

Aceitabilidade, Validação Externa e Responsividade da Escala NESSCA para a Ataxia Espinocerebelar Tipo 2

Bolsista: Estela da Rosa Reckziegel

Orientadora: Laura Bannach Jardim, MD, PhD.

1. Introdução

A ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2) é uma doença autossômica dominante causada por uma expansão CAG (CAGexp) no *ATXN2* [Pulst, 1996], que se caracteriza por um quadro neurológico complexo e progressivo. A NESSCA (Escore do Exame Neurológico para Ataxias Espinocerebelares) é uma escala que compreende o exame neurológico completo e foi desenhada para a avaliação de pacientes com ataxias espinocerebelares (SCAs) [Kieling et al 2008]. Algumas escalas, entre elas a Scale of Assessment and Rating of Ataxia (SARA) [Schmitz-Hubsch et al 2006], já foram validadas para a SCA2. Enquanto a confiabilidade e a validade interna da NESSCA já foram demonstradas, sua validade externa foi apenas demonstrada para outra ataxia, a doença de Machado Joseph (SCA3/MJD).

2. Objetivos

Realizar a validação da escala NESSCA para a SCA2 nos seus aspectos de aceitabilidade, validade externa e responsividade.

3. Métodos

As escalas NESSCA e SARA foram aplicadas em pacientes sintomáticos com diagnóstico molecular de SCA2, provenientes de diferentes estados do Brasil (Ceará, Maranhão, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul), em dois tempos (0 e 12 meses).

A aceitabilidade foi avaliada através da distribuição dos escores obtidos e da presença ou ausência de efeitos *ceiling* e *roof*.

A validade externa da NESSCA foi testada através dos parâmetros de gravidade: idade de início da ataxia de marcha e dos primeiros sintomas, duração da doença em relação aos primeiros sintomas (DDps) e em relação à ataxia de marcha (DDa), tamanho das repetições CAG normal e CAGexp e escala SARA.

A responsividade (capacidade da escala em detectar mudanças clinicamente relevantes) foi estimada através da comparação entre as variações da NESSCA nos sujeitos que pioraram e aqueles que permaneceram estáveis, de acordo com a Impressão Global de Mudança do Paciente (PGI). A área sob a curva (AUC) da curva ROC (receiver operating characteristics curve; sensibilidade versus 1-especificidade) dos deltas da NESSCA também foi utilizada. A responsividade da SARA foi estimada para comparação.

