



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

**DIANA MARIA CUBILLOS ARCILA**

**HISTÓRIA NATURAL E VALIDAÇÃO DE DESFECHOS DE AVALIAÇÃO  
CLÍNICA E DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE DIGITAL PARA AVALIAÇÃO DA  
GRAVIDADE E PROGRESSÃO DAS PARAPARESIAS ESPÁSTICAS  
HEREDITÁRIAS**

**Porto Alegre**  
**2023**

**DIANA MARIA CUBILLOS ARCILA**

**HISTÓRIA NATURAL E VALIDAÇÃO DE DESFECHOS DE AVALIAÇÃO  
CLÍNICA E DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE DIGITAL PARA AVALIAÇÃO DA  
GRAVIDADE E PROGRESSÃO DAS PARAPARESIAS ESPÁSTICAS  
HEREDITÁRIAS**

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

Orientador: Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Peyré Tartaruga

**Porto Alegre**

**2023**

## CIP - Catalogação na Publicação

Cubillos Arcila, Diana Maria  
HISTÓRIA NATURAL E VALIDAÇÃO DE DESFECHOS DE  
AVALIAÇÃO CLÍNICA E DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE DIGITAL  
PARA AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE E PROGRESSÃO DAS  
PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS / Diana Maria  
Cubillos Arcila. -- 2023.

211 f.

Orientador: Jonas Alex Morales Saute.

Coorientador: Leonardo Alexandre Peyré Tartaruga.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Espasticidade. 2. Limitação da Mobilidade. 3.  
Controle postural . 4. Biomarcadores. 5. Biomecânica.  
I. Morales Saute, Jonas Alex, orient. II. Peyré  
Tartaruga, Leonardo Alexandre, coorient. III. Título.

**DIANA MARIA CUBILLOS ARCILA**

**HISTÓRIA NATURAL E VALIDAÇÃO DE DESFECHOS DE AVALIAÇÃO  
CLÍNICA E DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE DIGITAL PARA AVALIAÇÃO DA  
GRAVIDADE E PROGRESSÃO DAS PARAPRESIAS ESPÁSTICAS  
HEREDITÁRIAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de título de  
Doutora em Medicina: Ciências Médicas

Aprovado em: 21 dezembro 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Marcondes Cavalcante França Junior  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

---

Prof. Dr. Alberito Rodrigo de Carvalho  
Universidade Estadual do Oeste de Paraná - UNIOESTE

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Laura Bannach Jardim  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

---

Prof. Dr. Raphael Machado de Castilhos  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

---

Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

## Dedicatória

À minha família.

*“Não há nenhuma doença que seja tão rara  
que não mereça nossa atenção”*

*Orphanet*

## Agradecimentos

- Ao meu orientador, Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute, por me acolher no grupo, pela confiança, por estar sempre pronto a guiar-me, escutar-me e apoiar-me durante todo o processo do doutorado, pelos ensinamentos que hoje me tornam uma pesquisadora melhor. Essas características fizeram com que eu aproveitasse e desfrutasse ao máximo o processo;
- Ao meu coorientador Leonardo Alexandre Peyré Tartaruga, por acolher-me em minha iniciação científica assim que cheguei ao Brasil, com quem obtive todos os aprendizados da área de fisiomecânica da marcha, brindando-me com todo o suporte possível e desafiando-me a desenvolver as capacidades de pesquisadora, e, sobretudo, por confiar em mim.
- À minha equipe de trabalho do grupo de pesquisa NeMug e LOCOMOTION, Gustavo Dariva, Valeria Feijó, Ana Zanardi, André Mello, Edilson Borba, Daniela Burguês, Thais Ramos e Isabela Bevilacqua. Vocês tornaram possível a execução desse projeto com êxito diante de todos os desafios técnicos e de logística;
- À Vanessa Leotti pela orientação e auxílio com as análises estatísticas da presente tese;
- Aos pacientes e familiares que se disponibilizaram a participar e comparecer nos dias agendados;
- À professora Rebecca Schule e ao professor Sebastian Wolf por acolherem-me em seus grupos de pesquisa, na Alemanha, e compartilhar comigo seus conhecimentos; assim como a meus colegas do grupo de pesquisa do Prof. Sebastian Wolf que fizeram me sentir acolhida no laboratório;
- A todos meus amigos e colegas dos grupos de pesquisa NeMug e LOCOMOTION, por suas contribuições que me ajudaram no processo de formação e construção acadêmica;
- Ao Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas que possibilitou a gestão da bolsa de doutorado, assim como à equipe de professores por compartilharem seu conhecimento.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado, PROEX-doutorado, e de meu doutorado sanduíche na Alemanha no Edital n.º.

004/2022-PROPG. Da mesma maneira, à FAPERGS que deu apoio financeiro aos bolsistas de iniciação científica que fizeram parte desse projeto, e me permitiu, através do Edital FAPERGS/MS/CNPq 08/2020 – PPSUS, adquirir o sistema de sensores inerciais para avaliação da marcha. Sem as fontes de financiamento os projetos de pesquisa não seriam alcançados;

- A minhas amigas Janice Padilha, Maria Noel Garagorri e Elren Passos por estarem sempre presentes, de maneira incondicional, durante todo meu doutorado;

- Aos meus pais Magnolia Arcila e Luís Eduardo Cubillos; à minha irmã Eliana Andrea Cubillos por todo o amor, além de dar suporte a todas as minhas iniciativas;

- Ao meu esposo, por todo o amor e por me acompanhar neste caminho, sendo minha âncora nos momentos mais difíceis e encorajando-me a realizar meus sonhos.

Obrigada!



## RESUMO

**Introdução:** As paraparesias espásticas hereditárias são um grupo heterogêneo de doenças genéticas caracterizadas principalmente pela degeneração axonal dos tratos corticoespinhal e da coluna dorsal, atualmente sem terapias modificadoras da doença. Os sinais piramidais são caracterizados por fraqueza muscular e espasticidade que levam à perda gradual da capacidade de locomoção, e o comprometimento do trato sensorial afeta significativamente o controle postural, sendo que pouco se conhece sobre suas progressões. Um dos maiores desafios atuais na pesquisa clínica em PEH reside na identificação e estabelecimento de biomarcadores capazes de monitorar a progressão da doença. Estes biomarcadores devem apresentar elevada sensibilidade à mudança, e a relevância de seus achados para os pacientes precisa ser conhecida a fim de permitir a sua utilização e reconhecimento como desfechos válidos para avaliar a eficácia de futuras terapias. A presente tese é um dos primeiros projetos de pesquisa longitudinais prospectivos de longo seguimento empregando desfechos de avaliação clínica, incluindo: desfechos relatados pelo clínico; desfechos relatados pelo paciente; desfechos de desempenho; além de tecnologias de saúde digital por métodos da área da biomecânica (estabilometria e análise da marcha 3D) na busca dos biomarcadores mais adequados para avaliar a eficácia de futuras terapias em ensaios clínicos randomizados nas PEH.

**Objetivos:** caracterizar e avaliar a sensibilidade à mudança de diferentes desfechos de avaliação clínica e tecnologias de saúde digital relacionados com alterações na marcha e equilíbrio estático de pacientes com PEH com diagnóstico genético confirmado durante até 4,5 anos de seguimento.

**Métodos:** A avaliação e a análise dos dados desta pesquisa estão compostas por três fases, sendo a primeira um estudo caso-controle transversal; a segunda, uma coorte prospectiva avaliando apenas o grupo de casos; e a terceira, um estudo transversal para validar as novas tecnologias de saúde digital para análise da marcha. No total foram três avaliações: baseline, após 1,5 anos e após 4,5 anos. O protocolo de coleta esteve composto pelo desfecho relatados pelo clínico *Spastic Paraplegia Rating Scale* e seus subitens motores isoladamente; pelos desfechos de desempenho: teste de caminhada de seis minutos, teste de caminhada de 10 metros e teste *Timed-Up and Go*, os dois últimos na velocidade de caminhada autosselecionada e velocidade de caminhada máximas. O índice de reabilitação locomotora foi calculado por meio do teste de caminhada de 10 metros. O equilíbrio estático foi avaliado por estabilometria nas condições de olhos abertos e fechados em plataforma de força. Finalmente, a validação das tecnologias de saúde digital foi realizada sincronizando os três equipamentos simultaneamente (câmeras infravermelhas do sistema de referência Vicon, sete sensores inerciais do sistema Ultium Motion e um sensor inercial de smartphone do aplicativo Encephalog) para capturar o movimento do paciente por meio do teste *Timed-Up and Go* em distância de cinco metros na velocidade de caminhada autosselecionada e máxima.

**Resultados:** Através de dois artigos científicos demonstramos na análise transversal que a doença compromete significativamente a locomoção, mobilidade e o controle postural dos pacientes em comparação com controles saudáveis. Nos dois artigos subsequentes nos concentramos na avaliação longitudinal para descrever a progressão da doença e determinar a sensibilidade à mudança dos diferentes desfechos de avaliação clínica e tecnologias de saúde digital avaliados. Os desfechos de desempenho apresentaram progressões significativas no intervalo de três anos de seguimento, entre a segunda e terceira avaliações, enquanto ao longo do período total de seguimento de 4,5 anos, tanto os desfechos de desempenho quanto o desfecho relatado pelo clínico apresentaram progressões significativas. As inclinações de progressão dos desfechos de avaliação clínica modeladas de acordo com a duração da doença permitiram a estimativa da progressão anual dos resultados e estimativas do tamanho da amostra para futuros ensaios clínicos de intervenções com diferentes tamanhos de efeito. O teste Timed Up and Go na velocidade máxima de caminhada foi o único desfecho de avaliação clínica capaz de diferenciar sujeitos com uma impressão de mudança de piora em comparação com estável/melhora, tendo sido o desfecho que exigiria o menor tamanho amostral se escolhido como o desfecho principal de um ensaio clínico. Com relação as tecnologias de saúde digital, foi observada uma progressão significativa na velocidade do deslocamento ântero-posterior do centro de pressão, assim como em suas amplitudes anteroposterior e mediolateral, independentemente das condições oculares para o grupo geral de HSP na estabilometria. Progressão significativa na diferença da velocidade ântero-posterior do centro de pressão com olhos fechados e abertos, indicativa de disfunção proprioceptiva, foi observada no grupo geral de paraparesias espásticas hereditárias e no subgrupo SPG4. Os parâmetros do centro de pressão, especialmente aqueles que refletiam a disfunção proprioceptiva, foram mais sensíveis à mudança do que a gravidade motora medida pela *Spastic Paraplegia Rating Scale*. O quinto artigo, consistiu na análise da terceira fase da pesquisa, em que foi observado concordância entre os resultados dos parâmetros espaço-temporais obtidos pelo sistema Ultium Motion e Vicon para o grupo geral, para pacientes com marcha independente e para pacientes que necessitam de auxílio para caminhar. No entanto, quando os parâmetros foram analisados separadamente para os lados direito e esquerdo, houve concordância apenas para o grupo de pacientes com marcha independente. Por outro lado, o aplicativo Encephalog não se mostrou confiável para avaliar parâmetros espaço-temporais da marcha nas paraparesias espásticas hereditárias.

**Conclusão:** O teste *Timed-Up and Go* nas duas velocidades, o teste de caminhada de 10 metros na velocidade autosseleccionada e as variáveis para detectar o déficit proprioceptivo da estabilometria são sensíveis para detectar mudanças e deveriam ser consideradas candidatos fortes para serem utilizados como desfechos em ensaios clínicos randomizados nas paraparesias espásticas hereditárias. Além disso, o sistema de sensores inerciais Ultium Motion foi preciso para a quantificação de parâmetros espaço-temporais da marcha em pacientes com paraparesias espásticas hereditárias que caminham de forma

independente, sendo que o potencial dessas tecnologias de saúde digital como um desfecho para ensaios clínicos em deve ser explorado adicionalmente

**Palavras-chaves:** Análise da marcha, controle postural, equilíbrio estático, paraparesia espástica hereditárias, plataforma de força, centro de pressão, desfecho de avaliação clínica, desfecho de performance, tecnologias de saúde digital.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hereditary spastic paraplegia is a heterogeneous group of genetic diseases characterized mainly by axonal degeneration of the corticospinal tracts and dorsal column, currently without disease-modifying therapies. Pyramidal signs are characterized by muscle weakness and spasticity that lead to the gradual loss of locomotion capacity, and the impairment of the sensory tract significantly affects postural control, and little is known about its progressions. One of the biggest current challenges in clinical research in Hereditary spastic paraplegia lies in the identification and establishment of biomarkers capable of monitoring disease progression. These biomarkers must be highly sensitive to change, and the relevance of their findings to patients needs to be known in order to allow their use and recognition as valid endpoints to assess the effectiveness of future therapies. This thesis is one of the first long-term prospective longitudinal research projects employing Clinical Outcome Assessments, including: clinician-reported outcomes, patient-reported outcomes, performance outcomes, as well as digital health technologies using methods from the field of biomechanics (stabilometry and 3D gait analysis) in the search for the most appropriate biomarkers to evaluate the effectiveness of future therapies in randomized clinical trials in HSP.

**Objective:** Characterize and evaluate the sensitivity to change of different clinical outcome assessments and digital health technologies related to changes in gait and static balance in patients with confirmed genetic diagnosis of hereditary spastic paraplegia over a period of up to 4.5 years of follow-up.

**Method:** The evaluation and analysis of data from this research is composed of three phases, the first being a cross-sectional case-control study; the second, a prospective cohort evaluating only the group of cases; and the third, a cross-sectional study to validate new digital health technologies systems for gait analysis. In total, there were three assessments: baseline, after 1.5 years, and after 4.5 years. The collection protocol consisted of the clinician-reported outcomes: Spastic Paraplegia Rating Scale and its motor subitems separately; by performance outcomes: six-minute walk test, 10-meter walk test and Timed-Up and Go test, the last two at self-selected walking speed and maximum walking speed. The locomotor rehabilitation index was calculated using the 10-meter walk test. Static balance was assessed by stabilometry by instructing the patient to stand on a force platform for 30 seconds without moving, with eyes open and eyes closed. Finally, validation of the digital health technologies was performed by synchronizing the three pieces of equipment simultaneously (infrared cameras from the Vicon reference system, seven inertial sensors from the Ultium Motion system and one smartphone inertial sensor from the Encephalog app) to capture the patient's movement through the Timed Up and Go test over a distance of five meters at self-selected and maximum walking speed.

**Results:** Through two scientific articles, we demonstrated in a cross-sectional analysis that the disease significantly compromises the locomotion, mobility and postural control of patients compared to healthy controls. In the two subsequent articles we focus on the longitudinal assessment of the sensitivity to

change of the different Clinical Outcome Assessments and digital health technologies evaluated. Regarding Clinical Outcome Assessments, in the 3-year interval between the second and third assessments, significant progressions were observed only in performance outcomes, whereas over the 4.5-year of follow-up, both performance outcomes and clinician-reported outcomes showed significant progressions. Progression slopes of Clinical Outcome Assessments modeled according to disease duration allowed estimation of annual outcome progression and sample size estimates for future clinical trials of interventions with different effect sizes. The Timed-Up and Go test at maximal walking speed was the only Clinical Outcome Assessment capable of differentiating subjects with a changing impression of worsening compared to stable/improving and was the outcome that would require the smallest sample size if chosen as the main outcome of a clinical trial. Regarding digital health technologies, a significant progression was observed in the velocity of the anteroposterior displacement of the center of pressure, as well as in its anteroposterior and mediolateral amplitudes, regardless of ocular conditions for the general hereditary spastic paraplegia group in stabilometry. Significant progression in the velocity of the anteroposterior displacement of the center of pressure difference with eyes closed and open, indicative of proprioceptive dysfunction, was observed in the overall hereditary spastic paraplegia group and in the SPG4 subgroup. Center of pressure parameters, especially those reflecting proprioceptive dysfunction, were more sensitive to change than motor severity measured by Spastic Paraplegia Rating Scale. The fifth article consisted of the analysis of the third phase of the research, in which agreement was observed between the results of the spatio-temporal parameters obtained by the Ultium Motion and Vicon systems for the general group, for patients with independent gait and for patients who require assistance to walk. However, when the parameters were analyzed separately for the right and left sides, there was agreement only for the group of patients with independent gait. On the other hand, the Encephalog application was not reliable for evaluating spatio-temporal gait parameters in hereditary spastic paraplegia.

**Conclusion:** The Timed-Up and Go test at both speeds, the 10-meter walk test at self-selected speed and the variables to detect the proprioceptive deficit of stabilometry are sensitive to detect changes and should be considered candidates strong enough to be used as endpoints in randomized clinical trials. Lastly, the Ultium Motion inertial sensor system was accurate for quantifying spatiotemporal gait parameters in patients with HSP who walk independently, and the potential of this digital health technologies as an endpoint for clinical trials should be further explored.

**Keywords:** Gait analysis, postural control, static balance, genetic diseases, spasticity, gait speed, force platform, center of pressure, neurological diseases.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do teste Timed Up and Go (TUG).....	24
Figura 2. Ilustração do teste de caminhada de 10 metros (TC10m) .....	25
Figura 3. Ilustração teste de caminhada de 6 minutos (TC6min).....	25
Figura 4. Ilustração da plataforma de força.....	27
Figura 5. Ilustração de um laboratório de biomecânica.....	28
Figura 6. Ilustração de plataformas de pressão .....	29
Figura 7. Ilustração de sensores inerciais e diferentes formas de uso .....	30
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos para identificar biomarcadores de progressão da doença até o ano 2017 .....	34
Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos avaliando marcha com sensores inerciais e aplicativos de celular nas PEH .....	38
Figura 10. Ilustração do posicionamento dos sensores inerciais Ultium Motion nos membros inferiores.....	41
Figura 11. Mapa conceitual .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

- 10MWT:** *10-meter walking test*
- 6MWT:** *6-min walking test*
- AAP:** *Anteroposterior amplitude*
- AD:** Autossômica Dominante
- AML:** *Mediolateral amplitude*
- ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AR:** Autossômica Recessiva
- AUC:** *Area under the curve*
- CAAE:** Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
- CAPES:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CCFS:** *Composite Cerebellar Functional Severity Score*
- CGI:** Clinical global impression-improvement scale
- CI:** Confidence interval
- ClinROs:** *Clinician-reported outcome*
- cm:** Centímetros
- CMI:** Comprimento do membro inferior
- CNPq:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- COA:** *Clinical outcome assessment*
- COP:** *Center of pressure*
- DELTA:** is the difference between assessments (three years assessment – Baseline)
- DHT:** *Digital health technology*
- Dif. EC-EO:** is the difference between conditions (eyes closed – eyes open)
- DMCR:** Diferença Mínima Clinicamente Relevante
- DTW:** *Dynamic time warping*
- EC:** *Eyes Closed*
- ECR:** Ensaio Clínico Randomizado
- EMA:** *European Medicines Agency*
- EMG:** Electromiografia
- EO:** *Eyes Open*
- ESEFID:** Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança

**FAPERGS:** Fundação de Amparo à pesquisa do Estado do RS.

**FDA:** U.S *Food and Drug Administration*

**FP:** Frequência da Passada

**GL:** Gastrocnêmio lateral

**GPS:** *Global Positioning System*

**HCPA:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**HMM:** *Hidden Markov Model*

**HSP:** *Hereditary Spastic Paraplegia*

**Hz:** Hertz

**IMU:** *Inertial measurement unit*

**IRL:** Índice de Reabilitação Locomotora

**LAPEX:** Laboratório de Pesquisa do Exercício

**LRI:** *Locomotor rehabilitation index*

**m:** Metros

**MCID:** *Minimal clinically important difference*

**mm/s:** Milímetros por segundo

**mm:** Milímetros

**MRC:** *Medical Research Council*

**MSWS-12:** *12-Item MS Walking Scale*

**MWS:** *Maximal walking speed*

**OA:** Olhos abertos

**OF:** Olhos fechados

**OWS:** optimal walking speed.

**PEH:** Paraparesias Espásticas Hereditárias

**PEH-C:** Paraparesias Espásticas Hereditárias Complicadas

**PEH-NC:** Paraparesias Espásticas Hereditárias nas Formas não Complicadas

**PerFO:** *Performance outcomes*

**PGI:** *Patient global impression*

**PRO:** *Patient-report outcome*

**RF:** Reto femoral

**ROC:** *Receiver Operating Characteristic*

**s:** Segundos

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



**SCA3:** Spinocerebellar Ataxia type 3  
**SF-36:** *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*  
**SPG:** *Spastic Paraplegia*  
**SPOAN:** Paraparesias Espástica com Atrofia Óptica e Neuropatia  
**SPRS:** *Spastic Paraplegia Rating Scale*  
**SRM:** *Standardized Response Mean*  
**SSWS:** *Self-selected walking speed*  
**ST:** Semitendíneo  
**TA:** Tibial anterior  
**TC10M:** Teste da caminhada de 10 metros  
**TC6min:** Teste de caminhada de 6 minutos  
**TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
**TFC:** testes funcionais cronometrados  
**TFT:** Timed functional tests  
**TUG:** *Timed Up and Go*  
**UFRGS:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
**VAP:** *Anteroposterior velocity*  
**VAS:** Velocidade autosseleccionada  
**VAS:** Velocidade autosseleccionada  
**Vmax:** Velocidade máxima  
**VML:** *Mediolateral velocity*

## SUMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	21
2.1 Termos e conceitos usados pela <i>U.S Food and Drug Administration</i> (FDA) .....	21
2.2 Descrição dos desfechos relatado pelo clínico utilizados na tese (ClinRO).....	22
2.3 Descrição dos desfechos relatados pelo paciente (PRO).....	23
2.4 Descrição dos desfechos de desempenho (PerFO) .....	24
2.5 Descrição dos desfechos avaliados por tecnologias de saúde digital (DHT) .....	27
2.6 Aspectos Clínicos, Genéticos e Tratamento das PEH .....	31
2.7 Biomarcadores de progressão das PEH .....	33
2.8 Tecnologias alternativas ao padrão ouro para análise da marcha e equilíbrio estático nas PEH.....	37
3. MAPA CONCEITUAL .....	42
4. JUSTIFICATIVA .....	43
5.1 Objetivo geral .....	44
5.2 Objetivos específicos .....	44
6. ARTIGOS .....	55
6.1 Artigo 1:.....	55
6.2 Artigo 2:.....	82
6.3 Artigo 3:.....	102
6.4 Artigo 4:.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
6.5 Artigo 5:.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	133
8. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	138
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	140
10. APÊNDICE .....	141
11. ANEXOS .....	148

## 1. INTRODUÇÃO

As Paraparesias Espásticas Hereditárias (PEH) são um grupo de doenças genéticas raras, tendo como sinônimo a Síndrome de Strumpell-Lorrain. Sua prevalência é estimada em 1-9/100.000 habitantes dependendo do país, podendo ser transmitida de modo autossômico dominante, recessivo ou ligada ao X, e apresentando idade de início desde a infância até tardiamente na vida adulta (Ruano et al., 2014; Orphanet, 2023). A degeneração dos axônios longos do trato córticoespinal em suas porções mais distais induz à espasticidade, hipertonia e fraqueza muscular nos membros inferiores, e, em consequência, reduz a habilidade de caminhar, podendo levar a perda total, com impacto negativo na qualidade de vida e autonomia dos indivíduos acometidos e de suas famílias (Schule et al., 2016).

Nos últimos anos, as pesquisas relacionadas ao entendimento dos aspectos genéticos e moleculares das PEH evoluíram rapidamente, entretanto o avanço no conhecimento da história natural das alterações no movimento e da locomoção dos pacientes não teve a mesma velocidade. Neste sentido, a procura por biomarcadores sensíveis para detectar mudanças passou a ser uma das principais preocupação da rede mundial de pesquisadores que estudam as PEH, a fim de serem definidas as melhores formas para avaliar a progressão da doença e detectar efeitos de tratamentos modificadores de doença ou sintomáticos. Atualmente, os biomarcadores de diagnóstico estão bem definidos, porém, os biomarcadores de progressão não. Algumas das principais barreiras nesta identificação e definição de biomarcadores são a progressão de doença muito lenta e a heterogeneidade clínica e genética, pois existem mais de 87 genes ou *loci* associados as PEH já identificados. (Shribman et al., 2019; Fussiger et al., 2022).

A escala *Spastic Paraplegia Rating Scale* (SPRS) é o instrumento mais utilizado para avaliar a gravidade da doença por meio de componentes motores e não motores, sendo um desfecho relatado pelo clínico ou profissional de saúde. Apesar de mostrar-se sensível para detectar mudanças no ensaio clínico realizado por Bereau et al., 2015, sua característica semiquantitativa, por não fornecer dados contínuos, limita sua capacidade de identificar pequenas mudanças da progressão da doença. Alguns estudos com desenhos transversais e utilizando instrumentos de avaliação complexos descreveram as características do padrão da marcha e da atividade muscular nas PEH (Serrao et al., 2016; Rinaldi et al., 2017; Serrao et al., 2018; Martino et al., 2019), entretanto, era necessário realizar um estudo longitudinal para

entender a sensibilidade para detectar mudanças dos diversos instrumentos de avaliação do movimento.

A partir do exposto, o foco da presente tese centra-se em avaliar a história natural das alterações de movimento nas paraparesias espásticas hereditárias durante até quatro anos e meio de seguimento, na procura de biomarcadores sensíveis para detectar mudanças e determinar as diferenças mínimas clinicamente relevantes. Foram utilizados desfechos relatados pelo clínico (ClinROs, da sigla do termo em inglês: clinician-reported outcomes) como a escala SPRS e sua versão apenas com os itens motores, mSPRS; desfechos de desempenho (PerFO, da sigla do termo em inglês: performance outcomes) incluindo diferentes métodos como o Teste de Caminhada de 10 metros (TC10m), o teste *Timed Up and Go* (TUG), o Teste de Caminhada de seis minutos (TC6min), e o índice de reabilitação locomotora (IRL); e as tecnologias de saúde digital (DHT, da sigla do termo em inglês: digital health technology) por métodos biomecânicos com uso da plataforma de força para realizar o teste de estabilometria, e assim analisar o equilíbrio estático, do sistema optoeletrônico e sensores inerciais para a análise cinemática da marcha. Esta última tecnologia, a dos sensores inerciais, foi estudada no intuito de identificarmos tecnologias que fossem portáteis e mais acessíveis técnica e financeiramente do que as tecnologias tradicionalmente utilizadas em laboratórios de biomecânica que devido à complexidade da logística para mobilizar os pacientes e disponibilidade restrita à grandes centros, seriam limitações para a realização de estudos multicêntricos, fundamentais no contexto de doenças ultrarraras.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Termos e conceitos usados pela *U.S Food and Drug Administration* (FDA)

Devido a necessidade de que os instrumentos de avaliação pesquisados nas PEH sejam reconhecidos como medidas de desfecho válidas para avaliar a eficácia de intervenções na doença pelas agências regulatórias internacionais, como o *U.S Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), a comunidade internacional de pesquisadores que estudam as PEH tem buscado utilizar os termos e conceitos preconizados pelo FDA, também utilizados pela EMA (Richardson et al., 2019). No entanto, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda não utiliza os mesmos termos ou possui uma tradução oficial, optamos por realizar a tradução que nos pareceu adequada. Abaixo faremos uma breve descrição dos termos utilizados para facilitar a compreensão da tese e a partir do terceiro artigos científicos pelo leitor.

**Avaliação de desfecho clínico (COA, da sigla do termo em inglês: *Clinical Outcome Assessment*):** refere-se às medidas que descrevem o estado de saúde do paciente e como ele se sente, que devem ser validados, ter confiabilidade e indicar parâmetros relevantes para as populações de interesse. Esses desfechos ajudam a verificar que os produtos e/ou tratamentos de saúde sejam eficazes e seguros, além de ajudarem a determinar seus benefícios e riscos. A seleção de um COA depende do conceito de interesse (por exemplo, intensidade ou frequência da dor) e o contexto em que a avaliação será aplicada em um estudo (por exemplo, pacientes sintomáticos com marcha independente). Existem quatro tipos de COA:

**Desfechos relatados pelo paciente (PRO, da sigla do termo em inglês: *Patient-Reported Outcome*):** são questionários ou entrevistas que o próprio paciente responde ou relata para avaliar aspectos de saúde, e não devem ser alteradas ou interpretadas pelo médico ou qualquer pessoa. Um PRO pode mostrar sintomas ou outros conceitos não observáveis, conhecidos apenas pelo paciente, além disso, avaliam a perspectiva do paciente sobre o funcionamento ou atividades que também pode ser observável por outros. Os resultados de um PRO irão indicar quais conceitos, produtos, tratamentos ou serviços são os mais significativos e importantes para

a população-alvo (U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research et al., 2006; Richardson et al., 2019).

**Desfechos relatados pelo clínico (ClinRO**, da sigla do temo em inglês: *Clinician-Reported Outcome*): são avaliações realizadas por um profissional de saúde treinado após a observação da condição de saúde de um paciente. A maioria das avaliações envolve um julgamento clínico ou interpretação dos sinais observáveis, comportamentos ou outras manifestações relacionadas a uma doença ou condição. Os ClinRO não são adequados para avaliarsintomas que são conhecidos apenas pelo paciente (Richardson et al., 2019).

**Desfechos relatados pelo observador (ObsRO**, da sigla do temo em inglês: *Observer-Reported Outcome*): são avaliações baseadas em um relato de eventos, sinais ou comportamentos observáveis relacionados a uma condição de saúde do paciente por cuidadores, familiares ou alguém que observa o paciente na vida diária. ObsRO são particularmente úteis para pacientes que não podem relatar por si próprios seus sintomas e experiências, por exemplo, bebês ou indivíduos com deficiência cognitiva (Richardson et al., 2019).

**Desfechos de desempenho (PerFO**, da sigla do temo em inglês: *Performance Outcome*): são avaliações baseadas em tarefas executadas por um paciente de acordo com instruções que administradas por um profissional de saúde. Avaliações de desempenho requerem cooperação e motivação do paciente (Richardson et al., 2019).

E existem ainda as **tecnologias de saúde digital (DHT**, da sigla do temo em inglês: *Digital Health Technology*): são sistemas que utilizam plataformas de computação, conectividade, software e/ou sensores para coletar uma gama de informações que podem incluir dados clínicos, fisiológicos, psicológicos, comportamentais ou de desempenho funcional. O primeiro protocolo de orientação de uso em pesquisa clínica de DHTs pelo FDA foi publicado em 2021 (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research et al., 2021).

## **2.2 Descrição dos desfechos relatado pelo clínico utilizados na tese (ClinRO)**

**2.2.1 Escala *Spastic Paraplegia Rating Scale* (SPRS):** É uma escala que avalia a gravidade da doença e está constituída por treze itens que avalia aspectos motores (itens 1 a 11) e não motores (itens 12 e 13, relacionados à dor e ao controle esfinteriano). A pontuação da escala varia de 0 a 52, e a gravidade é crescente na pontuação (Schule et al 2006). Para este projeto de pesquisa foi utilizada a versão em português brasileiro da SPRS (Servelhere et al., 2016). A versão completa da escala pode ser encontrada no anexo I.

**2.2.2 Estágio da doença:** As paraparesias espásticas hereditária evoluem de forma muito lenta e progressiva, e o impacto dos sintomas na independência do paciente podem ser classificadas em cinco estágios (Dürr et al., 1996):

**Estágio 0** – Assintomático.

**Estágio 1** – Sem incapacidade funcional, mas sinais presentes no exame físico (leve espasticidade de marcha).

**Estágio 2** – Leve espasticidade na marcha, caminhada sem limitações, corrida limitada, mas ainda possível.

**Estágio 3** – Espasticidade moderada na marcha, caminhada limitada (sem necessidade de andador ou bengala) e corrida não é mais possível.

**Estágio 4** – Espasticidade na marcha moderada à marcada, caminhada possível apenas com auxílio de andador ou bengala.

**Estágio 5** – Incapaz de deambular, restrito a cadeira de rodas.

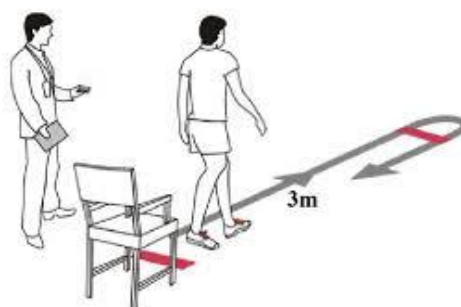
## **2.3 Descrição dos desfechos relatados pelo paciente (PRO)**

**2.3.1 Impressão clínica global de mudança (CGI, da sigla do temo em inglês: *Clinical Global Impression-Improvement Scale*):** É uma escala constituída por sete pontos desenvolvidos para avaliar a melhora ou piora da condição de um paciente em comparação com um estado inicial com um tratamento específico ou durante um período de progressão clínica ou natural. Adicionalmente, o resultado é relatado pelo paciente, e os sete pontos são: 1. Muitíssimo melhor, 2. Muito melhor, 3. Um pouco melhor, 4. Sem alteração, 5. Um pouco pior, 6. Muito pior e 7. Muitíssimo pior (Busner e Tangum, 2007).

Na presente pesquisa, os sete pontos foram categorizados em estável/melhora (do 1 ao 4 ponto) e piora (do 5 ao 7 ponto). Esta categorização do CGI foi empregada como uma âncora para estabelecer as diferenças mínimas clinicamente relevante dos COAs estudados, que representam a menor mudança que os pacientes percebem como benéficas ou prejudiciais (Jaeschke et al., 1989). A versão completa da escala pode ser encontrada no anexo II

## 2.4 Descrição dos desfechos de desempenho (PerFO)

**2.4.1 Teste Timed Up and Go (TUG):** Desenvolvido para avaliar a mobilidade funcional ou habilidades básicas de movimento que inclui levantar de uma cadeira, caminhar três metros, girar, caminhar mais três metros e finalmente se sentar, ver figura 1 (Podsadlo e Richardson, 1991). Adicionalmente, o teste é amplamente utilizado para avaliar o risco de quedas em diferentes populações (Shumway-Cook A et al., 2000). O teste pode ser realizado na velocidade autosseleccionada (VAS) ou confortável escolhida pelo paciente para percorrer os 10 metros e na velocidade máxima ( $V_{m\acute{a}x}$ ) de caminhada (Clark et al., 2013; Bohannon, 1997).

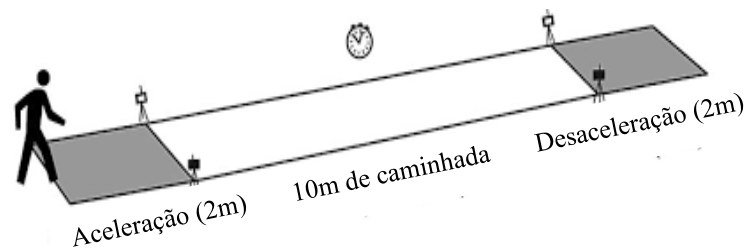


**Figura 1.** Ilustração do teste Timed Up and Go (TUG)

Fonte: Google imagens

**2.4.2 Teste de Caminhada de 10 metros (TC10m):** Desenhado para avaliar a velocidade da marcha (Lang et al., 2016). O teste requer 14 metros de distância, incluindo dois metros para o sujeito acelerar no início e dois metros para desacelerar ao final (Figura 2). O teste pode ser realizado na velocidade autosseleccionada (VAS) e na velocidade máxima ( $V_{m\acute{a}x}$ ) de caminhada (Clark et al., 2013; Bohannon, 1997).

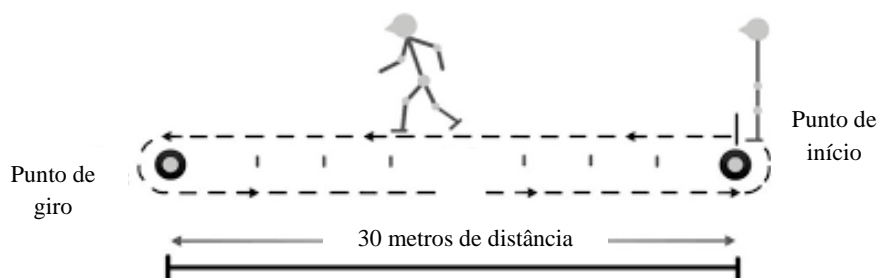




**Figura 2.** Ilustração do teste de caminhada de 10 metros (TC10m)

Fonte: Google imagens

**2.4.3 Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6min):** Este teste mede a distância máxima que um paciente pode caminhar rapidamente em uma superfície plana durante 6 minutos (Figura 3). Foi desenvolvido para avaliar a capacidade funcional dos sistemas envolvidos durante o exercício aeróbico submáximo, incluindo os sistemas pulmonar, cardiovascular e neuromuscular, sendo utilizado em diversas patologias (ATS, 2002).



**Figura 3.** Ilustração teste de caminhada de 6 minutos (TC6min)

Fonte: Google imagens

**2.4.4 Índice de reabilitação locomotora (IRL):** É um cálculo que permite determinar o quanto a velocidade autoselecionada está afastada da velocidade ótima de caminhada. Quanto mais próximo os valores estiverem do 100%, os pacientes estarão mais próximos da velocidade ótima (Vótima) de caminhada, indicando que o indivíduo é mais econômico metabolicamente devido a uma melhor mecânica da marcha, (Peyré-Tartaruga e Monteiro, 2016).

Para estimar a Vótima dos pacientes, será utilizado um modelo matemático descrito na equação 01:

$$Vótima = \sqrt{(0,25 \times 9,81 \times CMI)} \quad \text{Equação (01)}$$

Onde, o número de Froude esperado para a Vótima (0,25), a aceleração da gravidade (9,81 m.s<sup>-2</sup>) e o comprimento do membro inferior (CMI).

Para a obtenção do IRL teórico são necessários a Vótima e VAS. O quociente da VAS pela Vótima multiplicado por 100 indicará o IRL, como ilustrado na equação 02.

$$\text{IRL}_{\text{teórico}} = \frac{\text{VAS} \times 100}{\text{Vótima}} \quad \text{Equação (02)}$$

Cabe ressaltar que os PerFOs descritos anteriormente são instrumentos amplamente utilizados na área da saúde, tendo aspectos de validação como teste-reteste amplamente estudados no contexto de indivíduos saudáveis e cenários patológicos, inclusive tendo sido utilizados como desfechos primários de ensaios clínicos que levaram a aprovação de drogas modificadoras de doença, como foi o caso do Ataluren pela European Medicines Agency (EMA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) brasileira. Este medicamento foi aprovado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne com base nos resultados do teste de caminhada de seis minutos (TC6min) (McDonald et al, 2017).

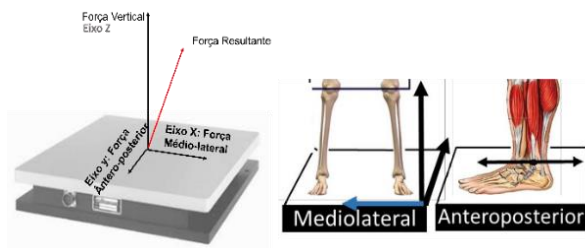
Uma revisão sistemática avaliou as propriedades psicométricas de vários PerFOs, tais como o teste timed up and go (TUG), o teste de caminhada de 10 metros (TC10), e o teste de caminhada de seis minutos (TC6min) em indivíduos com paralisia cerebral (Zanudin et al., 2017). Esta doença apresenta a espasticidade como sua principal manifestação clínica, similar às paraparesias espásticas hereditárias (PEH) (Vitrickas et al., 2020). Os resultados mostram que os três testes possuem uma boa confiabilidade para testes repetidos intra-avaliador e interavaliador e validade de construto na qual o teste TUG possui maior consistência nas evidências dos estudos analisados; em relação à responsividade dos testes no contexto da paralisia cerebral, a evidência é desconhecida (Zanudin et al., 2017). Cabe ressaltar que em pacientes com AVC o teste TUG foi sensível para detectar pequenas mudanças e se correlacionou com a espasticidade do tornozelo (Hafsteinsdóttir et al., 2014) e que na doença de Parkinson as evidências de confiabilidade dos PerFOs estão consolidadas (Mollinedo e Cancela, 2020).

