

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JORDÂNIA DOS SANTOS PINHEIRO

ORIENTADORA:
Profa. Laura Bannach Jardim
DMI FAMED UFRGS

Porto Alegre, 1 de novembro de 2021

Artigo científico a ser submetido aos Cadernos de Saúde Pública da FIOCRUZ
(<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>)

O retardo no diagnóstico de uma doença rara no Brasil: o caso da doença de Machado-Joseph no Rio Grande do Sul

Jordânia dos Santos Pinheiro ^{1,2}, Laura Bannach Jardim ^{2,3,4}

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Centro de Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

⁴ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência para:

Prof. Laura Bannach Jardim

DMI FAMED UFRGS, and

Medical Genetics Service

Serviço de Genética Médica,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-003 Porto Alegre, Brazil

Fonte de financiamento: Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, GPPGs 2018-0660 e 2018-0661.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Contribuições

JSP e LBJ conceberam o estudo; JSP realizou a busca dos dados; JSP e LBJ analisaram os resultados; JSP e LBJ redigiram o manuscrito.

Background: A ataxia espinocerebelar tipo 3, também conhecida como Doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD), é condição autossômica dominante, associada à expansão de uma sequência de trinucleotídeos CAG (CAGexp) no gene *ATXN3*. Com prevalência

estimada de 7:100.000 habitantes em nossa região, está entre as doenças raras atendidas pelo SUS. Esse estudo visou averiguar o retardo no diagnóstico da SCA3/MJD ao longo de mais de 20 anos em um hospital universitário público no sul do Brasil, e as razões associadas a este retardo.

Métodos: uma revisão retrospectiva dos bancos de dados do Programa de Neurogenética e depois dos prontuários eletrônicos dos sujeitos identificados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi feita, abrangendo os sujeitos atendidos entre 1999 e 2017. Apenas residentes do RS foram incluídos. O retardo no diagnóstico foi estimado como sendo a diferença entre a idade de início dos sintomas neurológicos e a idade da obtenção do diagnóstico molecular naquela instituição. Os anos cronológicos, o nível educacional, o sexo, a distância da moradia, a idade do sujeito e o fato de ela/ele ser ou não o primeiro caso estudado da família (141 caso-índice) foram as variáveis estudadas consideradas como eventuais fatores modificadores do retardo. Comparações foram feitas utilizando-se testes não paramétricos, para um $p < 0,05$.

Resultados: a SCA3/MJD tem um retardo diagnóstico médio (DP) de 6,27 anos. Esse retardo diagnóstico não mudou ao longo dos anos estudados, não se associou com o nível de escolaridade dos indivíduos nem com a distância entre a sua moradia e o hospital. Em contraste, a idade dos sujeitos apresentou uma correlação significativa com o retardo, embora fraca ($\rho=0,346$, $p<0,001$); e os casos-índice tiveram retardos diagnósticos maiores do que os dos demais familiares atendidos - 7,73 (5,51) versus 5,55 (4,69) anos ($p<0,001$).

Discussão: Encontramos um grande retardo diagnóstico na SCA3/MJD do RS, um estado onde a ocorrência dessa condição tem sido divulgada há anos. Esse retardo não se reduziu ao longo dos anos, o que aponta para uma provável ineficácia da divulgação e do esclarecimento da população e eventualmente dos próprios agentes de saúde. O retardo foi menor entre os mais jovens, o que pode estar associado ao acesso maior à informação digital destes. O fato de os afetados subsequentes de uma família terem retardos menores do que os dos casos-índice sugere que a possibilidade do agendamento direto das consultas por parte dos aconselhadores genéticos da instituição seja um contributo importante. Essas hipóteses precisam ser aprofundadas por estudos observacionais subsequentes.

Palavras chaves: ataxia espinocerebelar tipo 3, doença de Machado-Joseph, SCA3/MJD, demora diagnóstica, acesso ao diagnóstico

Introdução

A ataxia espinocerebelar tipo 3, também conhecida como Doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD), é uma condição genética neurodegenerativa, autossômica dominante. Uma mutação de tipo dinâmica está associada à SCA3/MJD: a expansão de uma sequência de trinucleotídeos CAG (CAGexp) no gene *ATXN3*, e que confere à proteína ataxina-3 uma cadeia, também expandida, de poliglutaminas (poliQ)^{1,2}. A CAGexp ou a poliQ expandida estão associadas a uma progressiva degeneração e perda de células neuronais e ao aparecimento de sintomas clínicos, em geral na vida adulta.

A SCA3/MJD é o tipo mais frequente de ataxias espinocerebelares (SCA) ou ataxias dominantes no mundo^{3,4}. No Rio Grande do Sul (RS), ela representa aproximadamente 78% de todas as SCA locais⁵ e tem uma prevalência mínima de 7:100.000 habitantes⁶.