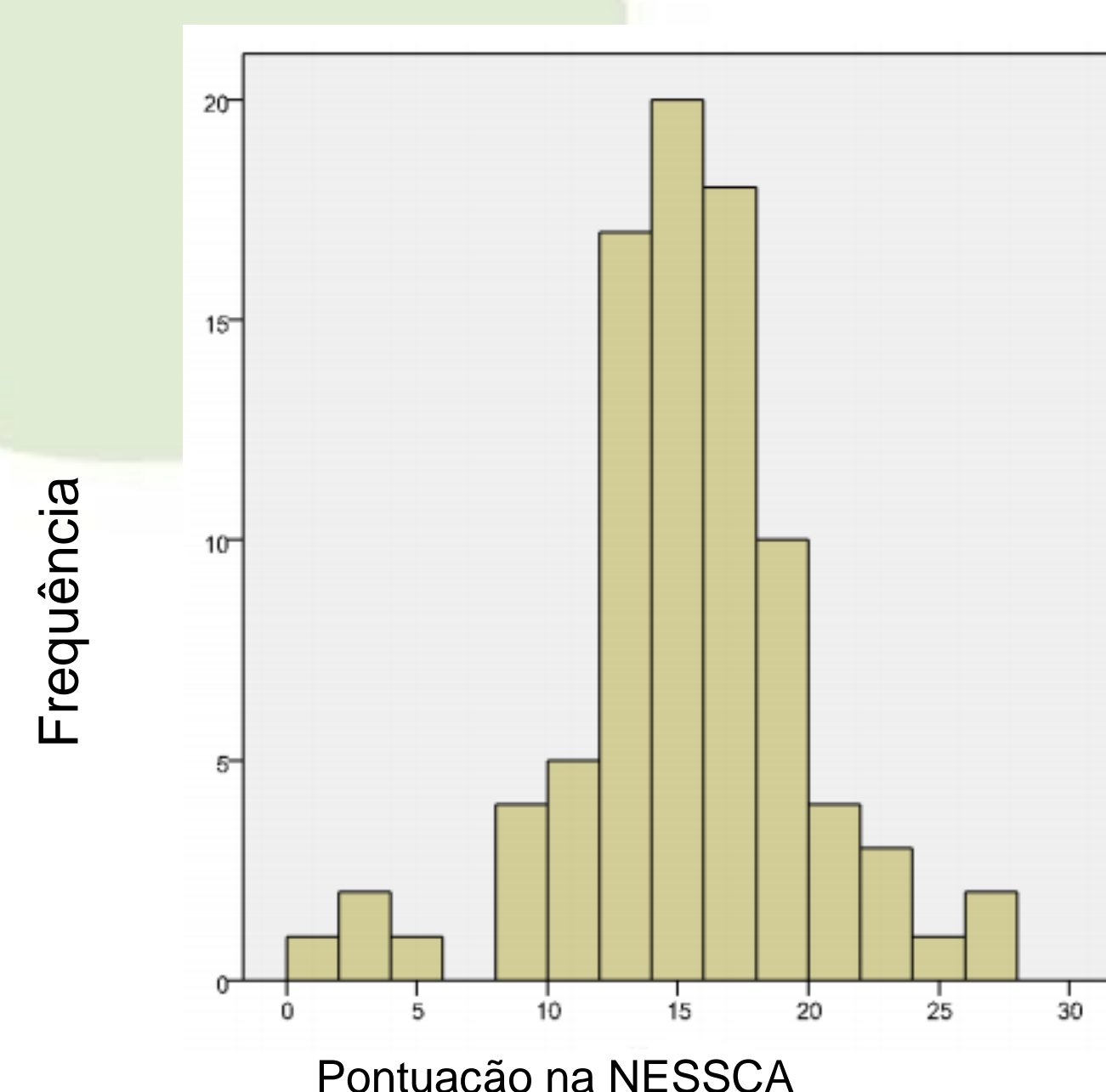
4. Resultados

48 pacientes de 28 famílias e em diferentes estágios da doença foram avaliados. Nove sujeitos foram avaliados uma única vez (baseline); 37 foram avaliados duas vezes (no baseline e aos 12 meses), e uma paciente foi avaliada três vezes (no baseline, aos 12 e aos 24 meses).

4.1 Aceitabilidade da NESSCA

As 88 observações tiveram uma distribuição normal, com uma média \pm sd de 14.86 ± 4.46 (variação entre 1 e 27) pontos (Figura 1). Menos de 15% dos escores ficaram abaixo ou acima dos percentis 20 e 80 (Figura 2A). A distribuição dos escores foi linear.

