

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

**AVALIAÇÃO REMOTA DAS INCAPACIDADES MOTORAS E DA FALA NA  
DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH**

ELAINE CRISTINA MIGLORINI

Porto Alegre

2022

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

**AVALIAÇÃO REMOTA DAS INCAPACIDADES MOTORAS E DA FALA NA  
DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH**

ELAINE CRISTINA MIGLORINI

Orientadora: Profa. Dra. Laura Bannach  
Jardim

Co-orientadora: Profa. Dra. Maira  
Rozenfeld Olchik

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção de 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

2022

*“A fala é uma atividade motora única, complexa e dinâmica através da qual expressamos pensamentos e emoções e respondemos e controlamos nosso ambiente. Está entre as ferramentas mais poderosas que nossa espécie possui e contribui enormemente para o caráter e a qualidade de nossas vidas.”*

*(Joseph R. Duffy)*

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Laura Bannach Jardim, por me incentivar de tantas maneiras, a realizar este trabalho, a questionar e a buscar as respostas. Também por ser um exemplo de mulher, pesquisadora e professora.

À minha co-orientadora e fonoaudióloga Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Maira Rozenfeld Olchik, pela dedicação em me auxiliar a desvendar uma área até então desconhecida para mim.

À fonoaudióloga Vanessa Brzoskowski dos Santos, pela disponibilidade de auxiliar neste trabalho.

Ao estudante de iniciação científica Víctor Henrique Ignácio de Souza por ter compartilhado da minha vontade e dedicação para a realização deste trabalho, sua ajuda foi essencial.

À estatística Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vanessa Bielefeldt Leotti, pela dedicação e disponibilidade para auxiliar em nossas análises e sempre discutir a melhor forma de realizá-las.

Aos pacientes que tornaram este trabalho possível e estiveram dispostos e entusiasmados em contribuir para o conhecimento desta doença rara.

Aos órgãos financiadores desta pesquisa (FAPERGS, FIPE-HCPA e CNPq).

Ao Prof Dr Raphael Machado de Castilhos por ter auxiliado na concepção deste trabalho. A ele e aos demais membros da banca Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Aline Epiphany Wolf, Prof Dr Artur Francisco S. Schuh, e Dra Karina Carvalho Donis por terem aceitado meu convite para participar desse momento e contribuir com o meu trabalho. Muito obrigada pela disponibilidade.

Àqueles que estiveram ao meu lado, mesmo que distantes fisicamente. À minha mãe pelo amor e apoio incondicionais, ao meu pai por ter sido inspiração principalmente para a curiosidade sobre o mundo e a vontade de aprender. Ao meu companheiro de vida, Ralph, por compartilhar dos meus sonhos, pelo apoio diário, pelo incentivo a cada nova etapa e pela compreensão. Aos demais familiares, amigos e colegas de residência que de alguma forma tornaram esta jornada mais leve.

A todos meu sincero agradecimento.

## RESUMO

**Base teórica:** Durante a pandemia de COVID-19 em muitos locais as avaliações presenciais relacionadas à pesquisa foram interrompidas, levando à necessidade de adaptação de muitos projetos. Isso fez com que buscássemos métodos alternativos para a avaliação dos sujeitos com ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3/MJD), que pudessem ser realizados de maneira remota. A SCA3/MJD é uma condição genética rara e neurodegenerativa, causada por uma expansão de trinucleotídeos CAG no gene *ATXN3*. O quadro clínico desta doença é composto primordialmente por sintomas cerebelares, e a disartria é um dos seus principais achados. A avaliação da fala e da disartria tem sido utilizada no estudo de diversas doenças neurodegenerativas, como biomarcador de progressão ou do início da doença. Dois métodos estão disponíveis. O primeiro e mais bem estabelecido é a análise perceptiva auditiva (APA), realizada pelo julgamento de avaliadores treinados. O segundo método é mais objetivo e é gerado pela análise instrumental ou computadorizada, também chamada de análise acústica. Esse método instrumental de análise da fala vem sendo cada vez mais utilizado no âmbito da pesquisa, mas também no da clínica. Apesar da ampliação dos seus usos, dados sobre padronização, confiabilidade e validade ainda não foram suficientemente obtidos, ainda mais para doenças específicas, como SCA3/MJD. Ao buscar estudar a fala de maneira remota em sujeitos com SCA3/MJD, duas questões principais surgiram como desafios para o nosso trabalho e por este motivo se tornaram as questões de pesquisa deste estudo. A primeira foi encontrar uma escala que pudesse substituir temporariamente a Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) para a definição do estágio atáxico em portadores da mutação causal da SCA3/MJD. A segunda questão foi avaliar a factibilidade, a confiabilidade e a validade dos parâmetros da APA e da análise acústica da fala obtidos de forma habitual e também remota nesta população.

**Objetivos:** O presente estudo foi dividido em dois objetivos principais: (1) identificar se o domínio de atividades da vida diária da Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS-ADL) poderia temporariamente substituir o cutoff de 3 pontos da SARA para a definição de indivíduos atáxicos/sintomáticos; (2) avaliar a factibilidade e a confiabilidade das análises perceptiva-auditiva e acústica da fala em indivíduos sintomáticos com SCA3/MJD nas abordagens presencial e remota (via ligação telefônica), e determinar as variáveis com índices de confiabilidade suficientes para uso nessa condição; e trazer subsídios iniciais sobre a

validade externa destas variáveis, para seu uso em futuros estudos observacionais na SCA3/MJD.

**Métodos:** O primeiro objetivo envolveu a aplicação das escalas SARA e da FARS-ADL simultaneamente em pessoas sintomáticas com SCA3/MJD e seus familiares em risco. Os sujeitos tiveram os genótipos determinados, sendo que os examinadores e os participantes assintomáticos foram mantidos cegados para seus resultados. Os pontos de corte da FARS-ADL entre indivíduos atáxicos e pré-atáxicos foram definidos por meio de pontos de corte de máxima precisão e por uma curva ROC e índice de Youden. O segundo objetivo envolveu a análise da fala de indivíduos sintomáticos com SCA3/MJD através dos métodos perceptivo-auditivo e acústico, a partir de tarefas que avaliam as bases motoras da fala: fonação, articulação, respiração, ressonância e prosódia. Este estudo foi dividido em dois braços: o braço 1 compreendeu a avaliação presencial da fala em duas coletas com um intervalo de 10 minutos; o braço 2 foi composto de duas coletas da fala (seguindo o mesmo protocolo), sendo uma presencial e outra por ligação telefônica, com intervalo de até 7 dias, e aplicação da escala FARS-ADL. A APA resultou em seis variáveis: grau de disartria e desempenhos nas cinco bases motoras da fala - fonação, respiração, articulação, ressonância e prosódia. A avaliação acústica resultou em 45 variáveis dentre as cinco bases motoras. A partir destas coletas, a confiabilidade teste-reteste e a confiabilidade do método remoto comparado ao presencial foram testadas. As análises de confiabilidade foram obtidas através de coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e kappa ponderado. As variáveis que alcançassem confiabilidade aceitável seguiram para validação externa com os parâmetros idade, duração da ataxia, tamanho da expansão CAG e pontuação na FARS-ADL; e variável perceptiva-auditiva relacionada, quando a variável em estudo fosse acústica.

**Resultados:** No primeiro estudo foram incluídos 19 portadores de SCA3/MJD atáxicos, 13 pré-atáxicos e 13 controles relacionados. De acordo com o modelo de máxima precisão, os valores de FARS-ADL inferiores a 4 e superiores a 8 distinguiram pessoas não atáxicas de atáxicas. De acordo com a curva ROC, um escore FARS-ADL maior que 4 pontos fez o mesmo, com sensibilidade e especificidade de 0,94 e 0,92, respectivamente. O segundo estudo incluiu apenas sujeitos sintomáticos com SCA3/MJD, tendo sido dividido em dois braços: o do teste-reteste presencial (braço 1), que incluiu 17 participantes, e do teste presencial-remoto (braço 2), que incluiu outros 20 participantes. As avaliações da fala, tanto presenciais como por telefone, duraram até 15 minutos. A confiabilidade no teste-reteste foi boa ou excelente

para todas as variáveis da APA e para 30 das 45 variáveis acústicas analisadas. Já no teste presencial-remoto a variável da APA da articulação e a maioria das variáveis da análise acústica não obtiveram índices adequados de confiabilidade. Apenas as variáveis acústicas referentes à respiração - tempo de fonação máxima (TMF) e tempo de fonação do PATAKA (PTK\_phonationtime); referente à articulação - número de sílabas do PATAKA (PTK\_nsyll); e referente à prosódia - frequência fundamental mínima na interrogação (Inter\_FF\_min) apresentaram ICCs de concordância absoluta considerados adequados ( $>0,7$ ). Para as avaliações presenciais a fonação, a ressonância e a articulação se correlacionaram com a idade e a duração da ataxia, e o grau de disartria se correlacionou apenas com a duração da ataxia. Na análise acústica diversas variáveis correlacionaram-se com idade, duração da ataxia, CAGexp ou com a sua variável da APA correspondente. Para as avaliações remotas as APAs não se correlacionaram com a idade, com a duração da ataxia e com o CAGexp, porém a fonação, a respiração, a ressonância e o grau de disartria se correlacionaram com a FARS-ADL. Os parâmetros acústicos TMF e PTK\_phonationtime se correlacionaram com a variável da APA correspondente, com a duração da ataxia e com a FARS-ADL, o PTK\_nsyll correlacionou-se apenas com a FARS-ADL e a Int\_FF\_min apenas com a CAGexp.

**Conclusão:** Avaliações remotas são uma necessidade tanto no ambiente clínico como no de pesquisa, não só durante períodos de pandemia, mas também por outros motivos como maior alcance de pacientes e maior frequência de avaliações. Este tipo de avaliação deve continuar sendo uma demanda no futuro médio, inclusive na SCA3/MJD. A FARS-ADL é uma escala de fácil aplicação remota. Apesar de não detectar ataxia, e sim limitações funcionais, parece ser um bom preditor da presença de ataxia em pessoas em risco para SCA3/MJD. Mais estudos são necessários para confirmar os atuais pontos de corte e precisão da FARS-ADL para este uso temporário e remoto em SCA3/MJD e em outras ataxias hereditárias. As avaliações da fala são métodos não invasivos, fáceis de serem executados e que envolvem instrumentos de amplo acesso (como notebook, smartphone, softwares de uso livre) e outros de relativamente baixo custo (microfone e adaptador). Esse foi o primeiro estudo que avaliou a confiabilidade e a validade da APA e das medidas acústicas em sujeitos com SCA3/MJD. Nossos resultados corroboram os achados de estudos prévios que indicam que a melhor forma de avaliação ainda é presencial, mantendo alguns requisitos mínimos de qualidade e padronização. No entanto, nosso estudo também mostrou que, nos casos em que há a necessidade de avaliação remota, quase todas as variáveis da APA e algumas variáveis da

análise acústica têm confiabilidade adequada para seu uso, além de apresentarem índices iniciais de validação externa também aceitáveis.

**Palavras-chave:** ataxia espinocerebelar tipo 3, Doença de Machado-Joseph, SCA3/MJD, avaliação remota, FARS-ADL, avaliação da fala, medidas acústicas.



## ABSTRACT

**Background:** Several face-to-face research evaluations were interrupted during COVID19 pandemic, leading to changes in the design of many research projects. This made us look for remote alternatives for the evaluation of subjects with spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3/MJD) that could be carried out remotely. SCA3/MJD is a neurodegenerative genetic condition caused by an expansion of CAG trinucleotides in the *ATXN3* gene. The clinical picture of this disease is primarily composed of cerebellar symptoms, and dysarthria is one of its main findings. Speech and dysarthria assessment have been used in the study of several neurodegenerative diseases, as a biomarker of disease progression or onset. Two methods are available. The first and best established is the auditory perceptual analysis (APA), performed by the judgment of trained evaluators. The second method is more objective and is generated by instrumental or computerized analysis, also called acoustic analysis. This instrumental method of speech analysis has been increasingly used in the field of research, but also in the clinic. Despite the expansion of its uses, data on standardization, reliability and validity have not yet been sufficiently obtained, especially for specific diseases such as SCA3/MJD. When seeking to study speech remotely in subjects with SCA3/MJD, two main questions emerged as challenges for our work and therefore became the research questions of this study. The first was to find a scale that could temporarily replace the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) for defining the ataxic stage in carriers of the SCA3/MJD causal mutation. The second question was to evaluate the feasibility, reliability and validity of the parameters of the APA and of the acoustic analysis of speech obtained in a habitual and also remote way in this population.

**Objectives:** This study was divided into two main objectives: (1) to identify if the Friedreich Ataxia Rating Scale activities of daily living (FARS-ADL) domain could temporarily replace the SARA 3-points cutoff for defining ataxic/symptomatic individuals; (2) to investigate the feasibility and reliability of auditory-perceptual and speech acoustic analysis in symptomatic individuals with SCA3/MJD in face-to-face and remote approaches (by phone call), and to determine the variables with sufficient reliability indices for use in this condition; and to bring initial subsidies on the external validity of these variables, for their use in future observational studies in SCA3/MJD.