Os portadores desta mutação apresentam um fenótipo heterogêneo. As principais manifestações clínicas incluem ataxia cerebelar que afeta a marcha, o movimento dos membros, a deglutição e a articulação da fala; uma síndrome piramidal, apresentando hiperreflexia e espasticidade; e também sinais extrapiramidais, alterações sensoriais e distúrbio do sono, entre outros⁷. A idade de início do primeiro sintoma (AOfs a partir de agora, do inglês “*age at onset of the first symptom*”) é de, em média, 35 anos, mas pode variar entre os 5 e os 65 anos⁸. Quanto maior a CAGexp, mais grave costuma ser o quadro clínico, com AOfs mais precoces e com mais velozes progressão das incapacidades. A instabilidade da CAGexp se manifesta em especial através das meioses, quando eventuais antecipações importantes podem ser observadas nas gerações mais recentes. A sobrevida média após o aparecimento do primeiro sintoma é de 21,18 anos⁹.

A mutação causal e o gene responsável foram identificados em 1993 e 1994^{10,11}. O uso das análises de DNA para diagnóstico na assistência à saúde começou a se expandir gradualmente desde então, no mundo. No Brasil, essas análises moleculares foram realizadas durante muitos anos por meio de recursos da pesquisa - tanto derivados de projetos de investigadores individuais, como de investimentos diretos de hospitais públicos. O panorama do acesso ao diagnóstico pode ter melhorado a partir de 2014, quando uma portaria do Ministério da Saúde incluiu várias análises moleculares voltadas à detecção de doenças genéticas dentro do rol das atribuições do SUS - a Portaria 199 das Doenças Raras¹².

Essa portaria incorporou a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras ao SUS, tendo como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das

peessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

Antes da incorporação da portaria e concomitante às descobertas moleculares, o grupo da Neurogenética do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA) começava a reconhecer o fato de que a SCA3/MJD era uma doença relativamente frequente no RS^{7,13,14}. Inúmeras famílias de atáxicos buscavam esclarecimento diagnóstico e a organização de seus dados impulsionou o estabelecimento de protocolos clínicos e laboratoriais locais. Muitas observações científicas desse grupo foram publicadas, incluindo aspectos epidemiológicos^{7,8,15-17} e mesmo ensaios clínicos^{18,19}. A divulgação para a comunidade geral tem ocorrido em menor grau, através de matérias em jornais²⁰, em televisão²¹, em vídeos documentais disponíveis na internet^{22,23} e por encontros anuais com a Associação de pacientes local- AAPPAD. A disseminação aconteceu também através de eventos médicos quase todos os anos e com âmbitos regionais ou nacionais. No RS, é difícil que neurologistas desconheçam hoje a SCA3/MJD ou o fato de que o HCPA é um centro de referência para o seu diagnóstico e manejo.

Por ser uma doença progressiva e incapacitante, conforme a doença progride, os pacientes afetados vão perdendo várias habilidades motoras, podendo ficar limitados à cadeira de rodas e depois acamados. Sendo assim, perdem a sua independência para cumprir atividades comuns do dia a dia, o que requer ajuda e cuidados especiais, levando ao isolamento social^{24,25}.

Apesar disso, a impressão das equipes de atendimento é a de que as pessoas afetadas ainda demoram a buscar o atendimento tão logo seus sintomas comecem a afetá-los. Nossa hipótese inicial foi a de que o acesso à informação teria melhorado ao longo dos anos, trazendo as pessoas mais cedo aos cuidados. Para ajudar a compreender esse problema, este estudo teve como objetivo averiguar qual seria a demora média para obtenção do diagnóstico e levantar explicações para o fenômeno. Em especial, em levantar indícios sobre se sujeitos atendidos mais recentemente e se características associadas a maior acessibilidade - como o nível de educação e a distância pequena entre moradia e instituição - estariam associados a um diagnóstico mais rápido.

Metodologia

Uma revisão retrospectiva foi realizada durante a busca de sujeitos a serem recrutados para um outro estudo sobre SCA3/MJD, e constituiu o delineamento do presente estudo. A revisão retrospectiva foi feita inicialmente em bancos de dados sobre os sujeitos e as famílias diagnosticadas com SCA3/MJD e mantidos pelo grupo de Neurogenética da UFRGS/HCPA e guardados em arquivos digitais protegidos na instituição. O diagnóstico molecular da SCA3/MJD não tem CID específico registrado em prontuários; os dados demográficos desses sujeitos ficam armazenados nos bancos da Neurogenética. Após a identificação dos sujeitos a partir destes bancos, alguns dados demográficos adicionais foram então recuperados dos prontuários eletrônicos do HCPA. Sujeitos acompanhados no HCPA entre 1999 e 2017 foram incluídos, pois 1999 foi o ano do estabelecimento do diagnóstico molecular nessa instituição e dezembro de 2017 foi a última data na qual informações completas foram incluídas no banco de dados da Neurogenética. Sujeitos residentes fora do estado do Rio Grande do Sul e sem prontuário no HCPA foram excluídos do banco.