## 2.5 Descrição dos desfechos avaliados por tecnologias de saúde digital (DHT)

A área da biomecânica é uma interdisciplina que mensura, descreve, analisa e avalia o movimento humano de forma quantitativa (Winter, 2009). Sendo a biomecânica da marcha e do equilíbrio estático as abordagens principais desta tese. A biomecânica dispõe de diferentes tecnologias e métodos para avaliar a marcha, cujo padrão ouro fornece dados detalhados e precisos e envolve a plataforma de força para avaliar as forças que geram, mudam ou param o movimento; e o sistema de análise de movimento optoeletrônico, sendo este composto por câmeras infravermelhas que capturam o movimento em 3D por meio de marcadores reflexivos colocados no corpo para realizar uma análise cinemática, os quais descreve o movimento em termos de tempo, deslocamento, velocidade, aceleração e ângulos (Winter, 2009; Ozkaya et al., 2017), e também possibilita avaliar sua influência no custo energético da caminhada (Saibene; Minetti, 2003).

As avaliações com esses métodos e tecnologias de saúde digital, DHTs, são úteis na tomada de decisão para o planejamento de tratamentos ortopédicos com cirurgias e prescrição de órteses, na avaliação dos efeitos de protocolos de exercício e terapias físicas (Perry, 2004a-b). Adicionalmente, existem outros instrumentos como a eletromiografia de superfície, palmilha de pressão plantar, entre outros (Perry J, 2004c).

**2.5.1 Estabilometria:** É um método biomecânico que avalia o equilíbrio estático quantificando as oscilações do centro de pressão (COP) nas coordenadas X e Y (medio-lateral e ântero-posterior; ver figura 4) por meio de uma ou duas plataformas de força para analisar o controle postural de um indivíduo (Winter, 1995; Scoppa et al., 2013). Esta avaliação permite identificar as respostas dos diversos mecanismos de controle postural conforme à posição dos pés adotada durante a posição do corpo em pé (Winter et al., 1996).

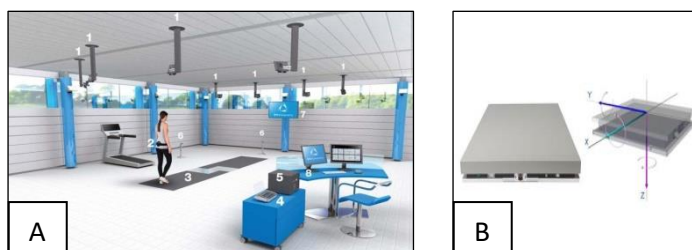


**Figura 4.** Ilustração da plataforma de força

Nota: Imagen adaptada pelo autor

**2.5.2 Análise biomecânica da marcha:** A plataforma de força e os sistemas de análise de movimento optoeletrônicos possuem altíssima precisão e capturam informações sobre variáveis espaço-temporais da marcha. Ambos os instrumentos também podem ser sincronizados para gerar informação simultânea da cinética e cinemática da marcha. A margem de erro é menor de 1mm em posições estáticas e menor de 2mm em movimento. Além disso, ao comparar diferentes sistemas (de diferentes empresas), todos eles têm uma forte correlação e reprodutibilidade, com desempenho amplamente testado e documentado (Cappozzo et al., 1995; Benedetti et al., 1998; Richards et al., 1999; Ferrari et al., 2008).

A precisão também depende de aspectos técnicos, entre os quais o posicionamento, a distância, resolução e frequência de amostragem das câmeras, além de boa calibração do sistema e posição dos marcadores, prévio à coleta por parte do pesquisador (Duffield et al., 2010; Wintdof et al., 2008). Mesmo com a quantidade e a qualidade dos dados que fornece esta tecnologia, sua grande limitação é a necessidade de um laboratório especializado e de pessoal capacitado para operar os equipamentos, e a impossibilidade de fazer pesquisas ecológicas, com um alto custo dos equipamentos, ver Figura 5, (Steffi et al., 2018).

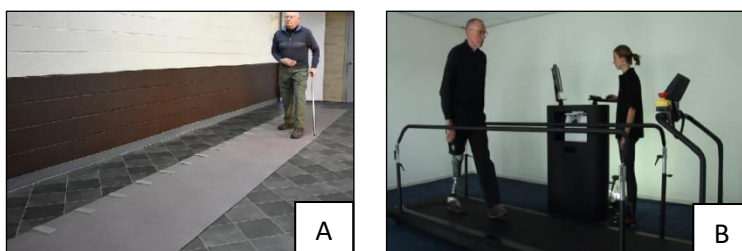


**Figura 5.** Ilustração de um laboratório de biomecânica

**Nota:** A) Laboratório integrado com câmeras, plataforma de força, eletromiografia, esteira e passarela. B) Plataforma de força. Fonte: Google imagens

Outras opções de instrumentos de avaliação da marcha são as passarelas de pressão e as esteiras instrumentadas com sensores de pressão, delineadas para a avaliação dos parâmetros espaço-temporais e pressão plantar durante a marcha. Esses instrumentos são amplamente utilizados para elaborar palmilhas ortopédicas, ocupando menor espaço e tendo menor custo (Figura 6), sendo válidos e confiáveis para avaliação clínica (Maijke et al., 2019). Entretanto, os autores apresentaram as seguintes limitações: houve menor precisão no momento de calcular o tempo de duplo apoio e balanço do ciclo da marcha; e há a necessidade de um laboratório,

mesmo que menor e menos complexo, ou, pelo menos, de um espaço adequado para colocar a passarela. Sem isso, tais instrumentos não permitem a elaboração de pesquisas ecológicas. Além disso, as esteiras disponíveis são muito estreitas para uso em alguns testes funcionais, como o teste *Timed Up and Go* (TUG, Martindale et al., 2018)



**Figura 6.** Ilustração de plataformas de pressão

**Nota:** A) Passarela de pressão. B) Esteira instrumentada com sensores de pressão.

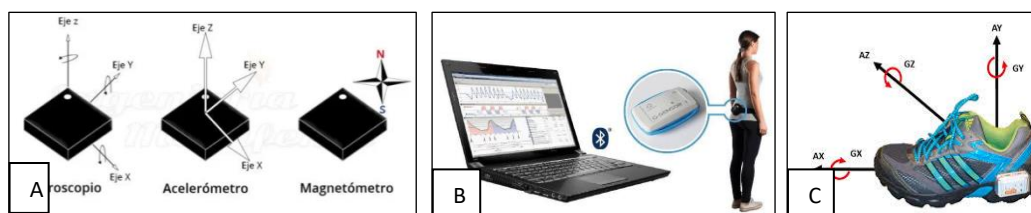
Fonte: Google imagens

Ao procurar métodos mais versáteis, confiáveis, portáteis e de baixo custo foram criados os sensores inerciais nos anos 70, mas somente nos anos 90 esses sensores começaram a ser utilizados para mensurar os parâmetros espaço-temporais da marcha de modo válido e confiável para avaliação clínica e em contexto de pesquisa. Os sensores inerciais ou *Inertial measurement unit* (IMU) são acelerômetros, giroscópios e magnetômetros que fornecem dados de aceleração, orientação e velocidade (Figura 7A). O método está baseado nas acelerações médiolaterais, ânteroposteriores e verticais, identificando os instantes de início e fim do contato do pé com o solo (Bugané et al., 2012; Kose et al., 2012).

Um dos pontos críticos e importantes para obter a precisão mínima aceitável ao usar uma unidade de sensor inercial para avaliar os parâmetros espaço-temporais da marcha é a identificação do instante de início do contato do pé com o solo. Algoritmos com filtros digitais reduzem ruídos dos sinais advindos do giroscópio a fim de analisar as fases do ciclo da marcha (Yuwono et al., 2014). Os IMU também podem ser colocados na pelve (figura 7B) e sobre o pé (figura 7C), porém, neste caso, só analisam o ciclo da marcha com base em informações sobre o lado em que foi colocado o sensor, não sendo possível analisar o duplo apoio (Rampp et 2015; Martindale, 2017).

As limitações e questionamentos na literatura sobre os sensores inerciais têm sido a baixa precisão nos ângulos articulares do plano sagital, a localização do centro de massa e sua

incapacidade para detectar padrões, entre os quais o tipo de posicionamento do pé (Pavei et al., 2019). Entretanto, os IMU são aceitos para a avaliação clínica da marcha nos parâmetros espaço-temporais e validados especialmente em pessoas saudáveis ou com doença de Parkinson inicial (Kugle et al., 2017).



**Figura 7.** Ilustração de sensores inerciais e diferentes formas de uso

**Nota:** A) composição do sensor inercial. B) Sensor inercial na zona lombar. C) Sensor inercial no pé.

Fonte: Google imagens

Na última década, a contínua evolução dessas tecnologias nos *smartphones* permite que tenhamos um minicomputador em qualquer lugar do mundo, executando e capturando muitas funções nos diferentes aplicativos que podem ser instalados. Para ter acesso ao sistema de posicionamento global (GPS) é necessário instalar um sensor inercial dentro do aparelho, com o mesmo princípio que é utilizado para construir os sensores que avaliam a marcha, conforme mencionado nos parágrafos anteriores (Rampp et al., 2015; Stuber, 2017). Existem diferenças entre sensores, dependendo do peso, tipo de filtros, tamanho, da frequência de amostragem e, especialmente, entre os algoritmos, que podem mudar os resultados das medidas. Esses desfechos vão interferir diretamente na interpretação clínica e tomada de decisão de tratamentos, portanto, torna-se necessário usar equipamentos validados (Caldas et al., 2017).

Os aplicativos de *smartphone* para avaliação da marcha e equilíbrio são recentes. Este campo vem se consolidando há cerca de cinco anos, com novas ideias de aplicações, desenhos e validações. Porém, ainda é um campo pouco explorado, com necessidade de validação das diferentes ferramentas, o que coloca a temática como um caminho muito interessante como tema de pesquisa. Encontramos somente dois aplicativos centrados em avaliar pacientes com doenças neurológicas denominados Encephalog e AppTUGClinic, elaborados pela mesma *startup* israelense Montfort. O primeiro é uma versão mais complexa, se comparado com o segundo, por permitir mensurar diferentes desfechos neurológicos e diferentes testes de marcha, enquanto o segundo só avalia o teste TUG (Tchelet et al., 2019).

Cabe ressaltar que na doença de Parkinson, os sensores inerciais estão sendo muito utilizados e são considerados válidos para avaliação clínica, mas o uso de aplicativos de *smartphone* também é recente (Kugle et al., 2017).

Na **Seção 2.8** abordaremos uma revisão sistematizada de todos os aplicativos existentes e sensores inerciais utilizados na avaliação da marcha nas PEH, considerando que há padrões de marcha diferentes para cada uma dessas doenças, portanto, torna necessária a validação desses instrumentos para cada tipo de desordem de movimento advindo de cada doença (Barth et al., 2015).

## **2.6 Aspectos Clínicos, Genéticos e Tratamento das PEH**

As PEHs são um grupo de doenças genéticas que tem como achado principal a degeneração dos axônios do trato corticoespinal e das fibras do fascículo grácil no cordão posterior da medula espinhal. As porções mais distais desses axônios são inicialmente acometidas, com o processo degenerativo ascendendo progressiva e lentamente. Portanto, há uma degeneração distal, comprimento dependente, de axônios sensitivo-motores longos do sistema nervoso central (De Luca et al., 2004; Fink, 2013; Servelhere et al., 2021). O dano no sistema piramidal manifesta-se clinicamente por hipertonia espástica, fraqueza muscular e hiperreflexia, já o dano do sistema sensitivo por sinais de hipopalestesia, ambos de predomínio nos membros inferiores, induzindo à perda progressiva da capacidade de caminhar, em alguns casos até perda total (Schule et al., 2016).

Em 1983, a neurologista Anita Harding classificou, clinicamente, as PEH em dois fenótipos (Harding, 1983). O fenótipo não complicado ou puro (PEH-NC), caracterizado por possuir somente achados piramidais, entre os quais espasticidade, fraqueza muscular e hiperreflexia, associados à presença bilateral do sinal de Babinski (sendo permitido alterações da sensibilidade vibratória e incontinência urinária de urgência); e o fenótipo complicado (PEH-C), que, além dos achados piramidais, é acompanhado de disfunção de outros sistemas neurológicos ou sistêmicos, os quais incluem ataxia, crises epiléticas, pés cavos, declínio cognitivo, demência, sinais extrapiramidais, neuropatia periférica e surdez; anormalidades visuais; alterações cutâneas, entre outros.

A classificação genética é baseada no *locus*/gene, sendo os *loci* para as PEH designados de SPG - sigla do termo em inglês *spastic paraplegia* – os quais são numerados conforme a ordem cronológica de suas descrições, cujas formas de herança são: autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR), ligadas ao X e mitocondriais (Depienne et al., 2007; Fink, 2014). Atualmente, há mais de 87 *locis* (Shribman et al., 2019), nos quais os genes com herança autossômica dominante mais frequentes no mundo são o *SPAST/loci*: SPG4 com idade inicial média de 30 anos e prevalência de 32,62% em Asiáticos, de 23,07% em Caucasianos, e de 24,83% em Americanos entre pacientes com PEH; seguido do gene *ATL1/loci*: SPG3A com idade de início na infância. Os genes com herança autossômica recessiva mais frequentes são o *SPG7* e *SPG11* (Schule et al., 2016; Erfanian et al., 2021; Fussiger et al., 2023).

No Rio Grande do Sul, Brasil, o *loci* com herança AD mais comum é o subtipo SPG4, representando 60% das famílias nos estudos iniciais, em sequência estava o *loci* SPG3A. O *loci* com herança AR mais frequente era o subtipo SPG11, representando 26% das famílias, seguido do *loci* SPG7, ambos os *loci* com fenótipos complexos (Burguez et al., 2017). Entretanto, dados atualizados do nosso grupo demonstraram que a SPG4 é responsável por pouco menos da metade dos casos de PEH-AD (47,3%) e que a SPG7 é a forma recessiva mais prevalente na coorte do Rio Grande do Sul, seguida pelas formas SPG11, Xantomatose Cerebrotendínea e SPG76, esta última uma forma relativamente incomum em outras populações (Fussiger et al., 2023).

Embora a idade de início dos sintomas das PEH seja muito variável, podendo ocorrer desde a infância precoce até a oitava década de vida (Murray & Mitsumoto, In: Bradley, 2013; Ruano et al., 2014), a sua distribuição é biomodal, com o primeiro pico com início antes dos 5 anos de vida (cerca de 11% dos casos) e segundo entre 30-50 anos (43% dos casos, Schule et al., 2016). Assim como para as formas de início na vida adulta, no Brasil o *loci* SPG4 é o mais frequente iniciando na infância, seguido dos subtipos SPG3A, SPG11 e SPG46, estes dois últimos com herança AR (Giordani et al., 2021).

As PEH-NC ou puras com início na adolescência ou vida adulta, costumam apresentar manifestações mais severas e progressão mais rápida do que com início na infância (Schule et al., 2016; Giordani et al., 2021). O uso de dispositivos auxiliares da marcha como bengala, muleta ou duas muletas acontece em média aos 22 anos da duração da doença e a dependência da cadeira de rodas em média de 37 anos de doença; quando o início da doença é na vida adulta, a necessidade do uso dos dispositivos ocorre em período menor de duração de doença (Schule



at al., 2016). Já as PEH-C com idade de início tardio apresentam manifestações mais leves comparado com idade de início na infância, tendo evolução mais rápida e levando à maior incapacidade e dependência funcional do que as formas puras da doença (Schule et al., 2016). A necessidade do uso de dispositivos auxiliares da marcha é variável e ocorre em período menor de duração de doença comparado com as PEH-NC (Schule et al., 2016).

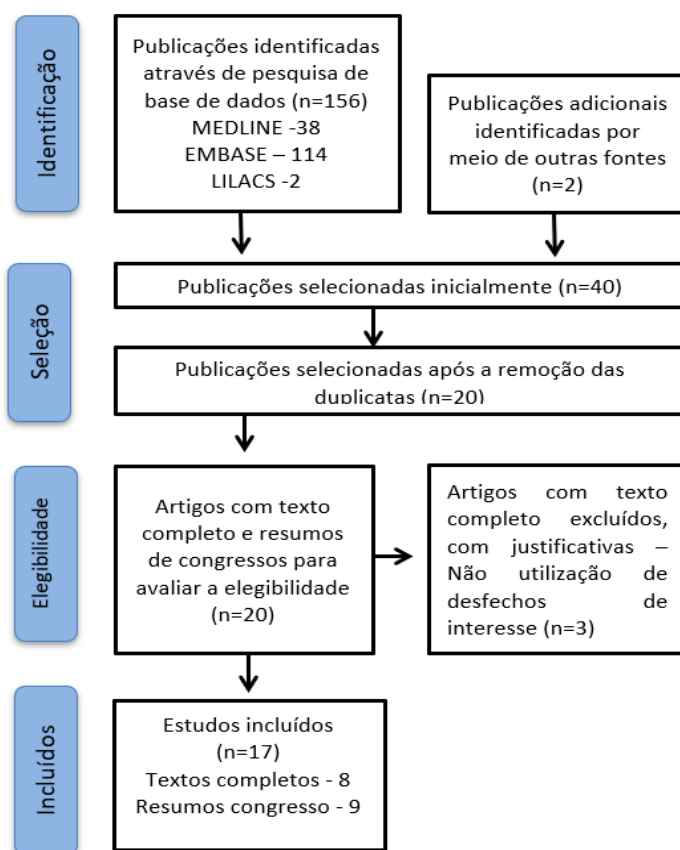
Atualmente, não existem tratamentos modificadores para as PEH, e os tratamentos medicamentosos e não medicamentosos visam melhorar os sintomas. O baclofeno é um relaxante muscular, sendo o mais comum para tratar a espasticidade, sendo as melhores evidências para o seu uso intratecal (Dan et al., 2000; Margetis et al., 2014; Heetla et al., 2015). Outros tratamentos farmacológicos já foram testados. A Levodopa mostrou ser parcialmente benéfica em algumas formas (Kang et al., 2004; Bettencourt et al., 2013); Dalfampridine, um bloqueador dos canais de potássio, apresentou resultados positivos porém em estudo aberto sem caracterização genética da amostra (Bureau et al., 2015); já o resultado do tratamento com toxina botulínica mostrou resultados contraditórios, com alguns estudos mostrando melhora no desempenho da marcha (Hecht et al., 2008; de Niet et al., 2015; Riccardo et al., 2016; van Lith et al., 2019) e outros ausência de efeito (Diniz de Lima et al., 2021). Outros medicamentos, como gabapentina, uma droga antiepiléptica e antinociceptiva (Scheuer et al., 2007), e Prograbida, um agonista altamente seletivo do receptor GABA (Mondrup et al., 1984) foram testados, mas não foi comprovada sua eficácia. Existem terapias não medicamentosas, entre as quais a hidroterapia, estimulação elétrica, treino da marcha com robô e fisioterapia com efeitos positivos que podem auxiliar no controle dos sintomas e melhorar a qualidade de vida (Peace, 1998; Zhang et al., 2014; Bertolucci et al., 2015), mas que devido à ausência de definição dos principais desfechos que tenham relevância clínica para a PEH, carecem de adequada comprovação de suas eficácias.

## **2.7 Biomarcadores de progressão das PEH**

A revisão da literatura dos biomarcadores e tecnologias alternativas ao padrão ouro para avaliação da marcha e equilíbrio utilizados nas PEH será apresentada de forma cronológica ao desenvolvimento dos projetos que deram origem à presente tese, inicialmente focada nos estudos que avaliaram a história natural nas PEH e após no uso de sensores inerciais nas PEH como detalharemos a seguir.

A primeira estratégia de busca foi elaborada no mês de julho de 2017, cujo objetivo era identificar os biomarcadores semiquantitativos e quantitativos para avaliar a história natural das PEH até o momento da busca. Na busca dos estudos foram consultadas as bases de dados PubMed, EMBASE e LILACS, utilizando-se os descritores de população e desfecho de interesse conforme o acrônimo PICO (Figura 8):

(*“hereditary spastic paraplegias” OR “spastic paraplegia” AND “natural history” OR “scale”*).



**Figura 8.** Fluxograma de seleção de estudos para identificar biomarcadores de progressão da doença até o ano 2017

Foram encontrados 156 artigos e resumos de congressos, e adicionados dois estudos em buscas manuais realizadas nos principais artigos de revisão do tema e entre as referências dos artigos selecionados. No total foram avaliados, na íntegra, 17 estudos, sendo oito artigos completos e nove resumos de congressos. Estas 17 referências foram utilizadas para elaborar o projeto, o qual foi estruturado com a questão de pesquisa e as questões relacionadas aos objetivos específicos.

Em relação aos instrumentos semiquantitativos para avaliar o movimento nas PEH como biomarcador de progressão da doença, dois estudos foram relevantes para mostrar quatro avaliações de desfecho clínico (COAs) usadas até o momento da busca: o desfecho relatado pelo clínico (ClinRO) *Spastic Paraplegia Rating Scale* (SPRS), esta escala semiquantitativa foi publicada em 2006, para avaliar a gravidade da doença nas PEH, em que dois de seus 13 itens aplica a escala de Ashworth modificada para avaliar espasticidade (Schuele et al., 2006); O ClinRO semiquantitativo *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA), desenhada principalmente para avaliar a gravidade da ataxia cerebelar (Schmitz-Hubsch et al., 2006); o instrumento *the Composite Cerebellar Functional Severity Score* (CCFS), composto de diferentes desfechos de desempenho (PerFOs) que visa avaliar a coordenação geral de membros superiores (du Montcel ST et al., 2008); e o *PRO 12-Item MS Walking Scale* (MSWS-12), elaborado para medir o impacto da doença sobre a caminhada pela ótica do paciente na esclerose múltipla (Hobart JC et al., 2003).

O estudo de Tezenas du Montcel e colaboradores (2012) tinha sido o único estudo a avaliar a história natural das PEH com 64 pacientes durante dois anos, usando a escala SARA e CCFS. O instrumento CCFS mostrou melhora significativa, estatisticamente, no subtipo SPG4 ao longo do tempo com  $p = 0,01$ ; (média  $\pm$  EP):  $-0,012 \pm 0,003$  por ano, enquanto os demais subtipos de SPG permaneceram estáveis  $p = 0,370$ ; (média  $\pm$  EP):  $0,005 \pm 0,005$  por ano. Os valores de progressão obtidos pela escala SARA foram estatisticamente significativos com  $p < 0,001$  nas PEH; o subtipo SPG4 mostrou uma progressão de  $0,4/40 \pm 0,2$  pontos por ano; os demais subtipos  $0,2/40 \pm 0,2$  pontos por ano.

Por sua vez, Bereau e colaboradores (2015) avaliaram a eficácia do tratamento com dalfampiridina em 12 pacientes com PEH com diagnóstico molecular, durante duas semanas utilizando o ClinRO SPRS e PRO MSWS-12. Os resultados mostraram que houve melhora significativa na escala SPRS ( $T_0 = 21 \pm 9,6$ ; e após o tratamento,  $T_2 = 19,1 \pm 9,6$ ; Diferença de  $-2,73$  pontos;  $p = 0,019$ ) e na escala MSWS-12 ( $T_0 = 70,3 \pm 19,6$ ; após o tratamento,  $T_2 = 61 \pm 22,7$ ; Diferença de  $-2,29$  pontos;  $p = 0,042$ ).

Mesmo que tenha sido publicada em 2006, a escala SPRS foi pouco utilizada para avaliar a história natural e o efeito de tratamentos nas PEH, que, ao mesmo tempo, testaria sua sensibilidade à mudança. Apesar de os dois estudos anteriores terem mostrado que as escalas utilizadas conseguiram identificar mudanças no tempo, uma delas foi contraintuitiva no caso da CCFS e a outra teve tamanho de efeito muito pequeno; no caso da SARA. É provável que

tais resultados tenham ocorrido devido à baixa especificidade dos instrumentos relacionada às PEH, por serem ClinRO e PerFO construídos para avaliação de ataxia. Já a escala SPRS foi desenvolvida com critérios específicos para avaliar as características clínicas das PEH. Adicionalmente, a necessidade de definição da sensibilidade à mudança das diferentes medidas de desfecho clínico (COAs, da sigla do termo em inglês clinical outcome assessment) também é importante definir suas diferenças mínimas clinicamente relevantes (DMCR), e estimar o tamanho amostral necessário para ensaios clínicos randomizados (ECR) usando esses instrumentos como referência.

Saute et al., (2015) tentaram estimar o DCMR da escala SARA em pacientes com ataxia cerebelar tipo SCA3, entretanto, o estudo mostrou que eram necessários 328 pacientes por grupo (tratados e placebo) para detectar uma redução na progressão de doença de 50% entre os grupos no período de um ano. Para usar a escala SARA nas PEH em um ECR, o tamanho amostral seria muito superior aos calculados para SCA3, o que considerando a raridade das PEH será inviável. Pelos motivos anteriormente mencionados foi desconsiderado o uso da escala SARA nos estudos originais da presente tese; sendo a escala SPRS considerada a mais adequada para ser utilizada no estudo longitudinal.

No que se refere aos PerFOs para avaliação da marcha nas PEH o Teste de Caminhada de 10 metros (TC10m), o teste *Timed Up and Go* (TUG) e o Teste de Caminhada de seis minutos (TC6min) haviam sido utilizados em estudos publicados ou em resumos de congressos com desenho transversal. Um desses estudos transversais mostrou que a diminuição da força muscular estava correlacionada com a diminuição da velocidade da marcha, o resultado foi obtido usando o TC6min e a passarela eletrônica GAITRITE® *electronic walk way*, para analisar os parâmetros espaço-temporais e a eletromiografia de superfície para o cálculo dos índices de co-contração dos músculos semitendíneo, (ST), reto femoral (RF), gastrocnêmio lateral (GL) e tibial anterior (TA) dos pacientes (Ehny et al., 2016). Em outra pesquisa, os autores realizaram uma avaliação funcional de membros inferiores em 46 pacientes com diagnóstico confirmado de PEH, utilizando o TC10m, o goniômetro para determinar a amplitude articular, e a escala de Ashworth modificada para avaliar a espasticidade, e constataram que a diminuição da amplitude da articulação do quadril foi a principal variável correlacionada com a redução da velocidade da marcha no TC10M (Braschinsky et al., 2009). Finalmente, um resumo de congresso apresentou o efeito da eletroestimulação, utilizando o TC6min para avaliar o desempenho da marcha (Cudia et al., 2013). Portanto, naquele momento

não haviam sido identificados estudos que avaliaram o papel dos PerFOs como biomarcadores de progressão das PEH tampouco que tivessem avaliado sua sensibilidade à mudança ou DMCR.

Em relação a tecnologias de saúde digital, DHTs utilizadas no contexto das PEH, algumas pesquisas utilizaram o sistema de captura de movimento, a eletromiografia de superfície, a plataforma de força e a passarela de pressão plantar para avaliar o efeito da hidroginástica (Zhang et al., 2014); do treinamento da marcha com robô (Bertolucci et al., 2014); e da toxina botulínica (NIET et al., 2015) no desempenho da marcha, função muscular e equilíbrio. Alguns dos artigos encontrados utilizaram tais sistemas, entre os quais o de Enhy e colaboradores (2016), em que foi usada a eletromiografia (EMG) de superfície e a passarela eletrônica GAITRITE®, tendo sido concluído que a EMG foi uma ferramenta adequada para analisar o padrão de ativação muscular durante a marcha. Em outro estudo foi utilizada a plataforma de força para avaliar o equilíbrio estático e marcha em 3D por meio do sistema optoeletrônico. Foram avaliados 20 pacientes com PEH e 18 controles; o grupo doença teve um aumento dos deslocamentos anteroposteriores e médio-laterais se comparado com o grupo controle (Marsden, 2013).

A conclusão da revisão de literatura realizada em 2017 foi que ClinROs, PROs, PerFOs e DHTs haviam sido pouco utilizadas para análise da marcha nas PEH, não tendo sido encontrados estudos que avaliassem suas Diferenças Mínimas Clinicamente Relevante (DMCR) e que permitissem vislumbrar com maior clareza qual seria o biomarcador mais sensível à mudança para ser utilizado como desfecho em ensaios clínicos randomizados para testar novas terapias.

## **2.8 Tecnologias alternativas ao padrão ouro para análise da marcha e equilíbrio estático nas PEH**

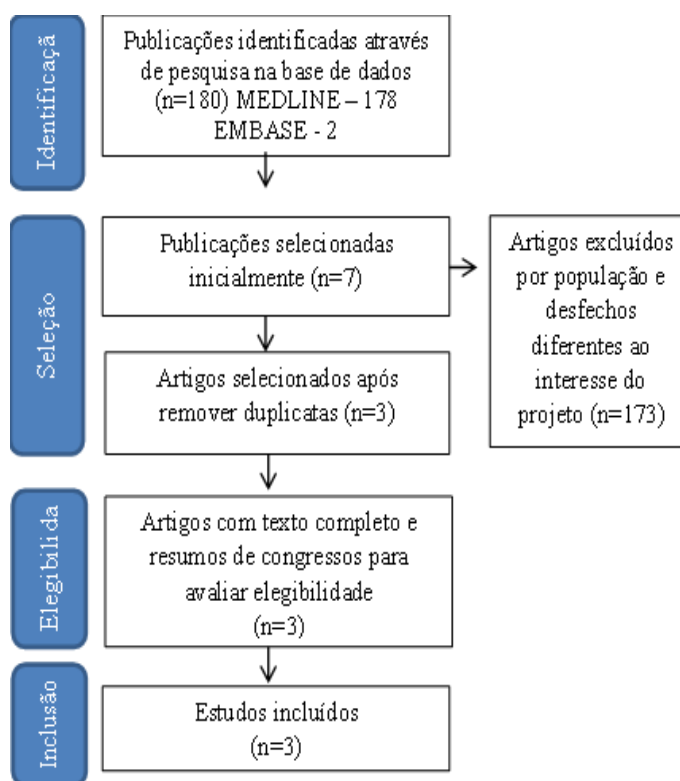
### **Estratégia de busca**

Foi realizada uma estratégia de busca sobre o uso de aplicativos de *smartphones* e sensores inerciais para analisar a marcha e o equilíbrio estático em pacientes com diagnóstico molecular confirmado de PEH. As bases de dados consultadas foram PubMed e EMBASE, no mês de outubro de 2020, sem limite de tempo, artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e

português utilizando-se os descritores da população e desfecho de interesse fornecidos pelos termos MeSH, conforme o acrônimo PICO. Os descritores utilizados foram (ver no apêndice 1 a descrição completa):

*(“paraplegia, spastic, hereditary” [MeSH Terms] AND (“application, mobile” [MeSH Terms] AND (“Mobile gait analysis”) AND (“Analysis gait” [MeSH Terms] OR “Gait analysis”) AND (“Inertial sensor of gait”*

Em 2020, quando foi submetido o projeto relacionado a análise dos sensores inerciais, encontramos três artigos completos de um mesmo autor, o qual utilizou o mesmo sensor inercial para avaliar a marcha em pacientes com PEH. Não encontramos nenhum artigo que tivesse utilizado aplicativos para *smartphone* naquele momento (**Figura 9**).



**Figura 9.** Fluxograma de seleção de estudos avaliando marcha com sensores inerciais e aplicativos de celular nas PEH

O primeiro artigo foi publicado por Martindale et al., 2017, e comparou dois algoritmos, *Dynamic time warping* (DTW) e *Hidden Markov Model* (HMM). Os autores investigaram qual era o melhor algoritmo para avaliar os parâmetros espaço-temporais da marcha, analisando 21

pacientes com PEH, com o uso de sensores sobre os pés. O processamento dos dados determinou o instante do contato inicial do pé no solo e a detecção do apoio médio. O desafio com as PEH, relatado pelos autores, deveu-se à heterogeneidade dos padrões para posicionar o pé na fase de contato inicial, tornando mais difícil a avaliação nesses pacientes do que em pacientes com outras doenças, como a doença de Parkinson, em que o padrão da marcha parece ser mais homogêneo. A hipótese do estudo foi baseada na possibilidade de medir os parâmetros espaço-temporais com o sensor inercial, segmentando as passadas e assumindo velocidade vertical zero no apoio-médio; contudo, o estudo somente testou a segmentação da passada. O método de segmentação deste estudo consistiu em dividir a passada em três tempos: 1° - descanso, significando um repouso após terminar a passada; 2° - transição que se refere a um movimento antes e depois de dar a passada; e 3° - a passada. Os autores puderam comparar os dois algoritmos ao utilizar uma câmera de vídeo lateral para verificar a precisão dos parâmetros espaço-temporais, sincronizando o vídeo com o sensor durante uma caminhada de 10 metros. Os autores relataram que vários indivíduos não realizavam o contato com o calcanhar, e que ambos os algoritmos mostraram erros entre 0,10 e 0,20 segundos e que não conseguiram interpretar de forma clara a fase de apoio médio, pois ou a fase assumia um tempo muito longo ou, em outras oportunidades, comportava-se de modo similar ao repouso. Os algoritmos também não conseguiram analisar a variabilidade da marcha entre os sujeitos. Os autores concluíram que seria necessário modelar ainda mais os algoritmos para conseguir avaliar a marcha em amostras pequenas nas PEHs e que dentre os algoritmos utilizados, o HMM foi o melhor ao possibilitar a análise das fases da marcha. Uma importante limitação do estudo foi o repouso feito após cada passada.

Posteriormente, Martindale et al., (2018) prosseguiram na ideia de desenvolver um algoritmo que conseguisse avaliar adequadamente a marcha nas PEH. Os autores escolheram o algoritmo HMM para novo estudo, avaliando 10 pacientes com PEH. O objetivo desse estudo foi modificar o treinamento hierárquico do algoritmo HMM para conseguir avaliar os parâmetros espaço-temporais com maior precisão. Foram gerados dois modelos de treinamento de HMM, o modelo geral com agrupamento de variáveis para analisar de forma geral a população de PEH e o modelo para avaliar de maneira individual o padrão de marcha de cada paciente. Este último considerava o contato inicial e final do pé com o solo, estimando o ponto de velocidade em zero, e uma abordagem de integração dupla para estimar o comprimento da passada. Posteriormente, sobrepuseram cada modelo com os dados do GAITRite como ponto de referência. Ao se comparar o modelo do estudo de Martindale et al. (2017) com os modelos

de Martindale et al., (2018), os modelos deste último estudo conseguiram detectar mais passadas em cada sujeito. E ao se comparar os dois modelos de Martindale et al., (2018), o modelo personalizado apresentou menos falsos positivos, e menor erro para detectar tempo de balanço do que o modelo geral. O tempo de erro do modelo personalizado no tempo de apoio foi de 0.04 segundos. A conclusão do estudo foi que o modelo personalizado seria o melhor método para avaliar a marcha nas PEH devido à heterogeneidade do padrão da marcha, da gravidade e das manifestações fenotípicas. Cabe ressaltar a desvantagem do modelo personalizado que necessita treinar o sistema para cada paciente, dependendo de outro sistema como o GAITRite. Entretanto, apresenta como vantagem a possibilidade de estudar amostras pequenas, como normalmente ocorre nos estudos desta área. Adicionalmente, Martindale et al., (2019) validaram um método combinando os sensores inerciais com *machine learning*, sendo este o modelo de maior precisão.

Apesar de não ter sido avaliado no contexto das PEH, também revisamos os estudos com o sistema MyoMotion (ou a nova versão UltiumMotion), que utiliza IMU em diversas posições do corpo para avaliar a biomecânica da marcha. Existem duas versões do MyoMotion da empresa Noraxon: o Clinical, que permite avaliação apenas em 100Hz; e a versão Research-PRO, que possibilita o maior número de sensores e avaliação em 100Hz e 200Hz. Nesse caso, encontramos apenas três estudos de validação do MyoMotion com uso de captura do movimento por sensores optoeletrônicos.

No estudo de Berner e colaboradores (2020), realizado com pessoas infectadas por HIV, mas sem descrição de anormalidades de marcha, foi detectado erro de 10ms no contato inicial, e na fase de pré-balanço ou *toe-off* foi de 2,5ms em pessoas saudáveis; o erro nos parâmetros espaço-temporais foram quase zero, exceto para o duplo suporte (7% de erro no tempo e 6,5% de erro no duplo suporte). Em relação aos ângulos, o erro foi mais alto se comparado com a validação da Noraxon, especialmente para a rotação interna e flexão do quadril. No documento de validação do MyoMotion da NORAXON, os IMUs foram validados tanto a 100Hz quanto a 200Hz, comparando os resultados com o do sistema VICON, utilizando quatro métodos. O erro do IMU para o VICON, no teste de ângulos, foi de  $1,27 \pm 1,3$  graus, e, no ensaio dinâmico, o MyoMotion foi 20ms mais lento para detectar o movimento (Berner et al., 2020; Balasubramanian, 2013).

O MyoMotion, portanto, apresenta validade para avaliação da marcha normal e em contexto de esporte, mas com poucos estudos em marcha patológica. Entretanto, apresenta



vantagens em relação aos IMU de *smartphones* por possibilitar o uso de até nove sensores no módulo clínico e de 16 sensores no módulo de pesquisa (Figura 10), além de ferramentas de correção da aquisição de dados individualizada, com aumento de precisão.



**Figura 10.** Ilustração do posicionamento dos sensores inerciais Ultium Motion nos membros inferiores

No ano 2022, a empresa Noraxon anunciou a descontinuação da versão MyoMotion e a nova atualização passaria ser Ultium Motion, na qual é possível coletar a 100 e 200Hz. Esta última versão, Ultium Motion, foi a adquirida para realizar a investigação do presente estudo.

### 3. MAPA CONCEITUAL



Figura 11. Mapa conceitual

#### 4. JUSTIFICATIVA

As pessoas com diagnóstico de paraparesias espásticas hereditárias eram negligenciadas até poucos anos atrás no Brasil, e em outros países não era muito diferente pelo fato de essas pessoas possuírem uma doença ultrarrara. A tecnologia para diagnóstico molecular é muito recente e ainda é cara. No Brasil, somente em 2014 o governo brasileiro reconheceu, em seu Sistema Único de Saúde - SUS, a necessidade da atenção integral a pessoas com doenças raras ao instituir uma política pública específica. Não é exagerado considerar que anteriormente a 2014, os pacientes faleciam sem saber e entender a doença que portavam, cenário que hoje está mudando.

Mesmo que nos últimos anos o conhecimento sobre os aspectos moleculares tenha evoluído, possibilitando grandes avanços para a compreensão dessas condições e das vias celulares afetadas e que isso tenha acelerado a aplicação desses conhecimentos para o desenvolvimento de tratamentos modificadores de doença. Tais avanços esbarram no desconhecimento sobre quais seriam os desfechos clínicos e/ou biomarcadores relevantes para avaliar o efeito dos tratamentos nas PEHs. E também quais diferenças representariam mudanças clinicamente relevantes para a vida dos indivíduos e que servissem de referência ao testar os tratamentos modificadores dos candidatos em futuros ensaios clínicos.