**Methods:** For the first objective, SARA and FARS-ADL were simultaneously applied to symptomatic patients with SCA3/MJD and their at-risk family members. The subjects were genotyped, and the examiners and asymptomatic participants were blinded to their results. The FARS-ADL cut-off points between ataxic and pre-ataxic individuals were defined through maximum-accuracy cut-points and by a ROC curve and Youden's index. The second objective involved the analysis of the speech of symptomatic individuals with SCA3/MJD through auditory-perceptual and acoustic methods, based on tasks that assess the motor bases of speech: phonation, articulation, breathing, resonance and prosody. This study was divided into two arms: arm 1 comprised the face-to-face assessment of speech in two collections with an interval of 10 minutes; arm 2 consisted of two speech collections (following the same protocol), one in person and the other by telephone call, with an interval of up to 7 days, and application of the FARS-ADL scale. APA resulted in six variables: degree of dysarthria and performance in the five motor bases of speech - phonation, breathing, articulation, resonance and prosody. The acoustic evaluation resulted in 45 variables among the five motor bases. With the data from these collections, the test-retest reliability and the reliability of the remote method compared to the face-to-face method were tested. Reliability analyzes were obtained through intraclass correlation coefficient (ICC) and weighted kappa. The variables that reached acceptable reliability were submitted to external validation with the parameters age, duration of ataxia, size of CAG expansion and FARS-ADL score; and related perceptual-auditory variable, when the variable under study was acoustic.

**Results:** The first approach included 19 ataxic, 13 pre-ataxic and 13 related controls. According to the maximum precision model, FARS-ADL values less than 4 and greater than 8 distinguishes non-ataxic from ataxic people, respectively. According to the ROC curve, a FARS-ADL score greater than 4 points did the same, with sensitivity and specificity of 0.94 and 0.92, respectively. In the second approach, only symptomatic subjects with SCA3/MJD were included and was divided into two arms: the face-to-face test-retest (arm 1), which included 17 participants and the in-person versus remote test (arm 2), which included another 20 subjects. Speech assessments, both face-to-face and remote, lasted up to 15 minutes. Test-retest reliability was good or excellent for all APA variables and for 30 of the 45 acoustic variables analyzed. In the face-to-face versus remote test, the articulation APA variable and most of the acoustic analysis variables did not obtain adequate reliability indices. Only the acoustic variables related to breathing - maximum phonation time (MPT) and PATAKA

phonation time (PTK\_phonationtime); referring to articulation - number of syllables in PATAKA (PTK\_nsyll); and referring to prosody - minimum fundamental frequency in interrogation (Inter\_FF\_min) presented ICCs of absolute agreement considered adequate (>0.7). For face-to-face assessments, phonation, resonance and articulation correlated with age and duration of ataxia, and the degree of dysarthria correlated only with the duration of ataxia. In the acoustic analysis, several variables correlated with age, duration of ataxia, CAGexp or with its corresponding APA variable. For remote assessments, APAs were not correlated with age, duration of ataxia and CAGexp, but phonation, breathing, resonance and degree of dysarthria were correlated with FARS-ADL. The acoustic parameters TMF and PTK\_phonationtime correlated with the corresponding APA variable, with the duration of ataxia and with FARS-ADL, PTK\_nsyll correlated only with FARS-ADL and Int\_FF\_min only with CAGexp.

**Conclusion:** Remote assessments are a necessity in both clinical and research environments, and not only during pandemic periods. They allow more patients to be reached and higher frequency of assessments. Electronic communications to provide remote clinical services to patients will continue to be a demand after COVID-19 pandemics, including for SCA3/MJD. The FARS-ADL is a scale that is easy to apply remotely. Despite not detecting ataxia but rather functional limitations, FARS-ADL seems to be a good predictor of the presence of ataxia in people at risk for SCA3/MJD. More studies are needed to confirm the current FARS-ADL cutoffs and accuracy for this temporary and remote use in SCA3/MJD and in other hereditary ataxias. Speech assessments are non-invasive, easy-to-perform methods that involve widely accessible instruments (such as notebooks, smartphones, free softwares) and relatively low-cost instruments (microphone and adapter). This was the first study that investigated the reliability and validity of APA and acoustic measurements in SCA3/MJD subjects. Our results corroborate the findings of previous studies that indicate that the best form of assessment is still face-to-face, maintaining some minimum quality and standardization requirements. However, our study also showed that, in cases where there is a need for remote assessment, almost all APA variables and some acoustic analysis variables have adequate reliability for their use, in addition to presenting acceptable initial indexes of external validation.

**Key Words:** spinocerebellar ataxia type 3, Machado-Joseph disease, SCA3/MJD, remote assessment, FARS-ADL, speech analysis, acoustic measures.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Estratégias para busca e seleção de referências bibliográficas.

**Figura 2** - Progressão longitudinal do item Disartria da escala NESSCA de acordo com a duração da doença, a gravidade da expansão CAG, da idade de início e do sexo. Adaptada de Jardim et al 2010 (Cerebellum).

**Figura 3** - Marco conceitual esquemático do estudo.

**ARTIGO 1. Figura 1** - (A) Correlação entre a SARA e a FARS-ADL. Círculos e cruces representam portadores de expansão no *ATXN3* e não portadores (controles). A zona cinza representa os limites fora do modelo de maximização da acurácia, enquanto a linha tracejada representa o corte de acordo com a curva ROC. (B) A curva ROC de FARS-ADL como preditor de escores SARA iguais ou maiores que 3 pontos.

**ARTIGO 2. Figura 1** - Gráficos de correlação e de Bland-Altman para TMF.

**ARTIGO 2. Figura 2** - Gráficos de correlação e de Bland-Altman para PTK\_nsyll.

**ARTIGO 2. Figura 3** - Gráficos de correlação e de Bland-Altman para PTK\_phonationtime.

**ARTIGO 2. Figura 4** - Gráficos de correlação e de Bland-Altman para Int\_FF\_min.

## LISTA DE TABELAS

**ARTIGO 2. Tabela 1** - Características clínicas e moleculares dos dois grupos de sujeitos SCA3/MJD em estudo.

**ARTIGO 2. Tabela 2** - Confiabilidade das variáveis da APA no teste-reteste e no teste presencial-remoto.

**ARTIGO 2. Tabela 3** - Confiabilidade das variáveis da análise acústica no teste-reteste e no teste presencial-remoto.

**ARTIGO 2. Tabela 4** - Bland-Altman das variáveis da análise acústica com maiores índices de confiabilidade no teste presencial-remoto.

**ARTIGO 2. Tabela 5** - Validação externa das variáveis da APA do teste-reteste para SCA3/MJD.

**ARTIGO 2. Tabela 6** - Validação externa das variáveis da análise acústica do teste-reteste para SCA3/MJD.

**ARTIGO 2. Tabela 7** - Validação externa das variáveis da APA do teste presencial-remoto para SCA3/MJD.

**ARTIGO 2. Tabela 8** - Validação externa das variáveis da análise acústica do teste presencial-remoto para SCA3/MJD.

**ARTIGO 2. Tabela 9 (Material suplementar)** - Descrição das variáveis da análise acústica da fala.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AMR** - Alternate motion rate

**APA** - Análise perceptiva auditiva

**CAGn** - número de repetições CAG

**CCFS** - Composite Cerebellar Functional Severity Score

**CNPq** - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

**COVID-19** - Coronavirus Disease 2019

**Db** - decibel

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

**FAPERGS** - Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul

**FF ou F0** - Frequência fundamental

**FIPE-HCPA** - Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**F<sub>s</sub>** - Frequência de amostragem

**HNR** - Harmonic to noise ratio ou razão harmônico-ruído

**Hz** - Hertz

**ICARS** - International Cooperative Ataxia Rating Scale

**IC** - Intervalo de confiança

**ICC** - Coeficiente de correlação intraclasse

**INAS** - Inventory of Non-Ataxia Signs

**ISI** - Intervalo inter estresse

**mFARS** - FARS modificada

**NESSCA** - Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia

**Poli-Q** - Poliglutamina

**PROM** - Patient-reported outcome measure

**ROC** - Receiver operating characteristic

**SAM** - Step activity monitor

**SARA** - Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

**SCA** - Ataxia espinocerebelar

**SCA2** - Ataxia espinocerebelar tipo 2

**SCA3/MJD** - Spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease

**SCA6** - Ataxia espinocerebelar tipo 6

**SCA7** - Ataxia espinocerebelar tipo 7

**SCA17** - Ataxia espinocerebelar tipo 17

**SCAFI** - SCA Functional Index

**SMR** - Sequential motion rate

**TCLE** - Termo de consentimento livre e esclarecido

**TMF** - Tempo máximo de fonação

**VOT** -Voice onset time



## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	17
2.	REVISÃO DA LITERATURA	19
	2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações	19
	2.2. Revisão geral SCA3/MJD	20
	2.2.1. Epidemiologia e etiopatogenia	20
	2.2.2. Aspectos Clínicos	21
	2.2.3. História natural e escalas clínicas utilizadas em SCA3/MJD	21
	2.3. Fundamentos da fala e sua avaliação	23
	2.3.1. Bases motoras	23
	2.3.2. Avaliação das Bases Motoras	24
	2.3.3. Métodos de avaliação da fala	26
	2.3.4. Avaliações remotas da fala	28
	2.4. Avaliações da fala em SCA3/MJD (Busca)	30
3.	MARCO CONCEITUAL	34
4.	JUSTIFICATIVA	35
5.	OBJETIVOS	36
	5.1. Objetivo primário	36
	5.2. Objetivo secundário	36
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
7.	ARTIGOS	48
	7.1. ARTIGO 1: Remote measurement of functional status in pre-symptomatic and symptomatic individuals with Machado-Joseph disease	48
	7.2. ARTIGO 2: Confiabilidade e validação das avaliações da fala na ataxia espinocerebelar tipo 3	56
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
9.	PERSPECTIVAS FUTURAS	60
10.	ANEXOS	61
	10.1. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)	61
	10.2. Friedreich Ataxia Rating Scale - activities of daily living	63

## 1. INTRODUÇÃO

Durante a pandemia de COVID-19, decretada pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020, em muitos locais as avaliações presenciais relacionadas à pesquisa foram interrompidas. A necessidade sanitária do distanciamento social fez com que buscássemos métodos alternativos para a avaliação dos sujeitos com ataxia espinocerebelar tipo 3, ou doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD), que pudessem ser realizados de maneira remota. Uma importante questão que vem sendo cada vez mais estudada são biomarcadores de progressão da doença que possam apresentar tamanhos de efeito superiores aos das escalas clínicas para o uso em futuros ensaios clínicos. Entre os possíveis biomarcadores, a fala parece ter parâmetros interessantes para este objetivo, como alguns estudos já demonstraram para a Doença de Huntington (Rusz et al, 2014; Skodda et al., 2016; Chan et al., 2019) e para ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2) (Vogel et al., 2020).

Nosso propósito inicial seria estudar a fala, através de avaliações remotas, como um possível biomarcador em indivíduos sintomáticos e naqueles em risco para SCA3/MJD. Esse objetivo impôs sucessivos desafios. O primeiro foi encontrar uma forma de estimar se os indivíduos portadores de SCA3/MJD seriam atáxicos/sintomáticos ou não atáxicos/assintomáticos na ausência de avaliação presencial.

Para isso, buscamos um instrumento que pudesse substituir temporariamente a Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA) (Schmitz-Hubsch et al., 2006), uma escala semi-quantitativa, desenhada para a aplicação pelo clínico através de testes que avaliam diversos aspectos da coordenação, usada amplamente na literatura como padrão ouro para a definição do início da ataxia em SCAs. Embora diferentes formas de avaliação remota já estejam sendo propostas para a SCA3/MJD, como o uso de monitor de passos (SAM - step activity monitor) para avaliar a gravidade da ataxia (Subramony et al. 2012) ou a SARAhome, um instrumento para avaliação da SARA de maneira remota através de vídeo (Grobe-Einsler et al., 2021), essas avaliações envolveram o uso de recursos tecnológicos não disponíveis localmente.

Diante disso, nós selecionamos a dimensão de atividades da vida diária da Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS-ADL), uma escala desenhada como um “Patient-reported outcome measure” (PROM), para avaliar as limitações funcionais de indivíduos atáxicos através da percepção do próprio paciente (Subramony et al., 2005). A FARS-ADL tem sido

aplicada como um questionário semi-estruturado, com excelente correlação com a SARA nas ataxias nas quais já foi estudada (Burk et al., 2009; Pandolfo, 2020) e correlação com alterações da diadococinesia da fala em sujeitos com Ataxia de Friedreich (Mueller et al., 2021). Os métodos e resultados referentes a esta etapa do estudo estão descritos no Artigo 1.