A AOfs foi definida como sendo a idade em que o sujeito e/ou seus familiares pela primeira vez identificaram algum problema motor, como dificuldade de marcha, de fala ou de visão decorrente de estrabismo. Na presença de mais de uma AOfs relatada no prontuário ou nos dados, a mais antiga foi a considerada para esse estudo. Ainda entre os conceitos aqui usados, é relevante destacar que a expressão "caso-índice" identifica a primeira pessoa de uma família que buscou atenção diagnóstica.

O desfecho principal estudado foi o retardo no diagnóstico em anos entre a idade no ano do diagnóstico molecular e AOfs - a partir de agora chamado simplesmente de retardo no diagnóstico. As variáveis independentes e testadas como fatores de risco para a determinação do retardo no diagnóstico foram: o ano cronológico do diagnóstico molecular, o sexo, a pessoa ser ou não ser caso-índice da família, o número de anos de estudo totais na vida, a idade do sujeito no ano do diagnóstico molecular e a distância em quilômetros entre o CEP da sua residência e o HCPA. Uma vez que casos mais graves poderiam chegar mais rapidamente aos cuidados, a AOfs foi tratada como variável confundidora para o efeito da idade da pessoa sobre o retardo no diagnóstico. Os dados de idade no ano do diagnóstico molecular, ano cronológico do diagnóstico molecular e CEP da residência estavam disponíveis nos prontuários eletrônicos da instituição. Os dados AOfs, ser ou não caso-índice e número de anos de estudo totais foram obtidos dos bancos de dados da Neurogenética. A revisão dos prontuários para busca desses dados foi aprovada para acontecer dentro do projeto GPPG

2018-0660 CAAE 95633218300005327 com o título “Interação entre genes e consumo de caféina e sua influência na doença de Machado Joseph”.

Após determinar que a distribuição da maioria dos dados não era paramétrica, os testes de Mann-Whitney Ue de correlação de Spearman foram utilizados para testar as seguintes hipóteses: o retardo no diagnóstico em anos entre idade de início e idade ao diagnóstico (1) variou no retardo no diagnóstico de tempo estudado; (2) foi maior entre casos-índice de uma família do que nos demais sujeitos; (3) variou de acordo com o nível de educação das pessoas; (4) variou de acordo com a idade das pessoas; (5) variou de acordo com o sexo da pessoa; e (6) foi maior nas pessoas com domicílios mais distantes da instituição referencia- HCPA.

Os testes foram realizados no programa SPSS versão 20, e o nível de significância estatística escolhido foi 0,05. Como seis testes de hipóteses foram realizados, dispensou-se correção para múltiplas testagens.

Resultados

O banco de dados original da Neurogenética continha 523 pacientes sintomáticos diagnosticados entre os anos de 1999 e 2017. Noventa e cinco pacientes foram excluídos por não terem prontuário no HCPA (6) ou por morarem fora do Rio Grande dos Sul (89). A **Tabela 1** descreve a caracterização geral da amostra estudada e a **Tabela 2** descreve a distribuição conforme o sexo dos participantes.

Tabela 1

Caracterização geral da amostra.

Total de sujeitos diagnosticados na instituição entre 1999 e 2017 (mulheres)	523 (284) sujeitos
Excluídos: total (mulheres)	95 (64) sujeitos
Incluídos: total (mulheres)	428 (220) sujeitos
Ano de nascimento *	1966 (1929 a 2004)
Ano do diagnóstico molecular *	2007 (1999 a 2017)
Idade de início do primeiro sintoma, em anos *	34,37 (5 a 64)
Idade no ano do diagnóstico molecular, em anos *	40,64 (9 a 73)
Retorno no diagnóstico molecular, em anos *	6,27 (0 a 33)
Casos-índice (mulheres)	141 (77)
Casos não índice (mulheres)	287 (143)
Anos de estudo *	8,15 (0 a 18)
Distância em quilômetros entre residência e o HCPA *	98,53 (0,7 a 633,5)

Nota: * média (variação)

Tabela 2

Distribuição das características gerais dos sujeitos estudados segundo o sexo.

Variáveis	Homens	Mulheres
Perdas	31 sujeitos	64 sujeitos
Incluídos	208 sujeitos	220 sujeitos
Ano de nascimento *	1968 (1929-1999)	1966 (1929- 2004)
AOfs em anos *	33,6 (7- 59)	35 (5- 64)
Idade no ano do diagnóstico molecular, em anos *	39,8 (10- 71)	41,4 (9- 73)
Casos índice	64 sujeitos	77 sujeitos
Anos de estudo *	8,06 (0- 18)	8,24 (0- 18)
Distância em quilômetros entre residência e o HCPA *	95,03 (0,7- 463,2)	101,86 (0,7- 633,5)

Nota: *média (variação)

Os resultados das potenciais associações entre o retardo no diagnóstico e os fatores de risco estudados estão apresentados na **Tabela 3**. Em resumo, não houve associação com o ano do diagnóstico molecular (**Figura 1A**), com o sexo, com os anos de estudo e com a distância entre o domicílio e a instituição (**Figura 1B**).

Tabela 3

Variáveis consideradas fatores de risco para o retardo no diagnóstico.

Variáveis	rho	Valor de p
Ano do diagnóstico molecular *	0,06	0,219
Sexo **	-	0,73
Ser caso-índice **	-	0,0001
Idade *	0,346	0,0001
Anos de estudo *	-0,05	0,317
Distância em quilômetros entre residência e o HCPA *	0,003	0,945

Nota: * Correlação de Spearman; ** Mann-Whitney U.

Em contraste, a idade dos sujeitos no momento do diagnóstico molecular se correlacionou diretamente com o retardo no diagnóstico ($\rho = 0,346$, $p < 0,0001$, **Figura 1C**). Para descartar a possibilidade de que esse resultado fosse devido à confusão entre idade da pessoa e gravidade do seu quadro, testou-se eventual associação entre retardo no diagnóstico e AOfs e o resultado foi negativo ($\rho = 0,005$, $p = 0,91$).

Finalmente, os 141 casos-índice demoraram significativamente mais tempo para obter o diagnóstico do que os 287 demais sujeitos estudados: seus retardos no diagnósticos foram de 7,73 (5,51) e 5,55 (4,69) anos, respectivamente (MW, $p < 0,0001$, **Figura 1D**).

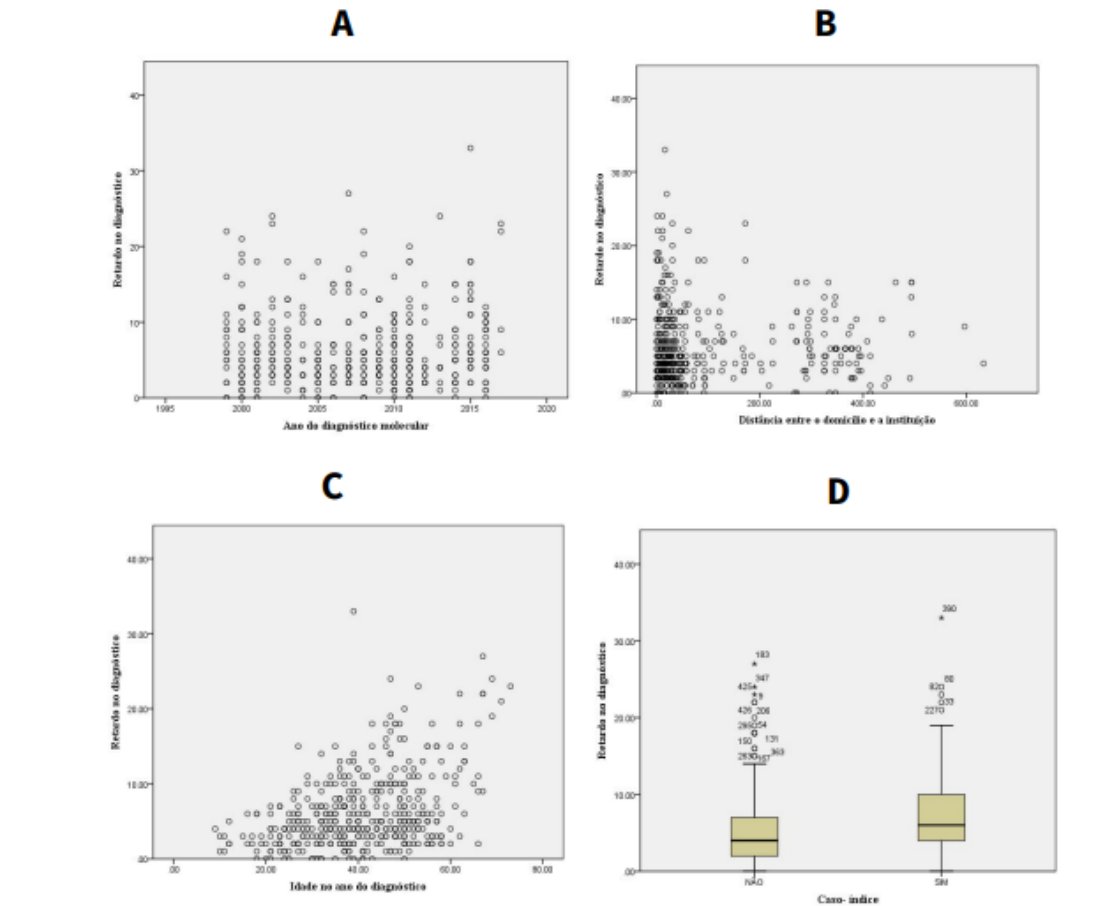


Figura 1: A distribuição dos retardos do diagnóstico molecular (entre início dos sintomas e obtenção do diagnóstico) de acordo com alguns dos fatores em estudo. (A) De acordo com o ano do diagnóstico, entre 1999 e 2017 (ρ não significante). (B) De acordo com a distância entre o domicílio e a instituição que realiza o atendimento e o diagnóstico (ρ não significante). (C) De acordo com a idade do sujeito no ano do seu diagnóstico ($\rho = -0,294$; $p < 0,001$). (D) De acordo com o sujeito ser ou não ser caso-índice de sua família ($p < 0,001$).

