

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

A DISFAGIA NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Aline Dutra Russo

Porto Alegre
2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

A DISFAGIA NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Aline Dutra Russo

Orientador: Prof. Dra. Laura Bannach Jardim

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre
2014

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Alvaro e Leni, por estarem sempre presentes e me incentivando no crescimento profissional. Agradeço e tenho muito orgulho da educação que me proporcionaram. Com carinho.

Aos pacientes, por participarem e por motivarem a realização deste estudo.

À Prof. Dra. Laura Jardim pela orientação, por seus ensinamentos, paciência, disponibilidade e incentivo durante estes anos. Com admiração.

Ao Dr. Jonas Saute por seus ensinamentos, contribuição, disponibilidade e incentivo. Com admiração.

Às pessoas que colaboraram e que tornaram possível a realização deste trabalho em suas diversas etapas: Betina Scheeren, Gabriele Souza, Nathália Kersting, Ana Carolina Krum, Estela Reckziegel, , Karina Donis, André Anjos.

Ao Centro de Pesquisa Clínica do HCPA e seus profissionais, em especial a Andréa Rambo, por sua disponibilidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, por proporcionar a oportunidade de formação neste curso.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Alberto de Mello Rieder

Prof. Dra. Taiane Alves Vieira

Prof. Dra. Lavínia Schuler Faccini

Prof. Dra. Anne Marie Weissheimer

RESUMO

Introdução: A doença de Machado-Joseph, também conhecida como ataxia espinocerebelar tipo 3 (DMJ/SCA3), é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, causada por uma expansão da repetição CAG no gene *ATXN3* que tem início, em média, dos 32 aos 40 anos. Embora a disfagia seja uma das principais causas de morte na fase terminal da doença, pouco se sabe sobre suas características e progressão. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivos: (1) caracterizar a disfagia na DMJ/SCA3, por meio da videofluoroscopia da deglutição (VF), considerado o exame padrão-ouro da deglutição; (2) correlacionar disfagia com critérios de gravidade - para demonstrar se, quanto pior a disfagia, pior a DMJ/SCA3; (3) correlacionar a disfagia com uma potencial consequência, a perda de peso; e (4) comparar os resultados da VF com os do questionário Quality of life in Swallowing (SWAL-QOL), em busca de validação externa para seu uso em DMJ/SCA3. **Métodos:** Estudo transversal em pacientes com diagnóstico molecular de DMJ/SCA3, acima de 18 anos de idade. Após o consentimento, dados clínicos e Índice de Massa Corporal (IMC) foram obtidos e escalas clínicas foram aplicadas: Índice de Barthel, WHO-QOL BREF, SWAL-QOL, Beck Depression Inventory (BDI), NESSCA e SARA. O número de expansões da repetição CAG no gene *ATXN3* (CAGexp) foi medido anteriormente. Os indivíduos foram submetidos à VF, do qual foram obtidos os escores DOSS (Dysphagia Outcomes Severity Scale) e PAS (Penetration Aspiration Scale). Comparações entre os grupos foram feitas pelo Mann-Whitney (MW) e Spearman, com $p < 0,05$ e poder do teste de 80%. **Resultados:** 34 pacientes foram incluídos. As variáveis avaliadas apresentaram os seguintes resultados [mediana (EPE)]: idade de 53 (2,6) anos; idade de início de 38 (2) anos; duração da doença (DD) de 10 (1) anos; CAGexp de 74 (0,6); IMC de 23 (0,8). NESSCA de 18,4 (0,9); SARA de 15 (1,5), SWAL-QOL total de 65,5 (2,7); Índice de Barthel de 85 (3,6); WHO-QOL de 50 (3,1); DOSS de 5 (0,2) e PAS de 1 (0,4). Escores DOSS e PAS se correlacionaram, com um $\rho = -0,8$; $p = 0,0001$, e a maioria dos pacientes apresentou disfagia leve. Indivíduos com escores graves de DOSS tiveram SARA e NESSCA significativamente mais elevados do que o grupo com disfagia leve ($p = 0,003$ e $0,02$, MW); aqueles com escores PAS graves apresentaram escores SARA significativamente maior que o grupo com escore PAS leve ($p = 0,007$, MW). Ambos DOSS ($\rho = 0,454$, $p = 0,007$) e PAS ($\rho = -0,453$, $p = 0,007$) se correlacionaram com o IMC. O escore SWAL-QOL total não se associou com os escores da VF, mas um dos seus domínios, "duração da alimentação" se associou com DOSS ($\rho = 0,446$, $p = 0,008$) e PAS

(rho = -0,497, p = 0,003). **Discussão:** A disfagia não se associa à DD ou à CAGexp, mas tem correlação com escores clínicos SARA e NESSCA. Os indivíduos com escores maiores de disfagia apresentaram menor IMC, provavelmente decorrente da perda de peso. O questionário SWAL-QOL completo não parece adequado para avaliar a DMJ/SCA3; no entanto, não se pode rejeitar sua aplicabilidade. Escores menores de 20% no domínio duração da alimentação mostraram associação com disfagia grave. A fim de evitar a aspiração, propõe-se que a VF seja realizada em qualquer paciente DMJ/SCA3 que apresente pelo menos uma das seguintes características: SARA ≥ 15 pontos, e / ou domínio “duração da alimentação” do SWAL-QOL $\leq 50\%$. No caso de pacientes brasileiros, um IMC de 23kg/m² poderia ser utilizado como *cutoff* para o mesmo processo. Estes *cutoffs* alcançaram 100% de sensibilidade para detectar disfagia significativa na VF. Nesses casos, é necessário que seja ofertado manejo nutricional adequado.

ABSTRACT

Introduction: Machado-Joseph disease, also known as Spinocerebellar Ataxia type 3 (MJD/SCA3), is an autosomal dominant neurodegenerative disease, caused by an expanded CAG repeat in *ATXN3* gene, with an age at onset between 32-40 years old. Although one of the main causes of death in terminal phase, dysphagia characteristics and progression are not fully known yet. Objectives: This study aimed (1) to characterize dysphagia in MJD/SCA3, through videofluoroscopy of swallowing (VF), considered a gold-standard examination of swallowing; (2) to correlate dysphagia with severity criteria – to demonstrate if dysphagia worsens as the disease worsens; (3) to correlate dysphagia with a potential consequence: the weight loss; and (4) to compare the results of VF with the results of SWAL-QOL, searching for external validation for its use in MJD/SCA3. **Methods:** Cross-sectional study on patients over 18 years old with a molecular diagnosis of MJD/SCA3. After consent, general clinical data and body mass index (BMI) were obtained, and clinical scales were applied: Barthel Index, WHO-QOL BREF, Quality of life in Swallowing (SWAL-QOL), Beck Depression Inventory (BDI), NESSCA and SARA. The length of the expanded CAG (CAG_{exp}) repeat in *ATXN3* gene was previously measured. Subjects were submitted to VF, from which the scores Dysphagia Outcomes Severity Scale (DOSS) and Penetration Aspiration Scale (PAS) were obtained. Comparisons between groups were made by Mann-Whitney U (M-W) and Spearman tests, with $p < 0.05$ and power of the test of 80%. **Results:** 34 patients were included. The variables evaluated showed the following results [median(SEM)]: age was 53 (2,6); age at onset was 38 (2); disease duration was 10 (1); CAG exp was 74 (0,6); BMI was 23 (0,8). NESSCA was 18,4 (0,9); SARA was 15 (1.5), SWAL-QOL total 65,5 (2,7); Barthel Index was 85 (3,6); WHO-QOL was 50 (3,1); DOSS was 5 (0,2) and PAS was 1 (0,4). DOSS and PAS scores were correlated with a $\rho = -0.8$ ($p = 0.0001$); the majority of patients presented mild scores of dysphagia severity. Subjects with severe DOSS scores showed SARA and NESSCA scores significantly higher than the mild group ($p = 0.003$ and 0.02 , M-W); those with severe PAS scores presented SARA scores significantly higher than the mild PAS group ($p = 0.007$, M-W). Both DOSS ($\rho = 0.454$, $p = 0.007$) and PAS ($\rho = -0.453$, $p = 0.007$) correlated with BMI. SWAL-QOL scores as a whole were not associated with the VF scores, but one of its domains, “eating duration”, was associated with DOSS ($\rho = 0.446$, $p = 0.008$) and PAS ($\rho = -0.497$, $p = 0.003$) scores. “Eating duration” scores lower than 20% were associated with severe dysphagia. **Discussion:** Dysphagia was not associated with

duration of disease or with CAGexp, but with clinical scores SARA and NESSCA. Subjects with higher scores of dysphagia presented lower BMI probably because they lose weight. SWAL-QOL as a whole does not seem appropriate to evaluate this disease, however we cannot reject its applicability. In order to prevent aspiration, we propose a VF study in any MJD/SCA3 patient presenting at least one of the following: SARA scores ≥ 15 , and/or a eating duration item-SWAL-QOL $\leq 50\%$. In the case of Brazilian patients, a BMI of 23kg/m² could also be used as a cutoff for the same decision making process. These cutoffs presented 100% sensitivities to detect important dysphagia at DOSS and PAS scores. In those cases where an important dysphagia is detected at VF, appropriate nutritional management should be offered.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DMJ	Doença de Machado-Joseph
SCA3	Ataxia Espinocerebelar do tipo 3
CAGexp	CAG expandida
VF	Videofluoroscopia da deglutição
IMC	Índice de Massa Corpórea
SWAL-QOL	<i>Quality of life in Swallowing</i>
DOSS	<i>Dysphagia Outcomes Severity Scale</i>
PAS	<i>Penetration Aspiration Scale</i>
SARA	<i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>
NESSCA	<i>Neurologic Examination Score for Spinocerebellar Ataxia</i>
WHO-QOL Bref	<i>World Health Organization Quality of Life</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
MW	Teste U de Mann-Whitney
DD	Duração da Doença

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 Estratégias de Busca, Localização e Seleção das Informações.....	12
2.2 Doença de Machado-Joseph/ Ataxia Espinocerebelar tipo 3.....	14
2.3 Deglutição e disfagia	15
2.3.1 Videofluoroscopia da deglutição.....	16
2.3.2 Escalas e exames clínicos da disfagia	17
2.4 Disfagia na DMJ/SCA3	18
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	21
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Geral.....	26
3.2 Específicos	26
4 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	27
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	52
ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Machado-Joseph (DMJ), também chamada de ataxia espinocerebelar do tipo 3 (SCA3) é uma doença genética com herança autossômica dominante. Esta afecção tem importante impacto epidemiológico no Rio Grande do Sul; estima-se uma prevalência mínima de 3,8/100.000 no estado [1].

A DMJ/SCA3 causa degeneração progressiva do sistema nervoso central, especialmente das vias responsáveis pela coordenação motora. Dentre seus achados clínicos, podemos destacar a ataxia de marcha e de membros, disartria, diplopia e disfagia como freqüentes na doença [2].

A disfagia pode ter desfechos graves como aspiração, desencadeando pneumonia, ou mesmo asfixia, podendo levar o indivíduo a óbito. Percebe-se, na prática, que muitos pacientes com DMJ/SCA3 tem queixa de engasgos ao se alimentar, com diversas consistências, de líquidos a sólidos.

A evolução da disfagia na DMJ/SCA3 é pouco conhecida: não há estudos científicos que avaliem detalhadamente o tipo de disfagia e que quantifiquem sua gravidade nesta doença. Uma das razões para isso pode ser a ausência de um instrumento de avaliação clínica dessa complicação.

Em 2012, realizamos um estudo com o questionário “*Quality of Life in Swallowing*” – (SWAL-QOL), no qual se tentou validar o SWAL-QOL em pacientes DMJ/SCA3, verificando sua correlação com critérios de gravidade da doença. Aplicou-se o questionário em uma amostra de 51 indivíduos com diagnóstico molecular de DMJ/SCA3 e em 25 controles da mesma origem social [3].

Os resultados obtidos do SWAL-QOL total foram (média±dp) menor no grupo caso (74,4±14,2%) do que no grupo controle (94,5±4,2%, $p = 0.0001$). O questionário apresentou consistência interna satisfatória e concordância forte entre teste-reteste [3].

No entanto, o escore SWAL-QOL dos casos se correlacionou inversamente apenas ao tamanho da expansão CAG ($r = -0,38$, $p = 0,006$). Ou seja, o SWAL-QOL não se correlacionou aos anos de duração da doença, aos parâmetros fornecidos pelas escalas clínicas de avaliação neurológica NESSCA e SARA, tampouco ao emagrecimento dos sujeitos com DMJ/SCA3 [3].

