em evidência de forma segura, adequada e efetiva.

trial. *Neurol.*2010;74(10):839-45

9. HOLROYD-LEDUC JM, LIU BA, MAKI BE, ZECEVIC A, HERRMANN N, BLACK SE. The role of buspirone for the treatment of cerebellar ataxia in An older individual. *Can J Clin Pharmacol.* 2005;12(3):218-21

10. MANDELKORN J; COLLEN NK; BAYLEY MT. A preliminary study of the efficacy of ondansetron in the treatment of ataxia, poor balance and incoordination from brain injury. *Brain Inj.* 2004;18(10):1025-39

11. ILG W, SYNOFZIK M, BRÖTZ D, BURKARD S, GIESE MA, SCHÖLS L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurol.* 2009;73(22):1823-30

REFERÊNCIAS

1. PEDROSO JL, BRAGA-NETO P, FELÍCIO AC, AQUINO CCH, PRADO LBF, PRADO GF, et al . Sleep disorders in cerebellar ataxias. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2011;69(2):253-57

2. BRAGA-NETO P, GODEIRO-JUNIOR C, DUTRA LA, PEDROSO JL, BARSOTTINI OGP. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arq. Neuro-Psiquiatr.*2010;68(2):228-30

3. WHALEY NR, FUJIOKA S, WSZOLEK ZK. Autosomal dominant cerebellar ataxia Type 1: A review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orph J rare diseases.* 2011;6(23):6-33

4. FARGHALY WM, EL-TALLAWAY HN, RAGEH TA, SHEHATA GA, METWALLY NA, ABO-ELFETOH NM. Epidemiology of Cerebellar Ataxia in Al-Kharga District-New Valley (Egypt). *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg.* 2010;47(3):527-532

5. JOO BE, LEE CN, PARK KW. Prevalence rate and functional status of cerebellar ataxia in Korea. *Cerebellum.*2012;11(3):733-8

6. OLIVEIRA APR, FREITAS AM. Efeitos da intervenção fisioterapêutica nas habilidades funcionais e no equilíbrio de uma paciente com ataxia espinocerebelar: estudo de caso. *Fisio Pesq.* 2006;13(3):155-8

7. MIYAI I, ITO M, HATTORI N, MIHARA M, HATAKENAKA M, YAGURA H, SOBUE G et al. Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases. *Neurol.*2011;26(5):515-22

8. RISTORI G, ROMANO S, VISCONTI A, CANNONI S, SPADARO M, FRONTALI M et al. Riluzole in cerebellar ataxia A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot