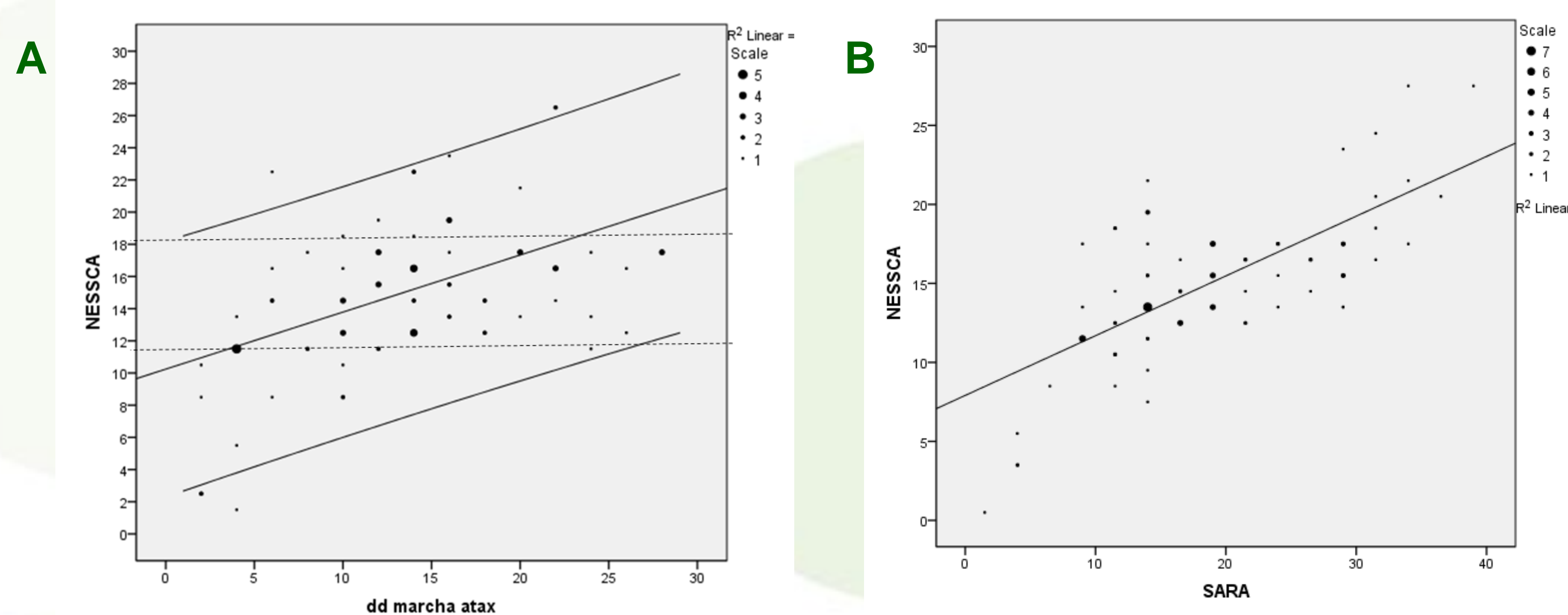
Figura 1 – Distribuição das 88 NESSCA



4.2 Validade externa da NESSCA

A NESSCA se correlacionou ($p < 0.008$) com as variáveis que expressam gravidade da doença DDps ($\rho = 0.57$); DDa ($\rho = 0.55$) (Figura 2A); escala SARA ($\rho = 0.63$) (Figura 2B); e CAGexp ($\rho = 0.29$). A DDps e o CAGexp explicaram 44% da NESSCA na regressão.