Outro desafio para o nosso objetivo inicial foi que para que pudéssemos avaliar remotamente a fala, seria necessário antes testar se o método proposto poderia ser comparável ao método usual - presencial. Na literatura encontramos poucos dados sobre a confiabilidade e validade de análises de fala realizadas a partir de coletas por ligação telefônica, e, apesar de existir maior número de publicações a respeito da confiabilidade das variáveis da fala na própria avaliação presencial, muitos dados são conflitantes e não houve nenhum estudo que tivesse avaliado essas características em indivíduos com SCA3/MJD. A partir dessa questão, nós desenhamos um estudo para avaliar quais seriam as variáveis mais confiáveis para a avaliação presencial e remota de sujeitos com SCA3/MJD. O artigo 2 descreve os métodos e resultados do estudo de avaliação da confiabilidade teste-reteste de coletas presenciais da fala e da confiabilidade entre os métodos de coleta presencial versus remoto, além de trazer subsídios iniciais para a validação externa das variáveis mais confiáveis.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

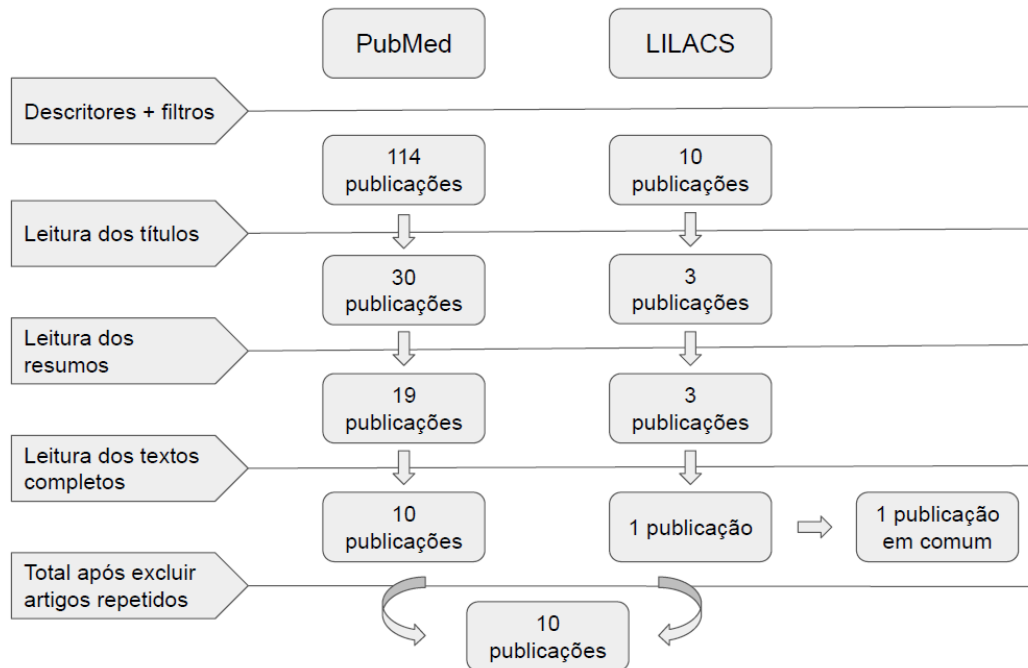
### 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão sistematizada da literatura foi focada nos aspectos relacionados à avaliação da fala em pacientes com SCA3/MJD. A estratégia de busca envolveu as bases de dados PubMed e LILACS (**Figura 1**).

Para isso, foram utilizados os descritores na base PubMed: ("spinocerebellar ataxia type 3") OR ("machado joseph disease") OR ("spinocerebellar ataxia") AND ("speech assessment") OR ("speech analysis") OR ("voice analysis") OR ("speech") e foram utilizados os filtros: publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Esta busca resultou em 114 artigos, após a leitura dos títulos foram selecionados 30 artigos, após a leitura dos resumos foram selecionados 19 artigos e por fim, com a leitura dos textos completos, sobraram 10 artigos. Na base de dados LILACS foram utilizados os descritores: ("spinocerebellar ataxia type 3") OR ("machado joseph disease") OR ("spinocerebellar ataxia") AND ("speech assessment") OR ("speech analysis") OR ("voice analysis") OR ("speech"), sem uso de filtros. Esta busca resultou em 10 artigos, após a leitura dos títulos e resumos foram selecionados 3 artigos, e, após a leitura dos textos completos, o único artigo selecionado já havia sido encontrado pela busca no Pubmed. Ao final desta busca foram revisados 10 artigos.

Entretanto, além de detalharmos os aspectos relacionados às questões da pesquisa encontrados na busca sistematizada à literatura, realizaremos uma breve revisão sobre a ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3/MJD) e também sobre a fala e seus métodos de avaliação. Essas revisões foram realizadas utilizando múltiplas referências originais sobre o tema, em artigos encontrados nas referências dos artigos da revisão sistematizada e em buscas manuais sobre o tema.

**Figura 1.** Estratégia de busca e seleção de referências bibliográficas.



## 2.2. Revisão geral SCA3/MJD

### 2.2.1. Epidemiologia e etiopatogenia

A ataxia espinocerebelar tipo 3, também chamada de Doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD), é uma condição neurodegenerativa genética de herança autossômica dominante. Entre as ataxias espinocerebelares, a SCA3/MJD é a que tem maior prevalência no Brasil e no mundo (de Castilhos et al., 2014; Schöls et al., 2004; Sequeiros et al., 2012).

Essa doença é considerada uma poliglutaminopatia, sendo causada por uma expansão que ocorre em uma região de repetição de trinucleotídeos CAG no gene *ATXN3*. Em indivíduos hígidos foi observada a presença de 12 a 43 repetições CAG, enquanto que em pessoas afetadas encontramos mais de 51 repetições. A expansão CAG é traduzida e leva a uma expansão no trato de poliglutaminas (poli-Q) na proteína ataxina-3 (Costa & Paulson, 2012). O tamanho de repetições CAG é responsável por 55% da variação da idade de início dos sintomas da doença (Mattos et al., 2019).

### **2.2.2. Aspectos Clínicos**

A SCA3/MJD caracteriza-se por apresentar um quadro de doença neurológica lentamente progressiva. Os indivíduos portadores do alelo expandido tornam-se sintomáticos em média aos 34-40 anos (Saute & Jardim, 2015). Os sintomas geralmente incluem ataxia cerebelar com conseqüentes alterações da marcha, dos movimentos apendiculares, dos movimentos oculares, da deglutição e da fala. Além disso, os pacientes podem apresentar uma síndrome mista com componentes piramidais e extrapiramidais (Jardim et al., 2001b). Outros sintomas associados são neuropatia periférica, alterações do sono e manifestações de disautonomia (Saute & Jardim, 2015).

Baseado nos sintomas neurológicos e na idade de início dos sintomas foram descritos 3 subfenótipos. O tipo 1 apresenta idade de início precoce e além da ataxia cursa com achados piramidais e extrapiramidais, como a distonia. Já no tipo 2 a idade de início é de acordo com a média para a doença e a apresentação clínica abrange achados cerebelares e de nervos cranianos. Por último, o tipo 3 inicia mais tardiamente e apresenta um quadro de neuropatia e amiotrofia (Coutinho & Andrade, 1978).

Como não há tratamento específico que seja modificador da doença, o curso progressivo leva à importante dependência funcional e à morte em média por volta dos 64 anos de vida, em geral 22 anos após o início dos sintomas (Kieling et al., 2007).

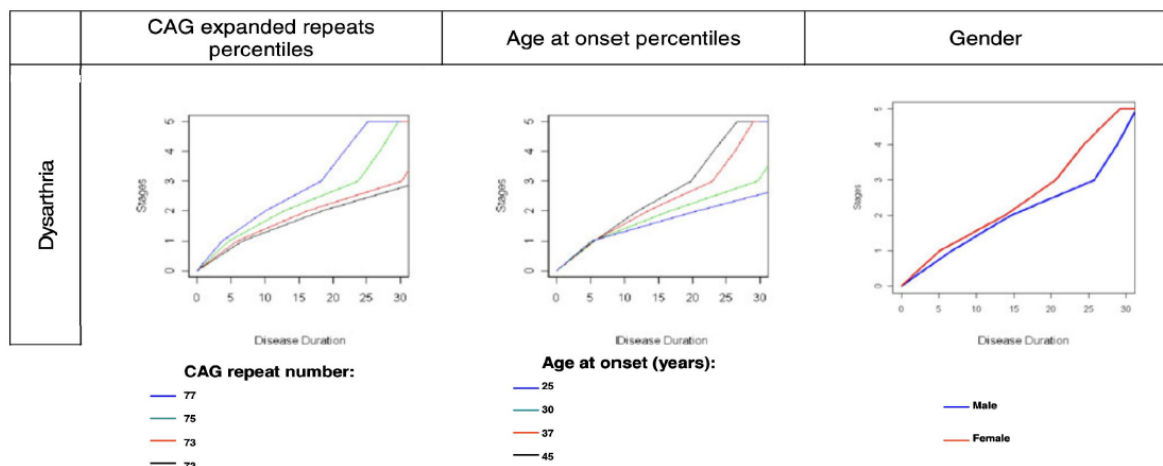
### **2.2.3. História natural e escalas clínicas utilizadas em SCA3/MJD**

Diversas escalas clínicas foram desenvolvidas para descrever a progressão das disfunções neurológicas nas SCAs em geral e na SCA3/MJD em particular. Elas podem ser classificadas em: escalas semi-quantitativas para a medida da ataxia, como as escalas SARA e International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) (Trouillas et al., 1997), entre outras; escalas semi-quantitativas para a medida das manifestações neurológicas gerais, como a Neurological Examination Scale for Spinocerebellar Ataxia (NESSCA) (Kieling et al., 2008) e a Inventory of Non-Ataxia Symptoms (INAS count) (Schmitz-Hübsch et al., 2008b); e escalas quantitativas para a medida da ataxia, como a SCA Functional Index (SCAFI)

(Schmitz-Hübisch et al., 2008) e a Composite Cerebellar Functional Severity Score (CCFS) (du Montcel et al., 2008). A progressão de todas estas escalas no tempo já foi descrita em mais de uma coorte de sujeitos SCA3/MJD sintomáticos (França et al., 2009; Jardim et al., 2010; Lee et al., 2011; Ashizawa et al., 2013; Jacobi et al., 2015). A história natural da doença, medida por estas escalas, é portanto relativamente bem conhecida.

Um dos sintomas mais frequentes em indivíduos atáxicos é a disartria, termo que se refere às alterações da fala que parecem ser decorrentes da combinação de alterações cerebelares, extrapiramidais e de neurônio motor. Este tipo de alteração está presente em 85% dos sujeitos sintomáticos com SCA3/MJD e sua piora associa-se diretamente com a progressão da doença (Jardim et al., 2001b; Jardim et al 2010) (**Figura 2**). Além de muito prevalente, a disartria pode ser o sintoma inicial em 5% dos casos, precedendo a ataxia de marcha em até 5 anos. Para se dimensionar este dado, recordamos que a ataxia de marcha é o sintoma inicial em dois terços dos casos (Globas et al., 2008).

**Figura 2.** Progressão longitudinal do item Disartria da escala NESSCA de acordo com a duração da doença, a gravidade da expansão CAG, da idade de início e do sexo. Adaptada de Jardim et al 2010 (Cerebellum).



A disartria medida pela NESSCA correlacionou-se com o estágio da doença ( $r=0.51$ ,  $p<0.001$ ), duração da doença desde o primeiro sintoma ( $r=0.27$ ,  $p<0.01$ ) e com o tamanho da sequência repetitiva CAG expandida ( $r=0.47$ ,  $p<0.001$ ) (Kieling et al., 2008). Sua progressão individual foi contínua no tempo, descrevendo uma leve curva exponencial que foi

tanto mais veloz quanto maior era o tamanho da expansão CAG (Jardim et al., 2010) (**Figura 2**).

A maior parte dos estudos de história natural incluíram sujeitos já sintomáticos. Apenas recentemente, estudos sobre a progressão das manifestações neurológicas têm recrutado pessoas pré-sintomáticas ou pré-atáxicas (SARA < 3). Nenhum destes estudos ainda incluiu parâmetros da fala.

### **2.3. Fundamentos da fala e sua avaliação**

A comunicação através da fala é uma característica marcante da nossa espécie e sua execução correta depende da integridade de diversos sistemas cognitivos, sensoriais, motores, neuromusculares, e fonatórios. A produção da fala, em si, envolve uma série de processos neurofisiológicos e estruturas musculoesqueléticas e neurológicas que interagem de forma complexa para realizar o processamento motor da fala que compreende o planejamento, a programação, o controle motor e a execução final da fala (Duffy, 2019).

A execução da fala é realizada por cinco processos motores básicos, chamados de bases motoras da fala e que compreendem a respiração, a fonação, a ressonância, a articulação e a prosódia. Quando alterações neurológicas afetam qualquer uma das etapas do processamento motor da fala, o resultado são os distúrbios motores da fala, que envolvem as disartrias e as apraxias da fala. O estudo das alterações nas bases motoras contribui para o diagnóstico e influencia o tratamento dos distúrbios motores da fala (Duffy, 2019).

#### **2.3.1. Bases motoras**

A respiração é um componente fundamental para a produção da fala, pois a produção da voz depende diretamente do suprimento de ar oriundo dos pulmões fornecendo pressão necessária para a vibração das pregas vocais. Essa vibração produz fonemas sonoros e é chamada de fonação. A fonação pode ser afetada por problemas na abertura das pregas vocais ou na respiração, quando há pressão de ar insuficiente (Vizza et al., 2018; Freed, 2020). Algumas características do som são diretamente influenciadas pelas pregas vocais e como elas



vibram. Essas características envolvem o tom (*pitch* - uma medida de frequência, medida em hertz), a qualidade (avalia a presença de ruídos e de perturbação vocais) e a amplitude (*loudness* - medido em decibéis), relacionada à intensidade do som (Vizza et al., 2018).