Atualmente, o ambulatório de Neurogenética do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre acompanha 123 famílias (202 pacientes) com diagnóstico clínico de PEH. Noventa e cinco casos índices possuem investigação genética concluída, sendo que 60% (57/95) destes tem um diagnóstico específico confirmado. A SPG4 é o subtipo mais frequente (15/57 – 26,3% das famílias com diagnóstico confirmado), sendo a SPG7 o subtipo mais frequente de herança autossômica recessiva, seguida pela SPG11, SPG76 e xantomatose cerebrotendínea.

Após termos caracterizado a população dos pacientes com PEH no RS, o próximo passo foi iniciarmos um estudo para avaliar a história natural dos aspectos motores das PEH através de instrumentos semiquantitativos e quantitativos para definir as propriedades psicométricas desses instrumentos: sensibilidade à mudança e diferença mínima clinicamente relevante (DMCR), além de gerar uma descrição confiável da evolução dos sintomas motores da doença. Todos estes temas foram foco da presente tese.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo geral

Avaliar a história natural das alterações do movimento em pacientes com diagnóstico molecular de paraparesias espásticas hereditárias (PEH) durante até 4,5 anos de seguimento e caracterizar os melhores biomarcadores de progressão da doença, bem como, validar novas tecnologias para avaliar os parâmetros espaço temporais da marcha neste grupo de doenças.

### 5.2 Objetivos específicos

#### 1. Avaliar a história natural das alterações do movimento:

- Descrever a gravidade e progressão das alterações do equilíbrio estático, da marcha e da mobilidade funcional por meio dos desfechos de desempenho (PerFO): teste de caminhada de seis minutos (TC6min); teste *Timed Up and Go* (TUG) e teste de caminhada de 10 metros (TC10m) nas velocidades de caminhada autosselecionada (VAS) e máxima (Vmáx).
- Relatar a gravidade e progressão do desfecho relatado pelo clínico (ClinRO): *Spastic Paraplegia Rating Scale* (SPRS) na versão brasileira, e sua correlação com os desfechos de desempenho (PerFOs) e tecnologias de saúde digital (DHTs) que avaliam a marcha e o equilíbrio estático.
- Determinar a gravidade e progressão das alterações do equilíbrio estático meio da estabilometria para analisar a velocidade e amplitude dos deslocamentos do centro de pressão (COP) medidos pela plataforma de força.

## **2. Caracterizar os melhores biomarcadores de progressão da doença:**

- Definir a sensibilidade à mudança dos desfechos de desempenho (PerFOs) estudados e tecnologias de saúde digital (DHTs) relacionada ao equilíbrio estático.
- Estabelecer a diferença mínima clinicamente relevante (DMCR) dos diferentes instrumentos de avaliação.
- Calcular o tamanho amostral para futuros ensaios clínicos, utilizando cada um dos desfechos de desempenho (PerFOs).

## **3. Validar novas tecnologias no contexto das PEH**

- Descrever a congruência dos parâmetros espaço-temporais da marcha coletados pelo sistema inercial Ultium Motion e do aplicativo Encephalog, utilizando como referência o sistema optoeletrônico VICON.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102

Béreau M, Anheim M, Chanson JB, Tio G, Echaniz-Laguna A, Depienne C, et al. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study. *Journal of Neurology*. 2015;262(5):1285-8.

Bertolucci F, Di Martino S, Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, Rossi B, Mancuso M, Chisari C. Robotic gait training improves motor skills and quality of life in hereditary spastic paraplegia. *NeuroRehabilitation*. 2015;36(1):93-9. doi: 10.3233/NRE-141196.

Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997;26(1):15-19. doi:10.1093/ageing/26.1.15

Braschinsky M, Parts K, Maamägi H, Gross-Paju K, Haldre S. Functional assessment of lower extremities in hereditary spastic paraplegia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009 Nov 90(11):1887-90. doi: 10.1016/j.apmr.2009.06.016.

Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudeiro LAJ, Björkhem I, Schöls L, Jardim LB, Matte U, Saraiva-Pereira ML, Siebert M, Saute JAM. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci*. 2017 Dec 15; 383:18-25. doi: 10.1016/j.jns.2017.10.010.

Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28-37. PMID: 20526405.

Clark DJ, Manini TM, Fielding RA, Patten C. Neuromuscular determinants of maximum walking speed in well-functioning older adults. *Exp Gerontol*. 2013;48(3):358-363. doi:10.1016/j.exger.2013.01.010

Cudia P, Lacatena A, Baba A, Kiper P, Rossi S, Tasca E, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical effects of neurorehabilitation. *European Journal of Translational Myology/Basic Applied Myology* 2013; 23: 5-48

Dan B, Cheron G. Intrathecal baclofen normalizes motor strategy for squatting in familial spastic paraplegia: a case study. *Neurophysiol Clin.* 2000 Feb;30(1):43-8. doi: 10.1016/S0987-7053(00)88866-8.

de Niet M, de Bot ST, van de Warrenburg BP, Weerdesteyn V, Geurts AC. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med.* 2015 Feb;47(2):147-53. doi: 10.2340/16501977-1909.

de Niet M, de Bot ST, van de Warrenburg BP, Weerdesteyn V, Geurts AC. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med.* 2015 Feb;47(2):147-53. doi: 10.2340/16501977-1909

Diniz de Lima F, Faber I, Servelhere KR, Bittar MFR, Martinez ARM, Piovesana LG, Martins MP, Martins CR Jr, Benaglia T, de Sá Carvalho B, Nucci A, França MC Jr. Randomized Trial of Botulinum Toxin Type A in Hereditary Spastic Paraplegia - The SPASTOX Trial. *Mov Disord.* 2021 Jul;36(7):1654-1663. doi: 10.1002/mds.28523.

Deluca GC, Ebers GC, Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004 Dec;30(6):576-84. doi: 10.1111/j.1365-2990.2004.00587.x.

Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol.* 2007 Dec;20(6):674-80. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f190ba.

du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A, Labauge P, Guyant-Maréchal L, Forlani S, Jauffret C, Vandenberghe N, N'guyen K, Le Ber I, Devos D, Vincitorio CM, Manto MU, Tison F, Hannequin D, Ruberg M, Brice A, Durr A. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain.* 2008 May;131(Pt 5):1352-61. doi: 10.1093/brain/awn059.

Dürr A, Davoine CS, Paternotte C, von Fellenberg J, Cogilnicean S, Coutinho P, Lamy C, Bourgeois S, Prud'homme JF, Penet C, Mas JL, Burgunder JM, Hazan J, Weissenbach J, Brice A, Fontaine B. Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain.* 1996 Oct;119 ( Pt 5):1487-96. doi: 10.1093/brain/119.5.1487.

Ehny JP, Sagawa Y, Tatu L, Chamard L, Parratte B, Decavel P. Locomotor aspects in the hereditary spastic paraplegia, spatio-temporal and electromyographic analyzes in a prospective cohort of twelve patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016 Sep; 59:119-120.

Erfanian Omidvar M, Torkamandi S, Rezaei S, Alipoor B, Omrani MD, Darvish H, Ghaedi H. Genotype-phenotype associations in hereditary spastic paraplegia: a systematic review and meta-analysis on 13,570 patients. *J Neurol.* 2021 Jun;268(6):2065-2082. doi: 10.1007/s00415-019-09633-1.

Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinical principles and genetic advances. *Semin Neurol.* 2014 Jul;34(3):293-305. doi: 10.1055/s-0034-1386767.

Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013 Sep;126(3):307-28. doi: 10.1007/s00401-013-1115-8.

Fonknechten N, Mavel D, Byrne P, Davoine CS, Cruaud C, Bönsch D, Samson D, Coutinho P, Hutchinson M, McMonagle P, Burgunder JM, Tartaglione A, Heinzlef O, Feki I, Deufel T, Parfrey N, Brice A, Fontaine B, Prud'homme JF, Weissenbach J, Dürr A, Hazan J. Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Hum Mol Genet.* 2000 Mar 1;9(4):637-44. doi: 10.1093/hmg/9.4.637. Erratum in: *Hum Mol Genet.* 2005 Feb 1;14(3):461. Boentsch, D [corrected to Bönsch, D]. PMID: 10699187.

Fussiger H, Pereira BLDS, Padilha JPD, Donis KC; Rare-Genomes Project Consortium; Siebert M, Brusius-Facchin AC, Baldo G, Saute JAM. Copy number variations in SPAST and ATL1 are rare among Brazilians. *Clin Genet.* 2023 May;103(5):580-584. doi: 10.1111/cge.14280.

Giordani GM, Diniz F, Fussiger H, Gonzalez-Salazar C, Donis KC, Freua F, Ortega RPM, de Freitas JL, Barsottini OGP, Rosemberg S, Kok F, Pedroso JL, França MC Jr, Saute JAM. Clinical and molecular characterization of a large cohort of childhood onset hereditary spastic paraplegias. *Sci Rep.* 2021 Nov 15;11(1):22248. doi: 10.1038/s41598-021-01635-2.

Hafsteinsdóttir TB, Rensink M, Schuurmans M. Clinimetric properties of the Timed Up and Go Test for patients with stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil.* 2014 May-Jun;21(3):197-210. doi: 10.1310/tsr2103-197.

Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983 May 21;1(8334):1151-5. doi: 10.1016/s0140-6736(83)92879-9.



Hecht MJ, Stolze H, Auf dem Brinke M, Giess R, Treig T, Winterholler M, Wissel J; German Spasticity Education Group. Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia--report of 19 cases. *Mov Disord.* 2008 Jan 30;23(2):228-33. doi: 10.1002/mds.21809.

Heetla HW, Halbertsma JP, Dekker R, Staal MJ, van Laar T. Improved gait performance in a patient with hereditary spastic paraplegia after a continuous intrathecal baclofen test infusion and subsequent pump implantation: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Jun;96(6):1166-9. doi: 10.1016/j.apmr.2015.01.012.

Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology.* 2003 Jan 14;60(1):31-6. doi: 10.1212/wnl.60.1.31.

Jaeschke R, Singer J, and Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control. Clin. Trials.* 1989 Dec;10(4):407-15. doi: 10.1016/0197-2456(89)90005-6

Kang SY, Lee MH, Lee SK, Sohn YH. Levodopa-responsive parkinsonism in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Oct;10(7):425-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.05.003.

Klimpe S, Schale R, Kassubek J, Otto S, Kohl Z, Klebe S, et al. Disease severity affects quality of life of hereditary spastic paraplegia patients. *European Journal of Neurology.* 2012;19(1):168-71.

Lang JT, Kassan TO, Devaney LL, Colon-Semenza C, Joseph MF. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change for the 10-Meter Walk Test in Older Adults With Parkinson's disease. *J Geriatr Phys Ther.* 2016 Oct-Dec;39(4):165-70. doi: 10.1519/JPT.0000000000000068.

Margetis K, Korfiatis S, Boutos N, Gatzonis S, Themistocleous M, Siatouni A, Dalivigka Z, Flaskas T, Stranjalis G, Boviatsis E, Sakas D. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Aug; 123:142-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.05.024.

Martindale CF, Strauss M, Gassner H, List J, Muller M, Klucken J, Kohl Z, Eskofier BM. Segmentation of gait sequences using inertial sensor data in hereditary spastic paraplegia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2017 Jul;2017:1266-1269. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037062

Martindale CF, Roth N, Gasner H, Jensen D, Kohl Z, Eskofier BM. Mobile Gait Analysis using Personalised Hidden Markov Models for Hereditary Spastic Paraplegia Patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul;2018:5430-5433. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513508.

Martindale CF, Roth N, Gasner H, List J, Regensburger M, Eskofier BM, Kohl Z. Technical Validation of an Automated Mobile Gait Analysis System for Hereditary Spastic Paraplegia Patients. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2020 May;24(5):1490-1499. doi: 10.1109/JBHI.2019.2937574.

Martino G, Ivanenko Y, Serrao M, Ranavolo A, Draicchio F, Casali C, Lacquaniti F. Locomotor coordination in patients with Hereditary Spastic Paraplegia. *J Electromyogr Kinesiol.* 2019 Apr; 45:61-69. doi: 10.1016/j.jelekin.2019.02.006.

McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, Heydemann P, Kaminska A, Kirschner J, Muntoni F, Osorio AN, Schara U, Sejersen T, Shieh PB, Sweeney HL, Topaloglu H, Tulinius M, Vilchez JJ, Voit T, Wong B, Elfring G, Kroger H, Luo X, McIntosh J, Ong T, Riebling P, Souza M, Spiegel RJ, Peltz SW, Mercuri E; Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1489-1498. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2.

Mollinedo I, Ma Cancela J. Evaluation of the psychometric properties and clinical applications of the Timed Up and Go test in Parkinson disease: a systematic review. *J Exerc Rehabil.* 2020 Aug 25;16(4):302-312. doi: 10.12965/jer.2040532.266.

Mondrup K, Pedersen E. The clinical effect of the GABA-agonist, progabide, on spasticity. *Acta Neurol Scand.* 1984 Apr;69(4):200-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb07802.x.

ORPHANET, Base de dados Europeia de doenças raras. Portal para as doenças raras e os medicamentos órfãos: Paraparesias Espásticas Hereditárias. Disponível em: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=PT](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=PT)

Özkaya N, Leger D, Goldsheyder D, Nordin M. Fundamentals of Biomechanics: Equilibrium, Motion, and Deformation. Fourth edition. Springer, Inc. 2017. ISBN: 978-3-319-44737-7.

Pease WS. Therapeutic electrical stimulation for spasticity: quantitative gait analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998 Jul-Aug;77(4):351-5. doi: 10.1097/00002060-199807000-00021.

Perry Jacquelin. Análise da marcha: Marcha Normal. 1ª edição, Vol 1. Editorial Manole; 2004a.

Perry Jacquelin. Análise da marcha: Marcha Patológica. 1ª edição, Vol 2. Editorial Manole; 2004b.

Perry Jacquelin. Análise da marcha: Sistemas de análise de marcha. 1ª edição, Vol 3. Editorial Manole; 2004c.

Riccardo M, Angela L, Angela D, Vita P, Giulio L, Pietroq F, Giancarlo I, Marisa M. Combined Treatment Fkt-Botulinum Toxin Type A (Btx-A) in Patients with Strumpell-Lorrain Disease. *Curr Pharm Des.* 2016;22(6):758-63. doi: 10.2174/1381612822666151204001830.

Richardson E, Burnell J, Adams HR, Bohannon RW, Bush EN, Campbell M, Chen WH, Coons SJ, Papadopoulos E, Reeve BR, Rooks D, Daniel G. Developing and Implementing Performance Outcome Assessments: Evidentiary, Methodologic, and Operational Considerations. *Ther Innov Regul Sci.* 2019 Jan;53(1):146-153. doi: 10.1177/2168479018772569.

Rinaldi M, Ranavolo A, Conforto S, Martino G, Draicchio F, Conte C, Varrecchia T, Bini F, Casali C, Pierelli F, Serrao M. Increased lower limb muscle coactivation reduces gait performance and increases metabolic cost in patients with hereditary spastic paraparesis. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2017 Oct; 48:63-72. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2017.07.013.

Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-83. doi: 10.1159/000358801

Saibene, F.; Minetti, A. E. Biomechanical and physiological aspects of legged locomotion in humans. *European Journal of Applied Physiology.* 2003; 88(4-5):297-316.

Saute JA, Rieder CR, Castilhos RM, Monte TL, Schumacher-Schuh AF, Donis KC, D'Ávila R, Souza GN, Russo AD, Furtado GV, Gheno TC, Souza DO, Saraiva-Pereira ML, Portela LV, Camey S, Torman

VB, Jardim LB. Planning future clinical trials in Machado Joseph disease: Lessons from a phase 2 trial. *J Neurol Sci.* 2015 Nov 15;358(1-2):72-6. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.019.

Scheuer KH, Svenstrup K, Jennum P, Rogvi-Hansen Bá, Werdelin L, Fenger K, Nielsen JE. Double-blind crossover trial of gabapentin in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol.* 2007 Jun;14(6):663-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01812.x.

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, Meleghe 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.

Schüle R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, Otto S, Winner B, Schöls L. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology.* 2006 Aug 8;67(3):430-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000228242.53336.90.

Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, Klimpe S, Gallenmüller C, Kurzwelly D, Henkel D, Rimmele F, Stolze H, Kohl Z, Kassubek J, Klockgether T, Vielhaber S, Kamm C, Klopstock T, Bauer P, Züchner S, Liepelt-Scarfone I, Schöls L. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol.* 2016; 79(4):646-58.

Scoppa F, Capra R, Gallamini M, Shiffer R. Clinical stabilometry standardization: basic definitions--acquisition interval--sampling frequency. *Gait Posture.* 2013;37(2):290-292. doi:10.1016/j.gaitpost.2012.07.009

Serrao M, Chini G, Bergantino M, Sarnari D, Casali C, Conte C, Ranavolo A, Marcotulli C, Rinaldi M, Coppola G, Bini F, Pierelli F, Marinozzi F. Identification of specific gait patterns in patients with cerebellar ataxia, spastic paraplegia, and Parkinson's disease: A non-hierarchical cluster analysis. *Hum Mov Sci.* 2018 Feb; 57:267-279. doi: 10.1016/j.humov.2017.09.005.

Serrao M, Rinaldi M, Ranavolo A, Lacquaniti F, Martino G, Leonardi L, Conte C, Varrecchia T, Draicchio F, Coppola G, Casali C, Pierelli F. Gait Patterns in Patients with Hereditary Spastic Paraparesis. *PLoS One.* 2016 Oct 12;11(10): e0164623. doi: 10.1371/journal.pone.0164623.

Servelhere KR, Casseb RF, de Lima FD, Rezende TJR, Ramalho LP, França MC Jr. Spinal Cord Gray and White Matter Damage in Different Hereditary Spastic Paraplegia Subtypes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Mar;42(3):610-615. doi: 10.3174/ajnr. A7017.

Shribman S, Reid E, Crosby AH, Houlden H, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2019 Dec;18(12):1136-1146. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2.

Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther*. 2000 Sep;80(9):896-903. PMID: 10960937.

Tezenas du Montcel S, Charles P, Goizet C, Marelli C, Ribai P, Vincitorio C, Anheim M, Guyant-Maréchal L, Le Bayon A, Vandenberghe N, Tchikviladzé M, Devos D, Le Ber I, N'Guyen K, Cazeneuve C, Tallaksen C, Brice A, Durr A. Factors influencing disease progression in autosomal dominant cerebellar ataxia and spastic paraplegia. *Arch Neurol*. 2012 Apr;69(4):500-8. doi: 10.1001/archneurol.2011.2713.

U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Oct 11; 4:79. doi: 10.1186/1477-7525-4-79.

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); Center for Devices and Radiological Health (CDRH); Oncology Center of Excellence (OCE). Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders. December 2021 Clinical/Medical. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>

Van Lith BJH, den Boer J, van de Warrenburg BPC, Weerdesteyn V, Geurts AC. Functional effects of botulinum toxin type A in the hip adductors and subsequent stretching in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med*. 2019 Jun 18;51(6):434-441. doi: 10.2340/16501977-2556.

Vander Stichele G, Durr A, Yoon G, Schüle R, Blackstone C, Esposito G, Buffel C, Oliveira I, Freitag C, van Rooijen S, Hoffmann S, Thielemans L, Cowling BS. An integrated modelling methodology for estimating global incidence and prevalence of hereditary spastic paraplegia subtypes SPG4, SPG7, SPG11, and SPG15. *BMC Neurol.* 2022 Mar 24;22(1):115. doi: 10.1186/s12883-022-02595-4.

Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician.* 2020 Feb 15;101(4):213-220. PMID: 32053326.

Winter, D.A. *Biomechanics and motor control of human movement*, Fourth edition. John Wiley & Sons, Inc. 2009. ISBN: 978-0-470- 39818-0.

Winter, D.A. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait & Posture.* 1995 3(4): 193-214. doi:10.1016/0966-6362(96)82849-9.

Winter DA, Prince F, Frank JS, Powell C, Zabjek KF. Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *J Neurophysiol.* 1996;75(6):2334-2343. doi:10.1152/jn.1996.75.6.2334

Zanudin A, Mercer TH, Jagadamma KC, van der Linden ML. Psychometric properties of measures of gait quality and walking performance in young people with Cerebral Palsy: A systematic review. *Gait Posture.* 2017 Oct;58:30-40. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.07.005.

Zhang Y, Roxburgh R, Huang L, Parsons J, Davies TC. The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraparesis patients. *Gait Posture.* 2014 Apr;39(4):1074-9. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.01.010.

## 6. ARTIGOS

### 6.1 Artigo 1:

Publicado na revista Cerebellum

Jun; 21 (3):350-357 (2022)

DOI: 10.1007/s12311-021-01302-2.

### **Progression of functional gait in Hereditary Spastic Paraplegias**

Diana Maria Cubillos-Arcila<sup>\*,1,2</sup>, Gustavo Dariva Machado<sup>\*,3</sup>, Lauren Sehnem<sup>3</sup>, Daniela Burguêz<sup>3</sup>, Ana Paula Janner Zanardi<sup>4</sup>, Valéria Feijó Martins<sup>4</sup>, Leonardo Alexandre Peyré-Tartaruga<sup>2,4</sup>, Jonas Alex Morales Saute<sup>5,6,7,8,9</sup>

(1) Medical Genetics division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

(2) Neurology division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

(3) Neurogenetics: Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

(4) Graduate Program in Medicine: Medical Sciences; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

(5) Graduate Program in Human Movement Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

(6) Internal Medicine Department; Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

(7) Exercise Research Laboratory, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

\* these authors contributed equally to this work.

\*Corresponding author:

Jonas Alex Morales Saute

Medical Genetics Divison, HCPA

Ramiro Barcelos, 2350, Zip-code 90035-903, Porto Alegre, Brazil

Phone:+55-051-33598011

E-mail:jsaute@hcpa.edu.br

## Abstract

Hereditary spastic paraplegias (HSP) are characterized by progressive deterioration of axonal projections of upper motor neurons leading to abnormal locomotion. The clinical course of HSP as well as the definition of the best instruments to assess its progression is largely unknown. The aim of this study was to investigate the progression of functional gait in individuals with HSP and to define sensitivity to change, minimal clinically important difference (MCID), and validity of timed functional tests of gait (TFT). The study was constituted of two phases: a cross-sectional study and a prospective cohort of 18 months. Twenty-five patients (17 being SPG4), and twenty-five age- and sex-matched control individuals performed TFT. Spastic paraplegia rating scale (SPRS), ten-meter walking test (10MWT), timed up and go test (TUG), both at self-selected and maximal walking speeds, and six-minute walking test (6MWT) were performed on baseline in both groups and after 18 months of follow-up only in the HSP cohort. In the cross-sectional analysis, all TFTs performances were greatly impaired in HSP patients compared to controls. After 18 months of follow-up, TFTs did not differ significantly from baseline in the statistical analysis, with some tests showing more frequent improvement than worsening. We have provided effect size measures and MCID for the evaluated instruments. HSPs clearly compromised TFTs performances, which were valid instruments for assessing disease severity. However, TFTs and SPRS did not capture the very slow motor evolution of HSPs, reinforcing the necessity of additional biomarkers of disease progression.

**Keywords:** Spasticity, Walking speed, Gait analysis, Genetic diseases, Natural history, Hereditary spastic paraplegias.

## Background

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of genetic diseases with the hallmark of length-dependent axonal degeneration of the corticospinal tract and the dorsal column, currently without disease modifying therapies [1, 2]. There are more than 83 HSPs-related genes and SPG4 is the most common subtype worldwide. In Brazil, SPG4 is responsible for up to 60% of cases with autosomal dominant inheritance and 50% of pure forms of HSP [3].

HSPs are clinically classified as pure or complex forms, with ages at onset varying from early childhood to late adulthood. The characteristic clinical features are bilateral predominantly.



lower limb spasticity and hyperreflexia, frequently with changes in vibratory sensation in lower limbs, altering motor function and diminishing patient's quality of life [1, 4].

A large sample retrospective study confirmed the clinical impression of very slow progressive course for pure HSPs, depicting that later onset forms had faster progression to significant handicap [5]. However, little is known about natural history of this group of diseases, and there is a lack of prospective studies assessing the progression of its motor symptoms either with semi-quantitative neurological examination-based scales, like Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) [6], or with quantitative instruments, like timed functional tests of gait (TFTs). Consequently, some psychometric properties of these instruments are unknown.

Considering that quantitative instruments are more sensitive to change than semi-quantitative scales, this study aimed to validate timed functional tests of gait for assessing disease severity of HSPs and to investigate the clinical course of gait dysfunction on Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) and TFTs after 18 months of follow-up, and to evaluate the instruments sensitivity to change and minimal clinically important differences (MCID), searching for the best outcome measures for future clinical trials.

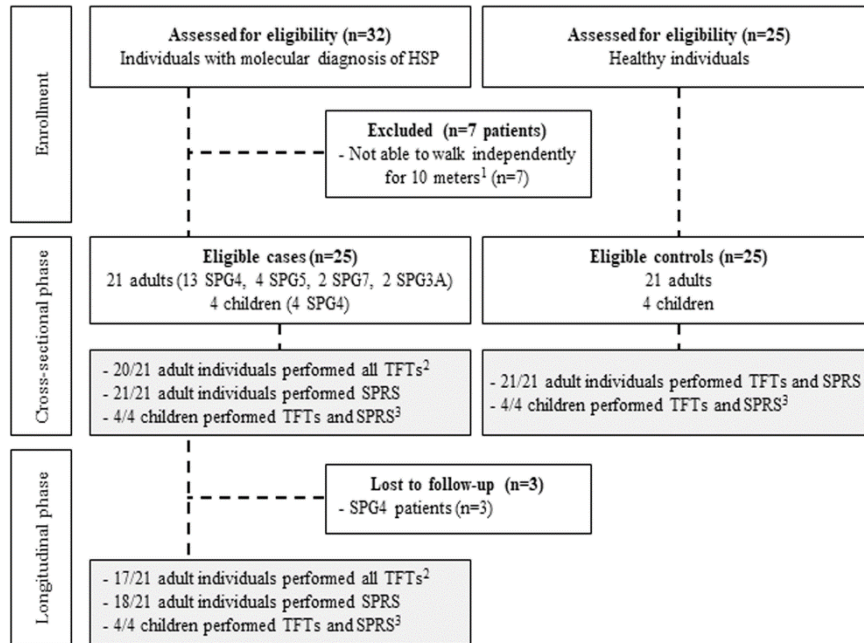
## **Methods**

### **Design and Subjects**

The study had two phases, the first being a cross-sectional case-control study, and the second an 18-month prospective cohort assessing the group of cases only. We have evaluated 32 consecutive individuals with a molecular diagnosis of HSP recruited from January 2018 to July 2018 at a single center, the Neurogenetics outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Inclusion criteria for cases were previous molecular diagnosis of HSP, being able to walk independently for at least 10 m with or without devices such as a cane, crutches, or walker, and being on stable physical therapy or antispastic medication 6 months prior to study entry. Twenty-five healthy, unrelated subjects with similar sex and age were recruited from the local community of Porto Alegre, Brazil as the control group. Diagnoses of other neurological or systemic diseases that affect motor or cardiorespiratory performance were exclusion criteria for both groups. Fixed contractures were not considered as an exclusion criterion, except if they prevented the autonomy of walking for 10 m. Twenty-five (78%) HSPs subjects were able to

perform TFTs of gait and were eligible to the study (17 with SPG4, including 4 children of 6, 8, 9 and 12 years of age; 4 with SPG5, 2 with SPG7 and 2 with SPG3A), see Fig. 1.



**Figure 1.** Study flowchart. HSP, hereditary spastic paraplegias.

**Note:** TFTs - timed functional tests of gait. <sup>1</sup>Canes, crutches or walkers were allowed. <sup>2</sup>A single patient did not performed TFTs in the baseline evaluation. <sup>3</sup>Children were analyzed separately from adults.

The results of longitudinal TFTs and SPRS progressions of the four children were presented separately from adults due to their growth, increasing height and lower limb length that changes TFTs performance and because SPRS was not validated for children.

### Procedures, clinical and functional gait evaluation

Disease stage: was classified as (0) asymptomatic; (1) absence of functional handicap, but presence of physical signs at examination (slight gait stiffness); (2) mild gait stiffness, unlimited walking, still able to run; (3) moderate gait stiffness, limited walking without aid, unable to run; (4) moderate to severe gait stiffness, able to walk only with aid (orthosis); (5) unable to walk, wheelchair bound (7).

Disease severity was evaluated by the Brazilian Portuguese version of SPRS (range: 0–52, crescent in severity) [7]. We also analyzed motor components of SPRS (mSPRS), excluding items related to pain and sphincter control (range: 0–44).

Patient clinical global impression-improvement scale (CGI) was assessed after 18 months of follow-up [8].

TFTs protocol included: 10-meters walking test (10MWT) with an acceleration and deceleration phase of 2 m, three attempts were performed to obtain a mean value at self-selected walking speed (SSWS) and one attempt at maximal walking speed (MAX) [9, 10]; Timed-Up and Go (TUG) test had three attempts to obtain a mean value at self-selected walking speed and one attempt at maximal walking speed [11]; and 6-minute walking test (6MWT) assessed once [12]. Rest intervals between tests were of 3 to 5 min; within self-selected and maximal walking speeds in each test were from 1 to 2 min; finally, within the three attempts at self-selected walking speed were from 30s to 1min. Tests were applied in the exact order described. The commands for the instructions of execution of tests were similar for all patients, and the researchers used a stopwatch to measure the time spent to perform each of the tests. Locomotor Rehabilitation Index (LRI) was obtained from 10MWT<sub>ssws</sub> and lower limb length [13], with the following formula:

$$\text{LRI} = 100 (\text{SSWS} / \text{OWS})$$

SSWS self-selected walking speed;

OWS optimal walking speed.

Lower LRI percentages indicate worse walking performance [13].

### **Statistical analysis**

Statistical tests were selected according to the distribution of data given by Shapiro-Wilk test and histograms. The variables in study exhibited a non-parametric distribution and were shown as median and interquartile ranges. Comparisons between cases and controls were performed with Mann-Whitney U-test. Progressions from baseline to 18 months of follow-up on the different outcome measures were performed with Wilcoxon signed-rank test.

Correlations between SPRS and TFTs scores at baseline and correlations between the different instruments' progressions were performed with Spearman correlation tests. Patients that lost

the ability to perform the TFTs in the 18-month follow-up were analyzed. In these cases, we have attributed 180s for 10MWT and TUG, and 5 m for 6MWT, which gave the worst rank of performance in the cohort.

The ability to detect clinically important changes was described as the area under the curve (AUC) for the receiver operating characteristic (ROC) curve of each scale 's score changes against worse or stable/better according to clinical global impression-improvement scale (CGI) as an external criterion. The upper limit of the 95% confidence interval (CI) of change in the stable subjects was used as a conservative estimate of minimal clinically important differences (MCID). Effect size measures of sensitivity to change were performed with the standardized response mean (SRM). Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  (95% confidence interval).

## **Ethics**

The study was approved by the Ethics in Research Committee of HCPA (GPPG-HCPA-2017-0341), following the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained for all subjects or their guardians.

## **Results**

### **Cross-sectional study**

The main demographic characteristics of the controls, HSP patients, and SPG4 subgroup are shown in Table 1.

In the cross-sectional analysis, all timed functional tests of gait performances were greatly impaired in HSP patients, which needed twice the time to perform most tasks compared to controls ( $p < 0.001$  for all comparisons; Table 2 and Supplemental Fig. 1).

**Table 1.** Main demographics characteristics of the study sample at baseline of cross-sectional and longitudinal analysis

	Cross-sectional phase			Longitudinal phase	
	Controls (n=20)	HSP <sup>a</sup> (n=21)	SPG4 <sup>a</sup> (n=13)	HSP <sup>a</sup> (n=18)	SPG4 <sup>a</sup> (n=10)
Female	13/20 (65%)	13/20(65%)	6/10(60%)	9/18 (50%)	6/10 (60%)
Age (years)	53 (20)	51 (21)	55 (22)	51(18.2)	55(22)
Leg length (cm)	101 (5.5)	88 (6.5)	88 (6.5)	90 (12)	91 (6)
Phenotype		18/21 pure 3/21 complex	13/13 pure 0 complex	16/18 pure 2/18 complex	10/10 pure 0 complex
Disease stage		1 – 2 (9.5%) 2 – 2 (9.5%) 3 – 8 ( 38%) 4 – 9 ( 43%)	1 – 1 ( 8%) 2 – 2 (15%) 3 - 4 (31%) 4 – 6 (46%)	1 – 2 (11%) 2 – 3 (17%) 3 – 5 (28%) 4 – 8 (44%)	1 – 1 (10%) 2 – 3 (30%) 3 – 2 (20%) 4 – 4 (40%)
SPRS		16 (19.5)	11 (20)	14.5 (20.75)	10 (21)
mSPRS		14 (16.5)	10 (17.5)	13.5 (17.25)	10 (18)
Disease duration (years)		17 (13)	13 (14)	17(9.7)	14 (16)
Age of onset of disease		32 (28)	41 (24)	31(27.5)	41 (16)
Walking-aid assistance		8/21 (38%)	6/13 (46%)	8/18	5/10
Symptomatic treatment					
Botulinum toxin		1/21	1/13	1/18	1/10
Baclofen/Tizanidine		3/21	1/13	6/18	4/18
Physical therapy		11/21	6/13	12/18	6/10

Data are shown as median and interquartile range. <sup>a</sup> only adults were included. **HSP:** Hereditary spastic paraplegias; **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale.

All TFTs performances strongly correlated with SPRS, mSPRS and within TFTs in the HSP group and SPG4 subgroup (Supplemental Table 1 and 2). 6MWT was the only variable that presented a significant correlation with disease duration, both in the overall HSP ( $Rho = -0.593$ ,  $p = 0.007$ ) and in the SPG4 subgroup ( $Rho = -0.847$ ,  $p = 0.001$ ). Age at onset did not correlate with any of the studied variables.

**Table 2.** Comparison of timed functional tests of gait performance between HSP patients, SPG4 subgroup and controls on baseline.

	Controls	HSP	p-value <sup>1</sup>	SPG4 (N = 12)
<b>SPRS</b>		16 (19.5)		11 (20)
<b>mSPRS</b>		14(16.5)		10 (17.5)
<b>10MWT-SSWS (s)</b>	6.76 (0.78)	16.79 (17.36)	<0.001	16.79 (13.74)
<b>10MWT-MAX (s)</b>	5.45 (0.45)	12.47 (14.31)	<0.001	12.47 (11.81)
<b>TUG-SSWS (s)</b>	8.16 (1.44)	17.94 (24.51)	<0.001	16.46 (19.96)
<b>TUG-MAX (s)</b>	6.36 (0.85)	13.48 (19.77)	<0.001	11.11 (16.41)
<b>6MWT(m)</b>	551 (78)	236 (180)	<0.001	236 (184)
<b>LRI (%)</b>	95.1 (11.35)	40 (32.05)	<0.001	40.61 (34.15)

Data are shown as median and interquartile range. SPRS scale was assessed in 21 patients and the functional tests in 20 patients and 20 control individuals. (s): Seconds; (m): meters; **SPRS**: Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS**: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS**: 10-metres walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s)**: 10-metre walking test at maximal speeds; **TUG-SSWS**: Timed- Up and Go at self-selected walking speed; **TUG-MAX**: Timed- Up and Go test at maximal walking speed; **6MWT**: 6-minute walking test; (%): Percentage; **LRI**: Locomotor Rehabilitation Index. <sup>a</sup> only adults were included, and one adult excluded of analyze. <sup>1</sup>*Mann-Whitney U-test*.

## Cohort study

After 18 months of follow-up, two patients started using crutches to walk, leading to a change from the third to the fourth stage in their disease stage classification. SPRS, mSPRS scores, and TFTs did not differ significantly from baseline to 18 months of follow-up when considering the whole sample of adult HSP patients, although there was a trend for a difference for SPRS (Table 3, Fig. 2).

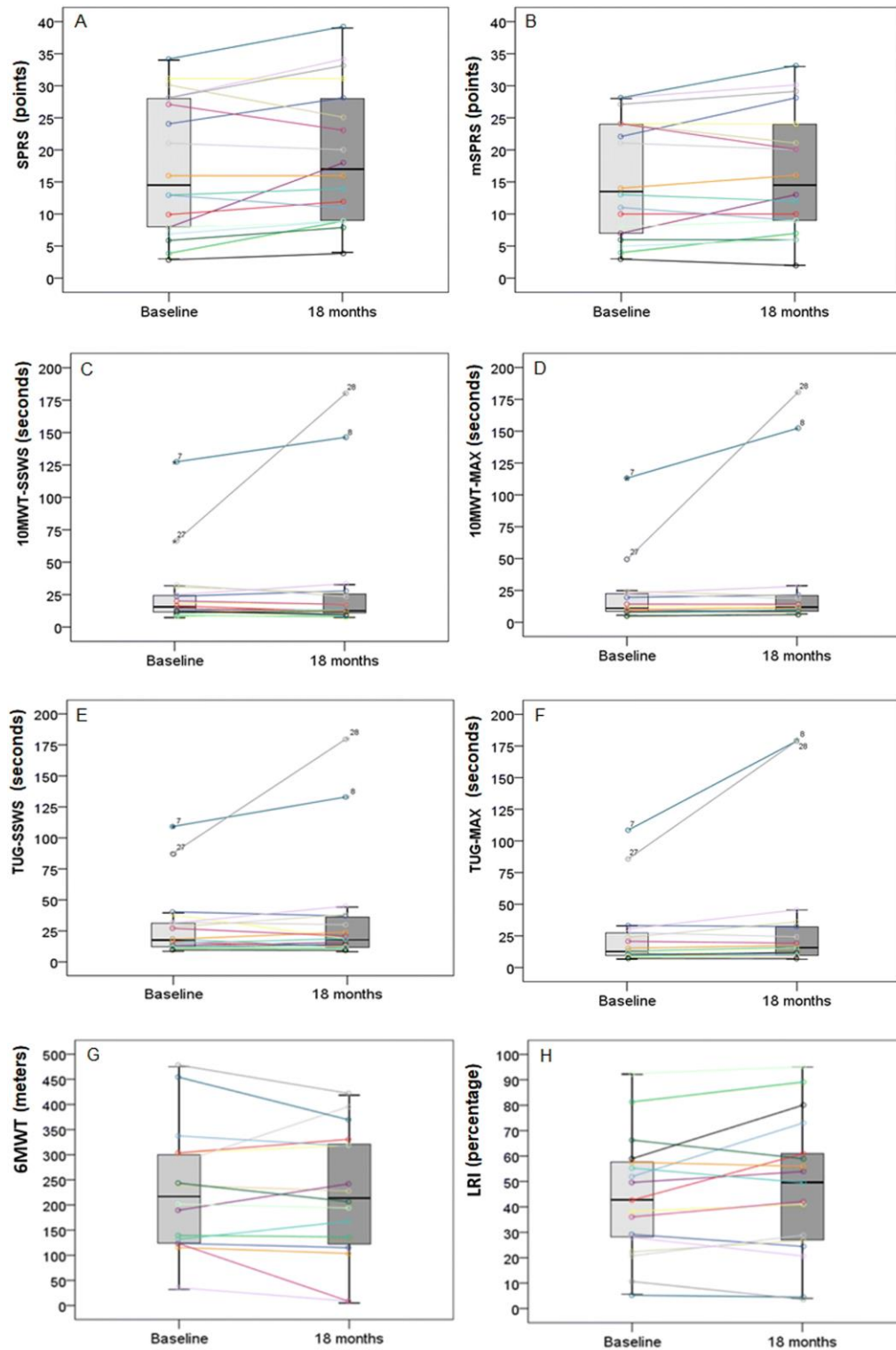
**Table 3.** Longitudinal progression of disease in 18-months of follow-up in hereditary spastic paraplegias group.