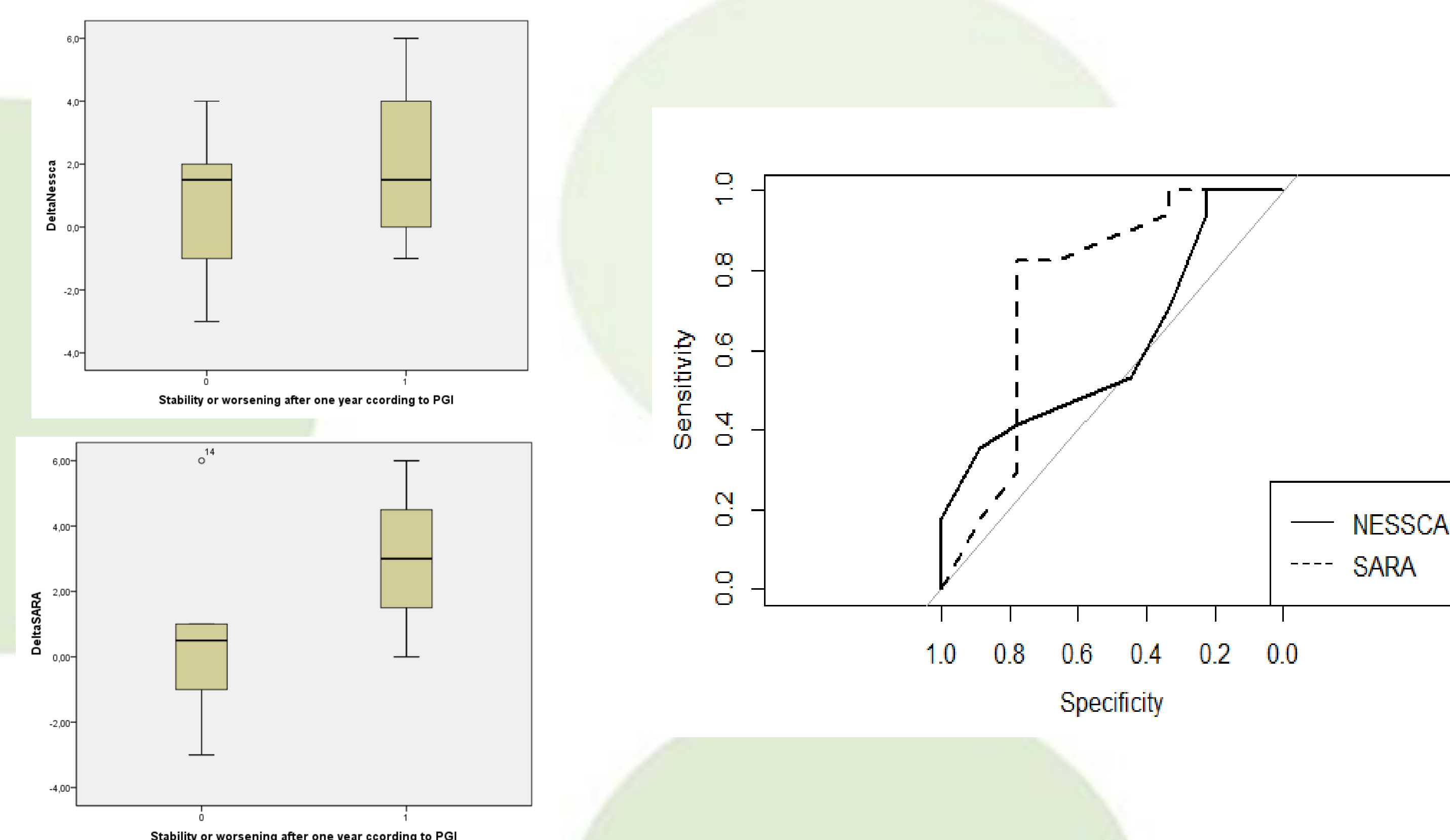
Figura 2. Correlação entre NESSCA e (A) Duração da Doença desde o início da marcha atáxica ($\rho = 0.55$); e (B) SARA ($\rho = 0.63$)



4.3 Responsividade da NESSCA

Os deltas da NESSCA em um ano, entre os pacientes que permaneceram estáveis (16) e os que pioraram (8), foram de 0,7 (IC 95%: -1,18 a 2,68) e de 2,19 (IC 95%: 0,95 a 3,42) (ns, teste t). Os da SARA foram de 0,5 (CI 95%: -1,69 a 2,68) e de 2,87 (IC 95% 1,84 a 3,90) ($p = 0.019$, teste t) (Figura 3 A e B).

As AUC da NESSCA e da SARA foram de 0.61 (CI 95%: 0.38-0.84) e de 0.75 (CI 95%: 0.52-0.99) e não foram significativamente diferentes ($p = 0.28$) (Figura 3C). Os melhores pontos de corte (MID) para NESSCA e SARA foram 3.5 (com sensibilidade de 35.3% e especificidade de 88.9%) e 1.25 (com sensibilidade de 77.8% e especificidade de 82.4%).



5. Discussão

A NESSCA mostrou-se aceitável para o acompanhamento da SCA2. Sua validade externa foi bem definida, pois ela varia junto com as variáveis de gravidade e que lhe são independentes.

Apesar disso, a NESSCA não apresentou responsividade à mudança tal como ela é percebida pelo paciente: os seus deltas entre duas observações (12 meses) nos pacientes que pioraram segundo o PGI não foram estatisticamente diferentes dos deltas NESSCA dos sujeitos que permaneceram estáveis. Além disso, a AUC (0.61) foi quase a que seria obtida ao acaso (0.50). O fato de a AUC da SARA não ter sido muito melhor talvez reflita o n pequeno das observações.

Por sua não-responsividade, sugerimos que a NESSCA não deva ser usada como um desfecho primário em ensaios clínicos na SCA2. Ela poderá ser usada como desfecho secundário em futuros estudos nessa condição.