Discussão

O presente estudo identificou uma demora média de 6,27 anos para que as pessoas sintomáticas obtenham seu diagnóstico molecular, após o início dos sintomas, no RS, desde a disponibilização dessas análises pelo HCPA, em 1999. Essa demora foi menor entre as

peessoas mais jovens e entre as pessoas de uma família na qual o primeiro diagnóstico (o do caso índice) já havia sido feito. Outros fatores estudados, como a tendência temporal secular, o nível educacional, o sexo e a distância entre as residências e a instituição não influenciaram nessa demora.

A SCA3/MJD é uma doença rara e é de se esperar que as informações sobre ela sejam esparsas tanto entre médicos como mais intensamente entre as pessoas da comunidade geral. O mesmo não se pode dizer quando refletimos sobre o “conhecimento” informal, as micro-culturas e as tradições que subsistem dentro das famílias onde a SCA3/MJD segrega. A forma de herança da SCA3/MJD é dominante; na verdade, ultrapassa os 50% para pessoas em risco⁸. A recorrência dentro das famílias e através das gerações, portanto, é e sempre foi muito alta, e era do conhecimento dos núcleos familiares locais desde muito antes das descobertas moleculares. A **Figura 2** representa uma das mais de 200 famílias SCA3/MJD acompanhadas pelo HCPA. Na mesma, a penúltima geração é constituída de pessoas entre os 23 e os 3 anos de idade: por isso, ainda não há afetados nela. Esse heredograma nos dá uma boa ideia do extenso número de afetados dentro de um núcleo familiar. Afetando todas as gerações das quais os parentes têm lembrança, é quase impossível que a condição não seja um assunto muito relevante - enfrentado ou não - dentro dessas famílias.

Assim, é de se espantar que, em média, uma pessoa afetada ainda demore em média 6 anos para vir a alcançar um diagnóstico molecular. Com 6 anos de duração da doença, os portadores em geral já têm marcha visivelmente atáxica, mas mantêm sua autonomia para as atividades da vida diária. Vários estudos têm demonstrado a prevalência das manifestações depressivas dentro das famílias SCA3/MJD²⁵⁻³⁰. Com este contexto depressivo, seria plausível supor que mecanismos de negação acionados pelos sujeitos acabariam por adiar muito o enfrentamento do seu problema de saúde. Evidentemente, dificuldades do sistema de saúde podem também estar interagindo. As mais importantes e recentes foram as decorrentes das reduções do orçamento SUS a partir da EC95. Como esses cortes datam de 2016, não devem ter impactado muito no período aqui estudado. Sejam quais forem as causas, a demora em se definir o diagnóstico é um problema, ao trazer maior risco de morbidades, menor apoio da seguridade social e menor chance de os sujeitos fazerem seu planejamento familiar.

O que os fatores em estudo nos disseram, a partir dos nossos resultados?

Nós imaginávamos que a divulgação científica para leigos, para médicos e para as próprias famílias tivesse algum efeito ao longo dos anos e que o acesso ao diagnóstico tivesse

melhorado. No entanto, isso não aconteceu. Não houve tendência temporal de mudança no retardo no diagnóstico entre os anos estudados. Tampouco houve maior procura por diagnóstico depois da publicação da Portaria 199 das Doenças Raras em 2014, como podemos observar na Figura 1a. As razões pelas quais isso não aconteceu são obscuras. De fato, o retardo no diagnóstico (ou *diagnostic delay*, em inglês) aflige todas as doenças raras pelo mundo. Muitos mas nem todos os pesquisadores têm conseguido demonstrar uma redução desse retardo ao longo dos anos, devido a melhoria do acesso e da divulgação sobre algumas condições e em algumas geografias específicas³¹⁻³⁷.

Surpreendentemente, o nível educacional não impactou no retardo no diagnóstico. Isso talvez não seja uma má notícia, pois pode também revelar que os sujeitos com pouca educação formal têm comportamentos práticos associados ao cuidado da sua saúde semelhantes aos sujeitos com alta educação. Por outro lado, se a educação formal não ilumina esse comportamento, é possível então que fatores emocionais e psicodinâmicos, como o mecanismo de defesa conhecido como negação, interfiram muito mais na busca ao cuidado, do que aspectos racionais e mais diretamente relacionados com a educação formal.