	Longitudinal progression				N of patients with score improvements
	Baseline	18 months	18 months progression	P-value	
SPRS	14.5 (20.3)	17 (19.8)	1 (5.5)	0.054	4/18 (22.2%)
mSPRS	13.5 (17.3)	14.5 (16.5)	0 (3.5)	0.230	6/18 (33.3%)
10MWT-SSWS (s)	15.6 (15.7)	12.6 (16.2)	-0.71 (6.13)	0.943	9/17 (52.9%)
10MWT-MAX (s)	11.0 (14.3)	11.9 (12.8)	0.9 (2.41)	0.142	5/17 (29.4%)
TUG-SSWS (s)	17.6 (22.7)	17.7 (25.3)	0.43 (11.08)	0.463	8/17 (47%)
TUG-MAX (s)	12.7 (19.5)	15.8 (24.8)	2.01 (8.69)	0.062	6/17 (35.3%)
6MWT (m)	217 (178)	214 (208.2)	-10.14 (58.5)	0.393	5/16 (29.4%)
LRI (%)	41 (32.1)	50 (40.1)	2.20 (14.22)	0.522	9/17 (52.9%)

In the longitudinal study the SPRS scale was assessed 18 patients and the functional tests in 17 patients. (s): Seconds; (m): meters; **SPRS**: Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS**: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS**: 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s)**: 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS**: Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX**: Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT**: 6-minute walking test; (%): Percentage; **LRI**: Locomotor Rehabilitation Index. Only adults were included in the analysis.

When analyzing disease progression in the SPG4 subgroup, only SPRS differed significantly from baseline (Supplemental Table 3). Contrary to what would be expected for a progressive disease, not all tests worsened with time, and in the case of 10MWT-ssws and LRI, more than a half of the subjects presented better scores at 18 months when compared to baseline.

The correlation between SPRS and mSPRS progressions with 10MWT-SSWS and 10MWT-MAX progressions was moderate for the overall HSP group (Supplemental Fig. 2, Supplemental Table 4), but neither SPRS nor mSPRS progressions correlated with any other TFTs progressions.



**Figure 2** SPRS and timed functional tests of gait progression in HSP over 18 months.

**Note:** (A) SPRS, Spastic Paraplegia Rating Scale; (B) mSPRS, Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; (C) 10MWS-SSWS, 10-meters walk test at self-selected speed, progression; (D) 10MWS-MAX, 10- meters walk test at maximal walking speeds, progression; (E) TUG-SSWS, Timed-Up and Go at self-selected, progression; (F) TUG-MAX, Timed-Up and Go at maximal walking speeds, progression; (G) 6MWT, 6-minute walk test, progression; (H) LRI, Locomotor Rehabilitation Index. Comparisons were performed with Wilcoxon signed-rank test Cerebellum.



Correlations within TFTs progressions were moderate to strong, except for 6MWT and TUG-MAX progressions that did not present a statistically significant correlation (Supplemental Table 4). Neither age at onset nor disease duration correlated with progressions of the evaluated instruments. In the SPG4 subgroup, the correlation between the progressions of SPRS and mSPRS with the progression of TUG-SSWS was moderate, without statistically significant correlations with others TFTs (Supplemental Table 5). Additionally, progressions stratified by disease stage were not statistically significant for any variable (Supplemental Table 6).

Neither SPRS nor TFTs progressions discriminated patients considered worse according to CGI from stable/better on the ROC analysis (AUC range: 0.469 to 0.750). Effect size measures according to SRM were small for all instruments (SRM range: 0.49 to 0.16) as shown in Supplemental Table 7, with similar results for the SPG4 subgroup (Supplemental Table 8). Supplemental Table 9 shows the MCID using distribution-based methods.

Children were not analyzed as a subgroup due to the small sample size. The longitudinal TFTS and SPRS results of the four children are presented in Supplemental Table 10, showing improvements in TFTs over time, probably related to their growth between evaluations.

## **Discussion**

In the present study, timed-functional tests presented adequate discriminatory, face and construct validity for evaluating disease severity in HSP patients. HSPs had a very slow progression in the longitudinal phase of the study, and only SPRS in the SPG4 subgroup of patients presented a significant worsening after 18 months of follow-up. Interestingly, some TFTs showed more frequent improvements than worsening during the study period, most probably reflecting that our study measured the disease course with the impacts of symptomatic treatments and rehabilitation on HSPs rather than a true natural history. We have estimated the SRM effect size and MCID for the evaluated instruments; however, this latter psychometric property was only calculated with methods based on data distribution.

The cross-sectional analysis revealed that the disease seriously compromised the locomotion of affected individuals compared with healthy controls. Although significant, with median performances on TFTs at least two times worse than controls, this handicap process occurred very slowly during a median of 17 years, which became evident with our longitudinal results. A previous large retrospective study with 582 participants assessed the use of gait assistive devices and loss of ambulation, concluding that 95% of patients could walk 10 m, and 32% of

these patients needed devices to walk after a median of 14 years of disease duration [5]. These findings are coherent with our results.

Our study is one of the first to prospectively assess the clinical course of HSP, and we found that the analyzed variables remained unchanged over time in all of the evaluated instruments, except for SPRS progression in SPG4. Interestingly, motor SPRS did not significantly worsen in this subgroup, suggesting that the worsening detected in SPRS was most probably due to worsening of non-motor symptoms such as pain and fecal or urinary incontinence. In other words, we were unable to detect motor worsening during 18 months in HSP subjects with the evaluated instruments.

TFTs, being quantitative instruments, would be more sensitive to change than SPRS, a semi-quantitative scale. We observed, however, that there was no worsening over 18 months in these tests and that some results even revealed more patients with a better performance over time, as shown in Table 3. These results are in line with the lack of correlation we found between the progressions of SPRS with the progressions of most TFTs and might reflect the greater sensitivity to change of TFTs when compared to SPRS. We speculate that supportive treatment itself (rehabilitation, botulinum toxin) may have had a stabilizing or even an improvement effect on patient symptoms during the evaluated period on TFTs. Of note, the few studies that assessed treatments such as intrathecal baclofen, hydrotherapy, botulinum toxic and physiotherapy combined with botulinum toxin in HSPs showed improvements on TFTs [14–1718], further supporting our interpretation. However, we cannot exclude that other alternative environmental and even technical issues affecting assessments and measurements of each scale might be operating and might explain the study results. We have also analyzed progressions according to disease stages, and although we found no statistically significant differences, the number of subjects per stage was very small and there was a trend for significant progressions in SPRS and 10MWT at maximal speed for early disease stages. Larger samples studies will need to address the linearity of HSPs disease progression, addressing if there are different disease progressions during different disease stages.

Likewise, as we were unable to detect disease progression, we could not detect the minimal clinically important difference (MCID) using anchored methods and we anticipate that it will be difficult to measure this value in studies with a similar design to ours. Perhaps it will only be possible to define the MCID using such methods when effective treatments are identified, seeking to recognize how much improvement in TFTs becomes noticeable by the subject with CGI improvements. On the other hand, many of the threshold values we found for MCID using

the distributive method were lower than the differences (not statistically significant) over time in the evaluated instruments. Statistical differences may not result in clinically relevant changes, which imply that MCID in general must be greater than the threshold for statistical difference, and this was not the case in our study, suggesting that MCID calculated with the distributive method depicted here should be used with caution. Therefore, unfortunately, our data do not allow accurate sample size calculations for different therapeutic effect sizes when compared to the clinical course history progression.

### **Limitations**

The major study limitation is its small sample size, which is explained by the disease rarity and because this was a single center study. Future large collaborative and probably multinational natural history studies are required to a better understanding of the clinical course and natural history of HSPs. Some patients were lost to follow-up mainly due to social issues of our region, in which many patients live in the countryside and do not have easy access to the research center. Future studies with remote evaluation of movement might overcome some of the logistic difficulties we faced. Finally, additional studies on the progression of HSP subjects in other quantitative methods including spatio-temporal and kinematic parameters of gait should be performed.

### **Conclusion**

HSPs clearly compromised TFTs performances, which are valid instruments to assess the disease severity. The evaluated instruments did not capture the slow motor progression of HSPs, and the worsening we have detected for SPRS in the SPG4 subgroup was related to non-motor symptoms. Although we have not detected significant progression in the TFTs for 18 months, since these tests are theoretically more sensitive in detecting therapeutic effects than semi quantitative scales like the SPRS, both TFTs and SPRS should be considered as major outcomes measures for future clinical trials in HSPs. The very slow progression of HSPs makes it necessary to search for additional biomarkers of disease progression, more objective and quantitative than clinical evaluations. Biomechanics of gait, neuroimaging, and wet biomarkers are good candidates that should be studied in future longitudinal investigations in HSPs.

## **Acknowledgements**

This study was funded by FIPE-HCPA (GPPG-HCPA 2017-0341). Arcila DMC is supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). The authors thank Medical Genetics Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre for help recruiting patients; to the LAPEX for technical support of laboratories; to the NeMug and Locomotion research groups of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul for discussions and comments on this project.

## **Funding**

This study was funded by FIPE-HCPA (GPPG-HCPA 2017- 0341). Cubillos-Arcila DM is supported by Coordination of Superior Level Staff Improvement - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Declarations Conflict of interest All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

## **Conflict of interest**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

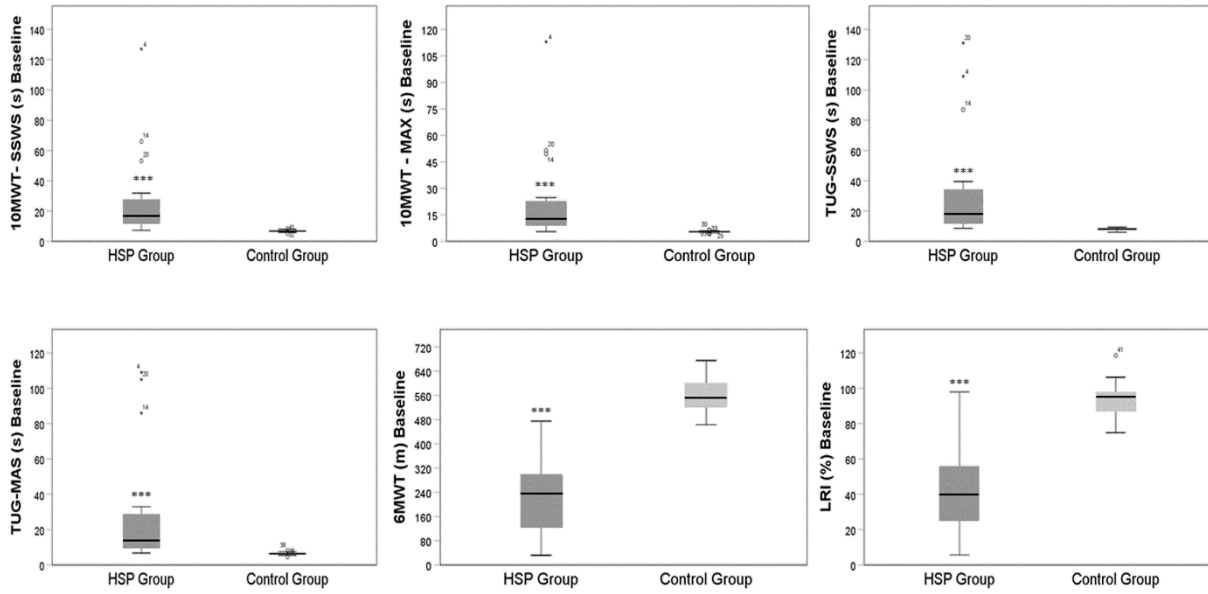
## **References**

1. Shribman S, Reid E, Crosby AH, Houlden H, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2019;18(12):1136–46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30235-2).
2. DeLuca GC, Ebers GC, Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004;30:576–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00587>.
3. Burguez D, Polese-Bonattoc M, Scudeiro L, et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: a next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci*. 2017;383:18–25. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.10.010>.
4. Klimpe S, Schüle R, Kassubek J, Otto S, Kohl Z, Klebe S, et al. Disease severity affects quality of life of hereditary spastic paraplegia patients. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):168–71. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03443.x>.
5. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016;79(4):646–58. <https://doi.org/10.1002/ana.24611>.

6. Schule R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid. *Neurology*. 2006;67(3):430–4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000228242.53336.90>.
7. Servelhere KR, Faber I, Coan AC, França M Jr. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74:6–494. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160047>.
8. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37.
9. Adell E, Wehmhörner S, Rydwick E. The test-retest reliability of 10 meters maximal walking speed in older people living in a residential care unit. *J Geriatr Phys Ther*. 2012;36(2):74–7. <https://doi.org/10.1519/JPT.0b013e318264b8ed>.
10. Watson MJ. Refining the ten-metre walking test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy*. 2002;88(7):386–97. [https://doi.org/10.1016/s0031-9406\(05\)61264](https://doi.org/10.1016/s0031-9406(05)61264).
11. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>.
12. The American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.166/1/111>.
13. Peyré-Tartaruga LA, Monteiro EP. A new integrative approach to evaluate pathological gait: locomotor rehabilitation index. *Clin Transl Degener Dis*. 2016;1(2):86–90. <https://doi.org/10.4103/2468-5658.184750>.
14. Klebe S, Stolze H, Kopper F, Lorenz D, Wenzelburger R, Deuschl G, et al. Objective assessment of gait after intrathecal baclofen in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2005;252:991–3. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0792-1>.
15. Zhang Y, Richard Roxburgh R, Huang L, et al. The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraparesis patients. *Gait Posture*. 2014;39(4):1074–9. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.01.010>.
16. Van Lith BJH, Den Boer J, Van de Warrenburg BPC, Weerdesteyn V, Geurts AC. Functional effects of botulinum toxin type A in the hip adductors and subsequent stretching in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med*. 2019;51(6):434–41. <https://doi.org/10.2340/16501977-2556>.

17. Paparella G, Vavla M, Bernardi L, Girardi G, Stefan C, Martinuzzi A. Efficacy of a combined treatment of botulinum toxin and intensive physiotherapy in hereditary spastic paraplegia. *Front Neurosci.* 2020;14:111. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00111>.
18. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983;1:8334–1155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92879-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92879-9).

## FIGURAS E TABELAS SUPLEMENTARES



**Supplemental Figure 1.** Comparison between patients with HSP and controls in cross-sectional analysis.

**Note:** (s): Seconds; (m): meters; 10MWT-SSWS: 10-meters walk test at self-selected speed; 10MWT-MAX (s): 10-meters walk test at maximum speed; TUG-SSWS: Timed- Up and Go at self-selected speed; TUG-MAX: Timed- Up and Go at maximum walking speed; 6MWT: 6-minute walk test; (%): Percentage; LRI: Locomotor Rehabilitation Index. <sup>a</sup> only adults were included. \*\*\*p<0.001 when compared to the control group on *Mann-Whitney U-test*.

**Supplemental Table 1** – Baseline correlations between SPRS and mSPRS with timed functional tests of gait in the overall HSP group.

Variable	Statistics	Age onset	Disease duration	SPRS	mSPRS	10MWT-SSWS	10MWT-MAX	TUG-SSWS	TUG-MAX	6MWT	LRI
SPRS	<b>rho</b>	0.087	0.230	-	<b>.975***</b>	<b>.795**</b>	<b>.866**</b>	<b>.873**</b>	<b>.831**</b>	<b>-.817***</b>	<b>-.810**</b>
	<b>p-value</b>	0.716	0.330		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
mSPRS	<b>rho</b>	0.041	0.326	<b>.975***</b>	-	<b>.810**</b>	<b>.890**</b>	<b>.887**</b>	<b>.888**</b>	<b>-.863***</b>	<b>-.824**</b>
	<b>p-value</b>	0.864	0.161	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
10MWT-SSWS	<b>rho</b>	0.243	0.278	<b>.795***</b>	<b>.810**</b>	-	<b>.943**</b>	<b>.883**</b>	<b>.862**</b>	<b>-.852***</b>	<b>-.997***</b>
	<b>p-value</b>	0.301	0.235	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
10MWT-MAX	<b>rho</b>	0.197	0.354	<b>.866**</b>	<b>.890**</b>	<b>.943**</b>	-	<b>.931**</b>	<b>.931**</b>	<b>-.918***</b>	<b>-.956**</b>
	<b>p-value</b>	0.404	0.126	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
TUG-SSWS	<b>rho</b>	0.161	0.372	<b>.873***</b>	<b>.887**</b>	<b>.883**</b>	<b>.931**</b>	-	<b>.932**</b>	<b>-.941***</b>	<b>-.897***</b>
	<b>p-value</b>	0.499	0.107	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
TUG-MAX	<b>rho</b>	0.109	0.401	<b>.831***</b>	<b>.888**</b>	<b>.862***</b>	<b>.931**</b>	<b>.932***</b>	-	<b>-.914***</b>	<b>-.880***</b>
	<b>p-value</b>	0.647	0.080	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
6MWT	<b>rho</b>	-0.051	<b>-.593**</b>	<b>-.817***</b>	<b>-.863***</b>	<b>-.852***</b>	<b>-.918***</b>	<b>-.941***</b>	<b>-.914***</b>	-	<b>.869***</b>
	<b>p-value</b>	0.837	<b>0.007</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
LRI	<b>rho</b>	-0.255	-0.277	<b>-.810***</b>	<b>-.824***</b>	<b>-.997***</b>	<b>-.956**</b>	<b>-.897***</b>	<b>-.880***</b>	<b>.869***</b>	-
	<b>p-value</b>	0.278	0.237	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

**Note:** Significant correlations in *Spearman correlation tests* are depicted in bold. **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. \*\*p < 0.01. \*\*\*p < 0.001



**Supplemental Table 2** – Baseline correlations between SPRS and mSPRS with timed functional tests of gait in the SPG4 subgroup.

Variable	Statistics	Age onset	Disease duration	SPRS	mSPRS	10MWT-SSWS	10MWT-MAX	TUG-SSWS	TUG-MAX	6MWT	LRI
SPRS	<b>rho</b>	-0.283	0.342	-	<b>.961***</b>	<b>.786**</b>	<b>.842***</b>	<b>.905***</b>	<b>.842***</b>	<b>-.795**</b>	<b>-.786**</b>
	<b>p-value</b>	0.349	0.253		<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>0.002</b>
mSPRS	<b>rho</b>	-0.316	0.458	<b>.961***</b>	-	<b>.828***</b>	<b>.909***</b>	<b>.895***</b>	<b>.923***</b>	<b>-.858***</b>	<b>-.828***</b>
	<b>p-value</b>	0.293	0.116	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
10MWT-SSWS	<b>rho</b>	-0.126	0.428	<b>.786**</b>	<b>.828***</b>	-	<b>.958***</b>	<b>.895***</b>	<b>.951***</b>	<b>-.809**</b>	<b>1.000**</b>
	<b>p-value</b>	0.696	0.165	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>
10MWT-MAX	<b>rho</b>	-0.151	0.484	<b>.842***</b>	<b>.909***</b>	<b>.958***</b>	-	<b>.895***</b>	<b>.979***</b>	<b>-.891***</b>	<b>-.958***</b>
	<b>p-value</b>	0.640	0.111	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
TUG-SSWS	<b>rho</b>	-0.039	0.344	<b>.905***</b>	<b>.895***</b>	<b>.895***</b>	<b>.895***</b>	-	<b>.902***</b>	<b>-.909***</b>	<b>-.895***</b>
	<b>p-value</b>	0.905	0.274	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
TUG-MAX	<b>rho</b>	-0.123	0.425	<b>.842***</b>	<b>.923***</b>	<b>.951***</b>	<b>.979***</b>	<b>.902***</b>	-	<b>-.864***</b>	<b>-.951***</b>
	<b>p-value</b>	0.704	0.169	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
6MWT	<b>rho</b>	0.419	<b>-.847**</b>	<b>-.795**</b>	<b>-.858***</b>	<b>-.809**</b>	<b>-.891***</b>	<b>-.909***</b>	<b>-.864***</b>	-	<b>.809**</b>
	<b>p-value</b>	0.199	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>		<b>0.003</b>
LRI	<b>rho</b>	0.126	-0.428	<b>-.786**</b>	<b>-.828***</b>	<b>-1.000***</b>	<b>-.958***</b>	<b>-.895***</b>	<b>-.951***</b>	<b>.809**</b>	-
	<b>p-value</b>	0.696	0.165	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	

**Note:** Significant correlations in *Spearman correlation tests* are depicted in bold. **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go test at maximal walking speeds; **6MWT:** 6-minute walking test; (%): Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. \*\*p < 0.01. \*\*\*p < 0.001

**Supplemental Table 3.** Longitudinal progression of disease in 18-months of follow-up in SPG4 subgroup.

	<b>Longitudinal Progression</b>				<b>N of patients with score improvements</b>
	Baseline	18 months	18 months progression	P-value	
<b>SPRS</b>	10 (21)	18 (22)	2 (5)	<b>0.041</b>	2/11 (18.2%)
<b>mSPRS</b>	10 (18)	13 (17)	1 (2)	0.205	2/11 (18.2%)
<b>10MWT-SSWS (s)</b>	16.8 (16.4)	14.4 (14.8)	-0.91 (6.26)	0.959	6/10 (60%)
<b>10MWT-MAX (s)</b>	11.4 (14.7)	11.7 (13.2)	0.77 (2.54)	0.185	2/10 (20%)
<b>TUG-SSWS (s)</b>	20.4 (21.8)	16.2 (21.2)	0.06 (8.93)	0.959	5/10 (50%)
<b>TUG-MAX (s)</b>	11.1 (19.0)	13.4 (20.5)	1.15 (7.97)	0.203	3/10 (30%)
<b>6MWT (m)</b>	198 (193)	224 (182)	-11.6 (78.1)	0.515	4/9 (44.4%)
<b>LRI (%)</b>	40 (46.1)	49 (40.2)	3.1 (14.34)	0.878	6/10 (60%)

**Note:** SPRS scale was assessed in 11 patients and the functional tests in 10 patients. **(s):** Seconds; **(m):** meters; **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. Only adults were included.

**Supplemental Table 4.** Correlations of SPRS, mSPRS and TFT progressions during 18 months in the overall HSP group.

Variable	Statistics	Age onset	Disease duration	SPRS	mSPRS	10MWT-SSWS	10MWT-MAX	TUG-SSWS	TUG-MAX	6MWT	LRI
SPRS	rho	0.055	0.175	-	<b>.842**</b>	<b>.633**</b>	<b>.644**</b>	0.445	0.355	-0.477	-0.388
	p-value	0.834	0.503		<b>0.000</b>	<b>0.006</b>	<b>0.005</b>	0.073	0.162	0.061	0.124
mSPRS	rho	0.087	0.164	.842**	-	<b>.644**</b>	<b>.597*</b>	0.352	0.321	-0.489	-0.421
	p-value	0.739	0.530	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.005</b>	<b>0.011</b>	0.166	0.209	0.055	0.093
10MWT-SSWS	rho	-	0.138	<b>.633**</b>	<b>.644**</b>	-	<b>.926**</b>	<b>.527*</b>	<b>.623**</b>	<b>-.609*</b>	<b>-.822**</b>
	p-value		0.598	<b>0.006</b>	<b>0.005</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>0.030</b>	<b>0.008</b>	<b>0.012</b>	<b>&lt;0.001</b>
10MWT-MAX	rho	-	0.208	<b>.644**</b>	<b>.597*</b>	.926**	-	<b>.591*</b>	<b>.583*</b>	<b>-.653**</b>	<b>-.718**</b>
	p-value		0.423	<b>0.005</b>	<b>0.011</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.013</b>	<b>0.014</b>	<b>0.006</b>	<b>0.001</b>
TUG-SSWS	rho	0.042	0.064	0.445	0.352	<b>.527*</b>	<b>.591*</b>	-	<b>.760**</b>	<b>-.603*</b>	<b>-.540*</b>
	p-value	0.873	0.807	0.073	0.166	<b>0.030</b>	<b>0.013</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>0.013</b>	<b>0.025</b>
TUG-MAX	rho	0.015	0.022	0.355	0.321	<b>.623**</b>	<b>.583*</b>	<b>.760**</b>	-	-0.394	<b>-.590*</b>
	p-value	0.955	0.933	0.162	0.209	<b>0.008</b>	<b>0.014</b>	<b>&lt;0.001</b>		0.131	<b>0.013</b>
6MWT	rho	0.089	-0.018	-0.477	-0.489	<b>-.609*</b>	<b>-.653**</b>	<b>-.603*</b>	-0.394	-	<b>.507*</b>
	p-value	0.744	0.948	0.061	0.055	<b>0.012</b>	<b>0.006</b>	<b>0.013</b>	0.131		<b>0.045</b>
LRI	rho	-	0.057	0.231	-0.388	-0.421	<b>-.822**</b>	<b>-.718**</b>	<b>-.540*</b>	<b>-.590*</b>	<b>.507*</b>
	p-value		0.827	0.372	0.124	0.093	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.025</b>	<b>0.013</b>	<b>0.045</b>

**Note:** Significant correlations in *Spearman correlation tests* are depicted in bold. **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; (%): Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. \* p<0.05. \*\*p < 0.01. \*\*\*p<0.001

**Supplemental Table 5.** Correlations of SPRS, mSPRS and TFT progressions during 18 months in the SPG4 subgroup.

Variable	Statistics	Age onset	Disease duration	SPRS	mSPRS	10MWT-SSWS	10MWT-MAX	TUG-SSWS	TUG-MAX	6MWT	LRI
SPRS	rho	-0.058	0.291	1.000	<b>.913**</b>	0.488	0.604	<b>.768**</b>	0.555	-0.485	-0.245
	p-value	0.873	0.414		<b>0.000</b>	0.153	0.065	<b>0.009</b>	0.096	0.185	0.496
mSPRS	rho	-0.272	0.269	<b>.913**</b>	1.000	0.529	0.615	<b>.677*</b>	0.517	-0.553	-0.299
	p-value	0.448	0.452	<b>0.000</b>		0.116	0.058	<b>0.032</b>	0.126	0.122	0.401
10MWT-SSWS	rho	-0.419	0.122	0.488	0.529	1.000	<b>.964**</b>	<b>.709*</b>	<b>.818**</b>	<b>-.783*</b>	<b>-.851**</b>
	p-value	0.228	0.737	0.153	0.116		<b>0.000</b>	<b>0.022</b>	<b>0.004</b>	<b>0.013</b>	<b>0.002</b>
10MWT-MAX	rho	-0.298	0.067	0.604	0.615	<b>.964**</b>	1.000	<b>.830**</b>	<b>.806**</b>	<b>-.850**</b>	<b>-.863**</b>
	p-value	0.403	0.854	0.065	0.058	<b>0.000</b>		<b>0.003</b>	<b>0.005</b>	<b>0.004</b>	<b>0.001</b>
TUG-SSWS	rho	-0.073	0.226	<b>.768**</b>	<b>.677*</b>	<b>.709*</b>	<b>.830**</b>	1.000	0.588	<b>-.783*</b>	-0.559
	p-value	0.841	0.531	<b>0.009</b>	<b>0.032</b>	<b>0.022</b>	<b>0.003</b>		0.074	<b>0.013</b>	0.093
TUG-MAX	rho	-0.152	0.116	0.555	0.517	<b>.818**</b>	<b>.806**</b>	0.588	1.000	-0.500	<b>-.669*</b>
	p-value	0.675	0.750	0.096	0.126	<b>0.004</b>	<b>0.005</b>	0.074		0.170	<b>0.035</b>
6MWT	rho	0.251	-0.017	-0.485	-0.553	<b>-.783*</b>	<b>-.850**</b>	<b>-.783*</b>	-0.500	1.000	<b>.720*</b>
	p-value	0.515	0.966	0.185	0.122	<b>0.013</b>	<b>0.004</b>	<b>0.013</b>	0.170		<b>0.029</b>
LRI	rho	0.268	0.232	-0.245	-0.299	<b>-.851**</b>	<b>-.863**</b>	-0.559	<b>-.669*</b>	<b>.720*</b>	1.000
	p-value	0.454	0.518	0.496	0.401	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>	0.093	<b>0.035</b>	<b>0.029</b>	

**Note:** Significant correlations in *Spearman correlation tests* are depicted in bold. **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; (%): Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. \* p<0.05. \*\*p < 0.01. \*\*\*p<0.001

**Supplemental Table 6.** Progression in all patients of all HSP group by stage in 18 months of follow-up

	Baseline	18 months progression	p-value <sup>1</sup>
<b>STAGES 1-2 (n=4)</b>			
SPRS	5 (4.3)	8.5 (4)	0.066
mSPRS	5 (4.3)	6.5 (5.5)	0.414
10MWT-SSWS (s)	9.2 (3.8)	8.6 (3.1)	1.000
10MWT-MAX (s)	6 (2.2)	7 (2.2)	0.068
TUG-SSWS (s)	10.5 (1.9)	10.5 (3.9)	0.465
TUG-MAX (s)	8.7 (2.2)	8.8 (3.9)	0.273
6MWT (m)	451 (.)	366 (.)	0.109
LRI (%)	76 (32.8)	81.5 (21.8)	0.854
<b>STAGE 3 (n=5)</b>			
SPRS	13 (5.5)	14 (5.5)	0.357
mSPRS	11 (5)	12 (5)	0.581
10MWT-SSWS (s)	12.9 (2.8)	11.9 (2.2)	0.225
10MWT-MAX (s)	9.6 (1.9)	10 (2.5)	0.893
TUG-SSWS (s)	14.7 (4.3)	14.6 (9)	0.893
TUG-MAX (s)	19.6 (3.9)	11.1 (7.3)	0.225
6MWT (m)	280 (62)	315 (145)	0.500
LRIi (%)	52 (10)	55 (13.2)	0.345
<b>STAGE 4 (N=8)</b>			
SPRS	28(6)	29.5(10.3)	0.348
mSPRS	24 (5.3)	26 (9.5)	0.498
10MWT-SSWS (s)	27.3 (37.3)	26.3 (99.3)	0.484
10MWT-MAX (s)	22.9 (27.3)	21.5 (105.4)	0.263
TUG-SSWS (s)	34.3 (47.3)	37.8 (88.7)	0.401
TUG-MAX (s)	28.8 (58.5)	34 (126)	0.123
6MWT (m)	124 (59.5)	122.2 (155)	0.484
LRI (%)	25.4 (21.2)	25.9 (29.3)	1.000

**Note:** Data are shown as median and interquartile range. SPRS scale was assessed in 18 patients and the functional tests in 17 patients. **(s):** Seconds; **(m):** meters; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speeds; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speeds; **6MWT:** 6-minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. <sup>a</sup> only adults were included, and one adult excluded of analyze. <sup>1</sup>*Wilcoxon signed-rank test.*

**Supplemental Table 7.** Standardized response mean and annual scores changes according to clinical global impression-improvement scale (CGI) in HSP.

Variables	SRM	AUC (95% CI)	P-value <sup>1</sup>	18 months score changes <sup>1</sup>	
				CGI worse (>4)	CGI stable/better (≤4)
<b>SPRS</b>	0.482	0.469 (0.162 to 0.777)	0.825	N=9; 0 (-2.5 to 5.5)	N=9; 2 (1 to 3)
<b>mSPRS</b>	0.312	0.537 (0.253 to 0.821)	0.791	N=9; 2 (-2.0 to 3.5)	N=9; 0 (-1 to 2)
<b>10MWT-SSWS</b>	0.246	0.514 (0.222 to 0.806)	0.923	N=9; -1.1 (-3.77 to 13.71)	N=8; 0.14 (-3.61 to 1.32)
<b>10MWT-MAX</b>	0.326	0.500 (0.209 to 0.791)	1.000	N=9; 0.8 (-1.67 to 22.19)	N=8; 0.97 (-0.48 to 1.70)
<b>TUG-SSWS</b>	0.276	0.708 (0.438 to 0.979)	0.149	N=9; 5.62 (-4.18 to 18.97)	N=8; -0.34 (-3.24 to 1.66)
<b>TUG-MAX</b>	0.421	0.750 (0.492 to 1.000)	0.083	N=9; 3.43 (0.27 to 43.12)	N=8; -0.08 (-0.90 to 1.61)
<b>6MWT</b>	-0.160	0.524 (0.222 to 0.826)	0.826	N=9; -11.6 (-32 to 16.35)	N=7; -8.5 (-56.6 to 27)
<b>LRI</b>	0.388	0.611 (0.316 to 0.906)	0.441	N=9; 2.76 (-1.42 to 5.64)	N=8; 5.29 (-5.44 to 20.3)

**Note:** **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal walking speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. (SRM) standardized response mean; (AUC): area under the curve minimal clinically important difference; (CI) confidence interval; (CGI): clinical global impression-improvement scale. Only adults were included in the analysis. <sup>1</sup>Asymptotic significance of the area under the curve for the receiver operating characteristic curve.

**Supplemental Table 8.** Standardized response mean and annual scores changes according to clinical global impression-improvement scale (CGI) in SPG4.

Variables	SRM	AUC (95% CI)	P-value <sup>1</sup>	18 months score changes <sup>1</sup>	
				CGI worse (>4)	CGI stable/better (≤4)
<b>SPRS</b>	0.669	0.483 (0.092 to 0.875)	0.927	N=6; 2,5 (-1.75 to 7.0)	N=4; 2 (1.25 to 3.5)
<b>mSPRS</b>	0.362	0.467 (0.099 to 0.835)	0.855	N=6; 1 (-1.75 to 3.0)	N=4; 1 (0 to 2)
<b>10MWT-SSWS</b>	0.288	0.458 (0.69 to 0.847)	0.831	N=6; -1.12 (-4.27 to 34.8)	N=4; 0.26 (-3.61 to 1.32)
<b>10MWT-MAX</b>	0.329	0.500 (0.121 to 0.879)	1.000	N=6; 0.45 (-0.87 to 36.65)	N=4; 0.82 (-0.48 to 1.14)
<b>TUG-SSWS</b>	0.260	0.542 (0.157 to 0.927)	0.831	N=6; 0.11 (-9.64 to 33.7)	N=4; 0.06 (-2.21 to 1.66)
<b>TUG-MAX</b>	0.372	0.667 (0.315 to 1.000)	0.394	N=6; 2.72 (-1.95 to 34.93)	N=4; 0.14 (-1.47 to 1.61)
<b>6MWT</b>	-0.291	0.583 (0.168 to 0.998)	0.670	N=6; -9.5 (-37.75 to 40.05)	N=3; -20.4 (-85 to -20.4)
<b>LRI</b>	0.347	0.333 (0.000 to 0.726)	0.439	N=6; 3.52 (-7.06 to 6.56)	N=4; 5.29 (-4.76 to 15.6)

**Note:** **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal walking speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. (SRM) standardized response mean; (AUC): area under the curve minimal clinically important difference; (CI) confidence interval; (CGI): clinical global impression-improvement scale. Only adults were included in the analysis. <sup>1</sup>Asymptotic significance of the area under the curve for the receiver operating characteristic curve.

**Supplemental Table 9.** Minimal clinically important difference at baseline and progression in all patients of all HSP group, determined using distribution-based methods.

Scale or Tests	Assessment	Mean	SD	1/3 SD	1/2 SD
<b>SPRS</b>	Baseline	17.38	2.16	0.72	1.08
	18 months progression	1.76	0.92	0.31	0.46
<b>mSPRS</b>	Baseline	15.71	1.88	0.62	0.94
	18 months progression	0.88	0.71	0.24	0.36
<b>10MWT-SSWS</b>	Baseline	26.69	2.24	0.74	1.12
	18 months progression	6.97	6.85	2.28	3.43
<b>10MWT-MAX</b>	Baseline	21.69	5.60	1.86	2.80
	18 months progression	10.25	7.86	2.62	3.93
<b>TUG-SSWS</b>	Baseline	33.21	7.76	2.58	2.8
	18 months progression	6.67	5.85	1.95	2.93
<b>TUG-MAX</b>	Baseline	28.11	7.19	2.39	3.01
	18 months progression	11.57	6.65	2.22	3.33
<b>6MWT</b>	Baseline	225.24	28.04	75.08	112.62
	18 months progression	-8.83	13.36	4.45	6.68
<b>LRI</b>	Baseline	42.48	5.38	1.79	2.69
	18 months progression	2.41	2.5	0.83	1.25

**Note:** **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index; **(SRM):** standardized response mean;



**Supplemental Table 10.** SPRS, mSPRS and TFT results at baseline and after 18 months in children.

	<b>Baseline</b>	<b>18 months</b>	<b>Difference</b>
	<b>n=4</b>	<b>n=4</b>	<b>n=4</b>
<b>SPRS</b>	10 (5.75)	10 (9.75)	-0.50 (2.5)
<b>mSPRS</b>	9.5 (4.75)	8 (9.50)	-0.50 (2.75)
<b>10MWT ssws (s)</b>	11.0 (2.15)	9.5 (1.69)	1.78 (4.08)
<b>10MWT max (s)</b>	8.1 (1.62)	7.3 (1.40)	0.22 (1.36)
<b>TUGssws (s)</b>	10.3 (1.67)	9.5 (1.04)	0.42 (1.17)
<b>TUGmax (s)</b>	7.8 (1.75)	7.8 (0.72)	-0.01 (1.18)
<b>6MWT(m)</b>	342.5 (59.25)	488.3 (106.43)	-145.79 (122.18)
<b>LRI (%)</b>	71.2 (24.6)	76.3 (6.37)	-10.54 (36.35)

**Note:** (s): Seconds; (m): meters; **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metre walking test at self-selected speed; **10MWT-MAX (s):** 10-metre walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MAX:** Timed- Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; (%): Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. Statistical analysis was not performed.

## 6.2 Artigo 2:

Publicado na revista Cerebellum

Jan; 24 (2023)

DOI: 10.1007/s12311-023-01518-4.

### **Static Balance in Hereditary Spastic Paraplegias: A Cross-sectional study**

Diana Maria Cubillos-Arcila<sup>1,2,3</sup>, Valéria Feijó Martins<sup>4</sup>, Ana Paula Janner Zanardi<sup>4</sup>, Gustavo Dariva Machado<sup>5</sup>, Daniela Burguêz<sup>5</sup>, Natalia Andrea Gomeñuka<sup>6</sup>, Leonardo Alexandre Peyré-Tartaruga<sup>\*,3,4</sup>, Jonas Alex Morales Saute<sup>\*,5,6,7,8,9,10</sup>

1. Neurogenetics: Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
2. Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil.
3. Exercise Research Laboratory, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil.
4. Graduate Program in Human Movement Sciences, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil.
5. Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
6. Research Center, Universidad Católica de Las Misiones, UCAMI, Posadas, Argentina.
7. Neurogenetics: Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
8. Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil.
9. Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
10. Internal Medicine Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil.

\* Contributed equally.