Após a vibração das pregas vocais gerar o som, este necessita ser amplificado. Essa amplificação ocorre pela passagem do som pelo restante do aparelho fonatório (faringe, cavidade oral e cavidade nasal) e é chamada de ressonância. A ressonância é afetada pelo abaixamento do véu palatino, o que torna a fala mais oral ou nasal, além do tamanho da língua e do movimento da mesma na cavidade oral (Vizza et al., 2018; Freed, 2020). Diversas estruturas são coordenadas para executar movimentos para que haja a formação de fonemas específicos: as pregas vocais, o véu palatino, a mandíbula, a língua e os lábios. Esses movimentos articulatorios necessitam de precisão, o que envolve tempo, direção, força, velocidade e posicionamento adequados. Por este motivo é fácil imaginar que este é um domínio frequentemente afetado em ataxias ou outros distúrbios neuromotores (Freed, 2020).

Por fim, a prosódia é uma característica complexa da fala, pois sua execução depende da coordenação das demais bases motoras. Ela envolve alterações no tom (através de variações na frequência fundamental), volume, duração das sílabas e “estresse” (realce colocado em algumas sílabas) para gerar a entonação e ênfases desejadas com o objetivo de transmitir um significado. Sua avaliação é mais difícil e mais subjetiva do que as outras bases motoras (Raphael et al., 2011; Freed, 2020).

### **2.3.2. Avaliação das Bases Motoras**

Uma das formas de avaliar, através da fala, se a respiração está afetada é medindo o tempo máximo de fonação (TMF), pois problemas que afetam a capacidade vital pulmonar ou a coordenação de músculos da respiração prejudicam o suporte respiratório que é necessário para a fonação prolongada, reduzindo esse tempo (Baghai-Ravary & Beet, 2013). O TMF tem sido tradicionalmente obtido a partir da produção da vogal /a/ sustentada pelo maior tempo que o indivíduo conseguir. Em geral, para esta medida é utilizado o maior valor obtido em três repetições.

A partir da mesma tarefa podemos analisar as características da fonação - tom, amplitude e qualidade. Entre estas características, a principal delas é o tom, que pode ser

avaliado pela medida da frequência fundamental (F0) - uma onda periódica gerada pelo fechamento e abertura das pregas vocais, expressa em Hertz (Hz) (Hixon et al., 2020; Freed, 2020). Outras medidas da fonação e que representam a instabilidade das pregas vocais, são o jitter - uma medida da variabilidade da F0 de um ciclo para o outro, e o shimmer - uma medida da variabilidade da amplitude a cada ciclo; o aumento dessas medidas está relacionado a alterações patológicas da voz (Baghai-Ravary & Beet, 2013; Vizza et al., 2018). Por fim, podemos obter a razão harmônico-ruído (HNR - harmonic to noise ratio), variável que reflete a qualidade da voz e mede a quantidade de ruído aperiódico presente, e que é afetada por irregularidades no padrão de vibração das pregas vocais (Baghai-Ravary & Beet, 2013; Vizza et al., 2018).

A ressonância pode ser avaliada através das tarefas de produção das vogais /i/ e /u/ sustentadas, separadamente, e da produção repetida do ditongo /iu/. A análise perceptiva auditiva (APA) desta base motora é descrita, principalmente, em termos de hipo ou hipernasalidade enquanto que a análise acústica-instrumental se dá através da frequência dos formantes (Vizza et al., 2018; Freed, 2020). Formantes são os sinais vocais gerados para diferentes ressonâncias produzidas por alterações que ocorrem naturalmente no trato vocal durante a fala, e que se apresentam como faixas de concentração de energia do espectro sonoro (Baghai-Ravary & Beet, 2013; Vizza et al., 2018). O primeiro formante, ou F1, corresponde à F0 e, o segundo formante, ou F2, corresponde à segunda frequência de ressonância do trato vocal (Vizza et al., 2018). Durante a produção da vogal /i/ o movimento da língua para frente gera ao mesmo tempo um aumento de F2 e uma redução de F1, o contrário ocorre quando a língua se movimenta para trás para a produção da vogal /u/. Essa característica está alterada em pacientes com disartria e prejuízo da articulação dos movimentos da fala, levando a uma aproximação das frequências F1 e F2 (Vizza et al., 2018).

O termo articulação evoca imediata familiaridade com as funções cerebelares. Afinal, a incoordenação de movimentos articulatorios da fala é uma das principais características observadas na disartria atáxica e pode ser avaliada, entre outras maneiras, através da fala espontânea ou da leitura de textos, observando por exemplo a velocidade da fala (tempo total para executar a leitura de um texto específico, sílabas por segundo). Porém, os exercícios que melhor evidenciam este achado são aqueles que exercitam a diadococinesia da fala. Esses exercícios podem ser por taxa de movimento alternado (AMR - *alternate motion rate*), através da produção repetida de sílabas - “pa, pa, pa” ou “ta, ta, ta”, ou por taxa de movimento

sequencial (SMR - *sequential motion rate*) com a repetição da sequência silábica “pataka” (Freed, 2020). Tanto nestas tarefas como na fala espontânea é possível obter diversas variáveis como sílabas por segundo, número de pausas, número de sílabas, entre outras, que estão relacionadas à qualidade da articulação da fala.

A prosódia, finalmente, é um domínio da fala que pode ser avaliado através da fala espontânea ou de tarefas específicas como leitura de texto ou repetição de frases em diferentes entonações (Ringeval et al., 2011). Como a prosódia está relacionada com o ritmo, entonação e ênfase, pode ser expressa em termos de naturalidade, em uma análise subjetiva (Baghai-Ravary & Beet, 2013). Dados da análise instrumental da fala representam apenas uma porção do que é a prosódia, porém, ainda assim podem identificar alterações grosseiras. Intervalos inter estresse (ISIs) são intervalos de tempo regulares que separam a ênfase ou tonicidade dada às sílabas, que na fala normal devem ocorrer em tempos regulares. Frases específicas possuem padrões de F0 e de intensidade, com variações - picos e quedas, que são naturais e que podem ser avaliados, é possível analisar as características como a F0 mínima, F0 máxima e a variação entre elas, assim como intensidade (medida em decibéis - dB) mínima, máxima e sua variação (Hixon et al., 2020). É importante reforçar que ao olhar apenas para F0 e intensidade, tornamos a avaliação mais objetiva, porém diversas outras características da prosódia ficam excluídas da análise, como ritmo, pausas, duração. Até o momento não há um consenso de quais características são melhores para a avaliação da prosódia (Baghai-Ravary & Beet, 2013).

### **2.3.3. Métodos de avaliação da fala**

A avaliação da fala tem sido utilizada com o objetivo de auxiliar no diagnóstico e para acompanhamento de progressão de diversas doenças neurológicas (Baghai-Ravary & Beet, 2013). Existem duas formas principais de avaliação da fala - uma mais subjetiva, dependente do julgamento de profissionais treinados, chamada de APA, e outra mais objetiva, gerada pela análise instrumental, também chamada de análise acústica. Ambos os tipos de análises possuem diversos benefícios pois envolvem métodos de fácil realização, não invasivos e de custo acessível, e são considerados complementares. Por outro lado, ainda há falta de

padronização e de dados de confiabilidade e validade principalmente quando se trata do estudo de uma doença específica (Hixon et al., 2020).

A APA é o método mais utilizado no ambiente clínico, sendo considerado o padrão ouro para para o diagnóstico diferencial e indicação de tratamento. Porém, é um método completamente examinador dependente, sendo influenciado pela experiência e treinamento dos avaliadores, além disso é difícil de ser quantificado, o que o torna menos sensível para pequenas mudanças, visto que sua avaliação é no máximo semi-quantitativa (Freed, 2020). Por este motivo, este pode não ser o melhor método para a avaliação de indivíduos em fase pré-atáxica ou para a identificação de alterações na fala em curtos espaços de tempo. Este tipo de avaliação é realizada através da análise perceptivo-auditiva de parâmetros de fala que são obtidos a partir da execução de certas tarefas. Existem diferentes protocolos para esta avaliação, mas no geral eles envolvem provas de repetição de palavras e frases, de análise do discurso e de produções orais pré-estabelecidas (Ergun & Oder, 2008; Mshana et al., 2012).

A avaliação por meio de um instrumento objetivo, ou acústica, permite a obtenção de dados quantitativos de diversos parâmetros da fala, diretamente relacionados às bases motoras - fonação, ressonância, articulação, respiração e prosódia, e que podem ser obtidos através das mesmas tarefas utilizadas para a APA. Esses dados quantitativos são extraídos por programas específicos de análise da fala, como o Praat (Boersma, 2001), a partir da análise da onda sonora gerada pela produção vocal. Este tipo de avaliação vem sendo cada vez mais utilizada, por ser um método que possibilita melhor quantificação, objetividade e possivelmente precisão nas medidas. Porém, este método carrega um grande desafio no que diz respeito à padronização dos procedimentos de gravação, dos instrumentos de avaliação e da interpretação dos dados obtidos.

Apesar de algumas variáveis terem se mostrado mais estáveis, como a F0, independente do ambiente, do método de gravação ou do software de análise utilizados, diversos estudos já demonstraram que inúmeros fatores podem influenciar nos dados obtidos de uma análise acústica da fala, principalmente em relação às medidas da qualidade da voz. Entre esses fatores podemos citar sexo, variabilidade intra sujeito, microfone, ruído do ambiente, sistema de gravação, frequência de amostragem (Fs) e software de análise (Behlau et al., 2001; Deliyski et al., 2005a; Vogel et al., 2014).

Por este motivo, em geral são recomendados métodos extremamente padronizados, como no “Protocolo recomendado para avaliação instrumental da voz” (Patel et al., 2018) e na

revisão de Rusz et al. sobre gravação da fala e análise acústica em distúrbios do movimento (Rusz et al., 2021), em relação ao ambiente, ao microfone (tipo, posicionamento, ângulo), dispositivo para gravação, formato do arquivo, software de análise. Entretanto, como ressaltado por Vogel et al., 2014, essas demandas de alta padronização têm como efeito colateral questões de aplicabilidade, como custo, portabilidade, acesso aos pacientes e complexidade de execução.

#### **2.3.4. Avaliações remotas da fala**

Em meio ao enorme desenvolvimento tecnológico das últimas décadas, as avaliações remotas de diferentes aspectos clínicos, não só da fala, vêm surgindo como possíveis métodos para o diagnóstico, o acompanhamento e tratamento, tanto no ambiente clínico como de pesquisa. Como benefícios de métodos remotos podemos ressaltar que dispensam o deslocamento dos indivíduos até a clínica ou o centro de pesquisa e tornam mais fácil o acesso aos sujeitos, principalmente aos que residem distante dos mesmos - metas primárias gerais da telemedicina. Esses benefícios se tornam ainda mais relevantes para a investigação de doenças raras, pois na maioria das vezes é difícil atingir a amostra necessária apenas com sujeitos que residem nas proximidades. Além disso, pode facilitar a aplicação do teste, podendo inclusive aumentar a frequência das avaliações.

Como pontos negativos das avaliações à distância podemos citar a falta de padronização do ambiente de gravação, com avaliações sujeitas a maior ruído ambiente e interferência de estímulos externos, e problemas relacionados ao instrumento de gravação (telefone, smartphone, notebook), que apesar de terem cada vez melhores tecnologias para gravação e processamento de áudios, apresentam questões como diferentes especificações técnicas, distorção do som, efeitos que podem variar de acordo com a transmissão dos dados (satélite, diferentes companhias de telefone) e a qualidade do microfone (Cannizzaro et al., 2005; Baghai-Ravary & Beet, 2013).

Um estudo de Cannizzaro et al. avaliou a integridade do sinal da fala através de uma transmissão por telefone. Eles avaliaram a fala de dois indivíduos saudáveis a partir da gravação simultânea por dois métodos diferentes, telefone e presencial utilizando um microfone acoplado a um equipamento de gravação de áudio. As variáveis analisadas foram

velocidade da fala (tempo necessário para realizar uma tarefa específica de leitura), variabilidade da F0, intervalo do tom (*pitch range*) e tempo de início da fala (VOT - *voice onset time*). Apesar da amostra muito pequena, o estudo sugere que todas as variáveis analisadas tiveram boa consistência entre os métodos, mas principalmente a velocidade da fala, a variabilidade da F0 e o intervalo do tom (Cannizzaro et al., 2005).

Alguns estudos realizaram comparações entre diferentes métodos de gravação, porém sem envolver ligação telefônica. Zhang et al. compararam gravações de fonação sustentada feitas simultaneamente com um gravador de alta qualidade, o zoom em um laptop e com aplicativos de celular, em 7 indivíduos. A F0 não teve diferença significativa entre os instrumentos. Os três formantes analisados tiveram diferença entre o gravador e o zoom, mas não entre o gravador e o telefone. Eles concluem que não devem ser utilizados métodos diferentes para obter dados ou para analisar os dados que serão comparados em um mesmo estudo e ainda que as diferenças de qualidade entre os métodos requerem mais investigação (Zhang et al., 2021).