A distância entre a residência dos pacientes e o HCPA tampouco teve efeito sobre a demora em se conseguir a consulta e o diagnóstico molecular. Interpretamos esse resultado como favorável, pois indica que a rede de atendimento às pessoas no estado, coordenada pela Secretaria da Saúde, permite de fato o acesso equânime dos sujeitos domiciliados no RS às consultas SUS de genética realizadas no HCPA. Apesar de tardar, as consultas são distribuídas igualmente entre os diversos municípios, denotando justiça e equidade nessa relação. Finalmente, as proporções entre os sexos dos sujeitos estudados também não se relacionaram a diferenças no retardo no diagnóstico, mostrando que o binômio busca/oferta de cuidado é semelhante entre homens e mulheres.

Enquanto as hipóteses explicativas acima resultaram nulas, duas associações estatísticas foram encontradas neste estudo.

Descobrimos que os casos-índice demoram mais em vir à consulta e/ou obter o diagnóstico do que entre os demais afetados. Essa questão foi incluída no estudo, pois esperávamos que isso de fato acontecesse e por duas razões: a da facilidade em se obter a primeira consulta em Genética Clínica, que muda de acordo com o sujeito ser ou não ser caso-índice, e a circulação da informação do diagnóstico molecular dentro da própria família.

Enquanto a segunda explicação é de senso comum, a primeira precisa ser mais detalhada aqui.

As consultas de genética médica oferecidas pelo SUS seguem um fluxo que tenta garantir o acesso equânime dos usuários de todo Estado. Primeiro, é preciso que o pedido dessa consulta seja originado em uma Unidade Básica de Saúde: não pode existir outra origem além desta. A seguir, esses pedidos ficam listados por ordem de chegada e de prioridade do Gerenciamento de Consultas (GERCON), órgão unificador entre as Secretarias Estadual e Municipal de Saúde ou no que se chama de “gestor municipal da saúde”. A demora entre a inscrição do pedido e a realização da primeira consulta em Genética Médica é da ordem de 6 meses³⁸, no nosso Estado. Depois que um diagnóstico genético é determinado em uma família, o gestor da saúde abre uma exceção e permite ao Serviço de Genética agendar outros familiares que queiram ser atendidos. A lógica por trás dessa exceção no sistema de regulação é a de que um diagnóstico genético nunca é exclusivamente individual, mas sim um evento de interesse de toda uma família, onde haverá outras pessoas com o mesmo diagnóstico ou em risco para o mesmo problema. O principal manejo oferecido pela especialidade é o Aconselhamento Genético: esse manejo tem de atingir toda a família, se possível. Por isso, a demora em se chegar ao cuidado em genética clínica e portanto ao diagnóstico varia, de fato, de acordo com a pessoa ser ou não ser um caso-índice. O caso-índice teria esperado na fila geral do gestor da saúde, enquanto seus familiares poderiam solicitar suas consultas diretamente ao Serviço de Genética.

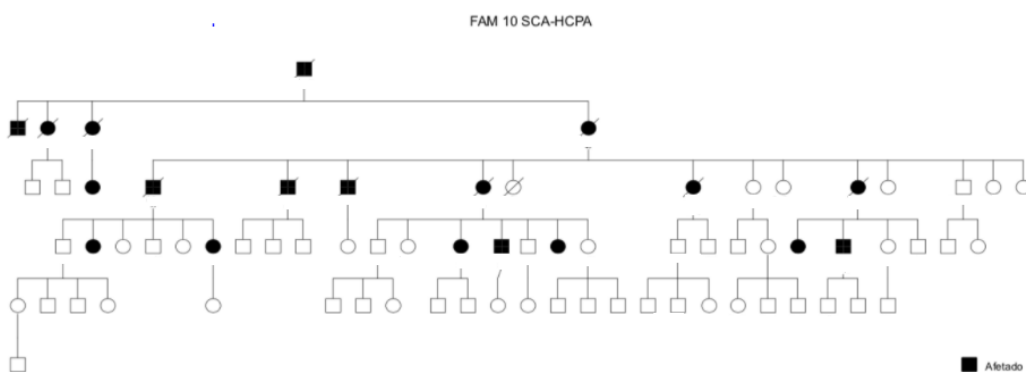


Figura 2: Representação de uma família SCA3/MJD acompanhados pelo HCPA.

Finalmente, a outra variável independente estudada que se associou ao retardo no diagnóstico foi a idade do sujeito no ano do diagnóstico, ou o seu ano de nascimento. Sujeitos mais jovens vieram antes à consulta genética no HCPA. É importante enfatizar que esse efeito

não resultou de uma confusão com o efeito da idade de início dos primeiros sintomas - não houve nenhuma correlação entre AOfs e retardo no diagnóstico. Esse é um resultado promissor, sem dúvida. Uma das hipóteses para explicar este resultado seria que as informações sobre SCA3/MJD e sobre o seu cuidado estão mais disponíveis aos mais jovens. Teria isso a ver com "alfabetização digital", uma característica atingida mais facilmente pelos mais jovens? Outra explicação poderia residir em características psicológicas geracionais: uma postura mais realista e menos dominada por mecanismos de defesa a respeito da saúde física poderia estar se tornando mais prevalente entre os mais jovens.