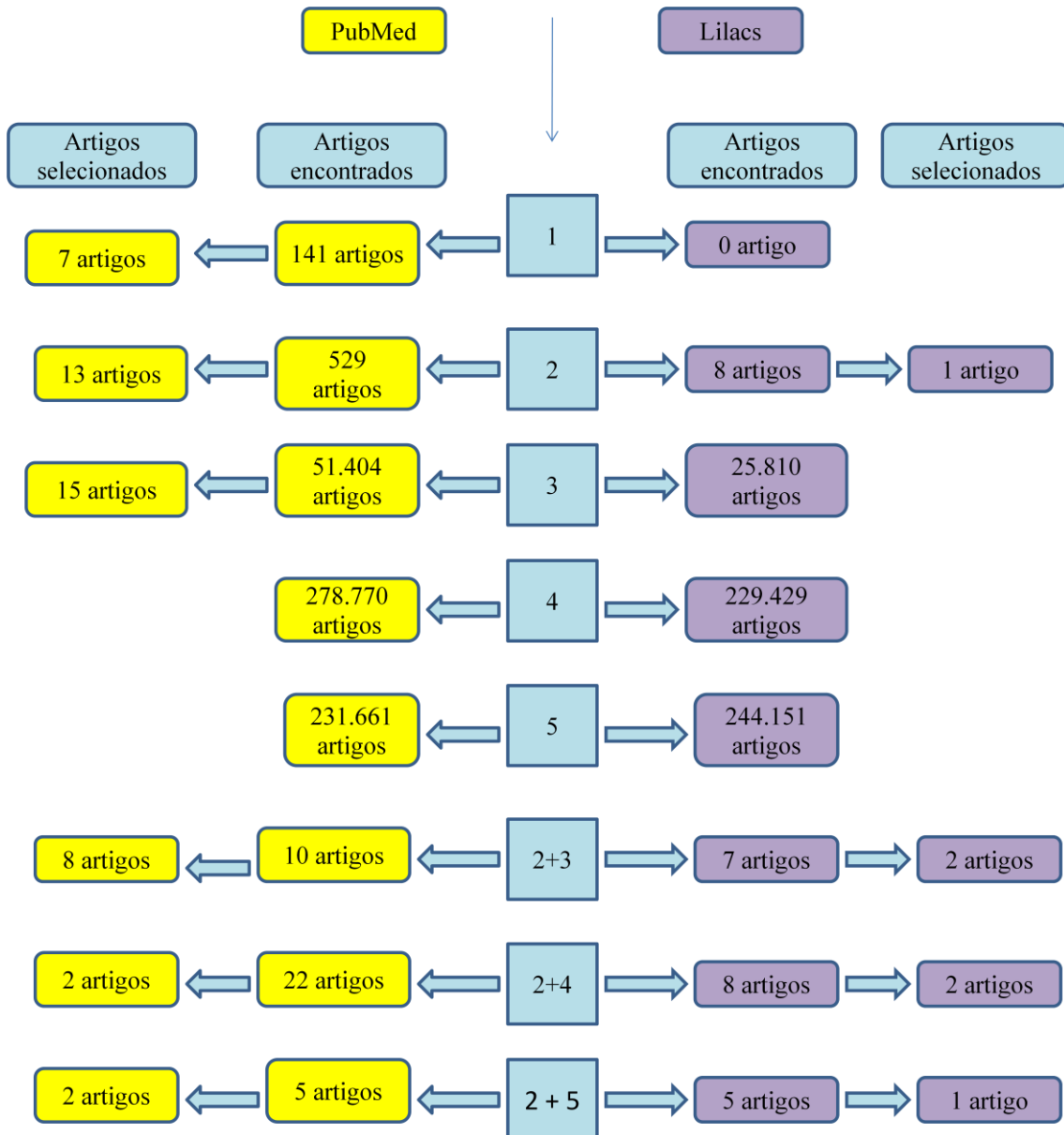
Concluiu-se que, embora o SWAL-QOL fosse capaz de distinguir casos e controles, a ausência de correlação do escore SWAL-QOL com os critérios de gravidade da doença deixou dúvida a precisão do instrumento e sobre o que ele, de fato, estaria medindo [3].

Tendo em vista que no estudo anterior a avaliação da deglutição foi realizada a partir das informações fornecidas pelos pacientes, propôs-se o presente estudo, no qual foi utilizado o exame objetivo da deglutição - a videofluoroscopia da deglutição (VF). Assim, este trabalho procurou confirmar a validade do questionário SWAL-QOL para a DMJ/SCA3, bem como caracterizar a disfagia nesta doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias de Busca, Localização e Seleção das Informações

A presente revisão de literatura seguiu uma estratégia de busca ilustrada no fluxograma abaixo. Foram utilizadas as bases de dados PubMed e LILACS. Artigos, monografias, dissertações e teses foram incluídas, do período de 1992 a 2014, publicadas nos idiomas inglês e português, bem como conceitos de instituições de saúde disponíveis em endereços eletrônicos. Foram utilizadas as palavras-chave “*swallowing videofluoroscopy*”, “*SCA3*”, “*dysphagia*”, “*origin*”, “*quality of life*” e suas combinações. Referências dos artigos selecionados que continham informações pertinentes ao estudo também foram incluídas.



Legenda

1 – “swallowing videofluoroscopy”

2 – “SCA3”

3 – “Dysphagia”

4 – “Origin”

5 – “Quality of life”

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo, bem como artigos citados na revisão da literatura de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos pelo autor. Fonte: Elaborado pela autora (2014).

2.2 Doença de Machado-Joseph/ Ataxia Espinocerebelar tipo 3

A DMJ/SCA3 é uma doença genética autossômica dominante, neurodegenerativa e de curso lento e progressivo. O nome “Machado-Joseph” faz alusão ao nome das duas primeiras famílias, descendentes de portugueses açorianos, nas quais foram descritas pela primeira vez os sintomas da doença na década de 70 [4].

A DMJ/SCA3 pode comprometer predominantemente determinadas áreas do sistema nervoso central como o cerebelo; pode afetar sistemas piramidais e extrapiramidais, bem como neurônio motor e nervo oculomotor [5]. Dessa forma, os achados mais frequentes são ataxia de marcha e de membros, disartria, disfagia, bradicinesia, distonia, acatisia e rigidez, hipo/hiperreflexia, oftalmoplegia, diplopia, nistagmo, retração palpebral, neuropatia periférica, perda de peso e insônia. Dificuldade para urinar, fasciculações da face e da língua e alterações do sistema nervoso autônomo também foram relatados na literatura [2,6].

Estudos epidemiológicos apontam DMJ/SCA3 como a ataxia mais comum em todo o mundo [7,8]. Apesar de Portugal ter uma proporção de 1:100.000 indivíduos afetados pela doença [9], o país tem a maior concentração de DMJ/SCA3 no mundo, devido à maior prevalência ter sido detectada na Ilha das Flores. A proporção de afetados chega a atingir 1:239 indivíduos no arquipélago dos Açores [10].

Dentre as SCAs, a frequência relativa de DMJ/SCA3 no Brasil é alta e varia entre 69 a 92% [11;12]. Na região Sul do Brasil, em um estudo sobre ataxias espinocerebelares, a proporção de casos de DMJ/SCA3 se sobressaiu quando comparada às demais, explicada, provavelmente, pela imigração açoriana [11,13]. Em municípios como São Jerônimo e General Câmara, no Rio Grande do Sul, a prevalência pode chegar a 1:1.000 habitantes [2].

A etiologia da DMJ/SCA3 está relacionada a uma expansão de sequência repetitiva CAG localizada no gene *ATXN3*, que se localiza no cromossomo 14q32.1 [14] e que codifica a proteína ataxina 3. Essa expansão determina a inserção de uma poliglutamina (poliQ) anormal na ataxina 3, com potencial neurotóxico. Ao se acumular nos neurônios, a poliQ causa disfunção e morte destas células, sendo esse mecanismo ainda pouco elucidado. O exame molecular que confirma a repetição expandida do códon CAG é o padrão-ouro para o diagnóstico da doença [15].

O tamanho da CAG expandida se correlaciona diretamente com a gravidade dos sinais e sintomas. Assim, quanto maior o número de repetições, mais graves são os sinais e sintomas, e inversamente com a idade de início, ou seja, quanto maior o número de repetições,

mais cedo os sintomas se manifestam [16]. A repetição CAG de um indivíduo normal é de 12 a 40, enquanto que um indivíduo portador da doença apresenta de 60 a 84 repetições [17].

Em um estudo realizado por Kieling *et al.* em indivíduos com DMJ/SCA3, a taxa de sobrevida após o início dos sintomas foi de 21 anos, em média. Os pesquisadores concluíram que a idade de início precoce e o número alto de repetições do CAG são fatores preditivos para determinar uma baixa taxa de sobrevida [18].

Ainda não há tratamento curativo disponível para a doença. No entanto, estão disponíveis tratamentos sintomáticos: não-farmacológicos - fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional [19,20] e farmacológico – relata-se uso de levodopa [21,22], fármacos antiespasmódicos [23] e toxina botulínica, benzodiazepínicos e antidepressivos [19,24,25]. Todas essas alternativas atuam diretamente no controle das manifestações clínicas decorrentes ou secundárias à doença, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

Ainda, em 2011, foi realizado um ensaio clínico randomizado, que testou carbonato de lítio em pacientes com até 10 anos de duração da doença. O medicamento mostrou ser seguro e bem tolerado, porém sua eficácia não foi comprovada [26].

2.3 Deglutição e disfagia

O processo de deglutição é uma atividade básica do ser humano, que envolve diversas estruturas anatômicas. Sua sequência complexa de movimentos tem origem na cavidade oral, sob coordenação do sistema nervoso central.

O centro regulador desse mecanismo se encontra no bulbo [27] e pode ser dividido, didaticamente, em quatro fases: 1) fase oral de preparação do bolo, que envolve preensão, mastigação e manipulação do alimento e sua centralização no dorso da língua; 2) fase oral de propulsão do bolo, que compreende a movimentação da língua, direcionando o bolo alimentar à faringe; 3) fase faríngea - na qual os músculos faríngeos se contraem e a epiglote fecha, evitando que o bolo adentre a laringe e o direcionando para o esôfago; 4) fase esofágica, na qual o bolo é levado até o estômago [28].

A disfagia afeta a capacidade de comer e beber [29] e consiste na dificuldade da passagem dos alimentos ou líquidos da cavidade oral para o estômago, podendo ter diversas etiologias e classificada em orofaríngea ou esofágica [30]. A disfagia orofaríngea consiste na dificuldade da passagem do líquido ou do bolo alimentar para o esôfago, frequentemente relacionada a danos neurológicos, como acidente vascular encefálico (AVE), ou a doenças

neurológicas progressivas, como Doença de Parkinson [28] e, no caso deste estudo, à DMJ/SCA3.

Alguns sinais e sintomas podem ser indicadores de disfagia, como tosse, salivação, sensação de corpo estranho na orofaringe e disfonia. Além de ser um sintoma incômodo, a disfagia pode levar a diversas complicações, dentre elas malnutrição, desidratação, pneumonia por aspiração, asfixia e, conseqüentemente, o óbito, caso não seja diagnosticada e tratada adequadamente [31].

Estudos mostram a importância de atentar para esta alteração: Lundy *et al.* avaliaram 166 pacientes disfágicos, sendo que 51% da amostra apresentou aspiração [32]. Além das complicações clínicas, a disfagia também pode repercutir no dia-a-dia dos indivíduos. Para Portas, um impacto negativo na qualidade de vida pode ser consequência da disfagia [33]; Ekberg *et al.* identificaram alterações psicossociais em indivíduos disfágicos em um estudo europeu [34].

Neste contexto, a intervenção fonoaudiológica pode melhorar o funcionamento neuromuscular, evitando a aspiração e diminuindo os índices de pneumonia; recomendar adaptações necessárias na alimentação e na deglutição [24], melhorando efetivamente a ingestão por via oral, principalmente em distúrbios neuromiogênicos [30].

Conseqüentemente, proporciona-se melhora na qualidade de vida e no estado de saúde do paciente [35,36]. Recomenda-se uma abordagem multidisciplinar no manejo da disfagia, sendo necessário o engajamento de profissionais de saúde de diferentes áreas [28,30].

2.3.1 Videofluoroscopia da deglutição

A videofluoroscopia da deglutição (VF), também conhecida como videodeglutograma, é considerado como *gold-standard* para determinar a natureza e a extensão de um distúrbio orofaríngeo da deglutição [37,38]. O exame consiste na gravação de imagens do paciente durante a ingestão de bolo alimentar radiopaco [39].

A VF permite avaliar a dinâmica da deglutição, por meio da visão do fluxo do bolo alimentar ocorrendo dentro das estruturas anatômicas do tubo digestório, identificando alterações e mecanismos compensatórios. Portanto, possibilita uma análise detalhada do processo de deglutição, determinando características da disfunção apresentada e provendo subsídios baseados em evidência para a elaboração de um plano terapêutico [40].

Para realização do exame, o paciente deverá sentar na posição mais vertical possível. Os estudos são iniciados com o paciente na vista lateral, em que a aspiração é mais

eficientemente detectada, e, em seguida, termina com uma vista ântero-posterior para avaliar a simetria da deglutição e a função das cordas vocais [41].

A VF é um procedimento seguro e não invasivo e as reações alérgicas ao bário são extremamente raras. O exame pode, ainda, ajudar a determinar as consistências de alimentos que um paciente pode comer com mais segurança, limitando o risco de aspiração. Nenhuma radiação permanece no corpo de um paciente após o exame de raio-X [42].