O estudo que comparou mais métodos, envolvendo inclusive ligação telefônica, foi o de Vogel et al. Eles realizaram comparações e analisaram a confiabilidade das variáveis acústicas da fala obtida por diferentes métodos (gravador de disco rígido, smartphone, telefone fixo e notebook) em 15 sujeitos saudáveis. As variáveis foram as relacionadas à qualidade de voz e medidas de tempo. Eles observaram uma variabilidade considerável na qualidade e confiabilidade para a maioria das variáveis entre os diferentes métodos. A única medida que teve boa comparabilidade entre os métodos foi F0. Mesmo entre o notebook e o gravador de disco rígido foi encontrada diferença nos dados obtidos, contrariando estudos prévios, o que pode ter a ver com o rigor estatístico utilizado para determinar a confiabilidade nestes estudos. O iPhone foi o método que mais se aproximou do gravador de disco rígido. Foi observada maior presença de erros em relação aos períodos de silêncio no telefone, o que possivelmente tem relação com a resposta de frequência do telefone que filtra, por exemplo, consoantes de alta frequência. Por fim, eles concluem que a análise acústica da fala não pode ser considerada comparável se diferentes métodos de gravação e análise forem utilizados (Vogel et al., 2014).

#### 2.4. Avaliações da fala em SCA3/MJD (Busca)

A disartria é um distúrbio neuromotor de produção da fala que pode afetar qualquer uma das bases motoras, e muitas vezes afeta todas ao mesmo tempo. Pode ter diferentes causas dentre as doenças neurológicas e, dependendo da causa, pode possuir características específicas (Freed, 2020). Por ser um conceito amplo, Darley, Aronson e Brown em 1969 estudaram 212 indivíduos disártricos e realizaram uma classificação da disartria nos seguintes subtipos: flácida, espástica, hipercinética, hipocinética, atáxica, mista, e relacionaram cada subtipo com a topografia afetada no sistema nervoso.

A disartria atáxica, relacionada a lesões no cerebelo, foi caracterizada como tendo imprecisão articulatória, excesso prosódico, prolongamento de fonemas e pausas (levando a fala “escandida”) e insuficiência fonatória-prosódica. Os estudos realizados por Kent em 1997 e 2000 a partir da APA e da análise acústica da fala em indivíduos atáxicos, observaram que a inteligibilidade era pouco afetada e demonstraram alterações na maioria das tarefas examinadas, incluindo fonação sustentada, AMR, SMR e velocidade da fala na recitação ou na fala espontânea. Eles descreveram a disartria atáxica como lenta, com ritmo alterado e com aumento de medidas de perturbação vocal.

A avaliação da fala especificamente em SCAs teve início com um trabalho de Schalling e Hartelius, em 2004, que realizou APA e acústica da fala em 3 sujeitos com SCAs, sendo dois com SCA7 e um com SCA2, e compararam com controles. As tarefas realizadas foram leitura, conversação, fonação sustentada, AMR e SMR. Eles observaram em todos os sujeitos velocidade de fala reduzida, duração de pausas aumentada, maior duração e variabilidade da AMR, da SMR, das sílabas e dos ISIs, além de instabilidade vocal, apesar da F0 média dentro da normalidade.

Já em 2007, Schalling et al., realizaram um novo estudo, desta vez com 21 sujeitos com SCAs (seis com SCA3/MJD) e 21 controles. Na APA eles demonstraram a presença de estresse equalizado, instabilidade vocal, monotonia, velocidade de fala reduzida e consoantes imprecisas. Os principais achados relacionados às variáveis acústicas foram velocidade de fala reduzida, AMR e SMR reduzidas, duração de sílabas e pausas significativamente mais longas e variáveis, e instabilidade vocal significativamente maior do que nos controles (maior coeficiente de variação de F0).

Barreto et al. 2009 analisaram de forma perceptiva-auditiva e acústica três sujeitos com SCAs (dois deles com SCA3/MJD), através de tarefas de leitura, fala espontânea, fonação sustentada, diadococinesia, repetição de frases e contagem. Na análise acústica foram avaliadas as variáveis: F0, jitter, shimmer, HNR, TMF, tempo de vogal em segundos, relação s/z, sílabas por segundo, palavras/minuto. Foi observado nos três casos instabilidade vocal, identificada a voz tensa e soprosa, aumento do HNR, redução da taxa de sílabas por segundo e da velocidade da fala, além de alteração da ressonância e da relação s/z.

Em 2011 foi publicado um trabalho de Schmitz-Hubsch et al. sobre a manutenção do ritmo na fala em indivíduos com Doença de Parkinson e com SCAs. Foi solicitado que os sujeitos produzissem a repetição “papapa” em um ritmo constante, na velocidade que desejassem. Eles observaram que em ambos os grupos houve instabilidade do ritmo, quando comparado aos controles, porém essa característica foi mais pronunciada nos atáxicos, que não tiveram uma tendência à desaceleração ou aceleração durante a tarefa. A diminuição da frequência das repetições com o aumento da gravidade da ataxia suporta a lentidão da fala como uma característica da disartria atáxica.

Um estudo de Brendel et al., de 2015, comparou características da fala em SCA3, SCA6 e Ataxia de Friedreich, controlando os sujeitos para gravidade e duração da doença. Eles realizaram análises perceptiva auditiva (prosódia e inteligibilidade) e acústica (velocidade da fala e diadococinesia) e observaram velocidade da fala reduzida em todos os grupos, porém alta inteligibilidade, confirmando achados de estudos prévios. A diadococinesia oral foi o parâmetro mais poderoso para distinção entre os grupos, sendo mais prejudicada em SCA3, com maior irregularidade na repetição silábica, e interessantemente, não se correlacionou com o subitem da fala na SARA. Isso mostra que essa alteração pode evoluir de maneira independente da disartria em si, ou que o dado acústico da diadococinesia pode ser mais sensível à sua alteração do que a avaliação subjetiva da disartria realizada pelo médico.

Alterações da voz em SCA7 foram estudadas por Gomez-Coello et al. a partir da fonação sustentada em 33 pacientes e foi observado aumento do shimmer e do jitter e redução da F0 quando comparado aos controles. Alguns achados interessantes neste estudo foram a falta de correlação dessas variáveis com a SARA, e a correlação de jitter e shimmer com a INAS, além da ausência de correlação das alterações da voz com o tamanho da expansão CAG e idade de início (Gomez-Coello et al., 2016).



Em relação a SCA3 especificamente, um trabalho de Wolf et al. realizou a avaliação perceptiva-auditiva, através da fala espontânea, vogal /a/ sustentada e tarefas de diadococinesia oral, de 31 indivíduos com SCA3/MJD e correlacionou com achados clínicos, como idade de início da doença e CAG expandida. Eles observaram em 100% dos pacientes alterações da articulação (velocidade reduzida, irregularidade, imprecisão nas consoantes e prolongação dos sons), da ressonância e da pressão intra-oral (hipernasalidade e baixa pressão intraoral na emissão de consoantes), e 87% tiveram alterações de prosódia (ritmo, redução na ênfase, variação da velocidade, intervalos prolongados, pausas inapropriadas) e de qualidade vocal (principalmente soprosidade e rouquidão). Alterações de frequência foram menos frequentes e apareceram em apenas 51% dos sujeitos. Quanto menor a idade de início da doença, mais frequente foi a ocorrência de “monopitch” e alteração de ritmo, além disso, houve uma correlação moderada da articulação, diadococinesia, ressonância e prosódia com o tamanho da expansão CAG (Wolf et al., 2017).

O único estudo que avaliou a fala em fase pré-atáxica, foi o trabalho de Vogel et al. em SCA2, que comparou a fala de indivíduos atáxicos em fase inicial da doença, pré atáxicos e controles buscando encontrar marcadores sensíveis da doença. Foram avaliadas medidas acústicas relacionadas a métricas de tempo, qualidade da voz e controle vocal, além de diversas dimensões na avaliação perceptiva-auditiva. Os achados mais importantes em relação à fala foram a alteração da diadococinesia (taxa da diadococinesia, período da diadococinesia) e da velocidade da fala (sílabas por segundo), que tiveram diferença estatisticamente significativa entre os grupos pré atáxico e controles e que se correlacionaram com a gravidade da doença e com o tempo para o início da doença, demonstrando serem bons marcadores de início e progressão da doença (Vogel et al., 2020).

Alguns estudos já mostraram que, assim como existem diferenças da disartria entre ataxias e outras doenças, como doença de Parkinson, por exemplo (Schmitz-Hübsch et al, 2012), existem particularidades da disartria nos diferentes tipos de ataxia, apesar de possuírem diversas características em comum e terem uma forma de disartria que pode ser encaixada dentro de um mesmo grupo (Sidtis et al. 2011; Brendel et al., 2015). Isso nos leva a pensar em algumas questões, a primeira é que é necessário identificar estas particularidades, hoje não tanto para realizar diagnóstico diferencial, como sugerem estudos prévios, visto que o diagnóstico genético é amplamente utilizado, mas para definir o tratamento mais adequado a cada doença, também para ajudar na compreensão das bases neuropatológicas dessas doenças

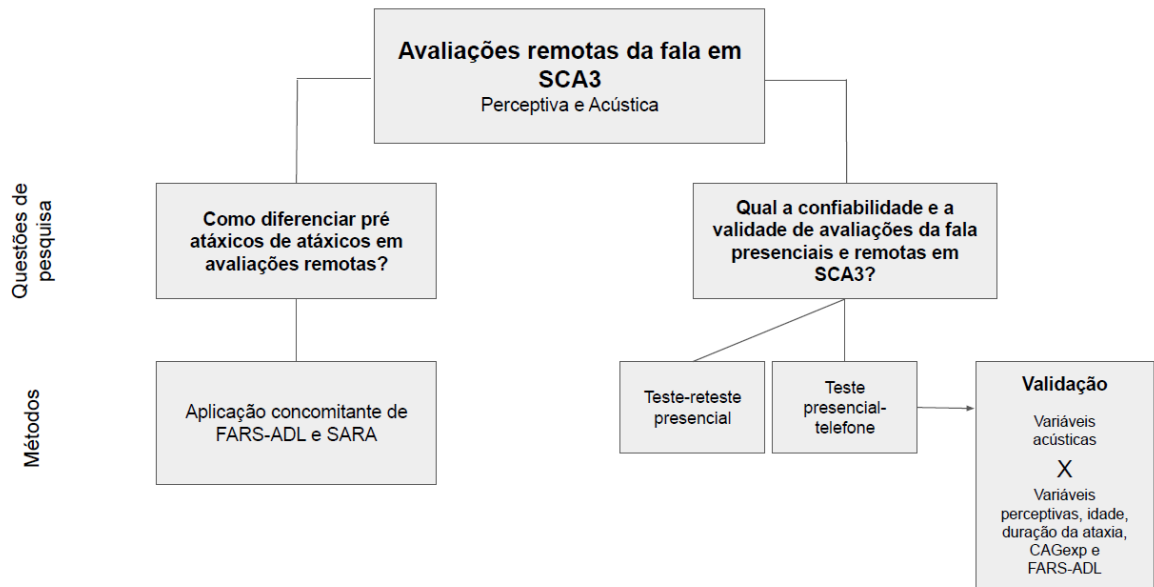
e das alterações da fala, e no que diz respeito ao uso de variáveis da fala como biomarcadores, o biomarcador ideal para um tipo de SCA podendo não ser o mais adequado para outro tipo.

Pouquíssimos estudos longitudinais foram realizados nessa área. Temos conhecimento do estudo de Schalling et al., 2008, que avaliou 9 sujeitos com SCAs ( ao longo de 3 anos e que, apesar de ter uma amostra pequena, sugeriu uma piora mais rápida na articulação e na prosódia do que em aspectos relacionados à qualidade da voz. Esse achado foi ainda mais pronunciado no grupo com idade de início precoce (Schalling et al. 2008). O estudo de Lee et al. que avaliou a progressão de sintomas através da SARA em diferentes ataxias ao longo de 38 meses, observou que, dentre as SCAs, as que tiveram progressão mais rápida das alterações da fala foram SCA17 e SCA3/MJD (Lee et al., 2011).

Em resumo a disartria da SCA3/MJD, assim como outras SCAs, assemelha-se à disartria atáxica previamente descrita, mas também apresenta alterações na qualidade vocal, talvez pelo acometimento neurológico extra cerebelar, podendo ser considerada uma disartria mista. Até o momento as medidas acústicas de tempo parecem ser as variáveis mais sensíveis à disfunção motora da fala e à progressão da doença, porém estudos longitudinais e que incluam indivíduos em fase pré-atáxica, especificamente em SCA3/MJD, são necessários para confirmar esta impressão (Schalling, 2013).

### 3. MARCO CONCEITUAL

**Figura 2.** Diagrama representando o marco conceitual esquemático.



#### 4. JUSTIFICATIVA

O Rio Grande do Sul possui uma importante coorte de famílias com SCA3/MJD, abrangendo 770 indivíduos sintomáticos e cerca de 1500 sujeitos em risco, o que favorece o desenvolvimento de pesquisas nesta área (Rodríguez-Labrada et al., 2020).

As alterações na fala em indivíduos com SCA3/MJD são frequentes e incapacitantes, visto que afetam a capacidade de comunicação e causam importante limitação social. Além disso, elas podem anteceder o início da ataxia e acompanhar a progressão dos sintomas, tornando-se candidatas a biomarcadores da progressão da doença (Jardim et al., 2001b; Globas et al., 2008). A responsividade dos parâmetros da fala com a progressão da doença poderá ser equivalente ou quem sabe até maior do que a responsividade das escalas clínicas ao longo do tempo, tornando bons desfechos para serem utilizados em futuros ensaios clínicos. Entretanto, poucos estudos investigaram a fala em SCA3/MJD, e os que o fizeram envolveram uma amostra pequena de participantes. Além disso, nenhum deles estudou a confiabilidade e a validade de métodos presencial e remoto nessa população. Esse embasamento é necessário para fundamentar estudos futuros que possam avaliar a fala em diversas fases (pré clínica inclusive) e de forma longitudinal.