Nossos resultados podem sugerir algumas recomendações. A inexistência de associação entre os anos cronológicos e o retardo no diagnóstico aponta para a necessidade de maior e mais efetiva comunicação através da divulgação científica para a comunidade e de mais educação médica continuada. Como os jovens estão vindo antes que os mais velhos, os meios digitais de divulgação poderão ser os mais valorizados pelas equipes de saúde.

Para finalizar, é preciso enfatizar que essas análises resultaram de uma revisão de prontuários. Esses dados devem ser vistos como evidências exploratórias que auxiliem futuros estudos planejados e estruturados para resolver melhor o problema do retardo diagnóstico em doenças raras.

Agradecimentos

Agradecemos a todos que, de alguma forma, contribuíram no andamento deste estudo e da minha formação. O presente trabalho é fruto do Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Bibliografia

1. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Kawashima S, Sakamoto H, Karube Y, et al. The gene for Machado–Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nat Genet.* 1993; 4:300–304.
2. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32. *Nature genetics.* 1994; 18(3), 221-228.

3. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2004; 3:291–304.
4. Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. *Handbook of clinical neurology.* pp 227–25. 2012.
5. Castilhos RM, Furtado GV, Gheno TC, Schaeffer P, Russo A, Barsottini O, et al. Spinocerebellar ataxias in Brazil--frequencies and modulating effects of related genes. *Cerebellum.* 2014; 13:17–28.
6. Rodríguez-Labrada R, Martins AC, Magaña JJ, Vazquez-Mojena Y, Medrano-Montero J, Fernandez-Ruiz J, et al. Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean. *The Cerebellum.* 2020; 19(3), 446-458.
7. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG)_n. *Arch Neurol.* 2001; 58:899–904.
8. Souza GN, Kersting N, Krum-Santos AC, Santos ASP, Furtado GV, Pacheco D, et al. Spinocerebellar ataxia type 3/machado-joseph disease: segregation patterns and factors influencing instability of expanded CAG transmissions. *Clinical genetics.* 2016; 90(2), 134-140.
9. Kieling C, Rieder CRM, Silva ACF, Saute JAM, Cecchin CR, Monte TL, et al. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Eur J Neurol.* 2008; 15:371–376.
10. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Kawashima S, Sakamoto H, Karube Y, et al. The gene for Machado–Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nature genetics.* 1993; 4(3), 300-304.
11. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32. 1. *Nature genetics.* 1994; 8(3), 221-228.
12. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde –SUS, Portaria nº 199: Ministério da Saúde. (30 de janeiro de 2014).
13. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Moreira MC, Mendonça P, et al. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil - 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. *Journal of Neurology (Print).* 2001; v. 248, p. 870-876.

14. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros JR, Giugliani R, et al. Machado-Joseph disease in South Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001; v. 104, n.4, p. 224-231.
15. Trott A. Análise molecular e clínica das ataxias espinocerebelares [dissertação]. Instituto de Ciências Básicas da Saúde: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
16. Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Silveira I, Sequeiros J, Jardim LB. Machado-Joseph disease enhances genetic fitness: a comparison between affected and unaffected women and between MJD and the general population. *Annals of Human Genetics*. 2008; 72(1), 57-64.
17. de Castilhos RM, Furtado GV, Gheno TC, Schaeffer P, Russo A, Barsottini O. Spinocerebellar ataxias in Brazil—frequencies and modulating effects of related genes. *The Cerebellum*. 2014; 13(1), 17-28.
18. Monte TL, Rieder CRM, Tort AB, Rockenback I, Pereira ML, Silveira I, et al. Use of fluoxetine for treatment of Machado-Joseph disease: an open-label study. *Acta neurologica scandinavica*. 2003; 107(3), 207-210.
19. Saute J, Jardim L. Machado Joseph disease: clinical and genetic aspects, and current treatment. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015; 3:517–535.
20. Alencastro B. Hospital de Clínicas é referência para doença de Machado-Joseph. GZH [Internet]. Abril de 2012 [citado em 31 de outubro de 2021]. Disponível em: [Hospital de Clínicas é referência para doença de Machado-Joseph | GZH \(clicrbs.com.br\)](http://www.clicrbs.com.br).
21. youtube.com [Internet]. Porto Alegre: Dra Laura Jardim Geneticista Hospital Clínicas Porto Alegre Ataxia; 2020 [citado em 01 de outubro de 2021]. Disponível em: [Dr Laura Jardim Geneticista Hospital Clínicas Porto Alegre Ataxia - YouTube](https://www.youtube.com/watch?v=...).
22. youtube.com [Internet]. Porto Alegre: Novidades da investigação em ataxia- Dra Laura Bannach Jardim - Encontro de Ataxias; 2019 [citado em 01 de outubro de 2021]. Disponível em: [NOVIDADES DA INVESTIGAÇÃO EM ATAXIA - DRA. LAURA BANNACH JARDIM - ENCONTRO DE ATAXIAS 2019 - YouTube](https://www.youtube.com/watch?v=...).
23. inagemp.bio.br [Internet]. Instituto Nacional de Genética Médica Populacional: Quatro Heranças – Genética Médica Populacional; 2012 [citado em 01 de outubro de 2021]. Disponível em: [Quatro Heranças - Genética Médica Populacional on Vimeo](https://www.youtube.com/watch?v=...).

24. Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T, et al. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Public Health Genomics*. 2007; 10(1), 19-26.
25. Saute JAM, da Silva ACF, Donis KC, Vedolin L, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Depressive mood is associated with ataxic and non-ataxic neurological dysfunction in SCA3 patients. *The Cerebellum*. 2010; 9(4), 603-605.
26. Cecchin CR. As manifestações depressivas na doença de Machado-Joseph [dissertação]. Pós- graduação em Medicina: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
27. Yap KH, Kessels RP, Azmin S, van de Warrenburg B, Ibrahim NM. Neurocognitive changes in spinocerebellar ataxia type 3: A systematic review with a narrative design. *The Cerebellum*. 2021; 1-14.
28. Silva UCA, Marques W, Lourenço CM, Hallak JEC, Osório FL. Psychiatric disorders, spinocerebellar ataxia type 3 and CAG expansion. *Journal of neurology*. 2015; 262(7), 1777-1779.
29. Braga-Neto P, Pedroso JL, Alessi H, Dutra LA, Felício AC, Minett T, et al. Cerebellar cognitive affective syndrome in Machado Joseph disease: core clinical features. *The Cerebellum*. 2012; 11(2), 549-556.
30. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, Giunti P, Labrum R, Dürr A, et al. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Movement disorders*. 2011; 26(5), 870-876.
31. Radin M, Foddai SG, Barinotti A, Cecchi I, Rubin E, Sciascia S, et al. Reducing the diagnostic delay in Antiphospholipid Syndrome over time: a real world observation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16(1), 1-5.
32. Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, et al. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11, 932.
33. Gainotti S, Mascalzoni D, Bros-Facer V, Petrini C, Florida G, Roos M, et al. Meeting patients' right to the correct diagnosis: ongoing international initiatives on undiagnosed rare diseases and ethical and social issues. *International journal of environmental research and public health*. 2018; 15(10), 2072.

34. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan lysosomal storage diseases: a cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019; 42(5), 975-983.
35. Evans WR. Dare to think rare: diagnostic delay and rare diseases. *Br J Gen Pract*. 2018; 68: 224–5.
36. Kuiper GA, Meijer OL, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018; 13(1), 1-13.
37. Devaney R, Pasalodos S, Suri M, Bush A, Bhatt JM. Ataxia telangiectasia: presentation and diagnostic delay. *Archives of disease in childhood*. 2017; 102(4), 328-330.
38. Dubiela, ALF. Da rede básica de saúde a um serviço de referência: avaliação dos encaminhamentos ao atendimento especializado em genética médica. XXXII Congresso Brasileiro de Genética Médica; 30 de abril a 01 de maio de 2021; Evento on-line.

Link da revista com as orientações para a submissão:

[Passo-a-passo | CSP - Cadernos de Saúde Pública \(fiocruz.br\)](http://csp.fiocruz.br)

PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

1.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.

1.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo *e-mail*: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

1.3 – Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4 – Para os novos usuários, após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

2. ENVIO DO ARTIGO

- 2.1 – A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a seção “Submeta seu texto”.
- 2.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.
- 2.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.
- 2.4 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.
- 2.5 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.
- 2.6 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.
- 2.7 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.
- 2.8 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).
- 2.9 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.
- 2.10 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.
- 2.11 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.
- 2.12 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: cadernos@ensp.fiocruz.br ou cadernos@fiocruz.br.

3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

3.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 – O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

4.1 – Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

5. PROVA DE PRELO

5.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site*: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo

5.2.1 – Na aba "Documentos", baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).

5.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).

5.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.

5.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba "Autores", pelo autor de correspondência. O *upload* de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.

5.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.

5.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.

5.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba "Conversas", indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3 – Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em “Finalizar” e assim concluir a etapa.

5.4 – As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

6.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

6.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

6.3 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da [Biblioteca Virtual em Saúde BVS](#).

6.4 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

6.4.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração ([Leia mais](#)).

6.5 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

6.6 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

6.7 – Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.8 – Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na

tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.9 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas, e fluxogramas. As Figuras podem ter até 17cm de largura. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

6.9.1 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

6.9.2 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.3 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

6.9.4 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.5 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

6.10 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

6.11 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras. Figuras compostas são contabilizadas separadamente; cada ilustração é considerada uma figura.