Os possíveis eventos adversos associados à VF são: riscos de exposição à radiação; alergia a bário, chance remota de retenção do bário, podendo levar a obstrução gastrointestinal; agitação; mudanças no padrão respiratório, no nível de consciência e na coloração; náuseas e vômitos; aspiração dos líquidos e alimentos; alterações no estado de saúde geral que podem ser detectados através da monitorização de sinais vitais [42]. No entanto, estes riscos são considerados menores do que os potenciais benefícios da intervenção fonoaudiológica proposta aos pacientes.

2.3.2 Escalas e exames clínicos da disfagia

Para interpretação quantitativa da VF, duas escalas foram desenvolvidas. A *Penetration Aspiration Scale* (PAS) - que avalia penetração do alimento nas vias aéreas, dependendo exclusivamente do que é observado na VF - e a *Dysphagia Outcome and Severity Scale* - DOSS - que pretende avaliar a presença e a gravidade da disfagia, combinando a observação com fenômenos subjetivos apresentados durante o exame e com a dieta ingerida pelo indivíduo. A PAS varia de um a oito, e quanto maior o escore, mais grave é a disfagia. Já a DOSS varia de um a sete, e quanto maior o escore, menos grave é a disfagia [43,44]. No entanto, métodos radiológicos e endoscópicos nem sempre estão disponíveis, ou são factíveis na prática clínica, por falta de condições cognitivas ou posturais do sujeito a ser avaliado. Assim, instrumentos de medida indireta sobre a presença da disfagia foram desenvolvidos, sejam escalas clínicas genéricas, sejam específicas para algumas condições.

Exames clínicos da disfagia têm sido propostos como no estudo de Puerari, que avaliou a disfagia orofaríngea em indivíduos pós AVE [45]. No entanto, suas aferições são relativamente subjetivas. O problema enfrentado é o da validação de escalas substitutas e do próprio exame clínico. Por exemplo, no caso das escalas sobre disfagia aplicadas a pacientes que sofreram AVE, viu-se que a detecção da disfagia aconteceu em 37 a 45% dos casos quando o instrumento era uma escala de triagem, em 51 a 55% dos casos quando o instrumento de avaliação era o exame clínico, e em 64 a 78% dos casos, quando se utilizou a

VF [46].

Poucos questionários tem sido utilizados em pesquisa clínica para avaliar a disfagia em pacientes com doença neurológica progressiva. Entre eles, o SWAL-QOL parece ser o mais robusto [47].

O questionário foi elaborado por Mc Horney *et al.* [29], também já foi validado para a língua portuguesa brasileira por Montoni *et al.*[48]. Alguns estudos de validação do SWAL-QOL já foram realizados por Vieira [49], que validou o questionário no idioma português europeu para pacientes com câncer de cabeça e pescoço e por Portas [33], que validou o questionário no idioma português brasileiro também em pacientes oncológicos.

O SWAL-QOL é composto por 11 domínios, contendo 44 itens que analisam: deglutição como um fardo, desejo de se alimentar, tempo para se alimentar, frequência de sintomas, seleção do alimento, comunicação, medo de se alimentar, saúde mental, funcionamento social, sono e fadiga [29].

O SWAL-QOL utiliza o sistema de *Likert* nas diversas opções de resposta. O participante é questionado quanto à frequência (sempre, muitas vezes ou frequentemente, algumas vezes, um pouco ou dificilmente, nunca) ou quanto à concordância (concordo totalmente ou parcialmente, não sei, discordo parcialmente ou totalmente) das assertivas [29].

O valor das questões de cada domínio deve ser somado e dividido pelo número de questões do mesmo, obtendo-se um valor de zero a 100. O escore de cada domínio é isolado, sendo que quanto maior o valor, melhor a qualidade de vida em relação à disfagia [50]. Embora não tenha sido proposto um escore final pelos autores do questionário para o SWAL-QOL, alguns pesquisadores já o tem feito [51].

Ainda que amplamente utilizado em condições associadas à disfagia, a correlação entre o SWAL-QOL e os padrões objetivos de passagem do bolo alimentar parece ser apenas moderada. O SWAL-QOL associou-se às medidas de duração do trânsito oral e de duração total da deglutição, embora as correlações tenham sido, em geral, fracas com a PAS. Para todas as correlações estatisticamente significativas, quanto maior a dificuldade da passagem do bolo alimentar, pior foi a qualidade de vida relacionada à deglutição dos indivíduos [52].

2.4 Disfagia na DMJ/SCA3

Desde as primeiras descrições da doença, a disfagia tem sido listada como um dos importantes sintomas da DMJ/SCA3. Por exemplo, Jardim *et al.* identificaram que 63,5% de

63 casos queixavam-se de disfagia [2], enquanto Corrêa *et al.* classificou a disfagia de 20 pacientes avaliados entre os graus leve e moderado [6].

A opinião de diversos especialistas é que a principal causa de morte na DMJ/SCA3, em uma fase neurológica terminal, são as infecções secundárias, devido a úlceras por pressão, mas mais especialmente à pneumonia por aspiração [53]. Esta afecção, por sua vez, deve estar diretamente relacionada ao grau de disfagia que a incoordenação motora progressiva ocasiona.

Em análises anatomopatológicas de doentes que apresentavam alterações no processo de deglutição durante a fase antecipatória (oral), bem como as fases lingual (preparatória) e final (faríngea), observou-se perda neuronal com astrogliose, em quase todos os núcleos relacionados à deglutição no tronco cerebral inferior (motor, principal e núcleo do trato espinhal do trigêmeo; núcleo do nervo facial; núcleo reticular parvocelular; núcleo ambíguo, núcleo motor dorsal, glossofaríngeo e da área vagal; núcleos do trato solitário: gelatinoso, medial, parvocelular e pigmentado; núcleo hipoglossal) [53,54].

A inexistência de um instrumento específico para avaliar a disfagia, na DMJ/SCA3, pode ter limitado os resultados de estudos anteriores sobre os fatores de risco para disfagia e sobre suas consequências, nessa condição.

A escala *Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia* (NESSCA) foi desenvolvida por um grupo de pesquisadores a fim de avaliar sintomas neurológicos especificamente na DMJ/SCA3 [55]. Ela é composta por 18 itens e seu escore varia de 0-40.

Quanto maior o escore, pior a gravidade neurológica do paciente. A escala possui um item subjetivo de avaliação da disfagia, que varia de 0 a 2 pontos.

Esse item isolado se associou à gravidade da mutação CAG e à duração da doença [2]– fatores de risco para disfagia, portanto – mas não ao IMC [56] – uma de suas prováveis consequências. No entanto, a pouca variabilidade deste item da NESSCA colocava em dúvida esses resultados e remetia à necessidade de se desenvolver ou validar um instrumento mais refinado para acompanhar a disfagia nessa condição.

Entre 2011 e 2012, realizamos um estudo caso-controle sobre a aplicabilidade da escala SWAL-QOL, tendo por objetivo sua validação na DMJ/SCA3. Comparou-se os escores SWAL-QOL dos grupos e foi feita a validação externa dos escores com os seguintes critérios de gravidade: anos de duração da doença e tamanho CAGexp [3].

Os resultados apontaram que quanto maior o tamanho da CAGexp, pior a qualidade de vida relacionada à deglutição. Os testes psicométricos do questionário foram válidos, porém havia a necessidade de uma medida objetiva da deglutição para se comprovar a validade

externa do SWAL-QOL na DMJ/SCA3 [3]. Assim, prosseguiu-se com a realização do presente estudo, o qual utilizou o *gold-standard* de diagnóstico da disfagia, a VF.

Recentemente foi publicada uma descrição da VF na DMJ/SCA3. A disfagia na DMJ/SCA3 foi considerada como grave, tanto pela escala de avaliação japonesa, quanto pela DOSS [57].

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- [1] Camargo, G. Mutação do gene *ATXN3* da doença de Machado-Joseph no Rio Grande do Sul: aspectos epidemiológicos e de comportamento meiótico [dissertação de Mestrado]. Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul; 2011.
- [2] Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease, subtypes and (CAG) n. *Arch. Neurol.* 2001; Jun 58(6):899-904.
- [3] Russo AD. Validação do questionário SWAL-QOL na Doença de Machado-Joseph [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
- [4] National Institute of Neurological Diseases and Stroke (US). Machado-Joseph Disease Fact Sheet. NIH Publication No. 10-2716, February 2010.
- [5] Bettencourt C, Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6(35):1-12.
- [6] Correa SMA, Felix VN, Gurgel JL, Sallum RAA, Cecconello I. Clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia in Machado-Joseph disease. *Arq. Gastroenterol.* 2010; 47 (4):334-38.
- [7] Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P.. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014;42(3):174-83.
- [8] Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2004; 3(5):291-304
- [9] Coutinho P. Doença de Machado-Joseph: Tentativa de definição [tese]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 1992.
- [10] Bettencourt C, Santos C, Kay T, Vasconcelos J, Lima M. Analysis of segregation patterns in Machado-Joseph disease pedigrees. *J Hum Genet* 2008, 53(10):920-923.
- [11] Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Alonso I, Céu Moreira M, Mendonça P, Ferreirinha F, Sequeiros J, Giugliani R. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil – 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. *J Neurol.* 2001; 248 (10): 870–6.
- [12] Teive HA, Munhoz RP, Raskin S, Werneck LC. Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66(3B):691-94.
- [13] Trott A, Jardim LB, Ludwig HT, Saute JA, Artigalás OKieling C, et al. Spinocerebellar ataxias in 114 Brazilian families: clinical and molecular findings. *Clin Genet.* 2006;70(2):173-6.

- [14] 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; 4:300 – 4.
- [15] Paulson, H, L. Spinocerebellar ataxia type 3. *Gene Reviews* [internet]. 2011 [cited 2014 nov 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>.
- [16] Maruyama H, Nakamura S, Matsuyama Z, Sakai T, Doyu M, Sobue G, et al. Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet.* 1995;4(5):807-12.
- [17] Paulson, HL. Dominantly inherited ataxias: lessons learned from Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Semin Neurol.* 2007;27(2):133-42.
- [18] Kieling C, Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clin. Genet.* 2007;72(6):543-5.
- [19] Saute JAM, Jardim LB. Ataxias hereditárias. *In: Chaves MLF, organizador. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre: Artmed, 2008. p.363-80.*
- [20] Silva RC, Saute JA, Silva AC, Coutinho AC, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Occupational therapy in spinocerebellar ataxia type 3: an open-label trial. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(6):537-42.
- [21] Tuite PJ, Rogaeva EA, St George-Hyslop PH, Lang AE: Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Ann Neurol* 1995, 38(4):684-687.
- [22] Buhmann C, Bussopulos A, Oechsner M: Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003; 18(2):219-221.
- [23] Kanai K, Kuwabara S, Arai K, Sung JY, Ogawara K, Hattori T: Muscle cramp in Machado-Joseph disease: altered motor axonal excitability properties and mexiletine treatment. *Brain* 2003; 126:965-973.
- [24] D'Abreu A, França MC Jr, Paulson HL, Lopes-Cendes I. Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010;16(1):2-7.
- [25] Monte TL, Rieder CR, Tort AB, Rockenback I, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Jardim LB: Use of fluoxetine for treatment of Machado-Joseph disease: an open-label study. *Acta Neurol Scand* 2003,107(3):207-210.
- [26] Saute JA, de Castilhos RM, Monte TL, Schumacher-Schuh AF, Donis KC, D'Ávila R *et al.* A randomized, phase 2 clinical trial of lithium carbonate in Machado-Joseph disease. *Mov Disord.* 2014;29(4):568-73.
- [27] Jean, A. Brain stem control of swallowing: neuronal networks and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001; 81(2): 929-62.

- [28] Garcia JM, Chambers E. Managing Dysphagia Through Diet Modifications. *Am J Nurs.* 2010; 110(11):26-33.
- [29] McHorney CA, Bricker DE, Kramer AE, Rosenbek JC, Robbins J, Chignell KA *et al.* The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: I. Conceptual foundation and item development. *Dysphagia* 2000;15(3):115-21.
- [30] Al-Hussaini A, Latif EH, Singh V. 12-minute consultation: an evidence-based approach to the management of dysphagia. *Clin. Otolaryngol.* 2013 Jun;38(3):237-43.
- [31] Wieseke A., Bantz D., Siktberg L. Assessment and early diagnosis of dysphagia. *Geriatr. Nurs.* 2008;29(6):376-83.
- [32] Lundy DS, Smith C, Colangelo L *et al.* Aspiration: causes and implications. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999 120, 474–478
- [33] Portas JG. Validação para a língua portuguesa brasileira dos questionários: Qualidade de Vida em Disfagia (SWAL-QOL) e Satisfação do Paciente e Qualidade do Cuidado no Tratamento da Disfagia (Swal-Care) [dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente: Curso de Pós-Graduação em Ciências; 2009.
- [34] Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia* 2002; 17(2):139-46.
- [35] Crary MA, Carnaby GD, LaGorio LA, Carvajal PJ. Functional and physiological outcomes from an exercise-based dysphagia therapy: a pilot investigation of the McNeill Dysphagia Therapy Program. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93(7):1173-8.
- [36] Furkim AM, Sacco ABF. Eficácia da fonoterapia em disfagia neurogênica usando a escala funcional de ingestão por via oral (FOIS) como marcador. *Rev. CEFAC [online]* 2008; 10(4): 503-12.
- [37] O'Donoghue S, Bagnall A. Videofluoroscopic evaluation in the assessment of swallowing disorders in pediatric and adult populations. *Folia Phoniatr Logop.* 1999; 51(4-5): 158-71.
- [38] Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Castell DO, Schleicher M., Sandidge J, *et al.* MBS measurement tool for swallow impairment - MBSImp: establishing a standard. *Dysphagia* 2008; 23(4):392-405.
- [39] Rugiu MG. Role of videofluoroscopy in evaluation of neurologic dysphagia. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2007; 27(6):306-16.
- [40] East L, Nettles K, Vansant A, Daniels SK. Evaluation of oropharyngeal Dysphagia with the videofluoroscopy Swallowing Study. *J Radiol Nursing*, 2014; 33(1): 9-13.
- [41] Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders (2^a ed.). Austin, TX: Pro-Ed; 1998.
- [42] American Speech-Language-Hearing Association [US]. Videofluoroscopy Swallowing Study (VFSS) 2012.