Em um contexto de pandemia de COVID-19, com prejuízo de atividades presenciais e necessidade de distanciamento social, aliado a um importante desenvolvimento tecnológico, é natural que sejam buscadas soluções e instrumentos para avaliação, diagnóstico, acompanhamento e até mesmo tratamento de forma remota. Os benefícios de estudar métodos remotos para uso clínico e na pesquisa poderão estender-se para quaisquer outros períodos ou situações em que avaliações presenciais não sejam possíveis ou necessárias. Esse tipo de desenvolvimento poderá trazer diversos benefícios, como por exemplo um maior alcance de pacientes sem depender de múltiplos centros, o que é uma questão importante em se tratando de doenças raras. Além disso, poderá depender de um único examinador, dispensando a necessidade de avaliar a confiabilidade intra-examinador, e também poderá ter maior frequência de avaliações sem aumentar o custo de deslocamento.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo primário**

O presente estudo pretende avaliar possíveis métodos que auxiliem em avaliações remotas da SCA3/MJD, identificando uma escala que possa temporariamente substituir a SARA para a definição de indivíduos atáxicos ou não atáxicos e analisando a confiabilidade de diferentes métodos de avaliação da fala nesta doença.

### **5.2. Objetivo secundário**

- 1) Estabelecer se a FARS-adl pode ser considerada um bom instrumento para aplicação remota que possa fornecer um valor de ponto de corte que diferencie indivíduos atáxicos/sintomáticos de pré-atáxicos/assintomáticos, podendo substituir o critério padrão utilizado da SARA ao menos temporariamente e para fins de pesquisa, quando a avaliação presencial não for possível.
- 2) Estabelecer a confiabilidade teste-reteste das análises perceptiva-auditiva e acústica da fala em indivíduos sintomáticos com SCA3/MJD, obtidas a partir de coletas presenciais.
- 3) Estabelecer a confiabilidade das análises perceptiva-auditiva e acústica da fala, em indivíduos sintomáticos com SCA3/MJD, entre diferentes formas de coleta - presencial e remota.
- 4) A partir dos dados de confiabilidade iniciar a validação das variáveis perceptuais e acústicas mais estáveis e concordantes entre os diferentes métodos, com outros parâmetros, como idade, duração da ataxia, tamanho da expansão CAG, pontuação na FARS-ADL e gold-standard perceptiva-auditiva.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ashizawa T, Figueroa KP, Perlman SL, Gomez CM, Wilmot GR, Schmahnmann JD, et al. Clinical characteristics of spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:1–8.

Awan SN, Novalski CK, Yingling JR. Test-retest reliability for aerodynamic measures of voice. *J Voice*. 2013 Nov;27(6):674-84. doi: 10.1016/j.jvoice.2013.07.002. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24119644.

Baghai-Ravary L, Beet SW. Automatic Speech Signal Analysis for Clinical Diagnosis and Assessment of Speech Disorders. Springer Briefs in Electrical and Computer Engineering. 2013. doi:10.1007/978-1-4614-4574-6

Barreto S dos S, Nagaoka JM, Martins FC, Ortiz KZ. Spinocerebellar ataxia: perceptual and acoustic analysis of speech in three cases. *Pro Fono*. 2009 Apr-Jun;21(2):167-70. doi: 10.1590/s0104-56872009000200014. PMID: 19629329.

Behlau M. *Voz: o livro do especialista*. 1st ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2001.

Boersma P, van Heuven V. Praat, a system for doing phonetics by computer. *Glott International*. 2001;5(9/10):341-347.

Bough ID, Heuer RJ, Sataloff RT, Hills JR, Cater JR. Intrasubject variability of objective voice measures. *J Voice*. 1996;10:166–174.

Brendel B, Synofzik M, Ackermann H, Lindig T, Schölderle T, Schöls L, Ziegler W. Comparing speech characteristics in spinocerebellar ataxias type 3 and type 6 with Friedreich ataxia. *J Neurol*. 2015 Jan;262(1):21-6. doi: 10.1007/s00415-014-7511-8. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25267338.

Bürk K, Mälzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hübsch T, Hering S, Lindig TM, Haug V, Timmann D, Degen I, Kruse B, Dörr JM, Ratzka S, Ivo A, Schöls L, Boesch S,

Klockgether T, Klopstock T, Schulz JB. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord*. 2009 Sep 15;24(12):1779-84. doi: 10.1002/mds.22660. PMID: 19562766.

Cannizzaro MS, Reilly N, Mundt JC, Snyder PJ. Remote capture of human voice acoustical data by telephone: a methods study. *Clin Linguist Phon*. 2005 Dec;19(8):649-58. doi: 10.1080/02699200412331271125. PMID: 16147408; PMCID: PMC3043988.

Chan JCS, Stout JC, Vogel AP. Speech in prodromal and symptomatic Huntington's disease as a model of measuring onset and progression in dominantly inherited neurodegenerative diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Dec;107:450-460. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.009. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31419452.

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20:37-46.

Costa Mdo C, Paulson HL. Toward understanding Machado-Joseph disease. *Prog Neurobiol*. 2012 May;97(2):239-57.

Coutinho P, Andrade C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology*. 1978 Jul;28(7):703-9.

Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *J Speech Hear Res*. 1969 Jun;12(2):246-69. doi: 10.1044/jshr.1202.246. PMID: 5808852.

de Castilhos RM, Furtado GV, Gheno TC, Schaeffer P, Russo A, Barsottini O, Pedroso JL, Salarini DZ, Vargas FR, de Lima MA, Godeiro C, Santana-da-Silva LC, Toralles MB, Santos S, van der Linden H Jr, Wanderley HY, de Medeiros PF, Pereira ET, Ribeiro E, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Spinocerebellar ataxias in Brazil - frequencies and modulating effects of related genes. *Cerebellum*. 2014 Feb;13(1):17-28.

Deliyski DD, Shaw HS, Evans MK. Influence of sampling rate on accuracy and reliability of acoustic voice analysis. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2005;30(2):55-62. doi: 10.1080/1401543051006721. PMID: 16147224.

de Oliveira CM, Leotti VB, Bolzan G, Cappelli AH, Rocha AG, Ecco G, Kersting N, Rieck M, Martins AC, Sena LS, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Pre-ataxic Changes of Clinical Scales and Eye Movement in Machado-Joseph Disease: BIGPRO Study. *Mov Disord*. 2021 Apr;36(4):985-994. doi: 10.1002/mds.28466. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33438269.

Duffy JR. *Motor speech disorders - substrates, differential diagnosis, and management*. 4th ed. St. Louis: Elsevier, Mosby, 2019.

du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A, Labauge P, et al. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain*. 2008 May;131(Pt 5):1352-61.

Ergun A, Oder W. Oral diadochokinesis and velocity of narrative speech: A prognostic parameter for the outcome of diffuse axonal injury in severe head trauma. *Brain Inj*. 2008 Jan;22(10):773-9.

França MC Jr, D'Abreu A, Nucci A, Cendes F, Lopes-Cendes I. Progression of ataxia in patients with Machado-Joseph disease. *Mov Disord*. 2009 Jul 15;24(9):1387-90.

Freed DB. *Motor speech disorders: diagnosis and treatment*. 3rd ed. San Diego: Plural Publishing, 2020.

Globas C, du Montcel ST, Baliko L, Boesch S, Depondt C, DiDonato S, Durr A, Filla A, Klockgether T, Mariotti C et al. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord*. 2008 23:2232-2238.



Gómez-Coello A, Valadez-Jiménez VM, Cisneros B, Carrillo-Mora P, Parra-Cárdenas M, Hernández-Hernández O, Magaña JJ. Voice Alterations in Patients With Spinocerebellar Ataxia Type 7 (SCA7): Clinical-Genetic Correlations. *J Voice*. 2017 Jan;31(1):123.e1-123.e5. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.01.010. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26992556.

Grobe-Einsler M, Taheri Amin A, Faber J, Schaprian T, Jacobi H, Schmitz-Hübsch T, Diallo A, Tezenas du Montcel S, Klockgether T. Development of SARAhome , a New Video-Based Tool for the Assessment of Ataxia at Home. *Mov Disord*. 2021 May;36(5):1242-1246. doi: 10.1002/mds.28478

Hixon TJ, Weismer G, Hoit JD. *Preclinical speech science : anatomy, physiology, acoustics, and perception*. 3rd ed. San Diego: Plural Publishing, 2020.

Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, Labrum R, Parkinson MH, Durr A, Brice A, Charles P, Marelli C, Mariotti C, Nanetti L, Panzeri M, Rakowicz M, Sulek A, Sobanska A, Schmitz-Hübsch T, Schöls L, Hengel H, Baliko L, Melegh B, Filla A, Antenora A, Infante J, Berciano J, van de Warrenburg BP, Timmann D, Szymanski S, Boesch S, Kang JS, Pandolfo M, Schulz JB, Molho S, Diallo A, Klockgether T. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2015 Nov;14(11):1101-8.

Jacobi H, du Montcel ST, Romanzetti S, Harmuth F, Mariotti C, Nanetti L, Rakowicz M, Makowicz G, Durr A, Monin ML, Filla A, Roca A, Schöls L, Hengel H, Infante J, Kang JS, Timmann D, Casali C, Masciullo M, Baliko L, Melegh B, Nachbauer W, Bürk-Gergs K, Schulz JB, Riess O, Reetz K, Klockgether T. Conversion of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 to manifest ataxia (RISCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):738-747.

Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG)<sub>n</sub>. *Arch Neurol*. 2001b Jun;58(6):899-904.

Jardim LB, Hauser L, Kieling C, Saute JA, Xavier R, Rieder CR, Monte TL, Camey S, Torman VB. Progression rate of neurological deficits in a 10-year cohort of SCA3 patients. *Cerebellum*. 2010 Sep;9(3):419-28.

Johnson AM, Goldfine A. Intrasubject Reliability of Maximum Phonation Time. *J Voice*. 2016 Nov;30(6):775.e1-775.e4. doi: 10.1016/j.jvoice.2015.11.019. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26778323.

Kent RD, Kent JF, Rosenbek JC, Vorperian HK, Weismer G. A speaking task analysis of the dysarthria in cerebellar disease. *Folia Phoniatr Logop*. 1997;49(2):63-82. doi: 10.1159/000266440. PMID: 9197089.

Kent RD, Kent JF, Duffy JR, Thomas JE, Weismer G, Stuntebeck S. Ataxic dysarthria. *J Speech Lang Hear Res*. 2000 Oct;43(5):1275-89. doi: 10.1044/jslhr.4305.1275. PMID: 11063247.

Kieling C, Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clin Genet*. 2007 Dec;72(6):543-5.

Kieling C, Rieder CRM, Silva ACF, et al. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15(4):371-6.

Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012. Epub 2016 Mar 31. Erratum in: *J Chiropr Med*. 2017 Dec;16(4):346. PMID: 27330520; PMCID: PMC4913118.

Lee, Y. C., Liao, Y. C., Wang, P. S., Lee, I. H., Lin, K. P., & Soong, B. W. Comparison of cerebellar ataxias: A three-year prospective longitudinal assessment. *Movement Disorders*. 2011 26(11), 2081-2087.

Mattos EP, Leotti VB, Soong BW, Raposo M, Lima M, Vasconcelos J, Fussiger H, Souza GN, Kersting N, Furtado GV, et al. Age at onset prediction in spinocerebellar ataxia type 3 changes according to population of origin. *Eur Jour Neurol*. 2019;26:113–120.

Mshana G, Msuya O, Dotchin C, Walker R, Aris E. Assessment of speech in neurological disorders: Development of a Swahili screening test. *S Afr J Commun Disord*. 2012 Dec; 4 59(1).

Mueller A, Paterson E, McIntosh A, Praestgaard J, Bylo M, Hoefling H, Wells M, Lynch DR, Rummey C, Krishnan ML, Schultz M, Malanga CJ. Digital endpoints for self-administered home-based functional assessment in pediatric Friedreich's ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Sep;8(9):1845-1856. doi: 10.1002/acn3.51438. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34355532; PMCID: PMC8419399.

Pandolfo M. Neurologic outcomes in Friedreich ataxia: Study of a single-site cohort. *Neurol Genet*. 2020 Mar 20;6(3):e415. doi: 10.1212/NXG.0000000000000415. PMID: 32337342; PMCID: PMC7164967.

Patel RR, Awan SN, Barkmeier-Kraemer J, Courey M, Deliyski D, Eadie T, Paul D, Švec JG, Hillman R. Recommended Protocols for Instrumental Assessment of Voice: American Speech-Language-Hearing Association Expert Panel to Develop a Protocol for Instrumental Assessment of Vocal Function. *Am J Speech Lang Pathol*. 2018 Aug 6;27(3):887-905. doi: 10.1044/2018\_AJSLP-17-0009. PMID: 29955816.

Piccinin CC, Rezende TJR, de Paiva JLR, Moysés PC, Martinez ARM, Cendes F, França MC Jr. A 5-Year Longitudinal Clinical and Magnetic Resonance Imaging Study in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Mov Disord*. 2020 Sep;35(9):1679-1684.