\*Corresponding author:

Jonas Alex Morales Saute

Medical Genetics Divison, HCPA

Ramiro Barcelos, 2350, Zip-code 90035-903, Porto Alegre, Brazil

Phone:+55-051-33598011

E-mail:jsaute@hcpa.edu.br

## Abstract

Motor and somatosensory pathway dysfunction due to degeneration of long tracts in hereditary spastic paraplegias (HSP) indicates that postural abnormalities may be a relevant disease feature. However, balance assessments have been underutilized to study these conditions. How does the static balance of individuals with HSP with eyes open and closed differ from healthy controls, and how does it relate to disease severity? This cross-sectional case-control study assessed the static balance of 17 subjects with genetically confirmed HSP and 17 healthy individuals, evaluating the center of pressure (COP) variables captured by a force platform. The root-mean-square of velocities and mean of displacements amplitudes in mediolateral and anteroposterior axes were correlated with disease severity. All COP parameters' performances were significantly impaired in HSP subjects compared to controls ( $p < 0.001$  for all comparisons). COP with eyes open and closed differed for all variables within the HSP group, whereas in the control group, differences were observed only for anteroposterior velocity and amplitude. Spastic Paraplegia Rating Scale presented moderate direct correlations with the most COP variables ( $Rho = - 0.520$  to  $- 0.736$ ). HSP individuals presented significant postural instability with eyes open and to a greater extent with eyes closed, corroborating the clinical findings of somatosensorial and proprioceptive pathways dysfunction. The degrees of proprioceptive and motor impairments are mutually correlated, suggesting that similar pathophysiological mechanisms operate for the degeneration of these long tracts. COP parameters can be seen as disease severity biomarkers of HSP, and they should be assessed in future clinical trials.

**Keywords:** Genetic disease; Platform force; Postural control; The center of pressure.

## Background

Dying-back degeneration of the lateral corticospinal tract is the core pathophysiological feature of hereditary spastic paraplegias (HSP). These diseases are clinically classified into pure forms, with bilateral predominantly lower limb spasticity and hyperreflexia, and complex forms, in which the pyramidal findings are accompanied by additional neurological and systemic involvement [1]. The frequent impairment of lower limb vibratory sensation and the

descriptions of posterior column degeneration, mainly of axons in *fasciculus-gracilis* in the cervical spinal cord in neuropathological studies of pure HSP, indicate that somatosensory pathways are affected by these diseases and postural abnormalities may be an underrecognized clinical feature [2–6].

Balance and postural control are complex functions that mainly rely on the integration of three sensory systems (visual, vestibular, and somatosensory) with higher-order supraspinal centers that plan, initiate, and execute the movement and lower-order subcortical centers that integrate motor commands with multisensory feedback to ensure appropriate postural adjustment [7]. The main pathways of transmission of proprioceptive and exteroceptive information are via the dorsal column medial lemniscal pathway, posterior and anterior spinocerebellar tracts, and spinoreticular tracts [7], sending feedback information to the cortex to correct movements or to adapt to changes in the environment [8]. When a disease impairs the postural somatosensory system, the static balance significantly worsens with eyes closed as compensation by the visual sensory system is no longer possible [9], and because the somatosensory system has a greater contribution to balance than the vestibular system [6, 10].

Impairments in static balance caused by neurologic disorder can be assessed by biomechanics methods, specifically with stabilometry test, using a force platform where the patient stands on the instrument to measure the center of pressure (COP). COP is the vectorial trajectory of resultant reaction forces under the feet. In the neutral feet position, in which feet are separate side by side, anteroposterior trajectories are particularly controlled by the ankle muscles, while mediolateral trajectories are regulated by the hip muscles. COP control mechanism seeks to stabilize the trajectory of the center of mass to maintain the static balance [11, 12]. Only a few studies have looked at the responses of the postural control system to external imbalances in subjects with HSP, particularly SPG4 the most frequent disease subtype [13–15]. Changes in stabilometric responses with eyes open and closed in static position in HSP are even less known, with impairments in the somatosensory system, lower limb weakness, and delayed postural responses likely contributing to abnormalities in static balance in HSP.

We hypothesized that individuals with HSP have less postural control and significant balance impairment compared to healthy individuals and that the stabilometry test can be a powerful quantitative measure of disease severity. Balance test with open and closed eyes can also help us to describe how neurological and mechanical aspects are correlated and organized to keep the static balance in the context of long motor and somatosensory tract degeneration. Therefore, we aimed to describe the grade of impairment and mechanism of postural control in patients

with genetically confirmed HSP through stabilometry test and its correlation with disease severity, trying to define which COP parameters are potential disease biomarkers that might be useful outcome measures for future clinical studies.

## **Methods**

### **Design and Subjects**

A cross-sectional case–control study was performed at the Neurogenetics outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA-Brazil) from January 2018 to February 2018. The sample size was seventeen HSP individuals (9 with SPG4, 4 with SPG5, 2 with SPG7, and 2 with SPG3A) selected by convenience due to the disease being rare, and 17 healthy, unrelated subjects, recruited from the local community of Porto Alegre, Brazil, as the control group. Inclusion criteria for cases were (1) genetic diagnosis of HSP; (2) independent gait (disease stage  $\leq 4$ ); and (3) being on stable physical therapy or antispastic medication 6 months prior to study entry. Diagnosis of other neurological or systemic diseases that affect motor or cardiorespiratory performance was the exclusion criteria for both groups.

### **Data Collection**

The disease stage is classified as (0) asymptomatic; (1) absence of functional handicap but the presence of physical signs at examination (slight gait stiffness); (2) mild gait stiffness, unlimited walking, still able to run; (3) moderate gait stiffness, limited walking without aid, unable to run; (4) moderate to severe gait stiffness, able to walk only with aid (orthosis); (5) unable to walk, wheelchair-bound [16]. The disease severity was evaluated by the Brazilian Portuguese version of the Spastic-Paraplegia-Rating-Scale (SPRS: range: 0–52, crescent in severity) [17]. We also analyzed motor-SPRS (mSPRS), excluding items related to pain and sphincter control (range: 0–44). Patients or relatives informed the age at onset (first motor sign) and disease duration.

### **Experimental Procedure**

We collected the participants' body weight and height data, followed by a familiarization for getting on and off the force platform. Subsequently, the position of the feet was standardized by asking the subjects to stand, with shoes used in everyday life, in their natural and comfortable position (feet separate side by side, approximate 8–10 cm) and arms by their sides on the force

platform, and finally, they performed a stabilometry test during the 30 s with three trials for each condition: eyes open (EO) and eyes closed (EC). The researchers asked participants to remain as stable as possible and to focus on a target positioned at eye level at 2.5 m of distance. Rest time was 3 min between tests and within repetitions when the patient felt prepared. The patients were escorted by 1 or 2 researchers, depending on the severity of the disease, to prevent falls. The force platform dimensions were 60 × 40 cm (BP400600-1000, AMTI, USA).

### **Data Analysis**

Firstly, the COP was calculated based on values of ground reaction forces and respective force moments. After, a fourth-order low-pass Butterworth filter of 10 Hz was applied, and the root mean square of linear velocity (Vel) and mean amplitude (A) of COP in mediolateral (ML) and anteroposterior (AP) directions was determined. Postural adjustments were removed from the collected 30 s, by cutting the five initial and final seconds of the COP signal. Therefore, we analyzed 20 s of the ML and AP directions of COP signals. Twenty-second analysis of COP is considered adequate to achieve good-quality data in neurological samples according to the International Society for Posture and Gait Research in its stabilometry standardization [18, 19]. Nexus software (v. 2.12 Vicon Motion System Ltd., UK) was used to collect data, and COP parameters were calculated by algorithms constructed in the LabVIEW software (v. 8.5, National Instruments, Austin, USA).

### **Statistical Analysis**

Statistical tests were selected according to the distribution of data given by the Shapiro–Wilk test and histograms. The variables in the study exhibited a non-parametric distribution, and the data are shown as median and interquartile ranges for quantitative variables. Data are shown separately for the overall group of HSP individuals and for the subgroup with SPG4. Comparisons between cases and controls were performed with Mann–Whitney *U* test. Comparisons between EO and EC within each group were performed with the Wilcoxon test. Correlations between SPRS with COP variables were performed with Spearman-correlation tests. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  (95% confidence interval).

### **Ethics**

The study was approved by the Ethics in Research Committee of HCPA (GPPG-HCPA-2017–0341) following the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all subjects or their guardians. The data collection was performed at the Exercise Research-Laboratory (LAPEX) at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

## Results

The main demographic characteristics of the controls, HSP patients, and the SPG4 subgroup are shown in Table 1.

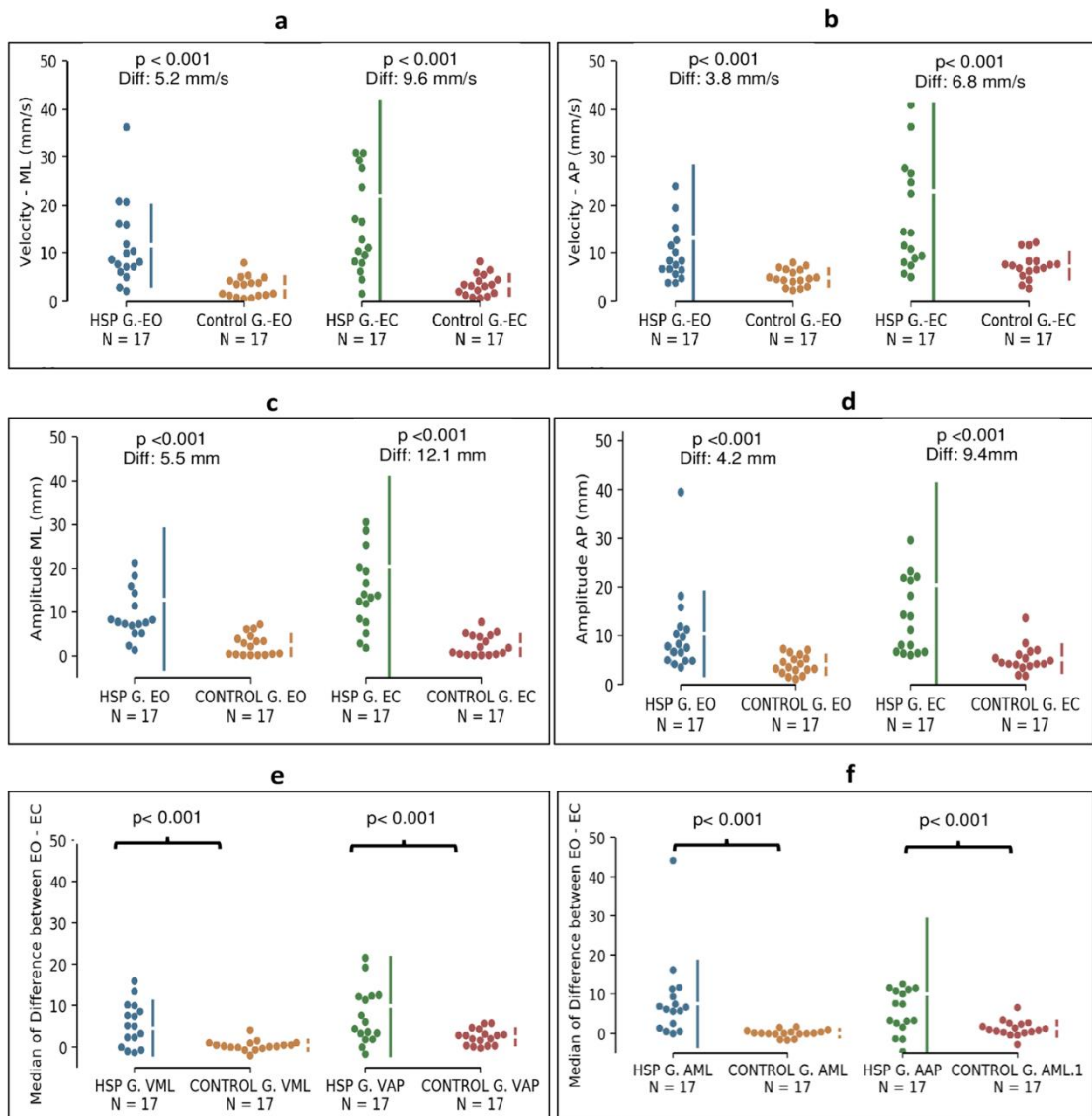
**Table 1.** Main demographic characteristics of the study sample.

	<b>CONTROL G.</b> (n=17)	<b>HSP G.</b> (n=17)	<b>SPG4 SG.</b> (n=9)
Female	10 (58%)	10 (58%)	5 (55%)
Age (years)	60 (24)	55 (12)	56 (11)
Body mass (kg)	74.6 (13)	76.6 (28)	75.8 (23)
Height (cm)	167 (15.1)	171 (19.5)	172 (19.5)
Phenotype		15 pure (88%) 2 complex (12%)	9 pure (100%) 0 complex (0%)
SPRS		16 (20)	10 (21)
mSPRS		14 (18)	10 (19)
Disease stage (4 stages)		1 - 2 (12%) 2 - 2 (12%) 3 - 5 (29%) 4 - 8 (47%)	1 - 1 (11%) 2 - 2 (22%) 2 - 2 (22%) 4 - 4 (44%)
Age of onset of disease		34 (24)	42 (19)
Disease duration (years)		17 (11)	17 (21)
SPRS Item 7 – Spasticity - hip adductor muscles (Modified Ashworth scale)		1 (1)	1 (1)
SPRS Item 8 – Spasticity - knee extensor muscles (Modified Ashworth scale)		1 (1)	1 (1)

**Note:** Variables are shown in median (interquartile range), except for gender and disease stages that were presented in frequencies (percentages). Only adults were included. **HSP:** Hereditary spastic paraplegias; **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale.

COP velocity and amplitude parameters in mediolateral and anteroposterior directions with EO and EC were higher in HSP patients compared to controls ( $p < 0.001$  for all comparisons). The difference between groups for mediolateral-velocity with EO was 5.2 mm/s and with EC it was

9.6 mm/s (Fig. 1a); for anteroposterior-velocity with EO, the difference was 3.8 mm/s and with EC it was 6.8 mm/s (Fig. 1b); for mediolateral-amplitude with EO, the difference was 5.5 mm and with EC it was 12.1 mm (Fig. 1c); for anteroposterior-amplitude with EO, the difference was 4.3 mm and with EC it 9.4 mm (Fig. 1d). The median of the difference between EO and EC significantly differed between groups for all variables (Fig. 1e, f). Results were similar in the SPG4 subgroup (Supp. Table-1).



**Figure 1.** Comparison between patients with HSP and controls with eyes open and closed to all variables of the center of pressure (COP) and median difference between EO and EC.

**Note:** **a** Velocity mediolateral, **b** velocity anteroposterior, **c** amplitude mediolateral, **d** amplitude anteroposterior. **e** Median difference of EO and EC between HSP and control groups for velocity mediolateral and anteroposterior, **f** median difference of EO and EC between HSP and Control groups for amplitude mediolateral and anteroposterior. Note: VML, velocity mediolateral; VAP, velocity anteroposterior; AML, amplitude mediolateral; AAP, amplitude anteroposterior; Diff, difference; EO, eyes open, EC eyes closed



When comparing the COP performance of static balance with EO and EC within each group, we observed a different behavior between healthy and HSP subjects. While the COP with eyes open and closed differed for all evaluated variables within the HSP group (Table 2), in the control group, only velocity and amplitude in the anteroposterior direction differed between test conditions (Table 2). In the SPG4 subgroup, the velocity (diff: 4.35(6.51) mm/s,  $p = 0.011$ ) and amplitude (diff: 3.19(6.72) mm,  $p = 0.015$ ) in the anteroposterior direction differed between test conditions, with a trend for different velocity and amplitude in the mediolateral direction with EO and EC (Table 2).

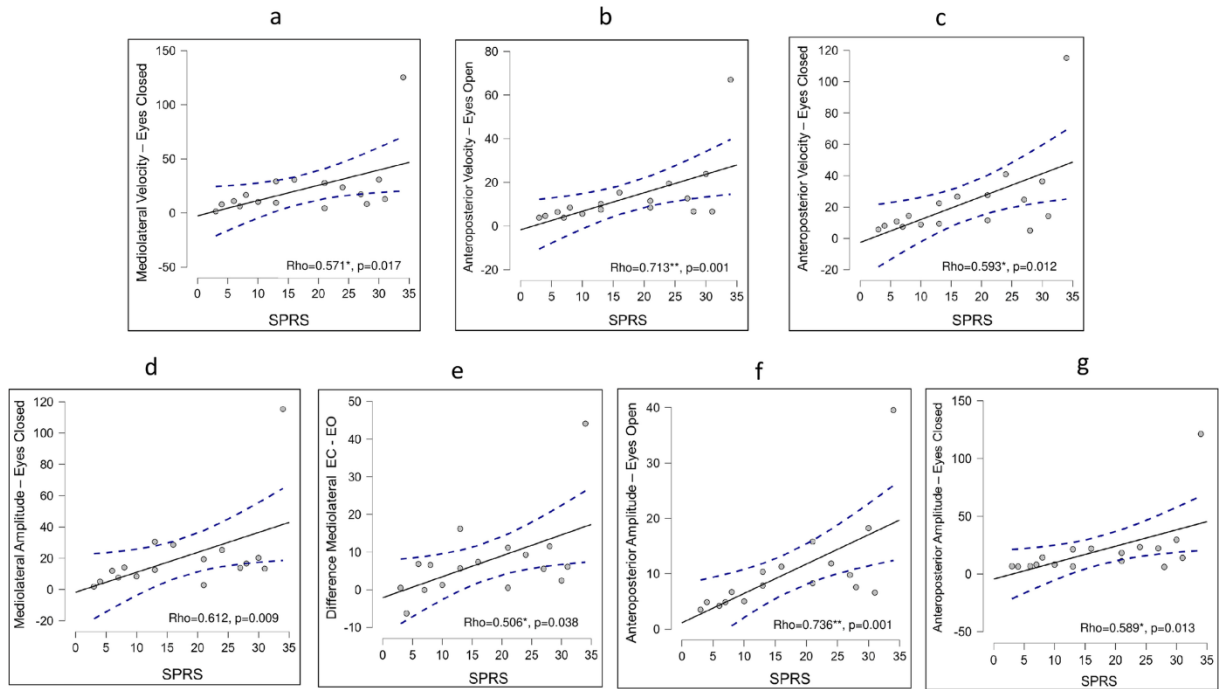
**Table 2.** Comparison of center of pressure performance between eyes open (EO) and closed (EC) for HSP and SPG4 groups.

Variable	CONTROL G. (n=17)	p-Value	HSP (n=17)	p-Value	SPG4 (n=9)	p-Value
<u>Velocity-ML (mm/s)</u>						
EO	3.5 (3.4)	0.149	8.6 (9.5)	0.002	8.1 (3.5)	0.051
EC	3.1 (3.5)		12.8 (20.4)		11.0 (8.8)	
<b>Median of Difference</b>	<b>0.2 (1.2)</b>		<b>4.9 (9.6)</b>		<b>4.9 (8.3)</b>	
<u>Velocity-AP (mm/s)</u>						
EO	4.6 (3.01)	0.000	8.5 (7.9)	0.001	6.7 (3.3)	0.011
EC	7.4 (2.59)		14.2 (18.7)		10.7 (11.8)	
<b>Median of Difference</b>	<b>2.8 (3.3)</b>		<b>5.9 (9.8)</b>		<b>4.4 (6.5)</b>	
<u>Amplitude-ML (mm)</u>						
EO	2.2 (3.89)	0.943	7.7 (9.2)	0.002	7.6 (2.1)	0.051
EC	1.8 (4.34)		13.9 (14.7)		13.4 (7.3)	
<b>Median of Difference</b>	<b>0.02 (0.6)</b>		<b>6.1 (9.3)</b>		<b>6.1 (8.4)</b>	
<u>Amplitude-AP (mm)</u>						
EO	3.5 (3.12)	0.011	7.8 (6.6)	0.002	6.6 (3.1)	0.015
EC	4.5 (2.54)		13.9 (15.3)		8.0 (9.7)	
<b>Median of Difference</b>	<b>0.9 (2.2)</b>		<b>7.4 (9.2)</b>		<b>3.2 (6.7)</b>	

**Note:** Data are shown as median (interquartile range) (s): Seconds; (mm): meters; ML: Mediolateral; AP: Anteroposterior.

SPRS and m-SPRS presented moderate direct correlations with COP variables in the HSP group (Rho = 0.520 to 0.736, Fig. 2), except for the velocity and amplitude in the mediolateral direction with EO (Table 3). Age of onset and disease duration did not correlate with any COP variables (Table 3). In the SPG4 subgroup, SPRS presented a moderate direct correlation with anteroposterior-amplitude with EO (Rho = 0.700;  $p = 0.036$ ) and m-SPRS presented moderate direct correlations with COP anteroposterior velocity (Rho = 0.686,  $p = 0.041$ ) and amplitude (Rho = 0.753,  $p = 0.019$ ) and with COP mediolateral-amplitude (Rho = 0.728;  $p = 0.026$ ). Age

of onset and disease duration did not correlate with any COP variables in the SPG4 subgroup (Supp.Table-2).



**Figure 2.** Correlations between SPRS and COP variables.

**Note: SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale. \* Correlation is significant at the 0.05 level (2 ends); \*\* The correlation is significant at the 0.01 level (2 ends).

The difference between mediolateral-amplitudes with EC and EO presented a moderate direct correlation with SPRS ( $Rho = 0.506, p < 0.038$ ) and mSPRS ( $Rho = 0.570, p < 0.017$ ) in the overall HSP group (Table 3), and a trend for a moderate correlation with mSPRS ( $Rho = 0.611, p < 0.08$ ) in the SPG4 subgroup (Supp. Table-2). Other COP variables did not correlate significantly with the age of onset, disease duration, SPRS, and mSPRS. Finally, the correlations between mediolateral and anteroposterior variables of COP were moderate to strong ( $Rho = 0.610-0.890, p < 0.003$ , Supp. Table-3).

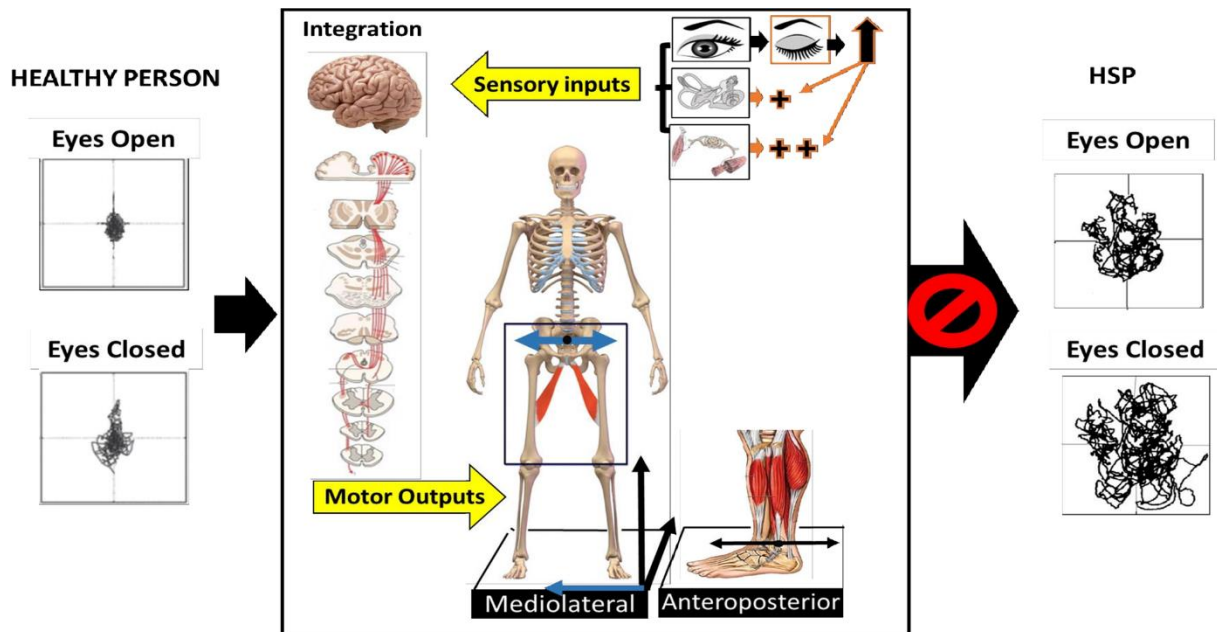
**Table 3.** Correlations between SPRS and COP variables in HSP group.

Variables		VML EO	VML-EC	VML-Dif EO-EC	VAP EO	VAP EC	VAP-Dif EO-EC	AML EO	AML EC	AML-Dif EO-EC	AAP EO	AAP EC	AAP-Dif EO-EC
<b>Age of onset</b>	<i>Rho</i>	-0.060	0.095	0.054	-0.132	0.065	0.128	-0.135	-0.016	0.085	-0.177	0.119	-0.002
	p-value	0.818	0.718	0.837	0.615	0.804	0.625	0.605	0.951	0.746	0.497	0.649	0.993
<b>Disease duration</b>	<i>Rho</i>	0.005	-0.085	-0.147	0.233	0.039	-0.142	0.053	0.069	0.091	0.250	-0.117	-0.101
	p-value	0.985	0.746	0.575	0.369	0.881	0.588	0.840	0.793	0.728	0.333	0.655	0.700
<b>SPRS</b>	<i>Rho</i>	0.417	<b>0.571*</b>	0.272	<b>0.713**</b>	<b>0.593*</b>	0.453	0.410	<b>0.612**</b>	<b>.506*</b>	<b>0.736**</b>	<b>0.589*</b>	0.444
	p-value	0.096	<b>0.017</b>	0.290	<b>0.001</b>	<b>0.012</b>	0.068	0.102	<b>0.009</b>	<b>0.038</b>	<b>0.001</b>	<b>0.013</b>	0.074
<b>mSPRS</b>	<i>Rho</i>	0.392	<b>0.562*</b>	0.280	<b>0.725**</b>	<b>0.563*</b>	0.419	0.381	<b>0.634**</b>	<b>.570*</b>	<b>0.736**</b>	<b>0.554*</b>	0.423
	p-value	0.120	<b>0.019</b>	0.276	<b>0.001</b>	<b>0.019</b>	0.094	0.131	<b>0.006</b>	<b>0.017</b>	<b>0.001</b>	<b>0.021</b>	0.091

**Note:** \* Correlation is significant at the 0.05 level; \*\* The correlation is significant at the 0.01 level. **AML:** Amplitude Mediolateral; **AAP:** Amplitude Anteroposterior; **Dif:** Difference from eyes open and eyes closed; **EO:** Eyes Open; **EC:** Eyes Closed; **VAP:** Velocity anteroposterior; **VML:** Velocity mediolateral;

## Discussion

In the present study, the static balance was impaired in HSP subjects both when eyes were open and to a greater extent when eyes were closed, with higher velocities and amplitudes of the center of pressure, which indicate worse postural control [20, 21], correlating with more severe motor impairments, suggesting a role for degenerated motor and proprioceptive pathways as the pathophysiological mechanisms of these alterations (Fig. 3). Our study adopted an approach to study static balance as a disease severity biomarker of HSP considering that balance impairment, a surrogate marker for increased risk of falls [22, 23], can be an important outcome measure for clinical trials in HSP with essential implications to individuals' quality of life.



**Figure 3.** Schematic representation of changes in the center of pressure when sensory and motor pathways are impaired. HSP, hereditary spastic paraplegia

In natural feet position, feet side by side, the hip is responsible for the mediolateral trajectories through the loading/unloading mechanism to control the static balance. On the contrary, the ankle is the main joint that controls movement in the anteroposterior direction [11]. While hip joints are affected in more advanced disease stages of HSP [24], ankle joints are affected in early stages likely due to the length dependent damage of the lateral corticospinal tracts. The mild spasticity in thigh adductors muscles measured on item 7 of SPRS (median score of 1) in

the present sample might be sufficient to explain the differences in balance performances when compared to the control group when eyes were open. However, the lack of variability of this item in SPRS hampers any possibility of describing significant correlations of mediolateral trajectories with disease severity. Moderate direct correlations of anteroposterior velocities and amplitudes were found with SPRS when eyes were open and closed, with the strength of the correlation being greater with eyes open than with eyes closed. These data suggest that motor impairment and spasticity of calf muscles could play a major role in anteroposterior balance abnormalities and that these abnormalities can be due to delayed conduction in efferent signals, afferent signals or likely by both.

A few studies have addressed the significance of leg muscle spasticity for defective balance and the results were heterogeneous. Most of these studies evaluated spasticity in patients with upper motor neuron syndromes coexisting with other neurological impairments. Some authors tackled this problem by studying patients with pure HSP, considering the disease as a model for understanding how spasticity contributes to impaired balance control during functional activities [15]. A study that evaluated 17 subjects with pure HSP, 12 with SPG4, demonstrated that patients experienced greater difficulties sustaining toes-up perturbations of the support surface. The authors interpreted that the lower stability limit in patients with HSP was most likely attributable to increased calf muscle activity upon muscle stretch. Additionally, the strength of calf muscles was associated with the limit of subjects' stability [25]. Some perturbation maneuvers induce fast muscle stretch, and the stretch-induced destabilizing responses must be suppressed to prevent dislocation of the center of mass, and these stretch-induced responses were inadequately suppressed in spastic muscles of subjects with pure HSP [14]. The same group tried to deepen the understanding of underlying mechanisms of postural imbalance during toes-up support-surface perturbations by recording surface electromyography data of calf muscles and center of mass trajectories. Short-latency stretch reflexes were increased in *triceps-surae* of HSP subjects, with a sustained muscle activity post perturbation. However, the center of mass trajectories starts to diverge from controls at a later timepoint, suggesting that hyperexcitable short-latency stretch reflexes in the *triceps-surae* cannot directly explain the observed postural changes [15]. An unexpected finding of the study was the presence of *triceps-surae* activity in the post-long latency reflex time window. Following toes-up perturbations, the activity of *tibialis-anterior* muscles is necessary to maintain balance, leading to inhibition of the *triceps-surae*. The observed difficulties of HSP subjects in

recovering from toes-up perturbations seem to be due to a lack of *triceps-surae* activity suppression in the post-long-latency reflex [15].

The first efferent signals contributing to the postural response likely arise from the brainstem by the reticulospinal tract. In an interesting experiment, concurrent startling-acoustic-stimulus (SAS) was assessed during balance perturbation in subjects with pure HSP [13]. The effect of SAS is due to a direct release of a subcortically stored motor program; in this case, the postural response is conducted by the reticulospinal tract, and as a result, afferent proprioceptive input becomes redundant for triggering a postural response when using a SAS. HSP subjects benefited from SAS to a much larger extent than controls in *tibialis-anterior* and *rectus-femoris*, resulting in a normalization of latencies, suggesting that there was no delay in the conduction of the efferent signals conveyed by the reticulospinal tract and that observed delay in the postural responses was caused by slowed conduction of afferent signals in the posterior spinal columns. However, SAS did not change muscle response amplitudes, which were decreased in HSP subjects. Decreased amplitudes might be due to decreased strength of the muscles and to diminished corticospinal drive onto spinal interneurons. Postural responses are generated within reticular structures and are conducted by the reticulospinal tract. However, the excitability of interneurons determines the ultimate expression of postural response within the spinal cord, which depends on corticospinal drive, suggesting that latencies were more dependent on sensory control and amplitude on efferent dysfunction [13].

Several neurophysiological studies have shown that patients with HSP present damage to the dorsal column [4, 5, 26] and that the deterioration of the somatosensory system increases the dependence on the vestibular and visual systems [8]. Our biomechanical study confirms from movement analysis that balance and proprioception are clinically impaired in HSP, indicating that the degree of proprioceptive and motor impairment is mutually correlated, suggesting that a similar pathophysiological mechanism should be operating for the degeneration of these long tracts. Neuropathological studies performed in patients with pure HSP revealed axon degeneration involving the lateral corticospinal tracts that are most severe at the distal ends (in the thoracic and lumbar spinal cord) and less severe in the cervical spinal cord [6, 27, 28]. In addition to distal corticospinal tract degeneration, length-dependent degeneration of axons in *fasciculus-gracilis* fibers is observed consistently and it is most prominent in the cervical spinal cord, which is in line with the view that the primary pathophysiological mechanism of HSPs reflects a particular vulnerability of the longest motor and sensory axons in the central nervous system [6]. However, further studies revealed more widespread degeneration involving

other structures also relevant for balance control, like spinocerebellar tracts and basal ganglia [6, 29]. Additionally, functional magnetic resonance imaging revealed that HSP patients have less activation in the sensorimotor area and that spasticity in the leg muscle was negatively correlated with activation in the sensorimotor and the motor areas [30].

Future longitudinal studies should address the progression of static balance abnormalities in HSP. Of interest, an open label trial reported that 15 patients with pure HSP (8 with SPG4) treated with botulinum toxin type-A injections in *triceps surae* coupled with stretching exercises improved gait velocity and spasticity of calf muscles. However, no changes in dynamic balance performances after 4 and 18 weeks of treatment were seen [31]. Additionally, to dynamic balance, the responsiveness of static balance to different treatments should be evaluated in future trials in HSP.

## **Limitations**

The major study limitation is its small sample size, which is explained by the disease rarity and because this was a single-center study. Another limitation of the study was the inclusion of different subtypes of HSP, some with complex features that clearly impair balance, like ataxia in SPG7. However, considering that only 2/17 evaluated HSP subjects presented complex HSP (Table 1) and that the results of the SPG4 subgroup were similar to the overall cohort, it is plausible to considerate that the results of the present study mainly reflected balance abnormalities in pure HSP. Future multicenter studies with large sample sizes should be performed to expand the external validity of the obtained results and to evaluate balance abnormalities in each specific HSP subtype. We considered that surface electromyography analysis would be of great value in future studies; the pattern of activation and co-contraction in muscles might help to understand better the role of spasticity of these muscles in static balance.

## **Conclusion**

Significant postural instability was found in HSP subjects when eyes were open and to a greater extent when eyes were closed, corroborating the clinical findings of somatosensorial and proprioceptive pathways dysfunction in this disease. Static balance COP parameters can be seen as disease severity biomarkers that should deserve attention when designing future clinical trials for HSPs.

## Acknowledgements

The authors thank patients and their families for participating in this study. We also thank the Medical Genetics Service of Hospital de Cínicas de Porto Alegre personnel for their help in recruiting patients to the NeMug and Locomotion research groups of the Federal University of Rio Grande do Sul for discussions and comments on this project.

## Funding

This study was funded by FIPE-HCPA (GPPG-HCPA 2017–0341). Cubillos-Arcila DM is supported by Coordination of Superior Level Staff Improvement-Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Grant Number: 88887.473894/2020–00). Saute JA is supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Grant Number: 303158/2020–4). Funding: CNPq-Universal (422193/2016–0), Fapergs-PPSUS-2020 (21/2551–0000094-5).

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## References

1. Shribman S, et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches”. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1136–46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30235-2).
2. Bruyn RP, et al. Clinically silent dysfunction of dorsal columns and dorsal spinocerebellar tracts in hereditary spastic paraparesis. *J Neurol Sci.* 1994;125(2):206–11. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(94\)90037-x](https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)90037-x).
3. Nomura H, et al. Autopsy case of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with reference to the muscular pathology. *Neuropathol: Off J Japan Soc Neuropathol.* 2001;21(3):212–7. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2001.00388.x>.
4. Deluca GC, et al. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004;30(6):576–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00587.x>.
5. Karle KN, et al. Electrophysiological characterization of motor and sensory tracts in patients with hereditary spastic paraplegia (HSP)”. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:158. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-158>.
6. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinicopathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013;126(3):307–28. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1115-8>.



7. MacKinnon CD. Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:3–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00001-X>.
8. Peterka RJ. Sensory integration for human balance control. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:27–42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00002-1>.
9. Winter DA. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture*. 1995;3(4):193–214. [https://doi.org/10.1016/0966-6362\(96\)82849-9](https://doi.org/10.1016/0966-6362(96)82849-9).
10. Peterka RJ. Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*. 2002;88(3):1097–1118. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1097>.
11. Winter DA, et al. Motor mechanisms of balance during quiet standing. *J Electromyogr Kinesiol: Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol*. 2003;13(1):49–56. [https://doi.org/10.1016/s1050-6411\(02\)00085-8](https://doi.org/10.1016/s1050-6411(02)00085-8).
12. Winter, D.A. *Biomechanics and motor control of human movement*, Fourth edition. John Wiley & Sons, Inc. (2009). ISBN: 978–0–470–39818–0.
13. Nonnekes J, et al. Mechanisms of postural instability in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2013;260(9):2387–95. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7002-3>.
14. de Niet M, et al. Does calf muscle spasticity contribute to postural imbalance? A study in persons with pure hereditary spastic paraparesis. *Gait Posture*. 2013;38(2):304–9. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.12.006>.
15. van Lith BJH, et al. Excessive short-latency stretch reflexes in the calf muscles do not cause postural instability in patients with hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurophysiol: Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1188–95. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.005>.
16. Dürr A, et al. Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain: J Neurol*. 1996;119(5):1487–96. <https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1487>.
17. Servelhere Katiane R, et al. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)”. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(6):489–94. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160047>.
18. Scoppa F, et al. Clinical stabilometry standardization: basic definitions–acquisition interval–sampling frequency”. *Gait Posture*. 2013;37(2):290–2. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.009>.
19. Carpenter MG, et al. Sampling duration effects on the centre of pressure summary measures. *Gait Posture*. 2001;13(1):35–40. [https://doi.org/10.1016/s0966-6362\(00\)00093-x](https://doi.org/10.1016/s0966-6362(00)00093-x).

20. Pavão SL, et al. Relationship between static postural control and the level of functional abilities in children with cerebral palsy. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(4):300–7. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0056>.
21. Paillard T, Noé F. Effect of expertise and visual contribution on postural control in soccer. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16(5):345–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2005.00502.x>.
22. Pizzigalli L, et al. The contribution of postural balance analysis in older adult fallers: a narrative review. *J Bodyw Mov Ther.* 2016;20(2):409–17. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2015.12.008>.
23. Riemann BL, Piersol K. Intersession reliability of self-selected and narrow stance balance testing in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(5):1045–8. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0687-2>.
24. de Niet Mark, et al. Short-latency stretch reflexes do not contribute to premature calf muscle activity during the stance phase of gait in spastic patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(11):1833–9. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.05.025>.
25. Brighente SF, et al. Evoked potentials as biomarkers of hereditary spastic paraplegias: a case-control study”. *PloS one.* 2021;16(11):e0259397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259397>.
26. White KD, et al. Clinical and pathologic findings in hereditary spastic paraparesis with spastin mutation. *Neurology.* 2000;55(1):89–94. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.1.89>.
27. Wharton Stephen B, et al. The cellular and molecular pathology of the motor system in hereditary spastic paraparesis due to mutation of the spastin gene. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62(11):1166–77. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.11.1166>.
28. Parodi L, et al. Spastic paraplegia due to SPAST mutations is modified by the underlying mutation and sex. *Brain: J Neurol.* 2018;141(12):3331–42. <https://doi.org/10.1093/brain/awy285>.
29. Tomberg T, et al. Functional MRI of the cortical sensorimotor system in patients with hereditary spastic paraplegia. *Spinal Cord.* 2012;50(12):885–90. <https://doi.org/10.1038/sc.2012.70>.
30. de Niet Mark, et al. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med.* 2015;47(2):147–53. <https://doi.org/10.2340/16501977-1909>.
31. Serrao M, et al. Gait patterns in patients with hereditary spastic paraparesis. *PloS One.* 2016;11(10):e0164623. [doi.org/10.1371/journal.pone.0164623](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164623).