- [43] Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996;11(2):93-8.
- [44] O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The Dysphagia Outcome and Severity Scale. *Dysphagia*. 1999;14(3):139-45.
- [45] Puerari VR. Avaliação clínica precoce da disfagia orofaríngea em pacientes adultos após o acidente vascular encefálico [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas; 2011.
- [46] Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teaseli R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36(12): 2756-63.
- [47] Keage M, Delatycki M, Corben L, Vogel A. A Systematic Review of Self-Reported Swallowing Assessments in Progressive Neurological Disorders. *Dysphagia* 2014; [Epub ahead of print]
- [48] Montoni NP, Horta IA, Bandeira AKC, Angelis EC. Cross-cultural adaptation of the SWAL-QOL and Swal-Care Questionnaires into Brazilian Portuguese. *Applied Cancer Research*. 2008; 29(3):129-134
- [49] Vieira DO. Validação Da Versão Portuguesa do Questionário SWAL-QOL em Doentes com Patologia Oncológica da Cabeça e Pescoço [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2010.
- [50] McHorney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, *et al.* The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia* 2002; 17(2):97-114.
- [51] Plowman-Prine EK, Sapienza CM, Okun MS, Pollock SL, Jacobson C, Wu SS, Rosenbek JC. The Relationship Between Quality of Life and Swallowing in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(9):1352–8.
- [52] McHorney CA, Martin-Harris B, Robbins J, Rosenbek J. Clinical validity of the SWAL-QOL and SWAL-CARE outcome tools with respect to bolus flow measures. *Dysphagia*. 2006 Jul;21(3): 141-8.
- [53] Rüb U, Brunt ER, Pestrach-Parwez E, Schöls L, Theegarten D, Auburger G *et al.* Degeneration of ingestion-related brainstem nuclei in spinocerebellar ataxia type 2, 3, 6 and 7. *Neuropathol. Appl Neurobiol.* 2006;32(6): 635–49.
- [54] Rüb U, Brunt ER, Del Turco D, de Vos RA, Gierga K, Paulson H, Braak H. Guidelines for the pathoanatomical examination of the lower brain stem in ingestive and swallowing disorders and its application to a dysphagic spinocerebellar ataxia type 3 patient. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003;29(1):1-13.
- [55] Kieling C, Rieder CR, Silva AC, Saute JA, Cecchin CR, Monte TL, Jardim LB. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Eur J Neurol.* 2008;15(4):371-6.

[56] Saute JA, Silva AC, Souza GN, Russo AD, Donis KC, Vedolin L, Saraiva-Pereira ML, Portela LV, Jardim LB. Body mass index is inversely correlated with the expanded CAG repeat length in SCA3/MJD patients. *Cerebellum*. 2012 Sep;11(3):771-4. Erratum in: *Cerebellum*. 2012 Sep;11(3):775-6.

[57] Isono C, Hirano M, Sakamoto H, Ueno S, Kusunoki S, Nakamura Y. Differences in dysphagia between spinocerebellar ataxia type 3 and type 6. *Dysphagia*. 2013; 28(3):413-8.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Caracterizar a disfagia na DMJ/SCA3 por meio do exame VF.

3.2 Específicos

- Medir o grau de disfagia em pacientes com DMJ/SCA3 através das escalas PAS, adaptada de Rosenbek *et al.* (1996) - e DOSS, de O'Neil *et al.* (1999), a partir das VFs realizadas em pacientes com DMJ/SCA3;
- Correlacionar o grau da disfagia medido pelas escalas PAS e DOSS com o tempo de duração da doença, com as escalas NESSCA e SARA, e com a medida do CAGexp – todos critérios de gravidade da DMJ/SCA3;
- Correlacionar o grau da disfagia medido pelas escalas PAS e DOSS com o IMC dos pacientes com DMJ/SCA3;
- Validar o questionário SWAL-QOL para avaliação da deglutição nos portadores da DMJ/SCA3, usando como validação externa o exame *gold-standard*, a VF, através das escalas PAS e DOSS.

4 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

When to order videofluoroscopic studies of dysphagia in Machado-Joseph Disease/Spinocerebellar Ataxia type 3?

Russo AD 1, Reckziegel ER 5, Santos ACK 5, Augustin M 5, Souza B 5, Freitas C 1, Scheeren B 7, Torman VL 2, Saute JAM 5, Saraiva-Pereira ML 3, 5, 6, Jardim LB 1, 4, 5, 6, 8

1 Post-graduate Program of Medical Sciences, and Departments of 2 Statistics, 3 Biochemistry and 4 Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil;

5 Medical Genetics Service and 6 Laboratório de Identificação Genética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil;

7 Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia

8 Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP), Brasil.

Corresponding Author:

Prof. Laura Bannach Jardim

Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Rua Ramiro Barcelos 2350, Zip Code 90.035-903, Porto Alegre, Brazil

Phone 5551 33598011, Fax 5551 3359 8010 e-mail: ljardim@hcpa.ufrgs.br

Conflicts of Interest: We have no conflicts of interest.

To be submitted to the Parkinsonism and Related Disorders

ABSTRACT

Dysphagia has been reported in SCAs and affects around 63% of SCA3/MJD patients. Although dysphagia is one of the main causes of death in terminal phase, clinical studies on dysphagia in SCAs are still lacking. We have previously evaluated dysphagia according to patient information and obtained some conflicting results. This study aimed to characterize dysphagia in MJD/SCA3, through videofluoroscopy of swallowing (VF), considered gold-standard examination of swallowing; to correlate dysphagia with severity criteria and weight loss; to compare the results of VF to the results of SWAL-QOL, searching for external validation for its use in MJD/SCA3. A cross-sectional study on 34 patients with molecular diagnosis of MJD/SCA3 was performed. After consent, general clinical data and BMI were obtained and clinical scales were applied. The scores DOSS and PAS were obtained from VF. Comparisons between groups were made by Mann-Whitney U and Spearman tests, with a $p < 0.05$ and power test of 80%. SWAL-QOL-domain “eating duration” was associated with DOSS ($\rho=0.446$, $p=0.008$) and PAS ($\rho=-0.497$, $p=0.003$) scores. “Eating duration” score lower than 20% was associated with severe dysphagia, but SWAL-QOL as a whole was not considered appropriate to evaluate this disease. Dysphagia was associated with clinical scores SARA and NESSCA and most of patients presented mild dysphagia. In order to prevent aspiration, we propose that a VF study should be based on objective evaluations and performed in any MJD/SCA3 patient presenting at least one of the following: SARA scores ≥ 15 and/or a SWAL-QOL-domain “eating duration” $\leq 50\%$.

Keywords: Machado-Joseph disease, spinocerebellar ataxia, SCA3, dysphagia, videofluoroscopy of swallowing, guidelines, SWAL-QOL

Introduction

Machado Joseph disease, also known as spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3/MJD), is a polyglutamine (polyQ) disorder caused by a dominant CAG repeat expansion (CAGexp) at *ATXN3* gene [1]. SCA3/MJD is the most frequent SCA worldwide, but frequency varies according to population of origin: in our region, SCA3/MJD has a minimal prevalence of 3:100,000 inhabitants [2]. Very disabling, SCA3/MJD usually starts around 32-40 years. Gait ataxia is usually the first and main neurological deficit; but a progressive incoordination also affects eye and limb movements, speech and deglutition. Lower motor neuron, pyramidal, extrapyramidal and peripheral nerve dysfunctions might occur, in different combinations. SCA3/MJD is currently untreatable and patients are confined to a wheelchair after some years, and later become bedridden [3]. The median survival time after onset is 21 years [4].

Dysphagia has been reported in SCAs and affects around 63% of SCA3/MJD patients [5,6]. Common symptoms of dysphagia include coughing or choking, insufficient control of solids or liquids in the mouth, drooling, food lodging in the pharynx, aspiration pneumonia and even to asphyxia. Since post-mortem studies have reported that aspiration pneumonia was the most common cause of death in SCAs [6,7], dysphagia stands out as a significant complication of these disorders. In spite of that, detailed clinical studies on dysphagia in SCAs are lacking. We have previously evaluated dysphagia according to patient information, in different ways, and obtained some conflicting results [5,8-10]. By using the patients' reply to one item of the clinical scale Neurologic Examination Score of Spinocerebellar Ataxias (NESSCA) [11], the degree of dysphagia was related to disease duration (DD), disease severity (DS) and to the length of the CAGexp [5], but not to weight loss as measured by the Body Mass Index (BMI) [9]. In a recent study, dysphagia was evaluated by SCA3/MJD patients' responses to the Quality of Life in Swallowing questionnaire (SWAL-QOL) [12] and the severity of SWAL-QOL was related to the CAG repeat length and to the BMI, but not to DD [8,10].

The most reliable swallowing assessment of dysphagia, in contrast, is the videofluoroscopic study of swallowing (VF) [13]. In VF, specific materials containing barium are swallowed, and are viewed by examiners as they passes by lips, hard palate, pharynx, larynx, and upper esophageal sphincter. Among the quantitative evaluations of VF, there are the Penetration Aspiration Scale (PAS) [14] and the Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS) [15]:

both measure the severity of airway invasion. A few VF studies were performed in SCAs, all including very small sample sizes [6,16].

Early detection and evaluation of dysphagia severity are essential for prescribing rehabilitation of swallowing, foods with easy-to-swallow textures, and percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), if needed. These maneuvers might prevent aspiration pneumonia caused by dysphagia, and might change the quality of life patients and their relatives and the clinical course of SCA patients. Therefore, we aimed to describe the dysphagia severity in SCA3/MJD by its gold standard, the VF. We also aimed to correlate VF findings with DD, CAGexp and BMI; and to determine the best clinical criteria and its cutoff to indicate VF in the clinical routine, in order to prevent complications of dysphagia in SCA3/MJD patients.

Methods

Symptomatic individuals with molecular diagnosis of MJD/SCA3 from the neurogenetics clinic of our institution were invited to participate in the study from 2013 to 2014. The recruitment included subjects older than 18 years that presented a wide range of DD. Exclusion criteria were previous diagnosis of another disease that impairs swallowing, gastrointestinal obstruction and/or pregnancy. This study was approved by Ethics in Research Committee of our institution, with register number 12-0476.

After consent, clinical data such as gender, age, age at onset (AO), DD, geographic origin, and occupation were obtained. The nutritional status was evaluated by BMI [weight/(height)²]. NESSCA and Scale for the Assessment and Rating of Ataxia [17] were applied by four trained researchers. The questionnaire SWAL-QOL was applied by one investigator (ADR), as previously described in the literature [12,18-20]. Briefly, SWAL-QOL is a 44-item dysphagia-specific outcomes tool that assesses quality of life in swallowing, composed of 11 domains: burden, food selection, eating duration, symptoms, mental health, social functioning, fear, eating desire, communication, sleep and fatigue. A Likert scale is used to assess the answers. The SWAL-QOL scores range from zero to 100 points. The score of each domain is isolated, and the higher the value, the better is the quality of life related to swallowing [12].

In a maximum 30 days interval after clinical evaluation, subjects were submitted to VF, performed by a speech therapist blind to the previous results (BS). The exams were run in the Siemens® Axion Iconos R100 machine. Patients were seated down and video images were recorded on DVFs in two viewing planes (lateral and anteroposterior). Feeding was offered in the following sequence: pasty (pudding), thickened liquid (nectar), liquid and solid. Preparations had the proportion of 50/50% between food and barium sulfate contrast, except solid, that used white bread soaked in contrast. The subject was requested to swallow as usual in his/her daily life. Worse scores were obtained on each swallow according to the scales described ahead.