Raphael LJ, Borden GJ, Harris KS. *Speech science primer : physiology, acoustics, and perception of speech*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Reetz K, Dogan I, Costa AS, Dafotakis M, Fedosov K, Giunti P, Parkinson MH, Sweeney MG, Mariotti C, Panzeri M, Nanetti L, Arpa J, Sanz-Gallego I, Durr A, Charles P, Boesch S, Nachbauer W, Klopstock T, Karin I, Depondt C, vom Hagen JM, Schöls L, Giordano IA, Klockgether T, Bürk K, Pandolfo M, Schulz JB. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):174-82. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70321-7

Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, Giunti P, Parkinson MH, Mariotti C, Nanetti L, Durr A, Ewenczyk C, Boesch S, Nachbauer W, Klopstock T, Stendel C, Rodríguez de Rivera Garrido FJ, Rummey C, Schöls L, Hayer SN, Klockgether T, Giordano I, Didszun C, Rai M, Pandolfo M, Schulz JB; EFACTS study group. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *Lancet Neurol.* 2021 May;20(5):362-372. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00027-2

Ringeval, F., Demouy, J., Szaszak, G., Chetouani, M., Robel, L., Xavier, J., ... Plaza, M. (2011). Automatic Intonation Recognition for the Prosodic Assessment of Language-Impaired Children. *IEEE Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, 19(5), 1328–1342. doi:10.1109/tasl.2010.2090147

Rodríguez-Labrada R, Martins AC, Magaña JJ, Vazquez-Mojena Y, Medrano-Montero J, Fernandez-Ruiz J, Cisneros B, Teive H, McFarland KN, Saraiva-Pereira ML, Cerecedo-Zapata CM, Gomez CM, Ashizawa T, Velázquez-Pérez L, Jardim LB; PanAmerican Hereditary Ataxia Network. Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean. *Cerebellum.* 2020 Jun;19(3):446-458. doi: 10.1007/s12311-020-01109-7. PMID: 32086717.

Rusz J, Cmejla R, Ruzickova H, Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am.* 2011 Jan;129(1):350-67. doi: 10.1121/1.3514381. PMID: 21303016.

Rusz J, Saft C, Schlegel U, Hoffman R, Skodda S. Phonatory dysfunction as a preclinical symptom of Huntington disease. *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e113412. doi: 10.1371/journal.pone.0113412. PMID: 25409322; PMCID: PMC4237453.

Rusz J, Tykalova T, Ramig LO, Tripoliti E. Guidelines for Speech Recording and Acoustic Analyses in Dysarthrias of Movement Disorders. *Mov Disord*. 2021 Apr;36(4):803-814. doi: 10.1002/mds.28465. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33373483.

Saute JAM, Jardim LB. Machado Joseph disease: clinical and genetic aspects, and current treatment. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2015; 3: 517-535.

Schalling E, Hartelius L. Acoustic analysis of speech tasks performed by three individuals with spinocerebellar ataxia. *Folia Phoniatr Logop*. 2004 Nov-Dec;56(6):367-80. doi: 10.1159/000081084. PMID: 15557775.

Schalling E, Hammarberg B, Hartelius L. Perceptual and acoustic analysis of speech in individuals with spinocerebellar ataxia (SCA). *Logoped Phoniatr Vocol*. 2007;32(1):31-46. doi: 10.1080/14015430600789203. PMID: 17454658.

Schalling E, Hammarberg B, Hartelius L. A longitudinal study of dysarthria in spinocerebellar ataxia – Aspects of articulation, prosody and voice. *Journal of Medical Speech and Language Pathology*. 2008, 16(2), 103–117.

Schalling E, Hartelius L. Speech in spinocerebellar ataxia. *Brain Lang*. 2013 Dec;127(3):317-22. doi: 10.1016/j.bandl.2013.10.002. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24182841.

Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1717-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92

Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Döhlinger S, Kremer B, Melegh B, Filla A, Klockgether T. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology*. 2008a Aug 12;71(7):486-92.

Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*. 2008b Sep 23;71(13):982-9.

Schmitz-Hübsch T, Eckert O, Schlegel U, Klockgether T, Skodda S. Instability of syllable repetition in patients with spinocerebellar ataxia and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):316-9. doi: 10.1002/mds.24030. Epub 2011 Nov 22. PMID: 22109901.

Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004. May;3(5):291-304.

Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:227-51. Duffy JR. Motor speech disorders - substrates, differential diagnosis, and management. 4th ed. Elsevier, Mosby: St. Louis; 2019.

Sidtis JJ, Ahn JS, Gomez C, Sidtis D. Speech characteristics associated with three genotypes of ataxia. *J Commun Disord*. 2011 Jul-Aug;44(4):478-92. doi: 10.1016/j.jcomdis.2011.03.002. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21592489; PMCID: PMC3159076.

Skodda S, Grönheit W, Lukas C, Bellenberg B, von Hein SM, Hoffmann R, Saft C. Two different phenomena in basic motor speech performance in premanifest Huntington disease. *Neurology*. 2016 Apr 5;86(14):1329-1335. doi: 10.1212/WNL.0000000000002550. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26962067.

Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press. 2015.

Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, Taylor P, Wilson R, Ashizawa T; Cooperative Ataxia Group. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1261-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79

Subramony SH, Kedar S, Murray E, Protas E, Xu H, Ashizawa T, Tan A. Objective home-based gait assessment in spinocerebellar ataxia. *J Neurol Sci*. 2012 Feb 15;313(1-2):95-8. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.016. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22018764.

Summa S, Schirinzi T, Bernava GM, Romano A, Favetta M, Valente EM, Bertini E, Castelli E, Petrarca M, Pioggia G, Vasco G. Development of SaraHome: A novel, well-accepted, technology-based assessment tool for patients with ataxia. *Comput Methods Programs Biomed*. 2020 May;188:105257. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105257. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31846831.

Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*. 1997 Feb 12;145(2):205-11.

Vizza P, Tradigo G, Mirarchi D, Bossio RB, Lombardo N, Arabia G, Quattrone A, Veltri P. Methodologies of speech analysis for neurodegenerative diseases evaluation. *Int J Med Inform*. 2019 Feb;122:45-54. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2018.11.008. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30623783.

Vogel AP, Maruff P. Comparison of voice acquisition methodologies in speech research. *Behav Res Methods*. 2008 Nov;40(4):982-7. doi: 10.3758/BRM.40.4.982. PMID: 19001389.

Vogel AP, Rosen KM, Morgan AT, Reilly S. Comparability of modern recording devices for speech analysis: smartphone, landline, laptop, and hard disc recorder. *Folia Phoniatr Logop.* 2014;66(6):244-50. doi: 10.1159/000368227. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25676365.

Vogel AP, Magee M, Torres-Vega R, Medrano-Montero J, Cyngler MP, Kruse M, Rojas S, Cubillos SC, Canento T, Maldonado F, Vazquez-Mojena Y, Ilg W, Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Synofzik M. Features of speech and swallowing dysfunction in pre-ataxic spinocerebellar ataxia type 2. *Neurology.* 2020 Jul 14;95(2):e194-e205. doi: 10.1212/WNL.0000000000009776. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527970.

Wolf AE, Mourão L, França MC Jr, Machado Júnior AJ, Crespo AN. Phonoarticulation in spinocerebellar ataxia type 3. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Feb;274(2):1139-1145. doi: 10.1007/s00405-016-4240-x. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491321.

Zhang C, Jepson K, Lohfink G, Arvaniti A. Comparing acoustic analyses of speech data collected remotely. *J Acoust Soc Am.* 2021 Jun;149(6):3910. doi: 10.1121/10.0005132. PMID: 34241427; PMCID: PMC8269758.



## 7. ARTIGOS

### 7.1. **ARTIGO 1: Remote measurement of functional status in pre-symptomatic and symptomatic individuals with Machado-Joseph disease**

Artigo publicado na revista The Cerebellum.

DOI: [10.1007/s12311-022-01399-z](https://doi.org/10.1007/s12311-022-01399-z)

## Correspondence

### Remote measurement of functional status in pre-symptomatic and symptomatic individuals with Machado-Joseph disease

Elaine Cristina Miglorini, MD <sup>1,2</sup>, Victor Henrique Ignácio de Souza <sup>2,3</sup>, Camila Maria de Oliveira, MD <sup>1,2</sup>, Gabriela Bolzan, MD <sup>2,4</sup>, Maria Luiza Saraiva-Pereira, PhD <sup>2,4,5,6</sup>, Vanessa Bielefeldt Leotti, PhD <sup>7,8</sup>, Laura Bannach Jardim, MD, PhD <sup>1,2,3,4,6,9</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, 90035-003, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Centros de Pesquisa Clínica e Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, 90035-003, Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves, 9500, Building 43312, 91501-970, Porto Alegre, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600-Prédio Anexo, 90.035-003, Porto Alegre, Brazil

<sup>6</sup> Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, Brazil

<sup>7</sup> Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves, 9500, Building 43-111, 91501-900, Porto Alegre, Brazil

<sup>8</sup> Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, Brazil

#### Corresponding author:

Laura Bannach Jardim, [orcid.org/0000-0001-6907-5068](https://orcid.org/0000-0001-6907-5068)

DMI FAMED UFRGS, and Medical Genetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-003 Porto Alegre, Brazil

fax: + 55 51 33598010 / phone + 55 51 998048056

email: [ljardim@hcpa.edu.br](mailto:ljardim@hcpa.edu.br)

### **Financial Disclosures of All Authors (for the Preceding 12 Months)**

All authors declare that there are no financial disclosures or any conflicts of interest.

### **Funding**

This study was supported by Fundação do Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) (grant numbers 17/2551-0001 035-3 and 17/2551-0001 1463-4), Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) (grant numbers 20-0026). MLSP and LBJ were supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil.

### **Abstract**

**Background:** In-person evaluations are essential to define the presence of ataxia by the standard criterion – the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA) cutoff of 3 points. During COVID-19 pandemics, in-person evaluations were interrupted, and we aimed to test if Friedreich ataxia rating scale/activities of daily living (FARS-ADL) could help distinguish ataxic from non-ataxic subjects, at risk for spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease (SCA3/MJD).

**Methods:** SARA and FARS-ADL were collected simultaneously from symptomatic SCA3/MJD persons and their relatives. Genotypes were determined; participants at 50% risk and examiners were kept blinded to their results. FARS-ADL cutoffs between ataxic and pre-ataxic subjects were defined through maximum-accuracy cut-points and by a ROC curve and Youden's index.

**Results:** 19 ataxic and 13 pre-ataxic SCA3/MJD carriers, and 13 related controls were included. According to the maximum-accuracy model, FARS-ADL values less than 4 and greater than 8 distinguished non-ataxic from ataxic persons. According to ROC curve, a FARS-ADL score larger than 4 points did the same, with sensitivity and specificity of 0.94 and 0.92, respectively.

**Discussion:** Remote evaluations of persons at risk for ataxia might continue to be demanded for the near future. FARS-ADL is easy to apply remotely. Although FARS-ADL does not detect ataxia but limitations in functional status, it seemed to be a good predictor of who would be ataxic in at risk of SCA3/MJD persons. More studies are required to confirm the present cutoffs and accuracy of FARS-ADL for this temporary and remote use in SCA3/MJD and in other hereditary ataxias.

**Key Words:** Spinocerebellar ataxia type 3, Machado-Joseph disease, SARA, FARS-ADL, Pre-ataxic period

### **Main text**

The COVID-19 pandemic disrupted countless human activities since 2020. In most places, face-to-face visits for research projects were interrupted for months; some studies were adapted to use remote methods. One challenge was to find an instrument prone to remote application that could detect a reduction in functional status among carriers of spinocerebellar ataxias. The most used criterion is the cutoff of 3 points in the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA) [1]. The remote SARAhome version was recently proposed [2], but the technology needed was not available in research centers like ours yet.

As an alternative, we studied the Friedreich Ataxia Rating Scale/activities of daily living (FARS-ADL) [3], a patient reported outcome designed to evaluate limitations in functional status of ataxic subjects.

We aimed to test if FARS-ADL could distinguish subjects with SARA score  $\geq 3$  (ataxics) among persons belonging to families with spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease (SCA3/MJD). Confirmed carriers and their relatives at 50% risk were evaluated during July and August 2021. FARS-ADL was administered as an structured interview by telephone; SARA and DNA samples were collected simultaneously in our institution within 15 days after FARS-ADL. Participants at 50% risk and examiners were kept blinded to their genetic results.

Nineteen ataxic (with SARA  $\geq 3$ ) and 13 pre-ataxic (with SARA  $< 3$ ) SCA3/MJD carriers, and 13 related controls were included, with median (IQR) ages of 44.01 (19.00),

29.00 (8.00) and 40.00 (13.75) years. Ataxic and pre-ataxic subjects carried 75 (4) and 75 (4) CAG repeats in their expanded alleles; age at onset of gait ataxia was 43 (19) in ataxics. Two alternatives were used to define FARS-ADL cutoffs between ataxic and pre-ataxic. According to a maximum-accuracy cut-point, FARS-ADL values less than 4 detected persons with  $SARA < 3$ , while values greater than 8 detected persons with  $SARA \geq 3$  (**Figure 1A**). According to the ROC curve and Youden's index, a FARS-ADL score larger than 4 points detected presence of  $SARA \geq 3$  (**Figure 1B**), with 7.7% and 5.6% of false-positives and false-negatives, and with sensitivity and specificity of 0.94 and 0.92.