## Supplemental Tables

**Supplemental Table 1.** Comparison of center of pression performance between HSP group and Control group with eyes open and closed.; and between SPG4 subgroup and control group.

Variable	HSP G. (n=17)	CONTROL G. (n=17)	P-value	Difference (HSP – Control)	SPG4 SG. (n=9)	P-value	Difference (SPG4 – Control)
Velocity-ML/ EO	8.6 (9.5)	3.5 (3.4)	<0.001	5.2 mm/s	8.1 (3.5)	<0.001	4.7 mm/s
Velocity-ML/ EC	12.8 (20.4)	3.1 (3.5)	<0.001	9.6 mm/s	11.0 (8.8)	<0.001	7.9 mm/s
<b>Median of the Difference EO - EC of the VML</b>	<b>4.9 (9.6)</b>	<b>0.2 (1.2)</b>	<b>0.026</b>	<b>4.7 mm/s</b>	<b>4.9 (8.3)</b>	<b>0.095</b>	<b>4.7 mm/s</b>
Velocity-AP/ EO	8.5 (7.9)	4.6 (3.0)	0.001	3.8 mm/s	6.7 (3.3)	0.039	2 mm/s
Velocity-AP/ EC	14.2 (18.7)	7.4 (2.6)	0.001	6.8 mm/s	10.8 (11.8)	0.021	3.4 mm/s
<b>Median of the Difference EO - EC of the VAP</b>	<b>5.9 (9.8)</b>	<b>2.8 (3.3)</b>	<b>0.009</b>	<b>3.2 mm/s</b>	<b>4.4 (6.5)</b>	<b>0.016</b>	<b>1.6 mm/s</b>
Amplitude-ML/ EO	7.7 (9.2)	2.2 (3.9)	<0.001	5.5 mm	7.6 (2.1)	<0.001	5.4 mm
Amplitude-ML/ EC	13.9 (14.7)	1.8 (4.3)	<0.001	12.1 mm	13.4 (7.3)	<0.001	11.6 mm
<b>Median of the Difference EO - EC of the AML</b>	<b>6.12 (9.34)</b>	<b>0.02 (0.6)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>6.1 mm</b>	<b>6.1 (8.4)</b>	<b>0.011</b>	<b>6.1 mm</b>
Amplitude-AP/ EO	7.8 (6.6)	3.5 (3.1)	<0.001	4.3 mm	6.59 (3.06)	0.013	3.1 mm
Amplitude-AP/ EC	13.9 (15.3)	4.51 (2.54)	<0.001	9.4 mm	8.01 (9.69)	0.001	3.5 mm
<b>Median of the Difference EO - EC of the AAP</b>	<b>7.4 (9.2)</b>	<b>0.89 (2.22)</b>	<b>0.005</b>	<b>6.5 mm</b>	<b>3.19 (6.72)</b>	<b>0.009</b>	<b>2.3 mm</b>

**Note:** Data are shown as median (interquartile range). **VML:** Velocity mediolateral (mm/s); **VAP:** Velocity anteroposterior (mm/s); **AML:** Amplitude Mediolateral (mm); **AAP:** Amplitude Anteroposterior (mm); **EO:** Eyes Open; **EC:** Eyes Closed.

**Supplemental Table 2.** Correlations between Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) and center of pressure variables in SPG4 subgroup.

Variables		VML EO	VML EC	VML-Dif EO-EC	VAP EO	VAP EC	VAP-Dif EO-EC	AML EO	AML EC	AML-Dif EO-EC	AAP EO	AAP EC	AAP-Dif EO-EC
<b>Age of onset</b>	<i>Rho</i>	-0.243	-0.075	-0.059	-0.301	-0.025	-0.017	-0.569	-0.100	0.142	-0.552	-0.017	0.008
	p-value	0.529	0.847	0.881	0.431	0.949	0.966	0.110	0.797	0.715	0.123	0.966	0.983
<b>Duration of disease</b>	<i>Rho</i>	0.253	0.152	0.253	0.363	0.084	-0.093	0.422	0.295	0.068	0.498	0.008	-0.034
	p-value	0.511	0.696	0.511	0.337	0.829	0.812	0.258	0.440	0.863	0.173	0.983	0.931
<b>SPRS</b>	<i>Rho</i>	0.017	0.433	0.433	0.583	0.233	0.250	-0.183	0.633	0.467	0.700*	0.350	0.317
	p-value	0.966	0.244	0.244	0.099	0.546	0.516	0.637	0.067	0.205	<b>0.036</b>	0.356	0.406
<b>mSPRS</b>	<i>Rho</i>	-0.025	0.469	0.477	0.686*	0.218	0.176	-0.268	0.728*	0.611	0.753*	0.276	0.226
	p-value	0.949	0.203	0.194	<b>0.041</b>	0.574	0.651	0.486	<b>0.026</b>	0.081	<b>0.019</b>	0.472	0.559

**Note:** \* Correlation is significant at the 0.05 level (2 ends); \*\* The correlation is significant at the 0.01 level (2 ends); **VML:** Velocity mediolateral; **VAP:** Velocity anteroposterior; **AML:** Amplitude Mediolateral; **AAP:** Amplitude Anteroposterior; **Dif:** Difference from eyes open and eyes closed; **EO:** Eyes Open; **EC:** Eyes Closed; **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** motor items of Spastic Paraplegia Rating Scale.

**Supplemental Table 3.** Correlations between mediolateral and anteroposterior variables of center of pressure.

Variables		VAP_AO	VAP_OF	AAP_AO	AAP_OF
<b>VML_AO</b>	<i>Rho</i>	0.672**	0.804**	0.610**	0.792**
	p-value	0.003	0.000	0.009	0.000
<b>VML_OF</b>	<i>Rho</i>	0.787**	0.890**	0.674**	0.850**
	p-value	0.000	0.000	0.003	0.000
<b>AML_AO</b>	<i>Rho</i>	0.647**	0.748**	0.613**	0.752**
	p-value	0.005	0.001	0.009	0.000
<b>AML_OF</b>	<i>Rho</i>	0.767**	0.765**	0.694**	0.721**
	p-value	0.000	0.000	0.002	0.001

**Note:** \* Correlation is significant at the 0.05 level (2 ends); \*\* The correlation is significant at the 0.01 level (2 ends); **VML:** Velocity mediolateral; **VAP:** Velocity anteroposterior; **AML:** Amplitude Mediolateral; **AAP:** Amplitude Anteroposterior; **EO:** Eyes Open; **EC:** Eyes Closed

### 6.3 Artigo 3:

Publicado na revista *Frontiers in neuroscience*,

Sep; 17, 1226479. (2023)

DOI: 10.3389/fnins.2023.1226479

## Long-term progression of clinician-reported and gait performance outcomes in Hereditary Spastic Paraplegias

Diana Maria Cubillos Arcila<sup>4,7</sup>, Gustavo Dariva Machado<sup>1</sup>, Valéria Feijó Martins<sup>5</sup>, Vanessa Bielefeldt Leotti<sup>8,9</sup>, Rebecca Schüle<sup>10</sup>, Leonardo Alexandre Peyré-Tartaruga<sup>5,7</sup>, Jonas Alex Morales Saute<sup>1,2,3,4,6</sup>

- (1) Medical Genetics division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
- (2) Neurology division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
- (3) Neurogenetics: Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
- (4) Graduate Program in Medicine: Medical Sciences; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (5) Graduate Program in Human Movement Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (6) Internal Medicine Department; Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (7) Exercise Research Laboratory, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (8) Biostatistics Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
- (9) Statistics Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (10) Division of Neurodegenerative Diseases, Department of Neurology. Heidelberg University, Germany

\*Corresponding author:

Jonas Alex Morales Saute

Medical Genetics Division, HCPA

Ramiro Barcelos, 2350, Zip-code 90035-903, Porto Alegre, Brazil

Phone:+55-051-33598011

E-mail:jsaute@hcpa.edu.br

## Abstract

**Introduction:** Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of neurodegenerative diseases in which little is known about the most appropriate clinical outcome assessments (COAs) to capture disease progression. The objective of this study was to prospectively determine disease progression after 4.5 years of follow-up with different clinician-reported (ClinRO) and gait performance outcomes (PerFOs).

**Methods:** Twenty-six HSP patients (15 SPG4, 5 SPG7, 4 SPG5, 2 SPG3A) participated in this single-center cohort study in which the ClinRO: Spastic Paraplegia Rating Scale; and the PerFOs: 10-meters walking test and timed-up and go (TUG), at self-selected and maximal walking speeds; Locomotor Rehabilitation Index; and 6-min walking test were performed at baseline and after 1.5 (18 patients) and 4.5 (13 patients) years.

**Results:** In the 3-year interval between the second and third assessments, significant progressions were only found in PerFOs, while in the overall 4.5 years of follow-up, both PerFOs and ClinROs presented significant progressions. The progression slopes of COAs modeled according to the disease duration allowed the estimation of the annual progression of the outcomes and sample size estimations for future clinical trials of interventions with different effect sizes. TUG at maximal walking speed was the only COA capable of differentiating subjects with a worse compared to a stable/better impression of change and would require the smallest sample size if chosen as the primary endpoint of a clinical trial.

**Discussion:** These findings indicate that both performance and clinician-reported outcomes can capture long-term progression of HSPs, with some PerFOs presenting greater sensitivity to change. The presented data are paramount for planning future disease-modifying and symptomatic therapy trials for this currently untreatable group of diseases.

**Keywords:** hereditary spastic paraplegias, gait analysis, clinical outcome assessment, performance outcomes, clinician-reported outcomes

## Introduction

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a group of heterogeneous genetic neurodegenerative diseases characterized by muscle weakness and spasticity that lead to a gradual loss of the ability to walk (Shribman et al., 2019). These diseases are caused by length-dependent degeneration of the axons of the corticospinal tract and are classified into pure or complex forms, the latter of which have pyramidal signs accompanied by other neurological or systemic abnormalities (Harding, 1983; DeLuca et al., 2004; Schüle et al., 2016). More than 88 *loci* were associated with HSPs, with SPG4 being the most common subtype worldwide, representing 50% of cases with autosomal dominant inheritance in Brazil (Shribman et al., 2019; Fussiger et al., 2022).

Although significant advances have been made in the understanding of the molecular biology of HSP (Elsayed et al., 2021) and in the development of novel therapeutic strategies for genetic diseases such as gene replacement, editing, and RNA-based therapies (Kulkarni et al., 2021), the regulatory approval of disease-modifying treatments for HSP will likely be hampered by the lack of fit-for-purpose outcome measures to evaluate efficacy in clinical trials. Clinical outcome assessment (COA) is a measure that describes or reflects how a patient feels, functions, or survives (FDA, 2022), with the clinician-reported outcome (ClinRO) Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) being the most studied COA in HSP. While in the few longitudinal studies, performed in small and heterogeneous samples, there were conflicting results on SPRS sensitivity to change (Cubillos-Arcila et al., 2022; Amprosi et al., 2023), larger sample cross-sectional studies consistently showed very slow disease progressions (Schöls et al., 2017; Giordani et al., 2021; Rossi et al., 2022).

Performance outcomes (PerFOs), another type of COA, theoretically offer higher sensitivity to change compared to ClinROs, owing to their quantitative and continuous nature. This could potentially provide an advantage as a trial endpoint for diseases with slow progression, such as HSPs. In a recent study, we demonstrated satisfactory discriminatory, face, and construct validity of the PerFO: 10-meter walking test (10MWT) and Timed-Up and Go (TUG) at self-selected and maximal walking speeds, as well as the 6-min walking test (6MWT) and the locomotor rehabilitation index (LRI) in HSP patients when compared to matched controls (Cubillos-Arcila et al., 2022). Contrary to what would be expected, there was no deterioration in PerFOs after 1.5 years of follow-up. Now, we aimed to describe the long-term progression of ClinROs and PerFOs in the same HSP cohort after 3 (from 1.5 to 4.5 years) and 4.5 years of follow-up.



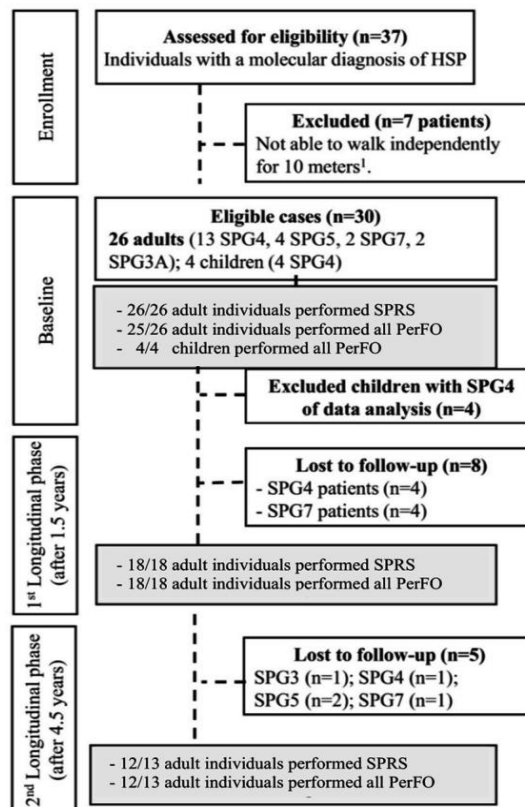
## Methods

### Design and ethics

This study is the long-term continuation of a prospective cohort (Cubillos-Arcila et al., 2022), which was approved by the Ethics in Research Committee of HCPA (GPPG-HCPA-2017-0341), following the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all subjects or their guardians.

### Subjects

Twenty-six adult patients with HSP were eligible for the study (15 with SPG4, 5 with SPG7, 4 with SPG5, and 2 with SPG3A). All subjects were assessed at baseline, 18 after 1.5 years, and 13 after 4.5 years of follow-up (Figure 1). They were recruited from January 2018 to July 2018 at a single center, the Neurogenetics outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).



**Figure 1.** Study flowchart.

**Note:** HSP: hereditary spastic paraplegias, PerFO: performance outcome, 1: Canes, crutches or walkers were allowed, 2: A single patient did not perform PerFO in the baseline evaluation, 3: A single patient did not perform SPRS in the 4.5 years evaluation.

In brief, inclusion criteria were a previously defined genetic diagnosis of HSP, being able to walk independently for at least 10 meters, with or without walking aids, and being on stable physical therapy or antispastic medication for 6 months before study entry. The analysis exclusively involved adults, as supported by findings from the 1.5-year follow-up of the cohort. Unlike adults, children with HSP demonstrated PerFO improvements over time, possibly due to the biomechanical impacts of growth, including increased height and lower limb length (Cubillos-Arcila et al., 2022). Moreover, validity studies of SPRS for this particular population had not been previously performed. Further study design information is available elsewhere (Cubillos-Arcila et al., 2022).

### **Procedures and clinical outcomes assessment**

Disease severity was evaluated by the Brazilian Portuguese version of SPRS (range: 0–52, crescent in severity); we also performed an exploratory analysis of the motor-SPRS (mSPRS), excluding non-motor items 12 and 13, which are related to pain and sphincter control (range: 0–44). The full version of the scale can be found elsewhere (Schule et al., 2006; Servelhere et al., 2016). Disease stage was classified as (0) asymptomatic; (1) absence of functional handicap, but the presence of physical signs at examination (slight gait stiffness); (2) mild gait stiffness, unlimited walking, still able to run; (3) moderate gait stiffness, limited walking without aid, unable to run; (4) moderate to severe gait stiffness, able to walk only with aid (orthosis); (5) unable to walk, wheelchair-bound (Dürr et al., 1996). PerFO of gait included three tests in the following order of application: (a) 10MWT for the measurement of self-selected walking (SSWS) and maximal walking speeds (MWSs) (Watson, 2002; Adell et al., 2012); (b) TUG at SSWS and MWS for quantifying functional mobility (Podsiadlo and Richardson, 1991); and (c) 6-min walking test (6MWT) to assess aerobic capacity and endurance (ATS, 2017). Finally, the locomotor rehabilitation index (LRI) was calculated (Peyré-Tartaruga and Monteiro, 2016). The Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI) is a 7-point patient-reported outcome designed to assess the extent of improvement or worsening of a patient's condition compared to a baseline state with a specific treatment or over a period of natural progression (Busner and Targum, 2007). Instances where patients reported very little, much, or minimal improvements or worsening were consolidated into improvement or worsening categories. This CGI categorization was employed as an anchor to establish the minimum clinically important differences (MCIDs) of the studied COAs, which represent the smallest change in the outcomes

that patients perceive as either beneficial or detrimental (Jaeschke et al., 1989). Additional details of the study procedures can be found elsewhere (Cubillos-Arcila et al., 2022).

### **Statistical analysis**

Statistical tests were selected according to the distribution of data given by quantile–quantile plot (Q–Q plot) and Shapiro–Wilk test. Only SPRS, mSPRS, 6MWT, and LRI presented normal distributions. Variables that did not have a normal distribution were log-transformed, except for 10MWT-MWS, which was Box-Cox transformed, for the analyses.

For assessing COA progression, two strategies were designed, one that modeled the study duration (follow-up time) and the other that modeled progression according to an individual's disease duration at the moment of the different evaluations. For the study follow-up time analysis, we applied a generalized estimated equation (GEE) with the Bonferroni post-hoc test. For the progression analysis with disease duration as the timeframe, a mixed model, considering random effects for each person and for time, was performed, in which disease duration was considered as a continuous covariate, estimated as the difference between the participant's age at evaluations and the reported onset. Data were analyzed for the total HSP sample and for the SPG4 subgroup. Considering the slower progression of childhood-onset SPG4 compared to adult-onset SPG4 (Schüle et al., 2016; Parodi et al., 2018; Rossi et al., 2022), we also performed a subgroup analysis only with adult-onset cases. Correlations between SPRS and PerFo progression scores were performed with Spearman's correlation tests using the mean of the difference between the last and baseline evaluations.

Sample size estimations were performed with the observed progressions of the different COAs using the disease duration model and hypothetical intervention effects that could reduce progression rates or ameliorate baseline scores. This analysis was performed in steps of 25% with power set at 0.8 and  $\alpha$  at 0.05 with the long power R package.

The ability to detect clinically important changes was assessed as the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of each COA score change against worse, stable, or better according to the clinical global impression-improvement scale (CGI) as an external criterion. The upper limit of the 95% confidence interval (CI) of change in the stable subjects was used as a conservative estimate of minimal clinically important differences (MCIDs).

The threshold for statistical significance was at a value of p of <0.05 (95% confidence interval). GEE was estimated in SPSS v18, and mixed models were estimated in R 4.2.0 with the lme4 package.

## Results

The main clinical and demographic characteristics of the HSP patients and SPG4 subgroup are shown in Table 1. Progression analysis according to the study follow-up time and the individual's disease duration will be presented separately.

**Table 1.** Main clinical and demographic characteristics

	Baseline		1.5 years		4.5 years	
	HSP <sup>a</sup> (n=26)	SPG4 <sup>a</sup> (n=15)	HSP <sup>a</sup> (n=18)	SPG4 <sup>a</sup> (n=11)	HSP <sup>a</sup> (n=13)	SPG4 <sup>a</sup> (n=10)
<b>Female</b>	14/26 (65%)	9/15 (40%)	10/18 (55%)	6/11 (60%)	6/13 (50%)	5/10 (50%)
<b>Age - years</b>	46 (12)	48.6 (3.2)	50 (12)	52 (3.4)	50 (12)	53.4 (3.5)
<b>Leg length - cm</b>	88 (6.5)	88.7 (0.9)	88 (6.5)	88 (6.5)	88 (6.5)	88 (6.5)
<b>SPRS</b>	18 (1.8)	17 (2.5)	19 (2.4)	19 (3.1)	17 (2.6)	17 (3.1)
<b>mSPRS</b>	17 (1.5)	16 (2.3)	16 (2.3)	16 (2.8)	16 (2.4)	14 (2.9)
<b>Disease duration - years</b>	17 (10)	16 (2.3)	17 (10)	16.5 (2.9)	17 (10)	18.8 (3.3)
<b>Age at onset - years</b>	30 (17)	34.5 (4.9)	30 (4.2)	35 (5.5)	32 (5.1)	35 (6.1)
<b>Walking-aid assistance</b>	15/26 (58%)	10/15 (67%)	10/18 (56%)	7/11 (64%)	7/13 (54%)	6/10 (60%)
<b>Clinical form</b>	24/26 pure (92%)	100% pure	16/18 pure (88%)	100% pure	100% pure	100% pure
<b>Disease stage</b>	1 – 2 (8%)	1 – 1 (6%)	1 – 2 (11%)	1 – 1 (9%)	1 – 0 (0%)	1 – 0 (0%)
	2 – 3 (12%)	2 – 3 (20%)	2 – 3 (17%)	2 – 3 (27%)	2 – 1 (7%)	2 – 1 (10%)
	3 – 8 (30%)	3 – 4 (27%)	3 – 4 (22%)	3 – 1 (18%)	3 – 5 (39%)	3 – 3 (30%)
	4 – 13 (50%)	4 – 7 (47%)	4 – 9 (50%)	4 – 6 (46%)	4 – 7 (54%)	4 – 6 (60%)
<b>Symptomatic treatment</b>						
Botulinum toxin	2/26 (8%)	1/15 (7%)	1/18 (6%)	1/11 (9%)	1/13 (8%)	1/10 (10%)
Baclofen/Tizanidine	4/26 (15%)	1/15 (7%)	6/18 (33%)	4/11 (36%)	5/13 (39%)	2/13 (15%)
Physical therapy	13/26 (50%)	6/15 (40%)	12/18 (67%)	6/11 (55%)	8/13 (62%)	4/10 (40%)

**Note:** Data are shown frequency (percentage) and mean (standard deviation). (**cm**): centimeters **HSP**: Hereditary spastic paraplegias; **SPRS**: Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS**: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale.

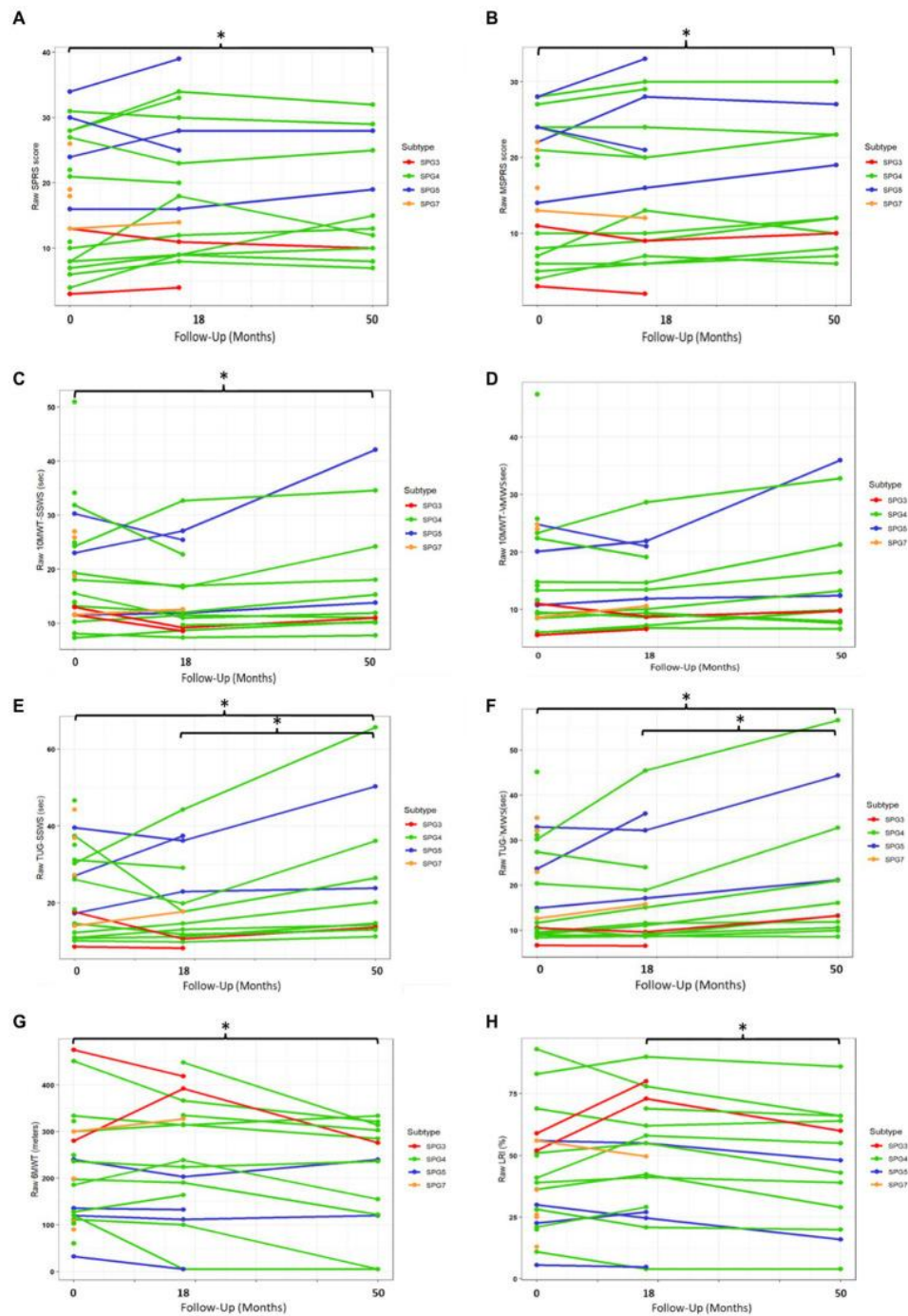
### **COA progressions according to the study follow-up time**

In the overall HSP sample, there was no significant progression of all studied COAs from baseline to 1.5 years ( $p > 0.05$  for all comparisons, Table 2 and Figure 2). From 1.5 to 4.5 years (3-year interval), it was possible to detect the progression of the PerFOs: TUG-SWSS, TUG-MWS, 10MWT-SWSS, and LRI ( $p < 0.05$  for all comparisons, Table 2 and Figure 2). Finally, from baseline to 4.5 years, there were significant progressions of the ClinROs: SPRS and mSPRS, and of the PerFOs: 10MWT-SWSS, 6MWT, TUG-SWSS, and TUG-MWS ( $p < 0.05$  for all comparisons, Table 2 and Figure 2). There was no significant progression of 10MWT-MWS during the study follow-up. SPG4 subgroup results were similar to the overall HSPs, except for TUG-SWSS, which differed only between baseline and 4.5 years (Table 2 and Supplementary Figure S1).

**Table 2.** Progression of clinical outcome assessments according to the study follow-up time in the overall HSP group and in the SPG4 subgroup.

COA	Assessment	HSP group				SPG4 group			
		Mean	95% CI	p-value <sup>a</sup>	Statistical Difference (*)	Mean	95% CI	p-value <sup>a</sup>	Statistical Difference (*)
SPRS	Baseline	18.3	14.8 - 21.9	0.030	A	17.27	12.5 - 22.0	0.018	A
	1.5 years	20	16.5 - 23.6		AB	19.7	15.1 - 24.3		AB
	4.5 years	20.3	16.9 - 23.7		B	19.7	15.5 - 23.9		B
mSPRS	Baseline	16.6	13.6 - 19.7	0.002	A	16	11.5 - 20.4	0.005	A
	1.5 years	17.5	14.2 - 20.9		AB	16.9	12.7 - 21.1		AB
	4.5 years	18.4	15.3 - 21.6		B	17.6	13.6 - 21.7		B
10MWT-SSWS -s	Baseline	17.3	14.1 - 21.3	<0.001	AB	17.2	12.8 - 23	0.006	AB
	1.5 years	16	13 - 19.7		A	16.4	12.2 - 21.8		A
	4.5 years	19.4	15.1 - 24.8		B	18.7	13.7 - 25.5		B
10MWT-MWS -s	Baseline	12.4	10 - 16	ns	A	12.2	9.4 - 16.9	ns	A
	1.5 years	11.1	9.2 - 13.6		A	10.8	8.7 - 14		A
	4.5 years	11.9	9.4 - 16.1		A	11.3	8.7 - 15.6		A
TUG-SSWS -s	Baseline	20.3	16.3 - 25.3	<0.001	A	18.7	14 - 24.9	<0.001	AB
	1.5 years	19.5	15.4 - 24.		A	17.7	13.5 - 23.3		A
	4.5 years	25	19.1 - 32.8		B	23.5	16.8 - 32.9		B
TUG-MWS -s	Baseline	16.1	12.8 - 20.3	<0.001	A	14.7	10.6 - 19.8	<0.001	A
	1.5 years	17.6	13.6 - 22.8		A	15.9	11.6 - 22		A
	4.5 years	22.6	16.9 - 29.9		B	20.6	14.2 - 29.7		B
6MWT - m	Baseline	218.4	168.4 - 268.5	0.018	A	236.8	177.9 - 295.5	<0.001	A
	1.5 years	209.1	157.5 - 260.6		AB	226.5	161.5 - 291.5		A
	4.5 years	175.2	126.6 - 223.8		B	178.5	161.5 - 291.5		B
LRI - %	Baseline	40	31.5 - 48.5	<0.001	AB	44	31.7 - 56.3	0.008	AB
	1.5 years	42.3	32.9 - 51.8		A	45	32.6 - 56.8		A
	4.5 years	35.8	26.6 - 45.1		B	40	27.5 - 51.4		B

**Note:** Data are shown as mean and 95% confidence intervals. Variables that did not have normal distribution were Log transformed, except for 10MWT-MWS which was box-cox transformed, for the analyses and back transformed to raw values to be presented in the table. **(m):** meters; **(s):** Seconds; **COA:** clinical outcome assessments; **HSP:** hereditary spastic paraplegia; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index (%): Percentage; **6MWT:** 6-minute walking test; **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metres walking test at self-selected speed; **10MWT-MWS (s):** 10-metres walking test at maximal speeds; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go at self-selected walking speed; **TUG-MWS:** Timed- Up and Go test at maximal walking speed. <sup>1</sup>*GEE test; Bonferroni post hoc test.* \* The presence of different capital letters between the evaluation points indicates the presence of statistically significant differences. For instance, in the case of SPRS, baseline represented by A and 4.5 years by B indicate differences between these times, while the representation AB in 1.5 years indicates that there is no difference between this assessment and baseline or 4.5-year assessments.



**Figure 2.** Progression of ClinROs and PerFOs according to the study follow-up time in the overall HSP group.

**Note:** SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale; mSPRS: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; 10MWT-SSWS: 10-metres walking test at self-selected speed; 10MWT-MWS (s): 10-metres walking test at maximal speeds; TUG-SSWS: Timed- Up and Go at self-selected walking speed; TUG-MWS: Timed- Up and Go test at maximal walking speed; LRI: Locomotor Rehabilitation Index (%); 6MWT: 6-minute walking test. \*p<0.05

There were moderate direct correlations between mean SPRS and mSPRS progressions during the whole study follow-up with mean 10MWT-SSWS and 10MWT-MWS progressions for the

overall HSP group (Rho = 0.548–0.679,  $p < 0.05$  for all comparisons). The studied ClinRO progressions did not correlate with TUG, 6MWT, or LRI progressions (Table 3).

**Table 3.** Correlations between clinician-reported and performance outcomes during 4.5 years of follow-up in the overall HSP group.

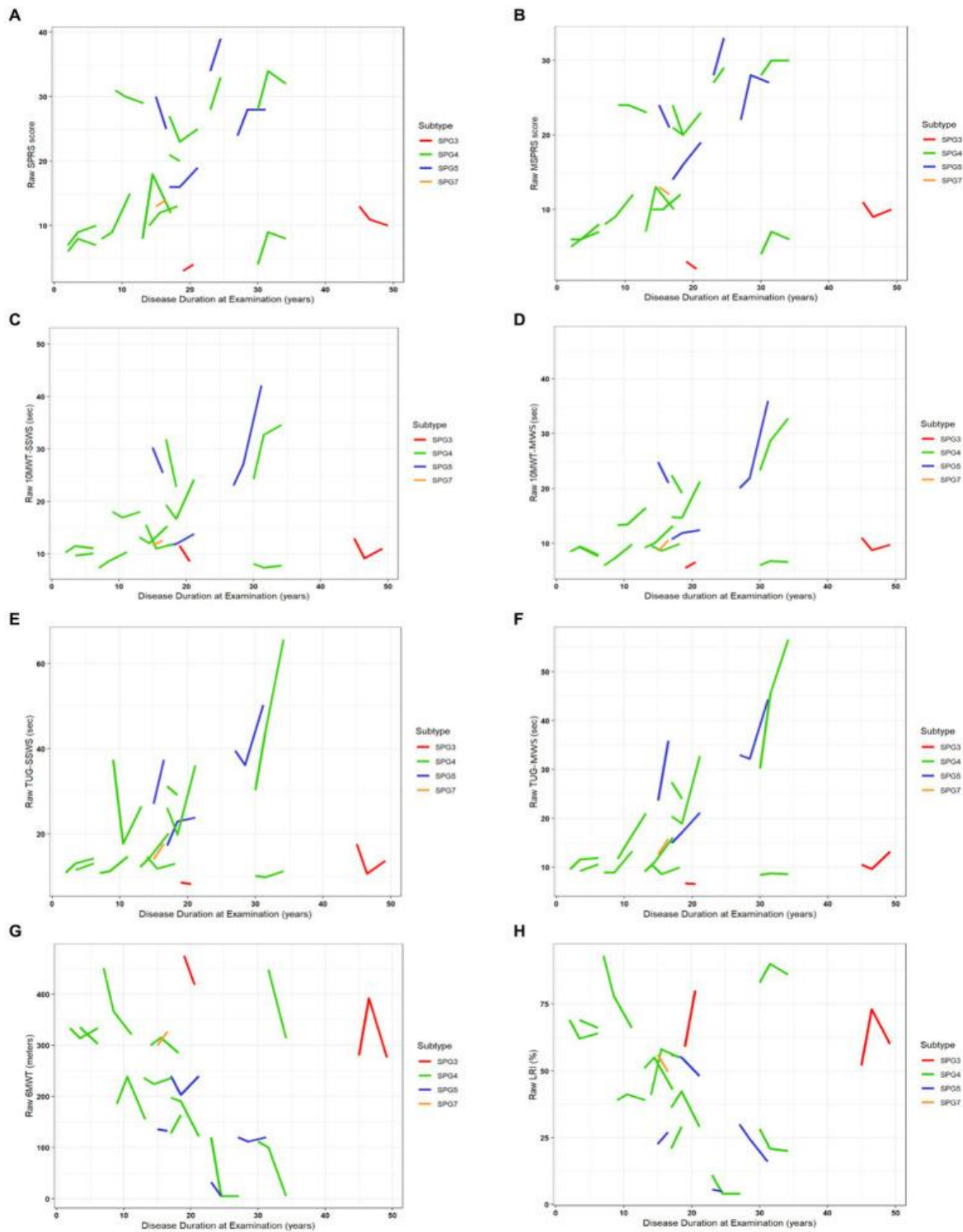
COA		Delta 10MWT-SSWS	Delta 10MWT-MWS	Delta TUG-SSWS	Delta TUG-MWS	Delta 6MWT	Delta LRI
Delta SPRS	Rho	.618**	.679**	.477	.242	-.473	-.438
	p-value	.008	.003	.053	.350	.064	.079
Delta mSPRS	Rho	.638**	.548*	.366	.219	-.298	-.477
	p-value	.006	.023	.148	.399	.262	.053

**Note:** **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **(COA):** clinical outcome assessments; **10MWT-SSWS:** 10-meter walking test at self-selected speed; **10MWT-MWS (s):** 10-meter walking test at maximal speed; **TUG-SSWS:** Timed-Up and Go Test at self-selected walking speed; **TUG-MWS:** Timed-Up and Go Test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index. \*  $p < 0.05$ . \*\* $p < 0.01$ .

### Annual COA progressions modeled by disease duration.

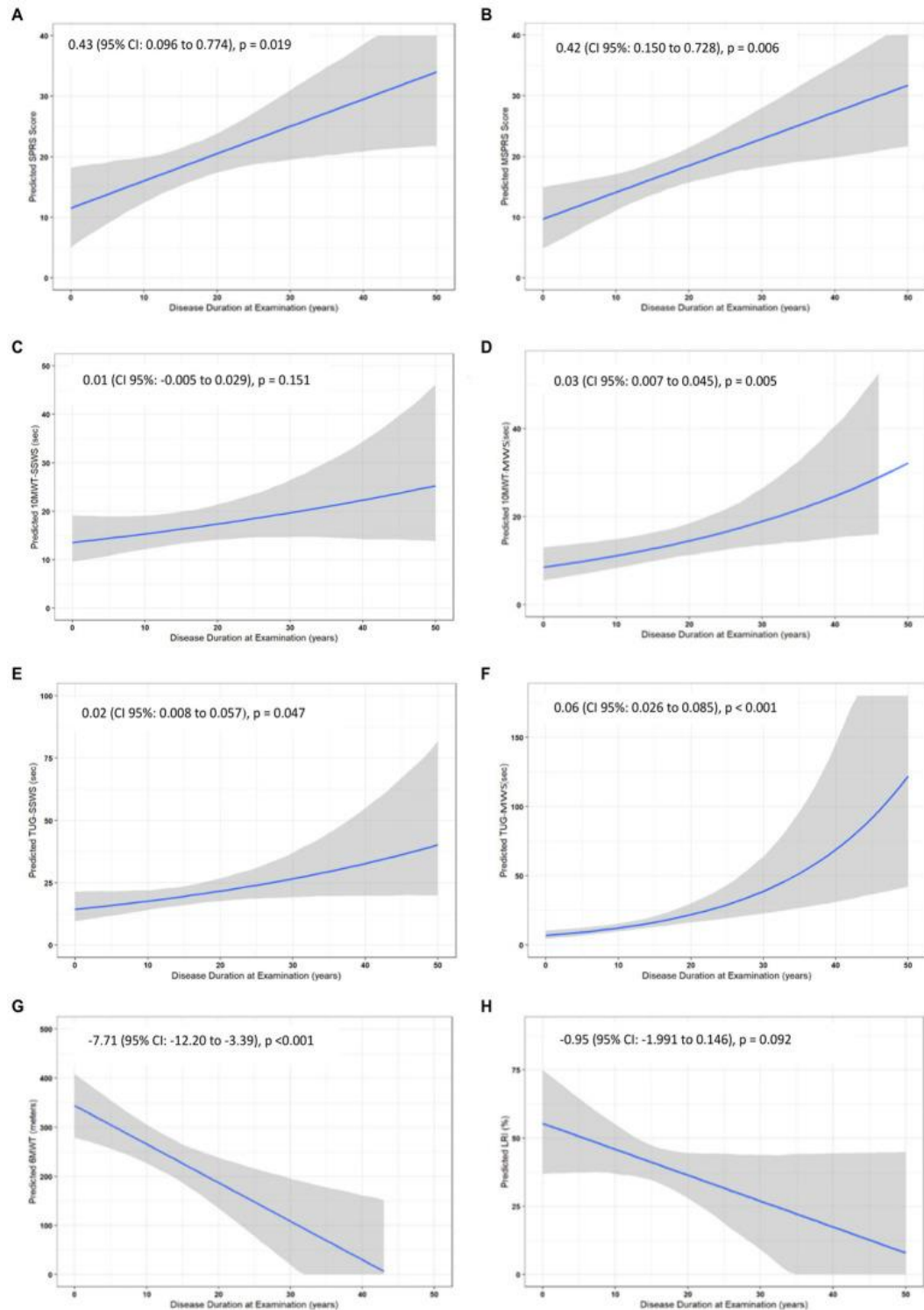
There were statistically significant annual progressions for the ClinROs and PerFOs, with the exception of the LRI and 10MWT-SSWS, in the analysis modeled by disease duration in the overall HSP group (Supplementary Table S1 and Figures 3, 4). For example, the mean annual progression of SPRS was 0.43 points (95% CI: 0.096–0.774,  $p = 0.019$ , Figure 4A), and the mean annual progression of TUG-MWS was 0.06 s (95% CI: 0.026–0.085;  $p < 0.001$ , Figure 4F). The results were similar for the SPG4 subgroup (Supplementary Table S1), whereas in the analysis of the adult-onset subgroup, all COAs showed statistically significant annual progressions (Supplementary Table S1).