VF results were measured by PAS and DOSS scores. The 8-point unidimensional PAS has the following possible scores: (1) the material does not enter airway; (2) it enters the airway, remains above the vocal folds, and is ejected from the airway; (3) the material enters the airway, remains above the vocal folds, and is not ejected from the airway; (4) it enters the airway, contacts the vocal folds, and is ejected from the airway; (5) it contacts the vocal folds, and is not ejected from the airway; (6) it passes below the vocal folds, and is ejected into the larynx or out of the airway; (7) it passes below the vocal folds, and is not ejected from the trachea despite effort; and (8) it passes below the vocal folds, and no effort is made to eject. The 7-point multidimensional DOSS has detailed items that evaluate the same observations described above to PAS, plus information about feeding strategies used by the individual. DOSS has the following possible scores: (1) severe dysphagia: nothing by mouth (NPO) - the individual is unable to tolerate (*per os*) PO safely; (2) moderately severe dysphagia: maximum assistance or use of strategies with partial PO only (tolerates at least one consistency safely with total use of strategies); (3) moderate dysphagia: needs supervision, or strategies, two or more diet consistencies restricted; (4) mild-to-moderate dysphagia: needs intermittent supervision/cueing, one or two consistencies restricted; (5) mild dysphagia: needs distant supervision, may need one diet consistency restricted; (6) within functional limits/modified independence; and (7) normal in all situations [14,15].

VF reports were given to all subjects in a consultation with a speech therapist. An individualized plan was made to each participant, with preventive and educational behavior, according to the severity of dysphagia.

Patient characteristics are given as median \pm SEM and range, when applicable. Categorical variables were represented by absolute frequencies and were compared through chi-square test. Several continuous variables did not show a normal distribution on the Shapiro-Wilk test, and therefore were tested by Mann-Whitney U and Spearman correlation tests. The cutoff value of SARA score, BMI and eating duration-SWAL-QOL for the detecting severe dysphagia (DOSS <4 points or PAS >3) were calculated using the receiver operating characteristic (ROC) curve and its significance was determined by logistic regression analysis with the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI). Statistical significance was defined as $p < 0.05$. All statistical tests were performed in PASW 18.0.0.

Results

Thirty-four SCA3/MJD individuals were included in the present study. Clinical and molecular characteristics are described in Table 1. Although there were more women than men in the present sample (21/13), this skewness only interfered with DD, which were larger among women.

The distribution of VF severity scores is depicted in Figure 1. Different number of subjects presented totally normal results, according to the scales in use. Three individuals were totally normal according to DOSS and scored 7; the other 31 (91%) presented slight disturbance in deglutition. 14 out of 34 subjects were normal according to PAS and scored 1; in the other 20 (58%), the ingested material entered the airway (Figure 2A, 2B, 2C). DOSS and PAS scores correlated significantly ($\rho = -0.8$; $p = 0.0001$, Spearman). Since the most part of patients presented mild scores in both VF severity scores, the following analyses were performed by dichotomizing DOSS in mild (≥ 5) or severe scores (< 4 points); and PAS, in mild (≤ 2) or severe scores (> 3 points). The mild group was assembled by individuals with low risk of aspiration, adding subjects with normal to those with slightly abnormal scores.

Did the VF scores correlate with severity of SCA3/MJD?

Variables such as age at onset (AO), disease duration (DD), and CAGexp were not associated with PAS and DOSS, either on correlation or on comparison between dichotomized groups (Spearman and M-W ns).

DOSS correlated with SARA ($\rho = -0.363$, $p = 0.035$) and NESSCA ($\rho = -0.351$, $p = 0.042$), and PAS with SARA ($\rho = 0.353$, $p = 0.040$). The worse the dysphagia, the higher the SCA3/MJD severity. Subjects with severe DOSS scores showed SARA and NESSCA scores significantly higher than the mild DOSS group ($p = 0.003$ and 0.02 , MW). Subjects with severe PAS scores presented SARA scores significantly higher than the mild PAS group ($p = 0.007$, M-W). The distribution suggested that SARA score of 20 points might divide both groups (Figure 3).

Did the VF scores correlate with weight loss?

Both DOSS ($\rho=0.454$, $p=0.007$) and PAS ($\rho=-0.453$, $p=0.007$) correlated with BMI: the worse the dysphagia, the lower was BMI. When the results were stratified per subgroup, the association was maintained. The distribution suggested that BMI of 23 would detect all individuals with significant dysphagia according to PAS (Figure 4).

How did SWAL-QOL scores and the dysphagia item of NESSCA associate with severity variables of MJD/SCA3?

SWAL-QOL was not associated either with NESSCA or SARA, or with severity variables CAGexp, AO and DD (Spearman ns). NESSCA item “dysphagia” failed to be associated with these variables too (Kruskal-Wallis ns). More importantly, SWAL-QOL scores as a whole and NESSCA item “dysphagia” were not associated with the VF scores (Spearman and Kruskal-Wallis ns).

The domain “eating duration” of SWAL-QOL questionnaire, composed of two questions, was associated with DOSS ($\rho=0.446$, $p=0.008$) and PAS ($\rho=-0.497$, $p=0.003$) scores. The distribution suggested that “eating duration” scores lower than 20% were associated with severe dysphagia (Figure 5).

Predictors of dysphagia in the present sample

The variables that presented positive associations – SARA, BMI and eating duration-SWAL-QOL - were tested in order to identify their value as predictors of dysphagia, taken both DOSS and PAS scores as the gold-standard tests. As decided earlier, DOSS <4 points and PAS >3 points were considered the parameters for significant dysphagia.

Sensitivity and specificity of the three variables were tested against DOSS and PAS first by using the suggested cutoff points seen in Figures 3, 4 and 5 (SARA = 20; BMI = 23; eating duration = 20). Table 2 summarizes the results obtained.

Cutoffs points were then set by ROC curves. As can be seen in Figure 6, SARA, BMI and eating duration-SWAL-QOL presented good distribution of sensitivity versus 1-specificity. The cutoff values of the three variables SARA, BMI and eating duration-SWAL-QOL in the ROC curve have been calculated by Youden index: $\max(\text{Sensitivity} + (\text{Specificity} - 100))$.

Values with the highest index for DOSS <4 points were 18 points on SARA score (area under curve, AUC = 0.91, 95% CI 0.80-1; sensitivity = 0.76; specificity = 1.0; npv = 1; ppv = 0.42); 17 kg/m² on BMI (AUC = 0.93, 95% CI 0.79-1; sensitivity = 1.0; specificity = 0.80; npv = 0.97; ppv = 1.0) and 31.25 on eating duration-SWAL-QOL (AUC = 0.88, 95% CI 0.77-0.99; sensitivity = 0.79; specificity = 1.0; npv = 1.0; ppv = 0.45) (Figure 6A). Comparisons between ROC curves did not disclose significant differences. A sensitivity of 1 corresponded to a cutoff of 18 points on SARA score, 22.88 kg/m² on BMI and 31.25% on eating duration-SWAL-QOL.

Values with the highest index for PAS >3 were 29 points on SARA score (AUC = 0.85, 95% CI 0.70-1; sensitivity = 0.92 ; specificity = 0.67 ; npv = 0.92 ; ppv = 0.67); 17 kg/m² on BMI (AUC = 0.86, 95% CI 0.68 - 1; sensitivity = 1.0; specificity = 0.67; npv = 0.93; ppv = 1.0) and 31.25% on eating duration-SWAL-QOL (AUC = 0.84, 95% CI 0.70 – 0.97; sensitivity = 0.79; specificity = 0.83; npv = 0.96; ppv = 0.45) (Figure 6B). Comparisons between ROC curves did not disclose significant differences. A sensitivity of 1 corresponded to a cutoff of 15 points on SARA score, 23.72 kg/m² on BMI and 56.25% on eating duration-SWAL-QOL.

When the three variables SARA, BMI and eating duration-SWAL-QOL were combined to construct a unique ROC curve, AUC were of 0.98 (95% CI: 0.9329-1) for DOSS <4 points (Figure 6C) and 0.93 (95% CI: 0.82-1) for PAS >3 (Figure 6D).

Discussion

In this case series, dysphagia was present in a substantial number of SCA3/MJD individuals: 58% (20 subjects) presented aspiration, as measured by PAS, and 91% (31) showed some degree of dysphagia as experienced by the subject, as measured by DOSS. In the majority of cases, dysphagia was mild. Dysphagia was not associated with DD or with CAGexp, but with clinical scores SARA and NESSCA. Subjects with worse scores of dysphagia presented lower BMI and complained of an increased time of eating. In order to suggest guidelines to prevent aspiration in SCA3/MJD, we estimated the cutoff values with a 100% sensitivity to identify all the dysphagic individuals.

Dysphagia has been measured in SCA3/MJD, as well as in other SCAs, mostly by clinical scales or patient's descriptions. Among scales under use in SCAs, only NESSCA [11], FARS [21] and UMSARS [22] include questions about dysphagia. In NESSCA, for instance, the patient is asked if he chokes: if no, he scores zero. If yes, he is asked if it happens every day: if no, he scores 1; if yes, he scores 2. Although probably non-accurate, this score has been formerly related to DD, DS and to the CAGexp [5]. The same score was not related to weight loss as measured by BMI [9] and we started to think that subjective measures like that would be prone to denial, for instance, in order to postpone or avoid measures such as percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Among the alternatives to evaluate dysphagia, there were the more detailed clinical scales based on Likert methodology, as SWAL-QOL; and the quantitative evaluations of VF such as DOSS and PAS.

The SWAL-QOL questionnaire was developed to be used in clinical research, and has been validated to Portuguese use in Brazil [12,23]. Focused on the impact of swallowing problems in quality of life, SWAL-QOL was considered the most reliable and well-validated tool to study subjective swallowing difficulties in a recent review [24]. Although our patients presented low scores (Table 1), the present SWAL-QOL results did not correlate with severity variables CAGexp, AO, DD, NESSCA or SARA. Moreover, SWAL-QOL did not correlate with the gold-standard VF scales DOSS and PAS. The lack of association of total SWAL-QOL with PAS has been previously reported, in spite of the very mild correlations with some domains [25]. Therefore, SWAL-QOL should not be use with the goal of measuring objective dysphagia in patients with SCA3/MJD.

VF studies have been rarely reported in SCAs. Post-mortem studies have described degeneration of ingestion related brainstem nuclei in 12 SCA patients – seven of them with SCA3/MJD – and correlated the pathological findings with clinical manifestations such as VF. In fact, VF descriptions of swallowing were obtained only in two SCA3/MJD and one SCA7 patients [6,7].

Recently, a retrospective study of 7 SCA3/MJD and 13 SCA6 patients described their videofluoroscopic findings [16]. Therefore, and to our knowledge, this is the third study of VF in SCA3/MJD and the largest case series so far described.

In order to confirm if dysphagia was related to disease progression, we tried to recruit individuals with a broad range of DD. The DD of the present series ranged from 2 to 30 years. Although prevalent, the dysphagia measured by VF was more frequently mild in our case series, and failed to be associated with DD or with CAGexp. Similar findings were obtained by Isono *et al.* [16]. Actually, both sets of results seem to show that some SCA3/MJD patients are free from severe dysphagia even after several years of disease. In any case, DD and CAGexp cannot help the decision of when to perform VF studies. At the same time, our VF results contradicted the results obtained in a former cohort from the same SCA3/MJD population [5], in which DD and CAGexp was associated with dysphagia.

These conflicting findings might be viewed as one more example of the lack of co-variance between physiological measures and patient-centered measures of well-being [25]. In contrast, our VF studies correlated with clinical scores SARA and NESSCA, which represent disease severity in a very objective way. The worse both neurological scores, the worse was DOSS. And the worse SARA, the worse was PAS. The distribution of SARA scores according to the severity of PAS (Figure 3) suggested that a SARA cutoff could be used to decide when to perform VF in clinical settings.

Subjects with worse scores of dysphagia presented lower BMI than those with better scores. The distribution of BMI also suggested the existence of a cutoff point between patients with and without severe dysphagia – the 23 kg/m² (Figure 4). However, this is a healthy BMI. According to World Health Organization, healthy BMI values range between 18.5 and 24.99 kg/m², are age-independent and are the same for both sexes [26]. The median (SEM) BMI obtained in the present sample was 23 (0.8) kg/m², very similar to BMI obtained in a previous

cohort of 46 SCA3/MJD patients [9]. In that study, the BMI of SCA3/MJD, 24 kg/m², was significantly lower than the 27 kg/m² found in controls. We are aware of a population-based shift towards overweight. We speculate if it can explain how weight loss related to dysphagia could result in still normal (healthy) weight in some persons. In this scenario, we believe that BMI distributions and cutoffs are population-related and cannot be generalized to other countries.

Several motor and sensory dysfunctions can be detrimental to the digestive process in SCA3/MJD: weakness and ataxia of the jaw muscles, facial hypokinesia, orofacial dystonia, reduced pharyngeal reflexes, and slowed lingual and pharyngeal movements, among others [6]. Due to that, eating might turn into a hard and time-consuming task for some patients. In accordance, our subjects with worse PAS and DOSS complained of an increased time of eating than others, as measured by the domain “eating duration” of SWAL-QOL; scores lower than 20% of function in this domain might be a cutoff between these groups (Figure 5). This domain includes two sentences “it takes me longer to eat than other people” and “it takes me forever to take a meal”, which the subject should agree or not (5 alternatives).