Former reports on simultaneous FARS-ADL and SARA data were obtained in Friedreich's Ataxia (FRDA) subjects with SARA larger than 3 [4,5], where 57 out of 594 subjects showed FARS-ADL scores of 4 or less (Reetz, personal communication). This would be equivalent to 9.6% false-negatives if FARS-ADL larger than 4 was used to classify FRDA subjects as ataxic.

Remote evaluations of persons at risk for ataxia might continue to be a demand for the near future. FARS-ADL is an easy to perform questionnaire through online interfaces or telephone calls. FARS-ADL does not detect ataxia, but in this population at risk for ataxia, it might help investigators to assume which subjects are already ataxic in the temporary impossibility of using the gold-standard method SARA. The specificity was high in SCA3/MJD, but not sufficient for FRDA. Therefore, it will be important to study more pre-ataxic and ataxic carriers to confirm the usefulness of FARS-ADL as a remote predictor of the symptomatic/ataxic status in SCA3/MJD and in other forms of ataxia.

## References

1) Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1717-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92

- 2) Grobe-Einsler M, Taheri Amin A, Faber J, Schaprian T, Jacobi H, Schmitz-Hübsch T, Diallo A, Tezenas du Montcel S, Klockgether T. Development of SARAhome , a New Video-Based Tool for the Assessment of Ataxia at Home. *Mov Disord.* 2021 May;36(5):1242-1246. doi: 10.1002/mds.28478
- 3) Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, Taylor P, Wilson R, Ashizawa T; Cooperative Ataxia Group. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1261-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79
- 4) Reetz K, Dogan I, Costa AS, Dafotakis M, Fedosov K, Giunti P, Parkinson MH, Sweeney MG, Mariotti C, Panzeri M, Nanetti L, Arpa J, Sanz-Gallego I, Durr A, Charles P, Boesch S, Nachbauer W, Klopstock T, Karin I, Depondt C, vom Hagen JM, Schöls L, Giordano IA, Klockgether T, Bürk K, Pandolfo M, Schulz JB. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):174-82. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70321-7
- 5) Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, Giunti P, Parkinson MH, Mariotti C, Nanetti L, Durr A, Ewencyk C, Boesch S, Nachbauer W, Klopstock T, Stendel C, Rodríguez de Rivera Garrido FJ, Rummey C, Schöls L, Hayer SN, Klockgether T, Giordano I, Didszun C, Rai M, Pandolfo M, Schulz JB; EFACTS study group. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *Lancet Neurol.* 2021 May;20(5):362-372. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00027-2

### List of Figures

**Figure 1.** (A) Correlation between the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and Friedreich Ataxia Rating Scale - activities of daily living (FARS-ADL) scores. Circles and crosses represent carriers of ATXN3 expansions and non-carriers (controls). The grey zone represents the limits outside the accuracy maximization model, while the hatched line

represents the cutoff according to the ROC curve. (B) The receiver operating characteristic (ROC) curve of FARS-ADL as predictor of SARA scores equal or larger than 3 points.

### **Ethics Approval**

This study was approved by the Institutional Ethics Committee (Comissao de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre) (CAAE 28002720.4.0000.5327).

### **Acknowledgements**

We thank all the subjects and families who contributed to this study.

### **Data Availability Statement**

The data that support findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

### **Author Roles**

(1) Research Project: A. Conception, B. Organization, C. Execution; (2) Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique; (3) Manuscript: A. Writing of the First Draft, B. Critically revised the manuscript, C. Review and Critique.

ECM: 1A, 1B, 1C, 2C, 3B, 3C

VHIS: 1C, 2C, 3C

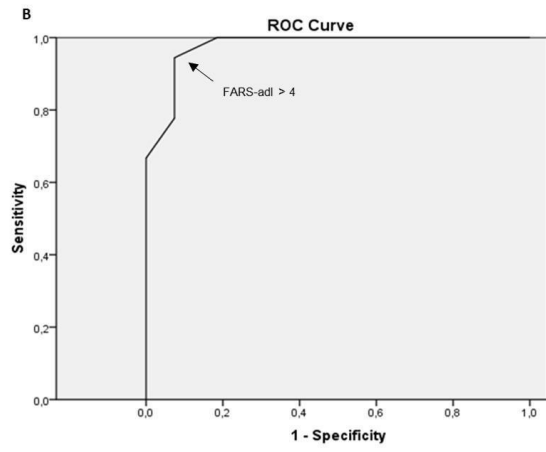
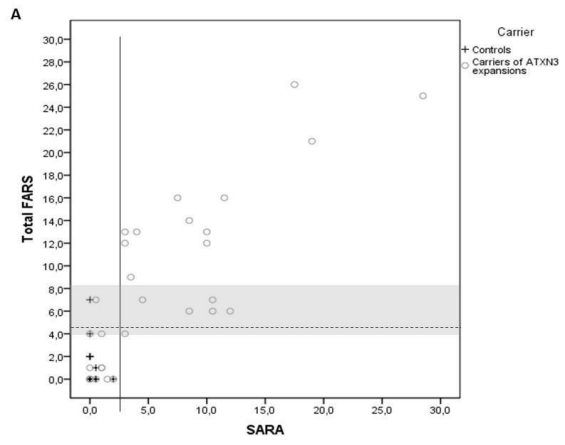
CMO: 1C, 2C, 3C

GB: 1C, 2C, 3C

MLSP: 1C, 3C

VLT: 1A, 1C, 2A, 2B, 3C

LBJ: 1A, 1B, 2A, 2C, 3A, 3C





**7.2. ARTIGO 2: Confiabilidade e validação das avaliações da fala na ataxia  
espinocerebelar tipo 3**

Manuscrito em processo de submissão

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da fala em doenças neurológicas é um método de crescente interesse por ser rápido, simples, de baixo custo e não invasivo. O método acústico dessa avaliação tem a capacidade de gerar dados objetivos e quantitativos que podem ser marcadores sensíveis à progressão da doença. A avaliação remota, foi uma demanda que intensificou-se nos últimos dois anos, pela vigência da pandemia de COVID19, mas que já existia e já vinha sendo estudada nesse campo, desde antes dos anos 2000. Apesar de necessários esses métodos de avaliação, como por ligação telefônica, aplicativos de gravação de smartphones, entre outros, necessitam ter sua confiabilidade e validade comprovadas na população que desejamos estudar, do contrário podemos gerar dados que não tenham real serventia para a comunidade científica.

Nosso estudo teve este objetivo, e corroborou trabalhos prévios que concluíram que diferentes métodos não devem ser utilizados para comparações no mesmo estudo, ou no mesmo indivíduo para avaliações longitudinais. Observamos que mesmo na avaliação presencial com ambiente, instrumentos de captação, gravação e análise da fala padronizados, os dados obtidos no teste-reteste não são confiáveis para todas as variáveis. Essa instabilidade de algumas variáveis pode ser decorrente da variabilidade intra-indivíduo ou de falha do próprio conceito da medida. Talvez estudos com um desenho diferente, incluindo maior número de avaliações no mesmo dia e em mais de um dia, poderiam confirmar ou esclarecer melhor esta questão.

Em se tratando da avaliação por telefone, poucas variáveis resistiram às inconsistências e interferências deste método, ao serem comparadas com os resultados presenciais. Diversos fatores de erro podem ter contribuído para a reduzida confiabilidade da maioria das medidas: falta de padronização do ambiente com presença de ruído variável e possíveis interferências externas; falta de padronização do instrumento de captação da fala, no caso o telefone dos pacientes, e do próprio sinal de telefone, visto que os pacientes tinham diferentes operadoras; fatores inerentes ao telefone que podem ter anulado certas frequências; a  $F_s$  dos áudios que não se encontrava dentro de um valor ideal. Uma sugestão para estudos futuros seria a de que tentassem gravar a fala em aplicativos que permitam gravação de alta qualidade, em 44.1Hz, e não em métodos através de ligação telefônica.

Em todo o caso, o estudo realizado durante o meu Mestrado identificou as variáveis da fala que poderão ser medidas em futuros estudos sobre a SCA3/MJD, se realizados sob as mesmas condições que as do presente estudo de validação: de forma presencial e remota. Esse é um progresso considerável para a investigação da SCA3/MJD.

Por um lado, este progresso permite propor desde já um estudo observacional que vise verificar se as variáveis da fala - aquelas com demonstrada confiabilidade - poderão distinguir atáxicos, pré-atáxicos e controles; se terão relação com a progressão da doença; e se terão responsividade adequada para serem propostas como biomarcadores de estado.

Por outro lado, é importante dar o próximo passo sobre a confiabilidade do método remoto, realizando testes-retestes exclusivamente telefônicos e visando aprovar seu uso como um método exclusivo em algum futuro estudo.

Ressaltamos o fato de que a confiabilidade de instrumentos de medida deve ser determinada doença por doença, pois as próprias características clínicas da condição podem produzir instabilidades relevantes em um dado fenômeno que está sendo medido. Por isso, e finalmente, eu espero que este estudo venha a estimular investigações semelhantes a serem realizadas em outras ataxias hereditárias.

O uso da pontuação da FARS-ADL para separar os indivíduos entre sintomáticos/atáxicos e assintomáticos/pré-atáxicos pode ser de fato controverso. Sabemos que esta escala não avalia a presença de ataxia em si, como a SARA, mas sim a presença de comprometimento funcional, o qual pode ser causado por quaisquer sintomas relacionados à SCA3/MJD. Porém, nossa intenção era encontrar um proxy para a medida considerada um turning-point na vida dos portadores da SCA3/MJD: o momento que separa a fase pré-clínica da fase clínica. Do ponto de vista dos portadores, é possível que os conceitos medidos pela FARS-ADL sejam clinicamente mais relevantes do que os conceitos medidos pela SARA. Por outro lado, apesar de a FARS-ADL avaliar um conceito diferente do que a SARA avalia, do ponto de vista conceitual não há erro em usar uma medida para inferir outra, se a sensibilidade e a especificidade forem aceitáveis e se a possibilidade de erro for mínima. É o que nos garantiram os resultados da curva ROC. Naturalmente, não recomendaremos a substituição pura e simples da SARA pela FARS-ADL: seu uso como proxy teria de se limitar às situações nas quais não foi possível se avaliar em pessoa os sujeitos, e apenas para saber se já são ou se ainda não são atáxicos. A FARS-ADL pareceu ser um bom preditor de quem estaria atáxico entre pessoas em risco para esta doença. É claro que mais estudos para confirmar esse achado

na SCA3/MJD serão muito bem-vindos, além de essenciais para se averiguar se isso pode ser estendido para outras ataxias hereditárias.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Avaliações remotas continuarão a ser uma demanda, inclusive no campo de estudo de ataxias, independentemente do contexto de pandemias, mas por outros motivos como o maior alcance aos pacientes sem necessitar de múltiplos centros, maior frequência de avaliações, menor custo de deslocamento, entre outros fatores. Ao mesmo tempo, o desenvolvimento tecnológico nos leva cada vez mais a ter instrumentos de alta qualidade que nos permitem considerar essas novas abordagens. Apesar disso, esses métodos não estão completamente estabelecidos, e necessitam de mais estudos para serem consolidados como confiáveis e válidos para o uso clínico e em pesquisa.

O estudo da fala em SCA3/MJD por método instrumental/acústico mostra-se uma abordagem interessante, que gera dados objetivos e quantitativos, os quais podem ser sensíveis à progressão da doença, podendo ser considerados como biomarcadores a serem utilizados em futuros ensaios clínicos que avaliem possíveis tratamentos específicos para SCA3. Além disso, o estudo da fala a partir de variáveis confiáveis, nos traz uma base sólida para identificar melhor as características acústicas da fala nessa população, e, conseqüentemente, para delinear ensaios clínicos de tratamento fonoaudiológico, que ainda não foram realizados.

## 10. ANEXOS

### 10.1. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Rater: \_\_\_\_\_ date: \_\_\_\_\_ patient: \_\_\_\_\_

#### Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p><b>1) Gait</b></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 &gt;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 &gt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking &lt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p><b>2) Stance</b></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 &gt; 10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for &gt; 10s</p> <p>2 Able to stand with feet together for &gt; 10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for &gt; 10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for &gt;10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand &gt;10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for &gt;10 s even with constant support of one arm</p>		
<p><b>Score</b></p>		<p><b>Score</b></p>	
<p><b>3) Sitting</b></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 &gt;10 sec</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit &gt; 10 s without support</p> <p>3 Able to sit for &gt; 10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for &gt;10 s without continuous support</p>	<p><b>4) Speech disturbance</b></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>		
<p><b>Score</b></p>		<p><b>Score</b></p>	

Rater: \_\_\_\_\_ date: \_\_\_\_\_ patient: \_\_\_\_\_

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

## 10.2. Friedreich Ataxia Rating Scale - activities of daily living

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

#### 1. Speech

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

#### 2. Swallowing

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

#### 3. Cutting Food and Handling Utensils

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

#### 4. Dressing

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

#### 5. Personal Hygiene

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



**6. Falling (assistive device = score 3)**

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

**7. Walking (assistive device = score 3)**

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

**8. Quality of Sitting Position**

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

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

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

**TOTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCORE:**