**Figure 3.** Progression of ClinROs and PerFOs modeled by disease duration in the overall HSP group.

**Note:** (A - H) indicate the results for the different clinical outcome assessment. SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale; mSPRS: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; 10MWT-SSWS: 10-metres walking test at self-selected speed; 10MWT-MWS (s): 10-metres walking test at maximal speeds; TUG-SSWS: Timed- Up and Go at self-selected walking speed; TUG-MWS: Timed-Up and Go test at maximal walking speed; LRI: Locomotor Rehabilitation Index (%); 6MWT: 6-minute walking test.

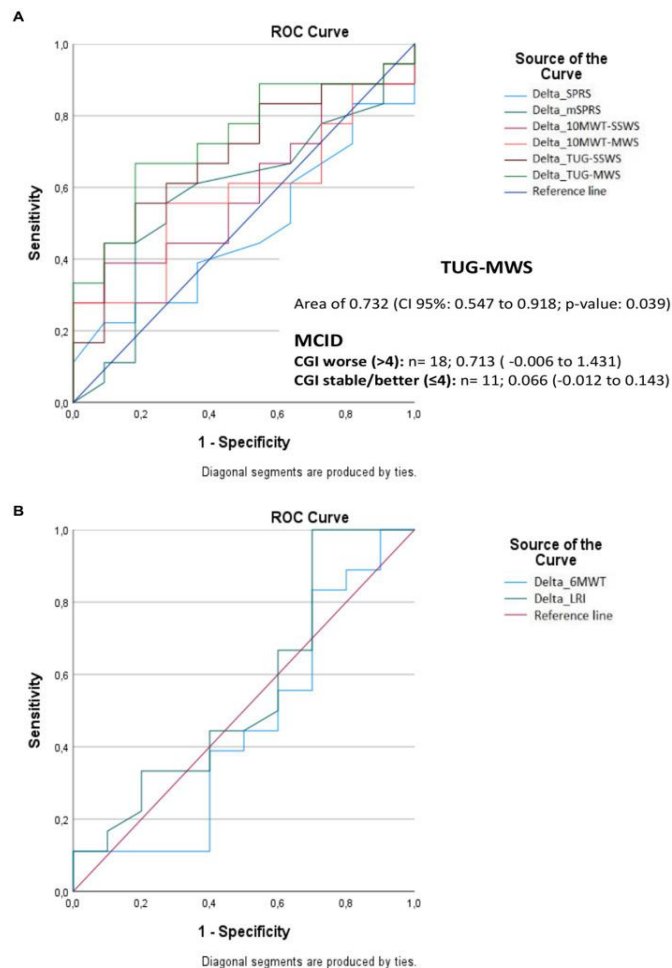


**Figure 4.** Annual progression of clinical outcome assessments in the overall HSP group.

**Note:** (A - H) indicate the results for the different clinical outcome assessment. Variables that did not have normal distribution were Log transformed, except for 10MWT-MWS which was box-cox transformed, for the analyses and back transformed to raw values. SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale; mSPRS: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; 10MWT-SSWS: 10-metres walking test at self-selected speed; 10MWT-MWS (s): 10-metres walking test at maximal speeds; TUG-SSWS: Timed-Up and Go at self-selected walking speed; TUG-MWS: Timed- Up and Go test at maximal walking speed; LRI: Locomotor Rehabilitation Index (%); 6MWT: 6-minute walking test.

## Minimal clinically important differences of COAs

TUG-MWS was the only COA that accurately discriminated subjects with worse CGI (>4) from subjects with stable/better CGI ( $\leq 4$ ), with an area under the curve of 0.732 (95% CI: 0.547–0.918;  $p$ -value: 0.039) The progression of TUG-MWS in subjects that noticed worsening according to CGI ( $n = 18$ ) was 0.713 s (95% CI:  $-0.006$  to 1.431), and its progression in stable/better subjects ( $N = 11$ ) was 0.07 s (95% CI:  $-0.012$  to 0.143) (Figure 5 and Supplementary Table S2). According to this, the MCID for TUG-MWS would be 0.15 s.

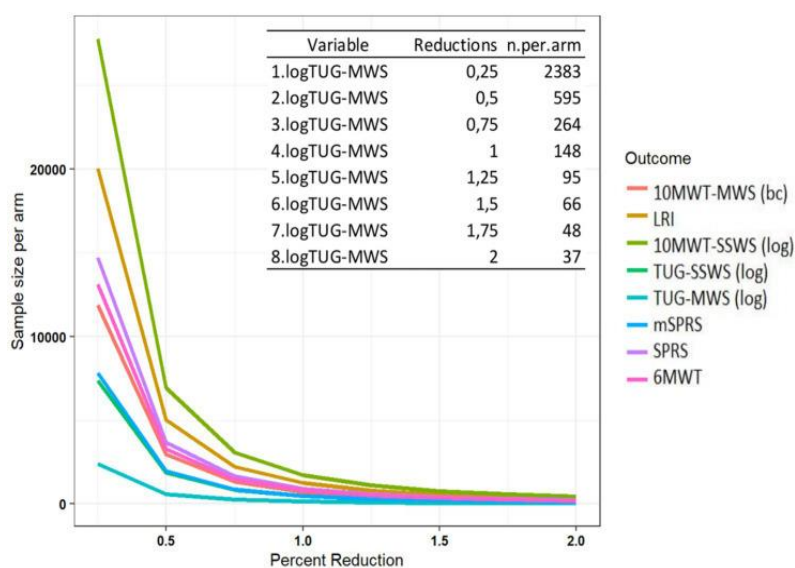


**Figure 5.** Area under the curve for detecting minimal clinically important differences of clinical outcome assessments according to clinical global impression of change.

**Note:** (A - B) indicate the results for the different clinical outcome assessment. SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale; mSPRS: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; 10MWT-SSWS: 10-metres walking test at self-selected speed; 10MWT-MWS (s): 10-metres walking test at maximal speeds; TUG-SSWS: Timed- Up and Go at self-selected walking speed; TUG-MWS: Timed- Up and Go test at maximal walking speed; LRI: Locomotor Rehabilitation Index (%); 6MWT: 6-minute walking test. ROC, receiver operating characteristic curve; MCID, minimal clinically important differences; CGI, clinical global impression.

## Sample size estimations for future clinical trials

Considering that statistically significant progressions in COAs were identified between 3 and 4.5 years of follow-up within the study’s duration model and acknowledging that these timeframes might be excessively lengthy for phase 2 clinical trials, we decided to provide sample size estimations with progressions based on the disease duration model. Sample size estimations with different effect sizes on the slope of the studied COAs are presented in Supplementary Table S3. TUG-MWS was the COA that would require the smallest sample size for a trial, and 579 patients per study arm for a treatment that would reduce the disease progression slope by 50%, 144 patients/arm for a treatment that stops the disease progression, and 36 patients/arm for a treatment that would lead to improvement in the same range of the annual progression (Figure 6 and Supplementary Table S3).



**Figure 6.** Sample size estimation for future clinical trials using the disease duration model.

**Note:** SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale; mSPRS: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; 10MWT-SSWS: 10-meter walking test at self-selected speed; 10MWT-MWS (s): 10-meter walking test at maximal speeds; TUG-SSWS: Timed-Up and Go at self-selected walking speed; TUG-MWS: Timed-Up and Go test at maximal walking speed; 6MWT: 6-minute walking test; (%): Percentage; LRI: Locomotor Rehabilitation Index; Log: Logarithm; bc: box-cox

## Discussion

According to the FDA, clinical outcome assessments (COAs) must be developed or modified to be fit-for-purpose and patient-focused (FDA, 2022). In this study, long-term longitudinal data that allowed evaluating the concepts of interest of disease progression (sensitivity to

change) in hereditary spastic paraplegias of two types of COAs, two ClinROs: the SPRS, and a reduced version of the scale, the mSPRS; and 6 PerFOs, 10-meter walking test (10MWT) and Timed-Up and Go (TUG), at self-selected and maximal walking speeds, a 6-min walking test (6MWT), and the locomotor rehabilitation index (LRI), were provided. During the 3-year interval between the second and third assessments, significant progressions were only found in PerFOs, indicating greater sensitivity to change in this type of outcome, and over the 4.5 years of follow-up, both PerFOs and ClinROs displayed significant progressions. Through statistical modeling, we scrutinized the trajectory of COA progression based on the disease duration at the time of the assessments. This enabled the estimation of annual progression rates for the different outcomes and the estimation of sample sizes needed for forthcoming clinical trials involving interventions with varying effect sizes.

### **Clinician-reported outcome – spastic paraplegia rating scale**

Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) is a clinical rating scale developed by a German task force with the aim of evaluating disease severity of pure and complex HSP (Schule et al., 2006). Published in 2006, SPRS is the most widely used COA in the study of HSPs, consisting of 13 items that assess the following functions/physical examination findings/symptoms: walking distance, quality and speed of gait/run, quality and speed of climbing up and down stairs, arising from a chair, spasticity in hip adductor and knee extensor muscles, weakness of hip abduction and foot dorsiflexion, contractures of lower limbs, pain due to HSP-related symptoms, and bladder and bowel function. SPRS had high internal consistency and interrater agreement, with adequate construct and criterion validity, for both pure and complex HSP (Schule et al., 2006). Proper sensitivity to change analysis of SPRS was not assessed in the validation study. Recently, we did not identify statistically significant progression of SPRS and mSPRS after 1.5 years of follow-up in 18 patients with HSP (10 with SPG4, Cubillos-Arcila et al., 2022). With the study continuing for 4.5 years in total, a significant 2-point difference was found between baseline and the last SPRS assessment (2.43 points in the subgroup with SPG4) and 1.8 points for mSPRS (1.6 points in the subgroup with SPG4). The annual progression of SPRS was estimated at 0.43 points when modeled by disease duration and considering the 57 assessments performed during the study. SPRS progression was not able to differentiate patients with a worse compared to a stable/better impression of change in CGI, and it was not possible to estimate its MCID. Different studies have evaluated the progression over time of SPRS in

HSPs. Cross-sectional disease progression (SPRS score/disease duration) was between 0.83 and 1.7 points per year in a large case series of 278 patients with SPG4 (Rossi et al., 2022), ranging from 1.08 points per year for SPG4 to 1.37 points per year for SPG11 in a large series of childhood-onset HSP (Giordani et al., 2021), and was 0.56 points per year in 34 cases from 28 families with SPG5 (Schöls et al., 2017). Progression in longitudinal studies has been estimated at 0.5 points per year in a subsample of 28 patients with SPG4 (Rossi et al., 2022), 0.8 points per year in a subset of 21 patients with SPG5 (Schöls et al., 2017), significant worsening after 14 months in a sub-cohort of 11 patients with complex HSP (Regensburger et al., 2022), and 1.17 points in a subsample of 30 HSP patients (most with complex HSP and many without genetic confirmation of the diagnosis, Amprosi et al., 2023). The sensitivity to change in SPRS was also evaluated in the context of clinical trials. In the only double-blind randomized clinical trial found, there were no differences in SPRS after 8 weeks of intramuscular botulinum toxin A (BoNT-A) treatment on *adductor magnus* and *triceps surae* when compared to placebo in 54 patients with a genetic diagnosis of HSP (Diniz de Lima et al., 2021). Open-label trials found different treatment responsiveness to SPRS. The median SPRS was 1.5 points lower after 3 months of BoNT-A treatment and intensive physical therapy in different spastic muscles under electromyographic guidance in 18 Italian HSP patients (11 with genetic diagnosis, Paparella et al., 2020), and the mean SPRS was reduced by 1.9 points after 2 weeks of dalfampridine treatment in 12 HSP patients (Béreau et al., 2015). Considering all these data, SPRS is capable of detecting disease progression; however, there is considerable variability in the estimates of its rate of progression, which can be explained by the different contexts in which the scale was used and by the small sample sizes of the prospective longitudinal studies. Conversely, the scale's responsiveness to treatments remains less clear. This is highlighted by the fact that while sole double-blind randomized trial utilizing SPRS as an outcome yielded negative results (Diniz de Lima et al., 2021), the two open-label studies (Béreau et al., 2015; Paparella et al., 2020) demonstrated improvements in short periods of time and with large effect sizes.

Despite the previously performed validation and recent data indicating sensitivity to changes in SPRS, it is not clear whether the original version of the scale meets the requirements of regulatory agencies for COAs. In the present study, SPRS was considered a ClinRO; however, the items related to walking distance, pain due to HSP-related symptoms, and bladder and bowel function would be better qualified as patient-reported outcomes (PROs), as well as the items that evaluate the speed of gait/run and of climbing stairs. The concept of interest (COI)

evaluated with SPRS is also not clear. The scale was developed to assess disease severity, but this concept is too vague or not completely achieved by the scale, as the disease can affect multiple neurological systems, and cognitive, somatosensory, among other domains are not addressed by the instrument. Some of the scoring responses of the SPRS might be arbitrary and likely have an important influence on the scale's sensitivity to change. For instance, consider the case of the walking distance item, where a score of 2 signifies distances less than 500 m and a score of 3 corresponds to distances less than 10 m. This structure implies that a patient who initially walked 400 m and then experienced a decline of 300 m within a year would not exhibit a change in score. Another concern relates to the precision and comprehensiveness of certain item descriptions, such as the maximum gait speed item, which can be interpreted as having to be assessed while running or walking or as having to be assessed only while walking, due to potential ambiguity in the provided details. All these points may explain the variability of results found by different groups and indicate that adapted versions of the scale should be developed for different COIs, including the disease progression, the focus of the present study, and for different COUs, including separate studies for specific subtypes, early disease and moderate/advanced disease. Additionally, it will be necessary to anchor SPRS with PROs or qualitative views of patients to define which changes represent relevant effects for patients so that the scale can be used as an endpoint recognized by regulatory agencies for future clinical trials.

### **Performance outcomes**

In the cross-sectional phase of our previous study, we validated some of the main psychometric characteristics of gait PerFOs for HSPs (Cubillos-Arcila et al., 2022), which were confirmed by another recent study, in which 10MWT at SSWS, TUG, and 2-min walking test (2MWT) strongly correlated with the fear of falling and moderately correlated with the physical component of quality of life in 22 patients with HSP (Gaßner et al., 2021). However, in the 18-month longitudinal phase, we did not observe significant progressions in PerFOs, lacking confirmation of their sensitivity to change (Cubillos-Arcila et al., 2022). In the current analysis, with a longer follow-up period, it was possible to carry out additional comparisons of 3 (between 1.5 and 4.5 years) and 4.5 years (between baseline and 4.5 years), making it possible to define the progression of outcomes. Sensitivity to change in the study's follow-up analysis was greater for TUG-SWSS, TUG-MWS, 10MWT-SWSS, and LRI than for SPRS, with these PerFOs capturing significant changes over a 3-year period (from 1.5 to 4.5 years), while SPRS

showed significant progression only after 4.5 years of follow-up, confirming the premise that PerFOs in general are more sensitive to change than semi-quantitative instruments such as SPRS.

### **10-meter walking test and locomotor rehabilitation index**

After 3 years of follow-up in the overall HSP group, significant differences were found only for 10MWT at self-selected walking speed (SSWS), whereas when modeled by disease duration, significant annual progression was only found for 10MWT at maximum walking speed (MWS), with an increment of 0.03 s/year. Both test conditions showed significant annual progressions in the adult-onset subgroup. 10MWT progression in both conditions was not able to differentiate patients with a worse compared to a stable/better impression of change in CGI, and it was not possible to estimate 10MWT MCID. We found only a single observational study that evaluated 10MWT-MWS progression in patients with HSPs, showing statistically significant progression in longitudinal follow-up gait analysis in a sub-cohort of 11 patients with complex HSP after 14 months (Regensburger et al., 2022). At least four studies used 10MWT as a clinical trial endpoint for HSP. In the only randomized clinical trial, Diniz de Lima et al. used the speed of 10MWT-MWS after 8 weeks of treatment with BoNT-A as the primary endpoint and 10MWT-SSWS as a secondary endpoint, and the results were negative (Diniz de Lima et al., 2021). Two open-label studies evaluated the response of 10MWT with the use of BoNT-A associated with rehabilitation measures. A Dutch study evaluated the effectiveness of injections in each *triceps surae* (Dysport<sup>®</sup>, 500–750 MU) followed by daily stretching exercises (18 weeks) in 15 subjects with pure hereditary spastic paraplegia, and found an increase in speed in 10MWT-SSWS of 0.9 m/s and 0.98 m/s after 4 and 18 weeks, respectively (de Niet et al., 2015); interestingly, the mean velocity at MWS did not change with treatment, remaining constant across all time points. In the study by Paparella et al., there was a reduction in the median of the 10MWT-SSWS of 1.9 s after 1 month and 2 s after 3 months of treatment compared to the baseline, and the test was not performed in MWS (Paparella et al., 2020). Finally, the open-label study that evaluated the efficacy of dalfampridine in HSP showed no treatment response in the Timed-25-Foot Walk (which represents 7.62 meters) at MWS after 2 weeks (Béreau et al., 2015). We found moderate correlations between 10MWT-SSWS and 10MWT-MWS progressions with both SPRS and mSPRS progressions. Open-label studies employing BoNT-A in conjunction with rehabilitation measures (de Niet et al., 2015; Paparella et al., 2020) demonstrated a positive response in both 10MWT-SSWS and in the ClinROs SPRS



and Modified Ashworth Scale (MAS), indicating a correlation between improvements in disease severity measured by the SPRS and in the degree of spasticity according to the MAS and improvements in the performance of the 10MWT-SSWS. The lack of response in 10MWT-MWS in a study that showed improvement in MAS (de Niet et al., 2015) and in another study that showed improvement in SPRS (Béreau et al., 2015) did not point to the same type of association when the test is performed at maximum speed. Another explanation for the dissociation of treatment responsiveness between ClinROs and 10MWT-MWS would be that the PerFO, being an objective measure, would be less susceptible to observer measurement biases inherent to open-label studies than SPRS and MAS.

Locomotor rehabilitation index (LRI) takes into account the principle of dynamical similarities and the theory of mechanisms minimizing the energy expenditure in pathological walking, being defined as the percentage ratio between self-selected speed on 10MWT and optimum walking speed (OWS), algebraically  $LRI = 100 \times SSWS / OWS$ , in which OWS is the square root of the product of gravitational acceleration ( $9.81 \text{ m/s}^2$ ), Froude number (0.25), and lower limb length in meters (Peyré-Tartaruga and Monteiro, 2016). The LRI results were similar to the 10MWT-SSWS. We did not find other studies that evaluated LRI in HSPs so that we could perform comparisons.

In summary, both the 10MWT and the LRI exhibit sensitivity to change among patients with HSPs, with indications of greater sensitivity when the 10MWT is performed at SSWS in analyses that encompass the study's follow-up time. Additional studies with larger sample sizes and in different COUs (initial disease and specific subtypes of HSP) that use new strategies to anchor the progression or response to treatments with PROs or a qualitative view of patients are needed to define the role of 10MWT and the LRI as endpoints recognized by regulatory agencies for future clinical trials.

### **Timed-Up and Go**

After 3 and 4.5 years of follow-up, significant progressions were found for TUG-SSWS and TUG-MWS in the overall HSP group, while when modeled by disease duration significant annual progression was only found for TUG-MWS. The TUG was initially validated to be applied at SSWS (Podsiadlo and Richardson, 1991), and the other studies that evaluated this PerFO in HSPs performed the test in this condition. The aforementioned study by Regensburger et al. showed statistically significant progression in TUG-SSWS after 14 months of follow-up in complex HSP (Regensburger et al., 2022). Open-label trials that evaluated the effectiveness

of BoNT-A associated with rehabilitation measures in HSPs also used TUG-SSWS as an endpoint, with negative results in the Dutch study (de Niet et al., 2015), whereas in the Italian study, there was a reduction of 2.4 s in the median of TUG-SSWS after 3 months of treatment (Paparella et al., 2020). We did not find significant correlations between TUG progression in the two conditions and ClinRO progression, which may indicate a difference in sensitivity to change between instruments. Similarly, in the study by de Niet et al. an improvement was observed in the level of spasticity as measured by MAS, with no effect on TUG-SSWS. On the contrary, improvement in TUG-SSWS performance was accompanied by a reduction in the severity of the disease measured by the SPRS in the study by Paparella et al. Considering the combined data, TUG is sensitive to change in HSPs, with our results pointing to greater sensitivity to change both for the classic form of application of the TUG-SSWS and for the application at MWS. In addition, TUG-MWS was the COA that would require the smallest sample size if it was chosen as the primary endpoint for a clinical trial (Supplementary Table S3) and was the only COA capable of differentiating subjects with a worse compared to a stable/better impression of change in CGI, with its MCID being estimated at 0.15 s, which is 2.5 times greater than the mean annual progression of the test of 0.06 s. The clinical relevance of TUG is well-established through studies involving various medical conditions and elderly populations. It serves as a proxy for the risk of falls, with performances greater than 12 s associated with gait disturbance and above 13.5 s associated with an increased risk of falls (Trueblood et al., 2001; Bischoff et al., 2003; Barry et al., 2014). The median time to perform the TUG in both conditions within our sample exceeded the thresholds established in the literature for the risk of falling (Table 2). It is plausible that additional impairments in this test's performance are of clinical relevance, which is corroborated by the analysis anchored to CGI-. Thus, TUG can serve as a valuable tool for gauging the progression of HSPs in patients with moderate disease stages. However, additional studies with larger sample sizes and in different COUs, as well as studies that use new strategies to anchor the progression or response to treatments with a PRO or qualitative view of patients, are needed to complement the understanding of the relevance to the patient of changes in this PerFO.

### **6-min Walking Test**

The 6-min walk test (6MWT) is a well-established PerFO in a variety of diseases, having originally been developed as an integrated global assessment of cardiac, respiratory, circulatory, and muscular capacity (McDonald et al., 2013). 6MWT has been used to evaluate

functional capacity and endurance and has been the basis for the regulatory registration of different drugs for neuromuscular diseases (van der Ploeg et al., 2010; Haas et al., 2015; McDonald et al., 2017). We found differences after 4.5 years of follow-up in the 6MWT, and in disease duration modeling, its annual progression was estimated to be 7.71 m in the overall HSP group, 9.12 m in the SPG4 subgroup, and 9.74 m in the subgroup with adult-onset disease. We did not find studies that employed 6MWT in the context of HSPs; however, the study by Paparella et al. evaluated the effect of treatment with BoNT-A associated with intensive physical therapy in the 2-min walk test (2MWT), which can be used to predict the 6MWT (Witherspoon et al., 2019). The authors demonstrated a median increase of 21 m after 1 month of treatment when compared to baseline (Paparella et al., 2020). We found no significant correlation between 6MWT and ClinROs progressions, and 6MWT progression in the present study was not able to differentiate patients with a worse compared to a stable/better impression of change in CGI, and it was also not possible to estimate its MCID. Studies in different neuromuscular conditions indicate that the MCID of 6MWT is a difference greater than 30 m (McDonald et al., 2013, 2017). Considering the annual progression found in 6MWT, it would take approximately 4 years to capture clinically relevant differences according to these studies thresholds, which would be in line with the sample calculation estimates (Supplementary Table S3) that indicated prohibitive sample sizes for ultra-rare diseases if this outcome was chosen as the primary endpoint for studies with disease-modifying drugs. In summary, the 6MWT exhibits sensitivity to changes in HSPs; however, this sensitivity seems to be lower compared to other PerFOs. Additionally, the 6MWT is a more time-consuming and demanding test that requires a larger physical space for accurate execution. Despite this, additional studies are needed with larger sample sizes and in different COUs that use new strategies to anchor the progression or response to treatments with a PRO or qualitative view of patients to define the role of the 6MWT or 2MWT as an endpoint recognized by regulatory agencies for future clinical trials.

### **Study limitations**

The major study limitation is the small sample size, which is explained by the disease rarity and because this was a single-center initiative. Some patients were lost to follow-up, mainly due to social issues in our region, in which many patients live in the countryside and do not have easy access to the research center, and because this study was conducted during the COVID-19 pandemic. Even so, this is one of the longest studies with the highest number of evaluations and

a prospective design that evaluated the progression of COAs in HSPs. It should be borne in mind that the results of this study must be interpreted in the context of use (COU) of a sample composed of adults mostly with pure forms of HSP in moderate stages, in which more than half of the subjects used walking aid assistance.

## **Conclusions**

Both performance and clinician-reported outcomes can capture the long-term progression of HSP, with 10MWT and TUG, particularly TUG-MWS, being the COAs with greater sensitivity to change. Future multinational cohorts and clinical trials in different contexts of use will be fundamental for defining which COAs should be recognized by regulatory agencies for use in forthcoming clinical trials testing disease-modifying and symptomatic treatments for HSPs.

## **Acknowledgements**

The authors thank the Medical Genetics Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre for helping in recruiting patients; the LAPEX for technical support of laboratories; the NeMug and Locomotion research groups of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul for discussions and comments on this project; and patients and their relatives who took part in this long-term challenging cohort study. The English language revision was conducted with the assistance of an AI language model developed by OpenAI.

## **Funding**

This study was funded by FIPE-HCPA (GPPG-HCPA 2017–0341), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), FAPERGS/MS/CNPq 08/2020 – PPSUS (Grant No. 21/2551–0000088-0), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Grant No. PROEX: 0730/2020). DC was supported by CAPES, and JS was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## **Conflict of interest**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## References

1. Adell E., Wehmhörner S., Rydwick E. (2012). The test-retest reliability of 10 meters maximal walking speed in older people living in a residential care unit. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 36, 74–77. doi: 10.1519/JPT.0b013e318264b8ed.
2. Amprosi M., Indelicato E., Eigentler A., Fritz J., Nachbauer W., Boesch S. (2023). Toward the definition of patient-reported outcome measurements in hereditary spastic paraplegia. *Neurol. Genet.* 9: e200052. doi: 10.1212/NXG.000000000200052.
3. ATS (2017). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 111–117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
4. Barry E., Galvin R., Keogh C., Horgan F., Fahey T. (2014). Is the timed up and go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2:14. doi: 10.1186/1471-2318-14-14.
5. Béreau M., Anheim M., Chanson J. B., Tio G., Echaniz-Laguna A., Depienne C., et al., (2015). Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study. *J. Neurol.* 262, 1285–1288. doi: 10.1007/s00415-015-7707-6.
6. Bischoff H. A., Staheilm H. B., Monsch A. U., Iversen M. D., Weyh A., von Dechend M., et al., (2003). Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed “up and go” test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing* 32, 315–320. doi: 10.1093/ageing/32.3.315.
7. Busner J., Targum S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry* 4, 28–37.
8. Cubillos-Arcila D. M., Machado G. D., Sehnem L., Burguêz D., Zanardi A. P. J., Martins V. F., et al., (2022). Progression of functional gait in hereditary spastic paraplegias. *Cerebellum* 21, 350–357. doi: 10.1007/s12311-021-01302-2.
9. de Niet M., de Bot S. T., van de Warrenburg B. P., Weerdesteyn V., Geurts A. C. (2015). Functional effects of botulinum toxin type-a treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J. Rehabil. Med.* 47, 147–153. doi: 10.2340/16501977-1909.
10. DeLuca G. C., Ebers G. C., Esiri M. M. (2004). The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 30, 576–584. doi: 10.1111/j.1365-2990.2004.00587.3.

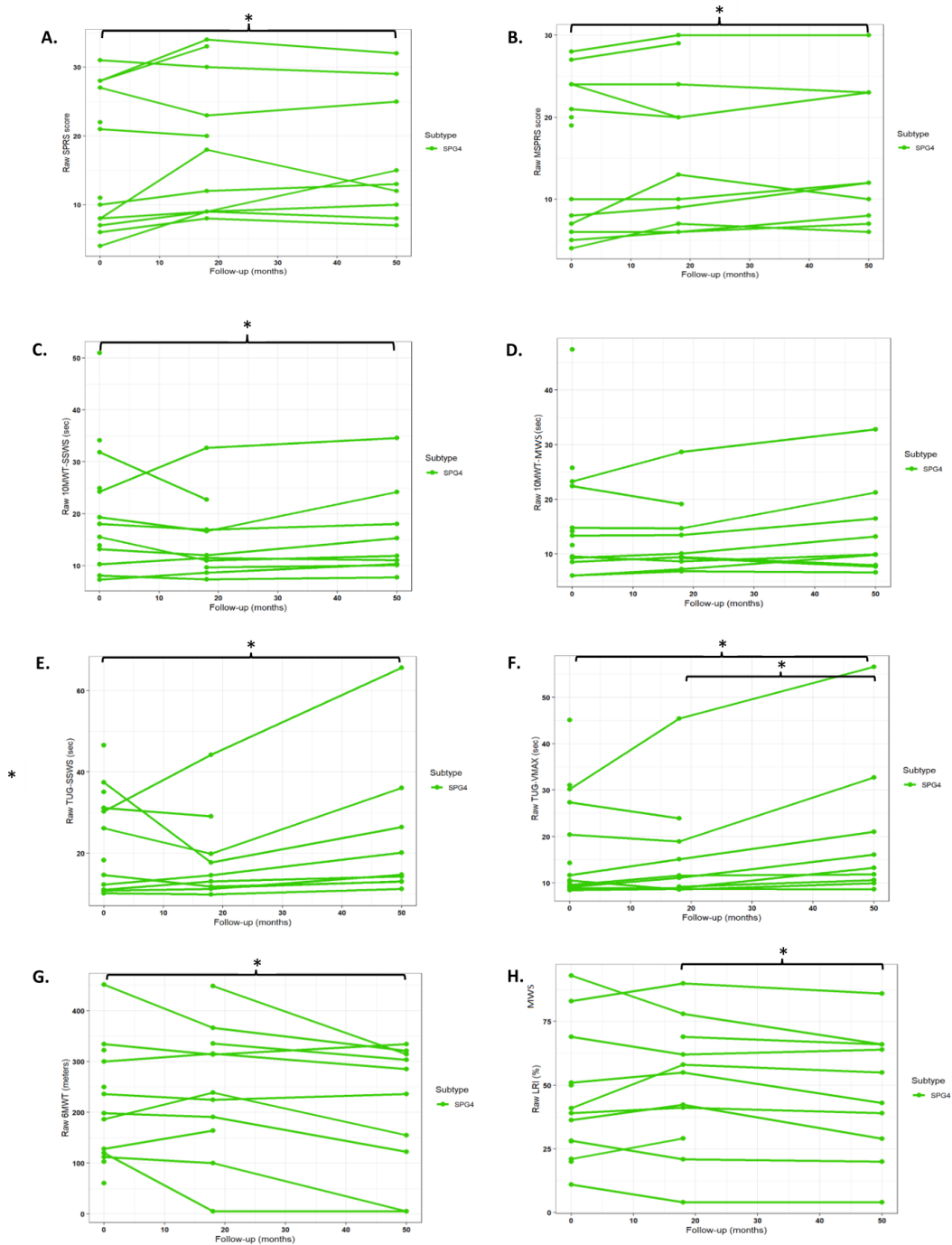
11. Diniz de Lima F., Faber I., Servelhere K. R., Bittar M. F. R., Martinez A. R. M., Piovesana L. G., et al., (2021). Randomized trial of botulinum toxin type a in hereditary spastic paraplegia - the SPASTOX trial. *Mov. Disord.* 36, 1654–1663. doi: 10.1002/mds.28523.
12. Dürr A., Davoine C. S., Paternotte C., von Fellenberg J., Cogilnicean S., Coutinho P., et al., (1996). Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain J. Neurol.* 119, 1487–1496. doi: 10.1093/brain/119.5.1487.
13. Elsayed L. E. O., Eltazi I. Z., Ahmed A. E., Stevanin G. (2021). Insights into clinical, genetic, and pathological aspects of hereditary spastic paraplegias: a comprehensive overview. *Front. Mol. Biosci.* 8:690899. doi: 10.3389/fmolb.2021.690899.
14. FDA. (2022) *Patient-focused drug development: selecting, developing, or modifying fit-for-purpose clinical outcome assessments*. FDA-2022-D-1385. Available at: [https://downloads.regulations.gov/FDA-2022-D-1385-0002/attachment\\_1.pdf](https://downloads.regulations.gov/FDA-2022-D-1385-0002/attachment_1.pdf)
15. Fussiger H., Pereira B. L. D. S., Padilha J. P. D., Donis K. C., Rare-Genomes Project Consortium, Siebert M., et al., (2022). Copy number variations in SPAST and ATL1 are rare among Brazilians. *Clin. Genet.* 103, 580–584. doi: 10.1111/cge.14280.
16. Gaßner H., List J., Martindale C. F., Regensburger M., Klucken J., Winkler J., et al., (2021). Functional gait measures correlate to fear of falling, and quality of life in patients with hereditary spastic paraplegia: a cross-sectional study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 209:106888. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106888.
17. Giordani G. M., Diniz F., Fussiger H., Gonzalez-Salazar C., Donis K. C., Freua F., et al., (2021). Clinical and molecular characterization of a large cohort of childhood onset hereditary spastic paraplegias. *Sci. Rep.* 11:22248. doi: 10.1038/s41598-021-01635-2.
18. Haas M., Vlcek V., Balabanov P., Salmonson T., Bakchine S., Markey G., et al., (2015). European medicines agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscul. Disord.* 25, 5–13. doi: 10.1016/j.nmd.2014.11.011.
19. Harding A. E. (1983). Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1, 8334–1155. doi: 10.1016/S0140-6736(83)92879-9.
20. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G. H. (1989). Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Control. Clin. Trials* 10, 407–415. doi:10.1016/0197-2456(89)90005-6.

21. Kulkarni J. A., Witzigmann D., Thomson S. B., Chen S., Leavitt B. R., Cullis P. R., et al., (2021). The current landscape of nucleic acid therapeutics. *Nat. Nanotechnol.* 16, 630–643. doi: 10.1038/s41565-021-00898-0.
22. McDonald C. M., Campbell C., Torricelli R. E., Finkel R. S., Flanigan K. M., Goemans N., et al., (2017). Clinical evaluator training group; ACT DMD study group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390, 1489–1498. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2.
23. McDonald C. M., Henricson E. K., Abresch R. T., Florence J., Eagle M., Gappmaier E., et al., (2013). The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 48, 357–368. doi: 10.1002/mus.23905.
24. Paparella G., Vavla M., Bernardi L., Girardi G., Stefan C., Martinuzzi A. (2020). Efficacy of a combined treatment of botulinum toxin and intensive physiotherapy in hereditary spastic paraplegia. *Front. Neurosci.* 14:111. doi: 10.3389/fnins.2020.00111.
25. Parodi L., Fenu S., Barbier M., Banneau G., Duyckaerts C., Tezenas du Montcel S., et al., (2018). Spastic paraplegia due to SPAST mutations is modified by the underlying mutation and sex. *Brain* 141, 3331–3342. doi: 10.1093/brain/awy285.
26. Peyré-Tartaruga L. A., Monteiro E. P. (2016). A new integrative approach to evaluate pathological gait: locomotor rehabilitation index. *Clin. Transl. Degener Dis.* 1, 86–90. doi: 10.4103/2468-5658.184750.
27. Podsiadlo D., Richardson S. (1991). The timed “up & go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 39, 142–148. doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616. x.12.
28. Regensburger M., Spatz I. T., Ollenschläger M., Martindale C. F., Lindeburg P., Kohl Z., et al., (2022). Inertial gait sensors to measure mobility and functioning in hereditary spastic paraplegia: a cross-sectional multicenter clinical study. *Neurology* 99, e1079–e1089. doi: 10.1212/WNL.0000000000200819.
29. Rossi S., Rubegni A., Riso V., Barghigiani M., Bassi M. T., Battini R., et al., (2022). Clinical-genetic features influencing disability in spastic paraplegia type 4: a cross-sectional study by the Italian DAISY network. *Neurol. Genet.* 8:e664. doi: 10.1212/NXG.0000000000000664.
30. Schöls L., Rattay T. W., Martus P., Meisner C., Baets J., Fischer I., et al., (2017). Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain* 140, 3112–3127. doi: 10.1093/brain/awx273.

31. Schule R., Holland-Letz T., Klimpe S., Kassubek J., Klopstock T., Mall V., et al., (2006). The spastic paraplegia rating scale (SPRS): a reliable and valid. *Neurology* 67, 430–434. doi: 10.1212/01.wnl.0000228242.53336.90.
32. Schüle R., Wiethoff S., Martus P., Karle K. N., Otto S., Klebe S., et al., (2016). Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann. Neurol.* 79, 646–658. doi: 10.1002/ana.24611.
33. Servelhere K. R., Faber I., Coan A. C., França M., Jr. (2016). Translation and validation into Brazilian Portuguese of the spastic paraplegia rating scale (SPRS). *Arq. Neuropsiquiatr.* 74, 489–494. doi: 10.1590/0004-282X20160047.
34. Shribman S., Reid E., Crosby A. H., Houlden H., Warner T. T. (2019). Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 18, 1136–1146. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2.2.
35. Trueblood P. R., Hodson-Chennault N., McCubbin A., Youngclarke D. (2001). Performance and impairment-based assessments among community-dwelling elderly: sensitivity and specificity. *Issues Aging* 24, 2–6. doi: 10.1519/00139143-200124010-00001.
36. van der Ploeg A. T., Clemens P. R., Corzo D., Escolar D. M., Florence J., Groeneveld G. J., et al., (2010). A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 1396–1406. doi: 10.1056/NEJMoa0909859.
37. Watson M. J. (2002). Refining the ten-metre walking test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy* 88, 386–397. doi: 10.1016/s0031-9406(05)61264.
38. Witherspoon J. W., Vasavada R., Logaraj R. H., Waite M., Collins J., Shieh C., et al., (2019). Two-minute versus 6-minute walk distances during 6-minute walk test in neuromuscular disease: is the 2-minute walk test an effective alternative to a 6-minute walk test? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 23, 165–170. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.10.001.



## Supplemental figure and tables



**Supplemental Figure 1.** Progression of ClinROs and PerFOs according to the study follow-up time in the SPG4 subgroup.

**Note:** SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale; mSPRS: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; 10MWT-SSWS: 10-metres walking test at self-selected speed; 10MWT-MWS (s): 10-metres walking test at maximal speeds; TUG-SSWS: Timed- Up and Go at self-selected walking speed; TUG-MWS: Timed- Up and Go test at maximal walking speed; LRI: Locomotor Rehabilitation Index (%); 6MWT: 6-minute walking test. \*p<0.05.