VF is a gold-standard test for dysphagia, but there is no guideline about the proper time to perform it, in SCA3/MJD or in any other SCA. Because of that, we have tested the sensitivity and specificity of these three measurements – SARA, BMI and eating duration of SWAL-QOL - to detect significant dysphagia in VFs. All three are very easy to obtain in clinical grounds and do not depend on any special equipment. We have measured two scales considered gold-standard, PAS and DOSS. In compliance, ROC curves have been built to each of these variables. ROC curves for SARA, BMI or eating duration-SWAL-QOL gave consistent areas under the curve. Since our aim was actually to suggest cutoffs to be used as screening tests, we used this ROC curves in order to find the values with the highest sensitivity, in order to detect all patients with severe dysphagia. Our most conservative results showed that, if a physician used a SARA score of 15 points or an eating duration-SWAL-QOL of 56.25% as cutoffs to indicate a VF, he would not miss any single SCA3/MJD subject with significant dysphagia (Figure 6). Moreover, in the case of Brazilian patients, a BMI of 23.72 kg/m² could also be used as a cutoff for the same decision making process.

In conclusion, dysphagia is an important though sometimes forgotten complication of SCAs that evolved together with the disease progression as measured by NESSCA and SARA, at

least in SCA3/MJD. As a consequence, some weight loss takes place. Subjective forms to measure dysphagia, which are the most common form to assess dysphagia on clinical grounds, were not correlated to VF and to no other clinical parameter in the present study, except for the eating duration domain of SWAL-QOL. Therefore the indication of VF studies by the health professional that assist SCA3/MJD patients should be based on objective evaluations. SARA and the eating duration domain of SWAL-QOL should be routinely assessed in the care of SCA3/MJD patients, and VF studies should be ordered when a greater than 15 points SARA score or a lower than 50% performance on eating duration-SWAL-QOL is detected in a SCA3/MJD patient.

Acknowledgements

We thank the patients who participated in the study. We thank HCPA and its Postgraduate Research Group (GPPG). This study was supported by FIPE (12-0476). MLSP and LBJ were supported by CNPq.

References

1. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S, Kakizuka A: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-228.
2. 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. *Ann Hum Genet.* 2008;72:57-64.
3. Bettencourt C, Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6(35):1-12.
4. Kieling C, Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clin. Genet.* 2007;72(6):543-5.
5. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease, subtypes and (CAG) n. *Arch. Neurol.* 2001; Jun 58(6):899-904.
6. Rüb U, Brunt ER, Pestrach-Parwez E, Schöls L, Theegarten D, Auburger G *et al.* Degeneration of ingestion-related brainstem nuclei in spinocerebellar ataxia type 2, 3, 6 and 7. *Neuropathol. Appl Neurobiol.* 2006;32(6): 635–49
7. Rüb U, Brunt ER, Del Turco D, de Vos RA, Gierga K, Paulson H, Braak H. Guidelines for the pathoanatomical examination of the lower brain stem in ingestive and swallowing disorders and its application to a dysphagic spinocerebellar ataxia type 3 patient. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003;29(1):1-13.
8. Russo AD. Validação do questionário SWAL-QOL na Doença de Machado-Joseph [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
9. Saute JA, Silva AC, Souza GN, Russo AD, Donis KC, Vedolin L, Saraiva-Pereira ML, Portela LV, Jardim LB. Body mass index is inversely correlated with the expanded CAG repeat length in SCA3/MJD patients. *Cerebellum.* 2012 Sep;11(3):771-4.. Erratum in: *Cerebellum.* 2012;11(3):775-6.
10. Souza GN. Emagrecimento e qualidade de vida na Doença de Machado-Joseph (DMJ/SCA3) em um serviço ambulatorial especializado [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
11. Kieling C, Rieder CR, Silva AC, Saute JA, Cecchin CR, Monte TL, Jardim LB. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Eur J Neurol.* 2008;15(4):371-6.
12. McHorney CA, Bricker DE, Kramer AE, Rosenbek JC, Robbins J, Chignell KA *et al.* The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: I. Conceptual foundation and item development. *Dysphagia* 2000;15(3):115-21.
13. Gates J, Hartnell GG, Gramigna GD. Videofluoroscopy and swallowing studies for neurologic disease: a primer. *Radiographics.* 2006 Jan-Feb;26(1):22.
14. Rosenbek J, Robbins J, Roecker E, Coyle M, Wood J: A penetration-aspiration scale. *Dysphagia.* 1996 11:93–9.

15. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The dysphagia outcome and severity scale. *Dysphagia*. 1999;14:139–45.
16. Isono C, Hirano M, Sakamoto H, Ueno S, Kusunoki S, Nakamura Y. Differences in dysphagia between spinocerebellar ataxia type 3 and type 6. *Dysphagia*. 2013; 28(3):413-8.
17. Schmitz-Hübsch T, Du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, *et al.* Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1717–20.
18. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998 May;28(3):551-8.
19. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012 Dec;34(4):389-94.
20. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-9.
21. Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, *et al.* Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*. 2005;64:1261-2.
22. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, *et al.* Multiple System Atrophy Study Group. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*. 2004;19:1391-402.
23. Montoni NP, Horta IA, Bandeira AKC, Angelis EC. Cross-cultural adaptation of the SWAL-QOL and Swal-Care Questionnaires into Brazilian Portuguese. *Applied Cancer Research*. 2008; 29(3):129-134.
24. Keage M, Delatycki M, Corben L, Vogel A. A Systematic Review of Self-Reported Swallowing Assessments in Progressive Neurological Disorders. *Dysphagia* 2014; Oct 4 [Epub ahead of print]
25. McHorney CA, Martin-Harris B, Robbins J, Rosenbek J. Clinical validity of the SWAL-QOL and SWAL-CARE outcome tools with respect to bolus flow measures. *Dysphagia*. 2006 Jul;21(3): 141-8.
26. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.

List of Tables

Table 1 – General characteristics of the present sample

Table 2 – Sensitivity and specificity of the suggested cutoffs of SARA, BMI and eating duration-SWAL-QOL to identify severe dysphagia in VF

List of Figures

Figure 1 - Distribution of VF severity scores DOSS and PAS in the present sample

Figure 2 – Images obtained of VF exam in patients DMJ/SCA3. (2A) X-Ray image of aspiration with solid. (2B) X-Ray image of microaspiration with liquid. (2C) X-Ray image of microaspiration with thickened liquid or nectar

Figure 3 – SARA scores obtained according to PAS scores mild (1-2 points) and severe (> 3 points).

Figure 4 – BMI obtained according to DOSS scores mild (≥ 5 points) and severe (< 4 points), and to PAS scores mild (1-2 points) and severe (> 3 points).

Figure 5 – The obtained scores on item eating duration of SWAL-QOL, according to DOSS scores mild (≥ 5 points) and severe (< 4 points), and to PAS scores mild (1-2 points) and severe (> 3 points).

Figure 6 – ROC curves. (6A) ROC curves for the three variables SARA, BMI and eating duration of SWAL-QOL, when the dysphagia gold-standard was DOSS (< 4 points). 100% sensitivities for each one are depicted. (6B) ROC curves for the three variables SARA, BMI and eating duration of SWAL-QOL, when the dysphagia gold-standard was PAS (> 3 points). 100% sensitivities for each one are depicted. (6C) ROC curve for the three variables together, when the gold-standard was DOSS. (6D) ROC curve for the three variables together, when the gold-standard was PAS.

Table 1. General characteristics of the present sample

Variable	Overall	Males	Females	p
Number of individuals	34	13	21	0.0001 **
Age *, in years	53 (2.6) (18 - 73)	56 (4.1) (20 - 73)	51 (3.2) (18 - 71)	ns ***
Age at onset *, in years	38 (2) (11 - 54)	45 (2.8) (18 - 54)	37 (2.6) (11 - 52)	ns ***
Disease duration *, in years	10 (1) (2 - 30)	12 (1.5) (2 - 20)	10 (1.2) (4 - 30)	0.02 ***
Normal CAGn *	23 (0.8) repeats (14 - 29)	23 (1.3) (14 - 29)	23 (1) (14 - 28)	ns ***
Expanded CAGn *	74 (0.6) repeats (70 - 81)	71 (0.9) (70 - 81)	76 (0.7) (72 - 83)	ns ***
BMI *, in kg/m ²	23 (0.8) (15.4 - 31.6)	24.2 (1.2) (19.4 - 31.6)	21.5 (1) (15.4 - 28.8)	ns ***
NESSCA (0-40) *	18 (0.9) (10 - 33)	18 (1.8) (10 - 33)	18 (0.9) (14 - 29)	ns ***
SARA (0-40) *	15.75(1.5) (1.5 - 39)	15 (2.4) (1 - 31)	16 (2) (7 - 39)	ns ***
Total SWAL-QOL (0-100) *	65.5 (2.7) (25.7 - 94)	80.6 (5) (25.7 - 88.2)	60 (3) (46 - 94)	ns ***
WHO-QOL (0-100) *	50 (3.1) (25-100)	50 (5.5) (25 - 88)	50 (3.8) (25 - 100)	ns ***
DOSS (1-7) *	5 (0.2) (1 - 7)	5 (0.2) (4 - 7)	5 (0.3) (1 - 7)	ns ***
PAS (1 a 8) *	1 (0.4) (1 - 8)	1 (0.5) (1 - 8)	1 (0.6) (1 - 8)	ns ***

* Median (SEM)(range) ** chi-square

*** Mann-Whitney U test

Table 2. Sensitivity and specificity of the suggested cutoffs of SARA, BMI and eating duration-SWAL-QOL to identify severe dysphagia in VF

	DOSS <4 points		PAS >3 points	
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
SARA \geq 20 points	0.80 (0.28, 0.99)	0.76 (0.56, 0.90)	0.67 (0.22, 0.96)	0.75 (0.55, 0.89)
BMI \leq 23	1.00 (0.36, 1.00)	0.66 (0.46, 0.82)	0.83 (0.36, 1.00)	0.64 (0.44, 0.81)
eating duration - SWAL-QOL \leq 20	0.80 (0.28, 0.99)	0.79 (0.60, 0.92)	0.67 (0.22, 0.96)	0.79 (0.59, 0.92)

Figure 1. Distribution of VF severity scores DOSS and PAS in the present sample

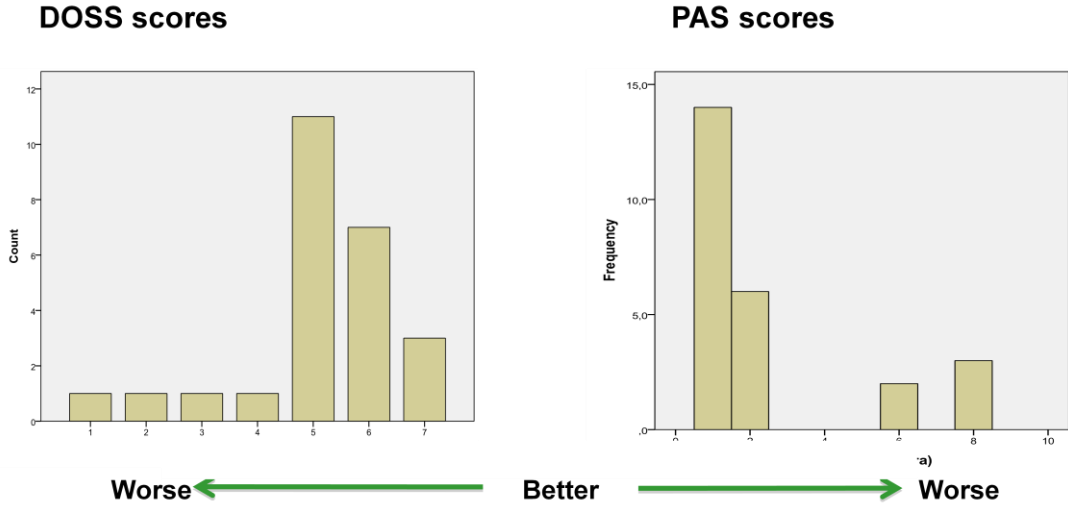


Figure 2. X-Ray images captured of VF exams in patients with SCA3/MJD representing aspiration

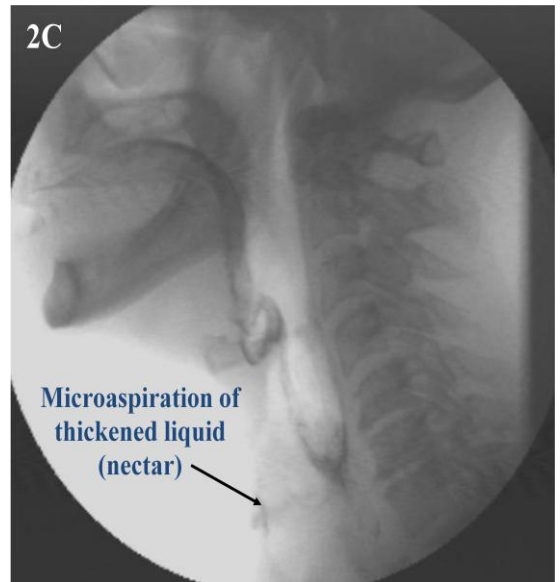
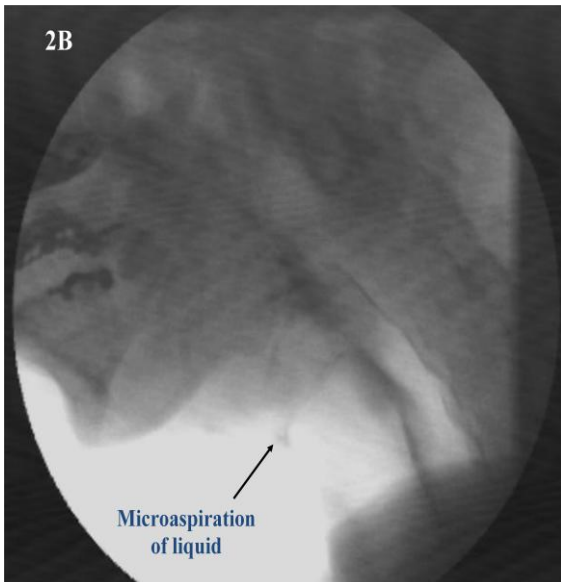


Figure 3. SARA scores obtained according to PAS scores mild (1-2 points) and severe (> 3 points)

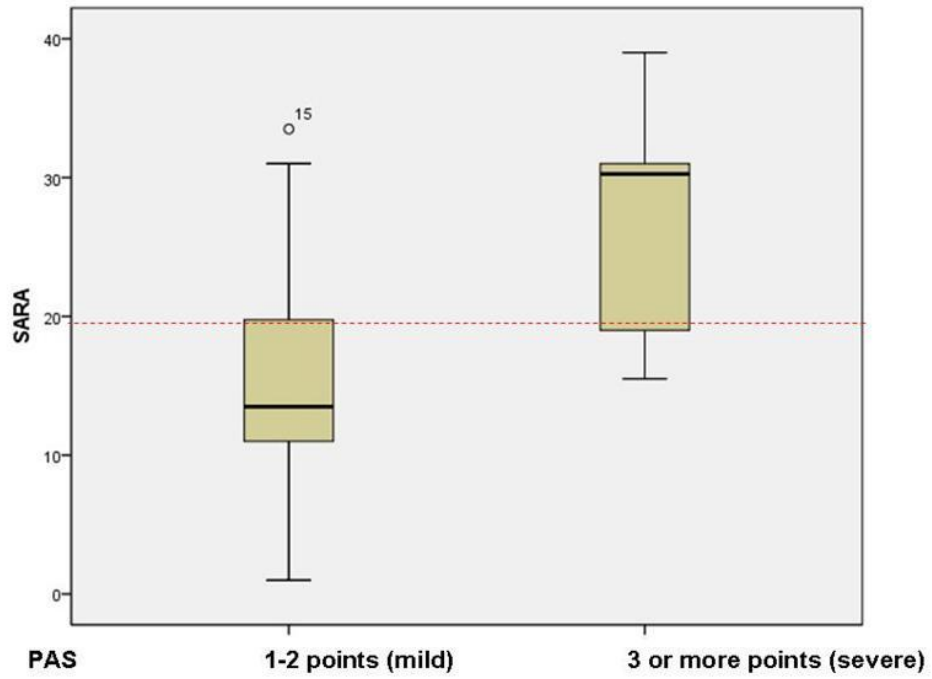


Figure 4. BMI obtained according to DOSS scores mild (≥ 5 points) and severe (< 4 points), and to PAS scores mild (1-2 points) and severe (> 3 points)

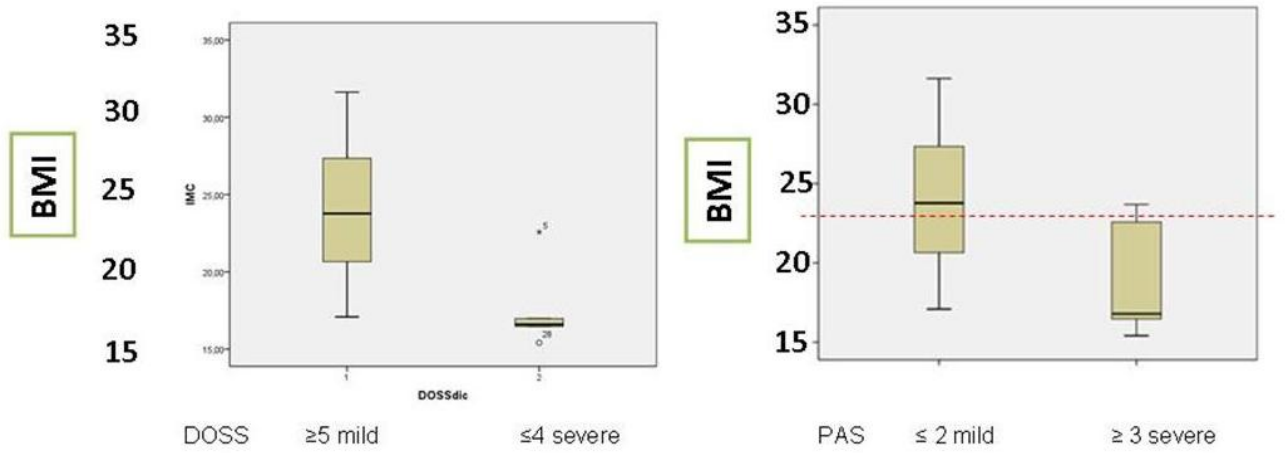


Figure 5. The obtained scores on item eating duration -SWAL-QOL, according to DOSS scores mild (≥ 5 points) and severe (< 4 points), and to PAS scores mild (1-2 points) and severe (> 3 points)

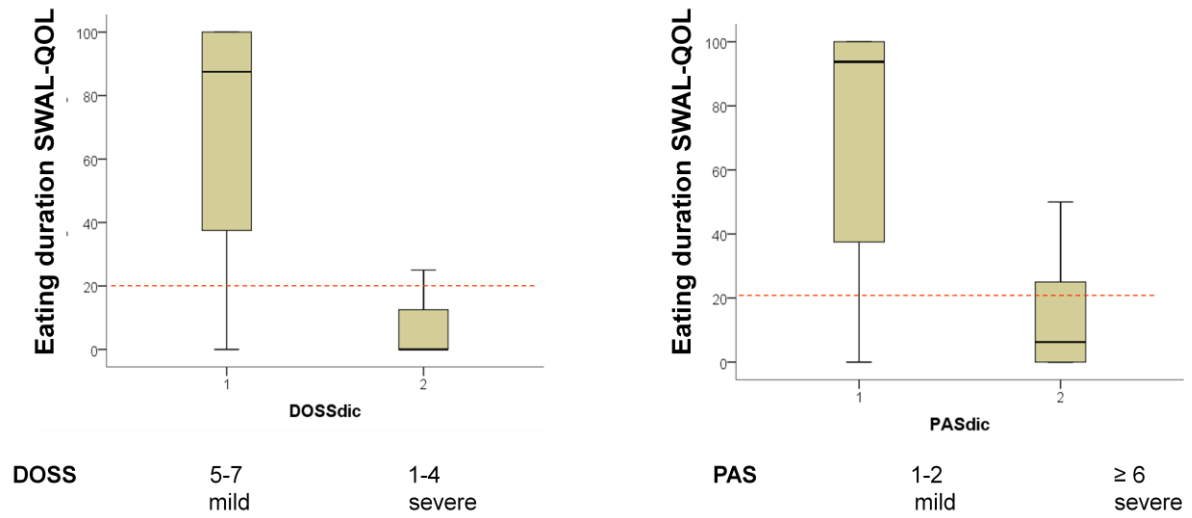
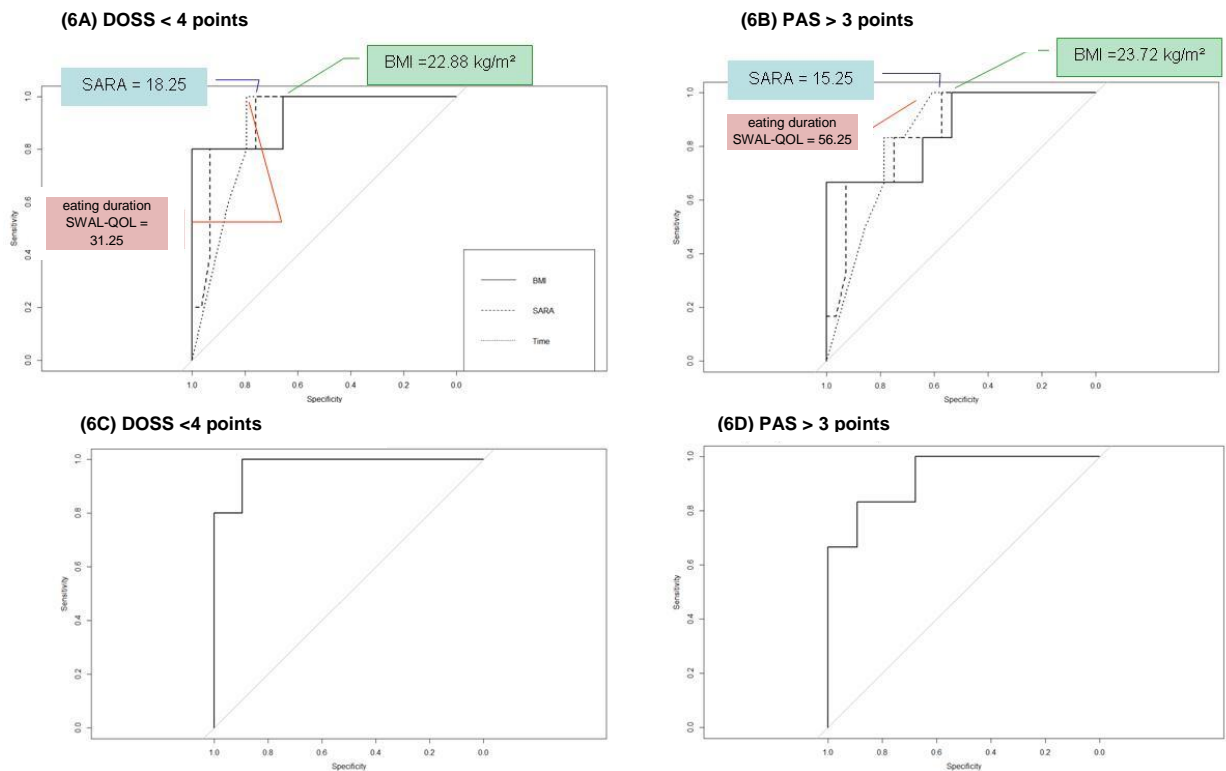


Figure 6. ROC curves. (6A) ROC curves for the three variables SARA, BMI and eating duration of SWAL-QOL, when the dysphagia gold-standard was DOSS (< 4 points). 100% sensitivities for each one are depicted. (6B) ROC curves for the three variables SARA, BMI and eating duration of SWAL-QOL, when the dysphagia gold-standard was PAS (> 3 points). 100% sensitivities for each one are depicted. (6C) ROC curve for the three variables together, when the gold-standard was DOSS. (6D) ROC curve for the three variables together, when the gold-standard was PAS.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A disfagia pode ser considerada um importante sintoma que tem impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo. Dessa forma, fazem-se necessários mais estudos sobre disfagia na DMJ/SCA3, especialmente por ser considerada uma doença incapacitante, que afeta diretamente a realização das atividades da vida diária, como a alimentação, por exemplo.

A progressão da doença, medida por NESSCA e SARA, associou-se à disfagia. Os resultados deste estudo mostram que pacientes com DMJ/SCA3 devem ser avaliados por meio da escala SARA e pelas perguntas do domínio ‘duração da alimentação’ do SWAL-QOL frequentemente.

A ausência de correlação da disfagia objetiva, medida por PAS e DOSS, com as avaliações subjetivas da disfagia, como as avaliadas pelo SWAL-QOL e pelo item disfagia da NESSCA, confirmou que o profissional de saúde deve se basear em exames objetivos, como a VF, para determinar as medidas realmente mais eficazes para prevenir a aspiração. Somente o domínio “duração da alimentação” do SWAL-QOL mostrou se correlacionar com a disfagia objetiva medida pela VF. A utilidade dos demais domínios da SWAL-QOL e o seu escore total para a DMJ/SCA3 fica assim colocada em dúvida.

No entanto, não se pode rejeitar a aplicabilidade da SWAL-QOL em medir o impacto da disfagia na percepção pessoal dos pacientes. Uma das perspectivas abertas pelo presente estudo é a de apresentarmos uma análise de validação mais completa do SWAL-QOL na DMJ/SCA3.

A avaliação periódica por meio da VF permite a prevenção da aspiração e de suas possíveis complicações, evitando infecções secundárias ou mesmo uma das principais causas de mortalidade na DMJ/SCA3, a pneumonia aspirativa. Ainda, a VF pode auxiliar a determinar a indicação de gastrostomia.

Mesmo que as VF não tenham revelado aspiração na maioria dos indivíduos durante a realização do exame, não se exclui a possibilidade destes pacientes estarem em risco para aspiração, bem como para suas complicações, como pneumonia aspirativa e perda de peso. Por meio de orientações fonoaudiológicas, pode-se diminuir o risco de aspiração durante alimentação, bem como a realização de manobras facilitadoras da deglutição e de proteção de vias aéreas.

O presente estudo permitiu uma recomendação de critérios para realizar a VF nos pacientes com DMJ/SCA, provendo subsídios para planejar estratégias de cuidado e manejo com a disfagia nesta doença. Os critérios definidos pelo estudo foram aqueles que alcançaram

100% de sensibilidade para detectar os casos com disfagia importante na VF: escores de SARA ≥ 15 , IMC ≤ 23 , e/ou domínio “duração da alimentação” do SWAL-QOL $\leq 50\%$. No caso de pacientes brasileiros, sugerimos também o IMC de 23kg/m^2 como um *cutoff* alternativo para o mesmo processo de tomada de decisão.

Em conclusão, o estudo traz uma contribuição relevante para o manejo com a disfagia na DMJ/SCA3. Com métodos simples e de baixo custo como cálculo de IMC, exame neurológico e aplicação de questionário, pode-se encontrar critérios determinantes de indicação de exame objetivo, a VF; assim, permite-se detectar precocemente os pacientes em risco para a disfagia e suas complicações, proporcionando melhor qualidade de vida e evitando o aparecimento de doenças associadas.

ANEXOS

ANEXO A - SWAL-QOL EM PORTUGUÊS (Montoni *et al.*, 2008)

Nome _____ ID: _____ Data: _____

Esse questionário foi feito para saber como seu problema de deglutição tem afetado sua qualidade de vida no dia-a-dia. Por favor, tenha atenção para ler e responder cada questão. Algumas questões podem parecer iguais às outras, mas cada uma é diferente.

NOTA IMPORTANTE: Entendemos que você pode ter vários problemas físicos. Algumas vezes é difícil separá-los das dificuldades de deglutição, mas esperamos que você dê o seu melhor para se concentrar somente nas dificuldades de deglutição. Obrigada pelo seu esforço em completar este questionário (circular um número em cada linha).

1. Abaixo estão algumas questões gerais que podem ser mencionadas pelas pessoas com distúrbios de deglutição. No último mês, o quanto às questões a seguir tem sido verdadeiras para você?

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Lidar com meu problema de deglutição é muito difícil.	1	2	3	4	5
Meu problema de deglutição é a maior perturbação de minha vida.	1	2	3	4	5

2. Abaixo estão alguns aspectos sobre a alimentação do dia-a-dia que podem ser mencionadas pelas pessoas com distúrbios de deglutição. No último mês, o quanto as questões a seguir tem sido verdadeiras para você?

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Na maioria dos dias, sinto que tanto faz se como ou não.	1	2	3	4	5
Levo mais tempo para comer do que outras pessoas.	1	2	3	4	5
Estou raramente com fome.	1	2	3	4	5
Levo muito tempo para comer minha refeição.	1	2	3	4	5
Alimento-me sem sentir prazer.	1	2	3	4	5

3. No último mês, qual a periodicidade que apresentou cada um destes problemas como resultado de seu problema de deglutição?

	Sempre	Frequentemente	Algumas vezes	Difícilmente	Nunca
Tosse	1	2	3	4	5
Engasgo quando me alimento.	1	2	3	4	5
Esgasgo com líquidos.	1	2	3	4	5
Apresento saliva grossa ou secreção.	1	2	3	4	5
Vômito	1	2	3	4	5
Enjôo	1	2	3	4	5
Dificuldades na mastigação	1	2	3	4	5
Excesso de saliva ou secreção	1	2	3	4	5
Pigarros	1	2	3	4	5
A comida para na garganta.	1	2	3	4	5
A comida para na boca.	1	2	3	4	5
Bebida ou comida escorrem da boca.	1	2	3	4	5
Bebida ou comida saem pelo nariz.	1	2	3	4	5
Tosse para retirar o líquido ou a comida para fora da boca quando estes estão parados.	1	2	3	4	5

4. Responda algumas perguntas sobre como os problemas de deglutição têm afetado sua alimentação no último mês.

	Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Saber o que posso ou não comer é um problema para mim.	1	2	3	4	5
É difícil achar alimentos que posso e gosto de comer.	1	2	3	4	5

5. No último mês, qual a frequência que as afirmativas abaixo sobre a comunicação se aplicam a você devido ao seu problema de deglutição?

	Todas as vezes	Maior parte das vezes	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez
As pessoas têm dificuldade em me entender.	1	2	3	4	5
Tem sido difícil me comunicar claramente.	1	2	3	4	5

6. Abaixo estão algumas preocupações que as pessoas com problema de deglutição às vezes mencionam. No último mês, qual a periodicidade que apresentou cada uma dessas preocupações?

	Quase sempre	Frequentemente	Algumas vezes	Difícilmente	Nunca
Tenho medo de me engasgar quando me alimento.	1	2	3	4	5
Preocupo-me em ter pneumonia.	1	2	3	4	5
Tenho medo de me engasgar com líquidos.	1	2	3	4	5
Saber quando vou engasgar é muito difícil.	1	2	3	4	5

7. No último mês, quanto as afirmativas têm sido verdadeiras devido ao seu problema de deglutição?

	Quase sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Meu problema de deglutição me deprime.	1	2	3	4	5
Ter que tomar muito cuidado quando bebo ou como me aborrece.	1	2	3	4	5
Tenho estado desanimado com meu problema de deglutição.	1	2	3	4	5
Meu problema de deglutição me frustra.	1	2	3	4	5
Fico impaciente em lidar com meu problema de deglutição.	1	2	3	4	5

8. Pense em sua vida social no último mês. Como poderia concordar ou discordar das afirmativas:

	Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Deixo de sair para comer devido ao meu problema de deglutição.	1	2	3	4	5
Meu problema de deglutição torna difícil ter uma vida social.	1	2	3	4	5
Meu trabalho ou minhas atividades de lazer mudaram pelo problema de deglutição.	1	2	3	4	5
Programas sociais e férias não me satisfazem devido ao problema de deglutição.	1	2	3	4	5
Meu papel com família e amigos tem mudado devido ao problema de deglutição.	1	2	3	4	5

9. No último mês, quantas vezes você sentiu algum desses sintomas físicos?

	Quase sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Tem problemas para dormir a noite toda?	1	2	3	4	5
Tem problemas para dormir?	1	2	3	4	5

10. No último mês, quantas vezes você sentiu algum desses sintomas físicos?

	Quase sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Sente-se cansado?	1	2	3	4	5
Sente-se fraco?	1	2	3	4	5
Sente-se exausto?	1	2	3	4	5

11. Hoje, você recebe algum tipo de alimento (comida ou líquido) por sonda? (1) Não (2) Sim**12. Circule a letra da descrição abaixo que melhor descreve a consistência ou textura da comida que você vem se alimentando mais frequentemente nesta última semana.**

A - Circule esta se você está se alimentando com uma dieta normal, com uma variedade de alimentos, incluindo alimentos mais difíceis de mastigar como carne, cenoura, pão, salada e pipoca.

B - Circule esta se você está comendo alimentos macios, fáceis de mastigar como cozidos, frutas em conserva, legumes cozidos e sopas cremosas.

C - Circule esta se você está comendo alimentos mais pastosos, passados no liquidificador ou processado

D - Circule esta se a maior parte de sua alimentação tem sido via sonda, porém algumas vezes toma sorvete, pudim, purê de maçã e outras comidas prazerosas.

E- Circule esta caso toda sua alimentação seja pela sonda.

13- Circule a letra da descrição abaixo que melhor descreve a consistência dos líquidos que tem ingerido na última semana.

A- Circule esta se você ingere líquidos como água, leite, chá, suco e café.

B- Circule esta se você ingere líquidos um pouco mais espessos como suco de tomate ou iogurte. Este tipo de líquido goteja lentamente da colher quando você a vira para baixo.

C- Circule esta se você ingere líquidos moderadamente espessos, como vitamina grossa. Este tipo de líquido é difícil de sugar pelo canudo ou goteja da colher lentamente, gota a gota, quando a colher é inclinada, como se fosse mel.

D- Circule esta se você ingere líquidos bem engrossados, como o pudim. Este tipo de alimento fica na colher quando ela é virada.

E- Circule esta se você não ingere líquidos pela boca.

14 .Você diria que sua saúde é:

(1) Ruim (2) Satisfatória (3) Boa (4) Muito Boa (5) Excelente

15. Questões gerais sobre você

Quando é seu aniversário? ____/____/____ **Qual é a sua idade?** _____

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

Qual é sua raça ou grupo étnico? (1) Branca (2) Negra (3) Amarela (4) Ignorada

Qual a sua graduação?

(0) analfabeto (1) 1o grau completo (2) 1o grau incompleto (3) 2o grau completo (4) 2o grau incompleto (5) 3o grau completo

Qual seu estado civil? (1) Nunca casou (2) Casado (3) Divorciado (4) Separado (5) Viúvo

Alguém te ajudou responder essas questões?

(1) Não, respondi sozinho

(2) Sim, alguém me ajudou responder

Como alguém te ajudou a responder essas questões?

(1) Leu as questões e/ou escreveu as respostas que você deu

(2) Respondeu as questões para você

(3) Foi ajudado de outra forma

ANEXO B – Penetration Aspiration Scale (adaptada de Rosenbek *et al.*, 1996)

Category	Score	Descriptions
No penetration or aspiration	1	Contrast does not enter the airway
Penetration	2	Contrast enters the airway, remains above vocal folds; no residue
	3	Contrast remains above vocal folds; visible residue remains
	4	Contrast contacts vocal folds; no residue
	5	Contrast contacts vocal folds; visible residue remains
Aspiration	6	Contrast passes glottis; no subglottic residue visible
	7	Contrast passes glottis; visible subglottic residue despite patient's response
	8	Contrast passes glottis; visible subglottic residue ; absent patient response

ANEXO C – The Dysphagia Outcome Severity Scale (O’Neil *et al.*, 1999)

Level 7: Normal in all situations
Level 6: Within functional limits/ Modified independence
Level 5: Mild Dysphagia: Distant supervision. May need one diet consistency restricted
Level 4: Mild Moderate Dysphagia .Intermittent supervision /cueing; One to two diet consistencies restricted
Level 3: Moderate Dysphagia. Total assistance , supervision or strategies; 2 or more diet consistencies restricted
Level 2: Moderate Severe Dysphagia: Maximum assistance or maximum use of strategies with partial PO only
Level 1: Severe Dysphagia: NPO: Unable to tolerate any PO safely

ANEXO D – Neurologic Examination Score for Spinocerebellar Ataxia (NESSCA)

NESSCA			
Item	Proofs	Severity	Score
Gait ataxia	- 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
Limb ataxia (bilateral)	- Finger-to-nose test - Test for dysdiadochokinesia (fast alternating pronation and supination of hands, elbows fixed to his/her sides) - Rebound test of Gordon-Holmes	Absent	0
		Minimal: one single altered proof	1
		Moderate: two altered proofs	2
		Important: three altered proofs	3
Nistagmus		Proofs: (a) dysmetria, (b) fast alternating hand movements, and (c) upper limb rebound. Positive findings can be uni or bilateral.	
		Absent	0
		On extreme gaze; or circular, after saccades	1
Progressive external ophthalmoplegia		Permanent	2
		Absent	0
		Supranuclear: medial longitudinal fasciculus syndrome; or limitation in upward gaze or convergence	1
Pyramidal findings	- 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	Nuclear ophthalmoplegia, with strabismus	2
		Absent	0
		Few brisk reflexes	1
		General hyperreflexia; or clonus; or Babinski sign	2
		Three findings: (a) general hyperreflexia, (b) spasticity, (c) clonus, (d) Babinski sign; (e) paresis	3
Dysarthria		Four or five of the above mentioned signs	4
		Absent	0
		Mild: Impaired speech, but easy to understand	1
		Moderate: speech understandable, but with difficulty	2
		Severe: speech hardly understandable	3
Dysphagia		Anarthria	4
		Absent	0
		Mild	1
		Important: occurring every day	2

Fasciculations		Absent	0
		Contraction fasciculation in the face	1
		Diffuse, or in other parts of the body	2
Sensory loss	(a) Vibratory sense in the first toes; normal: >11 sec.	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
Dystonia		Absent	0
		Mild, triggered by voluntary movements	1
		Moderate, impairing, in some degree, voluntary movements	2
		Almost constant, impairing severely voluntary movements	3
Rigidity		Absent	0
		Moderate: does not prevent total, passive mobilization	1
		Important: prevent total, passive mobilization	2
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
Eyelid retraction		Absent	0
		Present	1
Blepharospasm		Absent	0
		Present	1
Distal amyotrophies	- Inspection of the interossei, tenar and hypotenar muscles	Absent	0
		Present	1
Sphincter function		Normal	0
		Urgency	1
		Incontinence	2
Cramps		Absent	0
		Present	1
Vertigo		Absent	0
		Present	1
Total score			

ANEXO E – Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>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</p> <p>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>
Score	Score
<p>3) Sitting</p> <p>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</p> <p>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>
Score	Score

<p>5) Finger chase</p> <p>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.</p> <p>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</p>			<p>6) Nose-finger test</p> <p>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.</p> <p>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</p>		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
<p>7) Fast alternating hand movements</p> <p>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.</p> <p>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</p>			<p>8) Heel-shin slide</p> <p>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.</p> <p>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</p>		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		