**Supplemental table 1.** Progression of clinical outcome assessments modeled by disease duration.

<b>HSP group</b>		
<b>COA</b>	<b>Estimated annual progression</b>	<b>p-value</b>
SPRS	0.43 (CI 95%: 0.096 to 0.774)	0.019
mSPRS	0.42 (CI 95%: 0.148 to 0.704)	0.006
10MWT-SSWS - s	0.01 (CI 95%: -0.005 to 0.029)	ns
10MWT-MWS - s	0.03 (CI 95%: 0.007 to 0.045)	0.005
TUG SSWS - s	0.02 (CI 95%: 0.008 to 0.057)	0.047
TUG-MWS - s	0.06 (CI 95%: 0.026 to 0.085)	<0.001
6MWT - m	-7.71 (CI 95%: -12.20 to -3.39)	<0.001
LRI (%)	-0.95 (CI 95%: -1.991 to 0.146)	ns
<b>SPG4 subgroup</b>		
SPRS	0.5 (CI 95%: 0.076 to 0.925)	0.043
mSPRS	0.45 (CI 95%: 0.142 to 0.791)	0.017
10MWT-SSWS - s	0.02 (CI 95%: -0.001 to 0.042)	ns
10MWT-MWS - s	0.04 (CI 95%: 0.014 to 0.056)	0.002
TUG SSWS - s	0.04 (CI 95%: 0.018 to 0.066)	0.009
TUG-MWS - s	0.05 (CI 95%: 0.021 to 0.083)	0.004
6MWT - m	-9.12 (CI 95%: -15.21 to -4.856)	0.006
LRI (%)	-1.26 (CI 95%: -2.664 to 0.098)	ns
<b>Adult-onset HSP</b>		
SPRS	0.65 (CI 95%: 0.322 to 0.972)	< 0.001
mSPRS	0.63 (CI 95%: 0.389 to 0.876)	< 0.001
10MWT-SSWS - s	0.03 (CI 95%: 0.014 to 0.054)	0.002
10MWT-MWS - s	0.04 (CI 95%: 0.025 to 0.063)	< 0.001
TUG SSWS - s	0.05 (CI 95%: 0.023 to 0.067)	< 0.001
TUG-MWS - s	0.06 (CI 95%: 0.037 to 0.090)	< 0.001
6MWT - m	-9.74 (CI 95%: -14.24 to -5.011)	< 0.001
LRI (%)	-1.54 (CI 95%: -2.469 to -0.525)	0.01

**Note:** Variables that did not have normal distribution were Log transformed, except for 10MWT-MWS which was box-cox transformed, for the analyses and back transformed to raw values to be presented in the table. (s): Seconds; (m): meters; (ns): not statistically significant. CI: Confidence interval; COA: clinical outcome assessments; SPRS: Spastic Paraplegia Rating Scale; mSPRS: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; 10MWT-SSWS: 10-metres walking test at self-selected speed; 10MWT-MWS (s): 10-metres walking test at maximal speeds; TUG-SSWS: Timed- Up and Go at self-selected walking speed; TUG-MWS: Timed- Up and Go test at maximal walking speed; 6MWT: 6-minute walking test; (%): Percentage; LRI: Locomotor Rehabilitation Index.

**Supplemental Table 2.** The area under the curve for detecting minimal clinically important differences.

<b>COA</b>	<b>AUC (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
Delta_SPRS	0.457 (95% CI: 0.255 to 0.679)	0.770
Delta_mSPRS	0.486 (95% CI: 0.359 to 0.798)	0.486
Delta_6MWT	0.456 (95% CI: 0.215 to 0.696)	0.701
Delta_LRI	0.550 (95% CI: 0.312 to 0.788)	0.666
Delta_10MWT-SSWS	0.586 (95% CI: 0.376 to 0.796)	0.445
Delta_10MWT-MWS	0.576 (95% CI: 0.365 to 0.786)	0.500
Delta_TUG-SSWS	0.687 (95% CI: 0.490 to 0.884)	0.096
Delta_TUG-MWS	0.732 (95% CI: 0.547 to 0.918)	0.039*

**Note:** a. Under the nonparametric assumption, b. Null hypothesis: true area = 0.5

Data are shown as mean and confidence intervals. **COA:** clinical outcome assessments; **TFTs:** timed functional tests of gait; **(s):** Seconds; **(m):** meters; **SPRS:** Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS:** Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS:** 10-metres walking test at self-selected speed; **10MWT-MWS (s):** 10-metres walking test at maximal speeds; **TUG-SSWS:** Timed- Up and Go at self-selected walking speed; **TUG-MWS:** Timed- Up and Go test at maximal walking speed; **6MWT:** 6-minute walking test; **(%):** Percentage; **LRI:** Locomotor Rehabilitation Index.\*p<0.05

**Supplemental Table 3.** Sample size estimation for future clinical trials using the disease duration model.

COA	RELATIVE EFFECT	n.Per.Arm	COA	RELATIVE EFFECT	n.Per.Arm
<b>SPRS</b>	0.25	13449	<b>logTUG-SSWS</b>	0.25	7246
	0.5	3362		0.5	1811
	0.75	1494		0.75	805
	1	840		1	452
	1.25	537		1.25	289
	1.5	373		1.5	201
	1.75	274		1.75	147
	2	210		2	113
<b>mSPRS</b>	0.25	7207	<b>logTUG-MWS</b>	0.25	2317
	0.5	1801		0.5	579
	0.75	800		0.75	257
	1	450		1	144
	1.25	288		1.25	92
	1.5	200		1.5	64
	1.75	147		1.75	47
	2	112		2	36
<b>log10MWT-SSWS</b>	0.25	27319	<b>6MWT</b>	0.25	12786
	0.5	6829		0.5	3196
	0.75	3035		0.75	1420
	1	1707		1	799
	1.25	1092		1.25	511
	1.5	758		1.5	355
	1.75	557		1.75	260
	2	426		2	199
<b>bc10MWT-MWS</b>	0.25	11381	<b>LRI</b>	0.25	19681
	0.5	2845		0.5	4920
	0.75	1264		0.75	2186
	1	711		1	1230
	1.25	455		1.25	787
	1.5	316		1.5	546
	1.75	232		1.75	401
	2	177		2	307

**Note:** (s): Seconds; (m): meters; **COA**: clinical outcome assessments; **SPRS**: Spastic Paraplegia Rating Scale; **mSPRS**: Motor Spastic Paraplegia Rating Scale; **10MWT-SSWS**: 10-meter walking test at self-selected speed; **10MWT-MWS (s)**: 10-meter walking test at maximal speeds; **TUG-SSWS**: Timed-Up and Go at self-selected walking speed; **TUG-MWS**: Timed-Up and Go test at maximal walking speed; **6MWT**: 6-minute walking test; (%): Percentage; **LRI**: Locomotor Rehabilitation Index; **Log**: Logarithm; **bc**: box-cox

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese constitui um dos primeiros projetos de pesquisa longitudinais prospectivos, sendo o estudo com maior tempo de acompanhamento (até quatro anos e meio), empregando PerFO e DHTs, incluindo avaliações biomecânicas, na avaliação das PEHs. Os resultados apresentados nesta correspondem aos estudos transversais e longitudinais dos testes funcionais e de estabilometria e a validação de uma DHT para avaliação da marcha de modo preciso e remoto.

Em relação aos resultados, as PEH são doenças caracterizadas por terem uma progressão extremamente lenta até comprometer por completo a capacidade de caminhar, porém, até hoje não havia uma noção quantitativa de quando e quanto essa degeneração axonal gradual começava a afetar a função motora de modo visível. Mesmo não sendo possível identificar a diferença mínima clinicamente relevante (DMCR), as diferenças estatísticas significativas apresentam as primeiras noções para estabelecer, de modo quantitativo, a história natural das anormalidades do movimento da doença.

Nosso primeiro objetivo específico foi descrever a gravidade e progressão das alterações da mobilidade funcional, da marcha e equilíbrio em pacientes com diagnóstico molecular de paraparesias espásticas hereditárias (PEH) durante até 4,5 anos. As conclusões foram as seguintes:

- 1). Os testes funcionais cronometrados revelam que um paciente que vivencia, em média, 17 anos da doença, precisa, em média, de 2,3 vezes mais tempo para caminhar e realizar tarefas de mobilidade funcional se comparado com uma pessoa saudável. Na mesma razão, esse tipo de paciente consegue percorrer uma distância menor ao ser comparado com uma pessoa saudável. Por outro lado, foi necessário um tempo mínimo de três anos para detectar diferenças estatisticamente significativas na redução de mobilidade funcional, na velocidade da marcha e na resistência muscular para caminhar longas distâncias. Uma explicação para este fenômeno é que os pacientes apresentam flutuações de melhoria e deterioração da função motora ao longo do tempo, as quais podem ser observadas nos dados coletados, sugerindo que o impacto das terapias físicas e dos medicamentos, além das condições psicológicas favoráveis, como a redução da percepção da dor, podem influenciar esses resultados e o tempo que demora para constatar algum prejuízo na função motora.

2). As respostas neuromusculares analisadas pela estabilometria, especificamente capturadas por meio das variáveis do centro de pressão mostram que, após uma média de 17 anos de duração da doença, a razão da velocidade e das amplitudes nas oscilações do centro de pressão dos pacientes é 2,5 vezes maior se comparadas com as pessoas saudáveis para conseguir manter o equilíbrio estático com os olhos abertos, razão similar aos testes funcionais cronometrados. Porém, com os olhos fechados é quatro vezes maior. Quando analisamos o déficit proprioceptivo, subtraindo o valor de olhos abertos do valor dos olhos fechados, a razão dessa diferença é 12 vezes pior nos pacientes com PEH, o que não deixa dúvidas sobre o proeminente dano das vias da coluna dorsal e da capacidade desta avaliação para diferenciar os desfechos das respostas das vias sensoriais e motoras.

3). Alterações nas respostas neuromusculares nos músculos do quadril (mecanismo de carga/descarga) dos pacientes parecem ser mais proeminentes ao ter sido observado que a razão da velocidade e da amplitude nas oscilações mediolaterais do centro de pressão foram entre quatro e sete vezes pior do que uma pessoa saudável, comparado com a razão de duas e quatro vezes pior da velocidade e amplitude na direção anteroposterior. Esta estratégia compensatória do sistema para manter o centro de massa do corpo em equilíbrio e evitar quedas é esperada devido ao comprometimento do das vias proprioceptivas.

Nosso segundo objetivo específico foi caracterizar os melhores biomarcadores de progressão da doença como desfechos principais para futuros ensaios clínicos. As nossas conclusões foram as seguintes:

1) O teste funcional cronometrado mais sensível para detectar mudanças foi o teste *Timed Up and Go* (TUG) em velocidade máxima (Vmax). Contra intuitivamente, o teste de caminhada de seis minutos foi o biomarcador menos sensível para detectar alterações sutis. Esta observação pode ser atribuída ao fato de que a potência muscular é, inicialmente, perdida, juntamente com a mobilidade funcional que inclui sentar, levantar e virar, enquanto a força e a resistência se deterioram em uma fase posterior. Adicionalmente, os desfechos desses testes apresentam flutuações de melhoria e deterioração da função motora ao longo do tempo, em consequência, esses testes também se mostram responsivos a tratamentos ao conseguir identificar pequenas variações.

2). É possível evidenciar nos desfechos longitudinais que as variáveis para detectar o déficit proprioceptivo por estabilometria apresentaram maior sensibilidade à mudança do que as variáveis relacionadas a gravidade de envolvimento das vias motoras mensuradas para

ClinRo SPRS e mSPRS. Esse padrão dos dados pode sugerir que a degeneração dessas vias sensoriais está acontecendo mais rápido do que as das vias motoras ou simplesmente que a tecnologia utilizada para mensurar a alteração possuiu maior sensibilidade à mudança do que uma escala de avaliação clínica. Futuros estudos longitudinais neurofisiológicos e de imagem devem comparar a velocidade de progressão da disfunção e degeneração das vias motoras e sensitivas e futuros estudos devem comparar a velocidade de progressão dos parâmetros da estabilometria com DHTs que avaliem a progressão dos achados motores.

Em resumo, a estabilometria deve ser considerada como um dos desfechos principais em ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos de futuros tratamentos, analisando-se com especial cuidado as variáveis de déficit proprioceptivo. Diferente dos testes funcionais, a estabilometria requer um laboratório de biomecânica e uma plataforma de força com um custo financeiro alto, porém, para pesquisadores que tenham acesso a este tipo de avaliação é uma boa oportunidade para avaliar este biomarcador.

3). Existem vantagens adicionais ao avaliar a sensibilidade dos PerFOs em um panorama de gestão. Uma vantagem notável é a acessibilidade em termos de custo, logística e implementação técnica desses testes, tornando-os fáceis de utilizar por todos os profissionais de saúde. Essa acessibilidade abre a porta para que centros de investigação, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, participem de futuros estudos multicêntricos, o que, por sua vez, ajuda a avaliar a validade externa dos tratamentos, analisando os seus efeitos, independentemente de fatores ambientais, sociais, econômicos e culturais. Além disso, esses testes oferecem aos profissionais da saúde que trabalham na prática clínica pública ou privada ferramentas acessíveis e confiáveis para monitorar os efeitos dos tratamentos nos seus pacientes.

4). Com relação a busca da diferença mínima clinicamente relevante (DMCR), o único teste que foi capaz de diferenciar pacientes que perceberam progressão da doença no tempo com aqueles que notaram estabilidade/melhora foi o teste *Timed Up and Go* (TUG), que também foi o desfecho que apresentou menor tamanho amostral para futuros ensaios clínicos de drogas modificadoras de doença. Mesmo neste caso os resultados encontrados não foram encorajadores, pois os cálculos realizados com diferentes reduções ou porcentuais de eficácia de um tratamento mostraram que para um tratamento com 100% de eficácia (parada de progressão de doença) o tamanho amostral deve ser de 148 indivíduos com diagnóstico de PEH por braço (intervenção e comparador), e, para 50% de eficácia na redução da progressão, 595

participantes por braço durante 1 ano, utilizando como base para o cálculo o modelo de progressão de acordo com a duração de doença. Esses tamanhos amostrais são praticamente inatingíveis no contexto de doenças ultrarraras, mesmo com estudos multicêntricos. Entretanto, caso uma intervenção leve a melhora dos sintomas em magnitude de 50% ou 100% da progressão média esperada, os tamanhos amostrais seriam de 66 e 37 pacientes por grupo, respectivamente. Esses dados indicam que: 1) a busca por biomarcadores mais sensíveis a mudança e que necessitem de tamanhos amostrais factíveis segue sendo fundamental para tratamentos que busquem frear a progressão dos sintomas; 2) é necessário estudar os diferentes COAs e DHTs em diferentes contextos de uso. Os resultados da presente tese são válidos para doença em estágios intermediários a avançados, sendo fundamental conhecermos a progressão de doença nos instrumentos em estágios iniciais ou mesmo pre-sintomáticos; 3) o desenvolvimento de terapias com elevada eficácia (provavelmente que atuem nos mecanismos causais destas doenças) e que possibilitem não apenas a parada da progressão da doença, mas também ganho de função, serão passos fundamentais para que seja possível descrever tratamentos comprovadamente eficazes para as PEHs. Sobre este último ponto, cabe salientar que na atrofia muscular espinhal (AME), uma doença genética mais grave dos que as PEH em que também há degeneração neuronal, as terapias avançadas específicas (terapia gênica e terapias que atuam em nível de RNA) foram capazes de levar a melhora funcional nos pacientes e não apenas a parada da progressão, sendo a resposta aos tratamentos mais marcada em pacientes com doença precoce, porém também presentes em pacientes com doença avançada (Mendonça et al. 2021; Erdos et al, 2022). Os resultados surpreendentes na AME sugerem que parte do mecanismo que leva ao deterioro da função motora deve-se a disfunção e não a morte neuronal, sendo esta primeira passível de recuperação. No contexto das PEH, raros casos de distonia responsiva à levodopa apresentam um fenótipo de PEH. Em tais pacientes o tratamento com levodopa é capaz reduzir drasticamente a incapacidade motora, inclusive com reversão de achados de liberação piramidal como a espasticidade e sinal de Babinski, sugerindo ser possível atingir grandes tamanhos de efeito caso o predomínio do processo fisiopatológico seja disfunção ainda reversível da função dos diferentes tratos (Varghaei et al., 2021).

Cabe ainda ressaltar que um dos problemas com a análise realizada para definição da DMCR por método ancorado é que devido a progressão muito lenta das PEH foi necessário estudo com 4,5 anos de duração para detecção de deterioração em alguns dos desfechos avaliados. A ancoragem para a análise da DMCR foi feita com o PGI-C, sendo provável que após 4,5 anos do início do estudo haja uma grande chance de que vieses de memória inferiram



na resposta deste PRO. Como seria muito difícil fugir deste cenário em estudos de história natural, uma vez que a progressão lenta da PEH é uma realidade, é provável que a DMCR dos diferentes instrumentos seja apenas possível de ser descrita no contexto de ensaios clínicos sintomáticos de curta duração em que tais vieses de memória estariam operando em menor grau.

5). Em termos da escala *Spastic Paraplegia Rating Scale* (SPRS), ela deve continuar sendo utilizada como um instrumento clínico muito importante para avaliar a gravidade da doença, a qual se correlaciona com os desfechos transversais de mobilidade funcional, velocidade da marcha, resistência muscular para caminhar longas distâncias e o índice de reabilitação locomotora com os desfechos que avaliam equilíbrio estático. Porém, este ClinRo foi menos sensível para avaliar a progressão da doença e realizar inferências de melhora ou piora ao longo do tempo em comparação aos PerFOs e estabilometria. A progressão da SPRS não se correlacionou com nenhuma das variáveis da progressão do desempenho motor anteriormente mencionadas, exceto pela velocidade da marcha, analisada pelo teste de caminhada de 10 metros (TC10m) nas velocidades autosselecionada e máxima (VAS e Vmax). Essa correlação longitudinal entre a SPRS e o TC10m teve significância estatística porque a escala possui dois itens que avaliam de forma específica a marcha, sendo um deles em formato similar a um PerFO e ao TC10m.

Nosso terceiro objetivo foi verificar a validade do sistema inercial *Ultium Motion* e do aplicativo *Encephalog* para avaliar a cinemática da marcha nos pacientes com paraparesias espásticas hereditárias, tendo como referência o sistema optoeletrônico VICON. As conclusões foram as seguintes:

1). Os resultados iniciais desta pesquisa comprovam, parcialmente, nossa hipótese alternativa, em que o sistema de sensores inerciais *Ultium Motion* foi validado para os desfechos dos parâmetros espaço-temporais no contexto das PEH em pacientes que conseguem caminhar sem auxílio de dispositivos, como muletas e andador. Esta validação abre novos cenários para as futuras pesquisas no contexto de doenças raras, nos encorajando a analisar esse tipo de variável biomecânica e incentivando estudos multicêntricos, certamente considerando as limitações que essas tecnologias possuem para evitar vieses de interpretação dos resultados.

2) O aplicativo para *smartphone Encephalog* não foi válido como instrumento de avaliação dos parâmetros espaço-temporais da marcha em pessoas com PEH, impossibilitando seu uso na avaliação clínica e pesquisa. Tentamos realizar ajustes junto com os desenvolvedores do aplicativo, mas, mesmo assim, os resultados foram negativos. Apesar deste cenário pouco

entusiasta, nossa equipe, futuramente, realizará uma segunda coleta para descartar completamente o uso desta tecnologia no contexto das doenças neurogenéticas ou confirmar a possibilidade de, ao menos, usar algumas variáveis.

## **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**

É necessário mencionar que ainda faltam dados para serem analisados correspondentes aos desfechos cinemáticos da marcha pelo sistema optoeletrônico Vicon de três anos de seguimento, a progressão da qualidade de vida das PEH por meio do questionário de qualidade de vida SF-36 de quatro anos e meio de seguimento, e as variáveis de ângulos articulares dos sensores inerciais para serem validadas. A conclusão das análises e a publicação dos artigos correspondentes aos desfechos citados estão previstos para serem concluídos em 2024.

Por outro lado, um ensaio clínico envolvendo protocolo de reabilitação já está em andamento para verificar a sensibilidade à mudança dos potenciais biomarcadores de progressão encontrados nesta pesquisa de quatro anos e meio de história natural. Com a validação do sistema inercial Ultium Motion espera-se que seja possível superar as limitações de logística e de acesso que geram as alterações de locomoção pela doença e pelo local das residências desses pacientes.

Dessa maneira, o resultado desta pesquisa impõe novas oportunidades para que a participação dos pacientes seja mais ativa e constante, assim como a factibilidade de realizar ensaios clínicos multicêntricos no país e no mundo em um futuro próximo, que se vê ainda mais fortalecida com os biomarcadores encontrados nos testes funcionais cronometrados e estabilometria, otimizando o processo de busca por tratamentos e, consequentemente, acelerando a descoberta de terapias que levem a melhorias no cuidado e na qualidade de vida dos indivíduos que convivem com esse grupo de doenças atualmente inexoravelmente progressiva.

A validade do uso dos IMUs no contexto das PEH levará à expansão do seu uso no contexto de outras doenças genéticas estudadas por nosso grupo como distrofias musculares, atrofia muscular espinhal e neuropatias hereditárias, e também para outras doenças neurológicas raras ou mesmo doenças comuns, como a doença de Parkinson, em nossa instituição. O equipamento portátil de avaliação do movimento Ultium Motion será um dos principais instrumentos do laboratório de locomoção humana do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, o LocoLab, em uma parceria entre o NeMuG e o grupo Locomotion e que também possibilitará o uso de tais equipamentos para grupos que avaliam aspectos da mecânica do exercício humano no HCPA. Destacamos, que os resultados deste estudo é um dos primeiros passos dos potenciais desdobramentos, como a possibilidade de avaliar a marcha em contexto assistencial, com o intuito de auxiliar o sistema de saúde e otimizar atendimentos presenciais para reabilitação no contexto dos Serviços de Referência em Doenças Raras no estado e na sua relação com Atenção Básica, com potencial de melhorar a articulação das políticas de saúde existentes e de melhorar a experiência do usuário do SUS.

A ideia é a de termos acesso a um centro avançado de avaliação da marcha junto ao grupo Locomotion, com o uso do sistema Vicon, no LAPEX/ESEFID, e um centro intermediário de avaliação da marcha situado próximo ao local de atendimento dos pacientes, dentro do HCPA, e que possa ser utilizado também em pesquisas ecológicas ou mesmo sendo transportado para outros centros do Estado e do país, em futuros estudos colaborativos. Ou seja, o equipamento adquirido para esta pesquisa de validação terá grandes aplicações para futuras pesquisas de nosso grupo de pesquisa e de outros grupos da instituição.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Jul; 39:1-10. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.04.006.

Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, Zanoteli E. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):101-108. doi: 10.3233/JND-200551.

Varghaei P, Yoon G, Estiar MA, et al. GCH1 mutations in hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet*. 2021;100(1):51-58. doi:10.1111/cge.13955

## 10. APÊNDICE

### Apêndice 1. Estratégia de busca 141atients sobre o uso de aplicativos de *smartphones* e 141atient inerciais.

*("paraplegia, spastic, hereditary" [MeSH Terms] OR "spastic paraplegia-hypertrophic motor-sensory neuropathy" OR "spastic paraplegia hypertrophic motor sensory neuropathy" OR "hypertrophic motor-sensory neuropathy-spastic paraplegia" OR "hypertrophic motor sensory neuropathy spastic paraplegia" OR "hereditary spastic paraplegia" OR "hereditary spastic paraplegias" OR "paraplegia, hereditary spastic" OR "paraplegias, hereditary spastic" OR "spastic paraplegias, hereditary OR x-linked, spastic paraplegia, hereditary" OR "hereditary autosomal dominant spastic paraplegia" OR "autosomal dominant hereditary spastic paraplegia" OR "peroneal muscular atrophy with pyramidal features, autosomal dominant" OR "spastic paraplegia, hereditary, autosomal dominant" OR "hereditary, spastic paraplegia, autosomal dominant" OR "charcot-marie-tooth disease with pyramidal features, autosomal dominant" OR "charcot marie tooth disease with pyramidal features, autosomal dominant" OR "autosomal dominant spastic paraplegia hereditary" OR "spastic paraplegia, autosomal dominant, hereditary" OR "hereditary x-linked recessive spastic paraplegia" OR "hereditary x linked recessive spastic paraplegia" OR "spastic paraplegia, hereditary, x-linked recessive" OR "x linked recessive hereditary spastic paraplegia" OR "x-linked recessive hereditary spastic paraplegia" OR "spastic paraplegia type 2" OR "spastic paraplegia 2" OR "hereditary, spastic paraplegia, x-linked recessive" OR "spastic paraplegia, x-linked recessive, hereditary" OR "hereditary motor-sensory neuropathy with pyramidal signs" OR "hereditary motor sensory neuropathy with pyramidal signs" OR "hmsn v (hereditary motor and sensory neuropathy type v)" OR "type I hereditary motor and sensory neuropathy" OR "cmt with pyramidal features" OR "hereditary motor and sensory neuropathy 5" OR "hereditary motor and sensory neuropathy i" OR "hmsn v OR hmsn type v" OR "type v, hmsn" OR "hmsn 5 OR autosomal recessive hereditary spastic paraplegia" OR "autosomal recessive spastic paraplegia, hereditary" OR "spastic paraplegia, hereditary, autosomal recessive" OR "hereditary spastic paraplegia, autosomal recessive" OR "hereditary autosomal recessive spastic paraplegia" OR "spastic paraplegia, autosomal recessive, hereditary") AND ("application, mobile" [MeSH Terms] OR "applications, mobile" OR "mobile application" OR "mobile apps" OR "app, mobile" OR "apps, mobile" OR "mobile app" OR "portable electronic apps" OR "App" OR "portable electronic" OR "apps, portable electronic" OR "electronic app, portable" OR "electronic apps, portable" OR "portable electronic apps" OR "portable electronic applications" OR "application, portable electronic" OR "applications, portable electronic" OR "electronic application, portable" OR "electronic applications, portable" OR "portable electronic applications" OR "portable software apps" OR "app, portable software" OR "apps, portable software" OR "portable software app" OR "software app, portable" OR "software apps, portable" OR "portable software application" OR "application, portable software" OR "applications, portable software" OR "portable software application" OR "software application, portable" OR "software applications, portable") AND ("Mobile gait analysis") AND ("Analysis gait" [MeSH Terms] OR "Gait analysis") AND ("Inertial sensor of gait")*

## **Apêndice 2.**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Casos**

Nº do CAAE: 70968217.6.0000.5327

#### **Título do Projeto: História Natural das Anormalidades do Movimento nas Paraparesias Espásticas Hereditárias.**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar a progressão das alterações do movimento (velocidade de caminhada, rigidez nas pernas etc.) em 142patients com Paraparesias Espásticas Hereditárias. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Ambulatório de Neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no qual você já participa e pelo grupo de pesquisa em mecânica e energética da locomoção (LOCOMOTION) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança (ESEFID) da UFRGS. Se você aceitar participar da pesquisa, será realizada uma bateria de testes para avaliar a gravidade de sua doença, através de escalas padronizadas do exame neurológico que já é realizado em suas consultas. Também serão aplicadas escalas que avaliam a velocidade e o tempo de locomoção em distâncias que variam de 10 metros a períodos de 6 minutos de caminhada. Serão realizados apenas as avaliações que você consegue realizar com o mínimo de risco possível. Também está prevista a aplicação de um questionário que avalia a sua qualidade de vida.

O tempo de avaliação destas tarefas está previsto em 90 minutos. Os testes serão realizados na ESEFID, UFRGS. As avaliações serão realizadas neste momento e novamente serão repetidas em 17 e 34 meses. Os possíveis riscos e possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: Tempo necessário para a participação no estudo, cansaço para a realização das atividades físicas e desconforto ao responder ao questionário de qualidade de vida.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas poderá possibilitar a definição de quais instrumentos de avaliação do movimento devem ser utilizados em futuras pesquisas de tratamentos para as Paraparesias Espásticas Hereditárias. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

**Rubrica do participante \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_** **Página 1 de 2**  
CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Jonas Alex Morales Saute pelo telefone (51) 3359-8011 com as pesquisadoras Elren Passos Monteiro ou Leonardo Alexandre Peyré Tartaruga no telefone 3308-5817 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

**Rubrica do participante \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_ Página 2 de 2**  
CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **Grupo Casos Responsáveis**

Nº do CAAE: 70968217.6.0000.5327

#### **Título do Projeto: História Natural das Anormalidades do Movimento nas Paraparesias Espásticas Hereditárias**

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar a progressão das alterações do movimento (velocidade de caminhada, rigidez nas pernas etc.) em pacientes com Paraparesias Espásticas Hereditárias. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Ambulatório de Neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) do qual o paciente pelo qual você é responsável já participa e pelo grupo de pesquisa em mecânica e energética da locomoção (LOCOMOTION) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança (ESEFID) da UFRGS.

Se você aceitar que o paciente pelo qual você é responsável participe da pesquisa, será realizada uma bateria de testes para avaliar a gravidade da doença, através de escalas padronizadas do exame neurológico que já é realizado em suas consultas. Também serão aplicadas escalas que avaliam a velocidade e o tempo de locomoção em distâncias que variam de 10 metros a períodos de 6 minutos de caminhada. Serão realizados apenas as avaliações que ele/ela consegue realizar com o mínimo de risco possível. Também está prevista a aplicação de um questionário que avalia a qualidade de vida.

O tempo de avaliação destas tarefas está previsto em 90 minutos. Os testes serão realizados na ESEFID, UFRGS. As avaliações serão realizadas neste momento e novamente serão repetidas em 17 e 34 meses.

Os possíveis riscos e possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: tempo necessário para a participação no estudo, cansaço para a realização das atividades físicas e desconforto ao responder ao questionário de qualidade de vida.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas poderá possibilitar a definição de quais instrumentos de avaliação do movimento devem ser utilizados em futuras pesquisas de tratamentos para as Paraparesias Espásticas Hereditárias.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

**Rubrica do participante \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_ Página 1 de 2**  
CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)



A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação do paciente pelo qual é responsável, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome do paciente pelo qual você é responsável não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Jonas Alex Morales Saute pelo telefone (51) 3359-8011 com as pesquisadoras Elren Passos Monteiro ou Leonardo Alexandre Peyré Tartaruga no telefone 3308-5817 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

_____	_____
Nome do participante da pesquisa	Assinatura ( <i>se aplicável</i> )
_____	_____
Nome do responsável	Assinatura
_____	_____
Nome do pesquisador que aplicou o Termo	Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

**Rubrica do participante \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_** **Página 2 de 2**

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Controle**

Nº do CAAE: 70968217.6.0000.5327

### **Título do Projeto: História Natural das Anormalidades do Movimento nas Paraparesias Espásticas Hereditárias**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar a progressão das alterações do movimento (velocidade de caminhada, rigidez nas pernas etc.) em pacientes com Paraparesias Espásticas Hereditárias.

Para a realização do estudo é necessário comparar os resultados obtidos com o grupo de pacientes que apresentam Paraparesias Espásticas Hereditárias com um grupo de pessoas que não apresenta esta doença. Você está sendo convidado para participar do grupo controle do estudo, ou seja, que não possui a doença Paraparesias Espásticas Hereditárias. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Ambulatório de Neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no qual você já participa e pelo grupo de pesquisa em mecânica e energética da locomoção (LOCOMOTION) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança (ESEFID) da UFRGS.

Se você aceitar participar da pesquisa, será realizada uma bateria de testes para avaliar a sua capacidade de locomoção, através de escalas padronizadas do exame neurológico e por escalas que avaliam a velocidade e o tempo de locomoção em distâncias que variam de 10 metros a períodos de 6 minutos de caminhada. Também está prevista a aplicação de um questionário que avalia a sua qualidade de vida.

O tempo de avaliação destas tarefas está previsto em 90 minutos. Os testes serão realizados na ESEFID, UFRGS uma única vez.

Os possíveis riscos e possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: Tempo necessário para a participação no estudo, cansaço para a realização das atividades físicas e desconforto ao responder ao questionário de qualidade de vida.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas poderá possibilitar a definição de quais instrumentos de avaliação do movimento devem ser utilizados em futuras pesquisas de tratamentos para as Paraparesias Espásticas Hereditárias.

**Rubrica do participante \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_ Página 1 de 2**

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Jonas Alex Morales Saute pelo telefone (51) 3359-8011 com as pesquisadoras Elren Passos Monteiro ou Leonardo Alexandre Peyré Tartaruga no telefone 3308-5817 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

**Rubrica do participante \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_** **Página 2 de 2**

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

# 11. ANEXOS

## ANEXO I

### SPASTIC PARAPLEGIA RATING SCALE (SPRS)

Fase da avaliação \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Nome:

\_\_\_\_\_

Avaliador:

\_\_\_\_\_

#### 1. Distância que caminha sem pausa

*De acordo com a história. Dispositivos auxiliares são permitidos.*

- \_\_\_ 0. Normal ilimitada
- \_\_\_ 1. Cansaço anormal devido à espasticidade após mais 500m
- \_\_\_ 2. Caminhada menos de 500m
- \_\_\_ 3. Caminhada menos de 10m
- \_\_\_ 4. Incapaz de andar

#### 2. Qualidade da marcha

*É solicitado ao paciente andar o mais rápido possível uma distância de 10m incluindo uma volta.*

- \_\_\_ 0. Normal
- \_\_\_ 1. Rigidez leve, correr ainda é possível.
- \_\_\_ 2. Marcha claramente espástica, interferindo no correr.
- \_\_\_ 3. Marcha espástica com necessidade de dispositivos auxiliares.
- \_\_\_ 4. Incapaz de andar uma distância de 10m mesmo com apoio máximo

#### 3. Velocidade Máxima da Marcha

*Tempo cronometrado para uma distância máxima de 10m incluindo uma volta*

- \_\_\_ 0. Normal
- \_\_\_ 1. Levemente reduzida (10m  $\geq$  5s).
- \_\_\_ 2. Moderadamente reduzida (10m  $\geq$  10s).
- \_\_\_ 3. Gravemente reduzida (10m  $\geq$  20s).
- \_\_\_ 4. Incapaz de andar uma distância de 10m ou tempo  $\geq$  40s

#### 4. Subir escadas

*Subir 5 degraus, volta/giro, descer 5 degraus*

- \_\_\_ 0. Normal, não precisa apoio de corrimão
- \_\_\_ 1. Incapacidade leve, necessita apoio intermitente do corrimão.
- \_\_\_ 2. Incapacidade moderada, necessita apoio contínuo do corrimão
- \_\_\_ 3. Incapacidade grave, necessita apoio / suporte de outra pessoa ou dispositivo adicional para realizar a tarefa.
- \_\_\_ 4. Incapaz de subir escadas

#### 5. Velocidade para subir escadas

*Tempo cronometrado para subir 5 degraus, volta/giro, descer 5 degraus*

- \_\_\_ 0. Normal
- \_\_\_ 1. Levemente reduzida ( $\geq$  5s para realizar a tarefa).
- \_\_\_ 2. Moderadamente reduzida ( $\geq$  10s para realizar a tarefa).
- \_\_\_ 3. Gravemente reduzida ( $\geq$  20s para realizar a tarefa).
- \_\_\_ 4. Incapaz de subir escadas

#### 6. Levantar-se da cadeira

*O paciente tenta se levantar de uma cadeira de madeira ou metal e encosto reto, com os braços cruzados sobre o peito.*

- \_\_\_ 0. Normal
- \_\_\_ 1. Lento ou pode necessitar de mais de uma tentativa.
- \_\_\_ 2. Levanta-se com apoio dos braços da cadeira.
- \_\_\_ 3. Tende a cair para trás e pode necessitar de mais de uma tentativa, mas pode se levantar sem ajuda.
- \_\_\_ 4. Incapaz de se levantar sem ajuda.

### 7. Espasticidade – músculos adutores do quadril (Escala modificada de Ashworth)

*Pontue o lado mais afetado.*

- \_\_\_ 0. Tônus muscular normal
- \_\_\_ 1. Leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão momentânea.
- \_\_\_ 2. Aumento mais marcante do tônus muscular durante a maior parte de amplitude de movimento.
- \_\_\_ 3. Considerável aumento do tônus muscular-movimento passível e difícil.
- \_\_\_ 4. Membro fixo em adução.

### 8. Espasticidade – flexão de joelho (Escala modificada de Ashworth)

*Pontue o lado mais afetado.*

- \_\_\_ 0. Tônus muscular normal
- \_\_\_ 1. Leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão momentânea.
- \_\_\_ 2. Aumento mais marcante do tônus muscular durante a maior parte de amplitude de movimento.
- \_\_\_ 3. Considerável aumento do tônus muscular-movimento passível e difícil.
- \_\_\_ 4. Membro fixo em flexão ou extensão.

### 9. Fraqueza – abdução do quadril (Medical Research Council 1976)

- \_\_\_ 0. Sem fraqueza
- \_\_\_ 1. Fraqueza leve (4/5).
- \_\_\_ 2. Fraqueza moderada (3/5).
- \_\_\_ 3. Fraqueza grave (1-2/5).
- \_\_\_ 4. Plegia (0/5).

### 10. Fraqueza – dorsiflexão do pé (Medical Research Council 1976)

- \_\_\_ 0. Sem fraqueza
- \_\_\_ 1. Fraqueza leve (4/5).
- \_\_\_ 2. Fraqueza moderada (3/5).
- \_\_\_ 3. Fraqueza grave (1-2/5).
- \_\_\_ 4. Plegia (0/5).

### 11. Contratura dos membros inferiores -

*Pontue na posição supina*

- *Extensão do quadril: coluna lombar e coxas tocam a superfície.*

- *Abdução do quadril: abdução até um ângulo > 60° entre as pernas é possível.*
- *Extensão do joelho: coxa e joelhos tocam a superfície.*
- *Extensão dorsal do tornozelo: > 10° é possível.*
- *Pronação do tornozelo: > 10° é possível.*

- \_\_\_ 0. Sem contraturas
- \_\_\_ 1. Leve, posição anormal não fixa de uma articulação (unilateral ou bilateral).
- \_\_\_ 2. Contratura fixa de uma articulação (unilateral ou bilateral).
- \_\_\_ 3. Contratura fixa de duas articulações (unilateral ou bilateral).
- \_\_\_ 4. Contratura fixa de mais de uma articulação (unilateral ou bilateral).

### 12. Dor secundária a sintomas relacionados à paraplegia espástica

- \_\_\_ 0. Sem dor
- \_\_\_ 1. Presente em  $\leq 50\%$  do dia enquanto acordado e intensidade 0 – 3 pontos na escala visual analógica.
- \_\_\_ 2. Presente em  $\leq 50\%$  do dia enquanto acordado e intensidade 4 – 10 pontos na escala visual analógica.
- \_\_\_ 3. Presente em  $> 50\%$  do dia enquanto acordado e intensidade 0 – 3 pontos na escala visual analógica.
- \_\_\_ 4. Presente em  $> 50\%$  do dia enquanto acordado e intensidade 4 – 10 pontos na escala visual analógica

### 13. Função vesical e intestinal

- \_\_\_ 0. Função vesical e intestinal normais.
- \_\_\_ 1. Urgência urinária o fecal (dificuldade de chegar ao banheiro a tempo)
- \_\_\_ 2. Urge incontinência rara a leve (sem necessidade de fralda)
- \_\_\_ 3. Urge incontinência moderada (necessidade de fralda ou cateter quando fora de casa)
- \_\_\_ 4. Uso de cateter ou fralda permanente

## ANEXO II

### ESTÁGIO DA DOENÇA E IMPRESSÃO CLÍNICA

Fase da avaliação \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Avaliador: \_\_\_\_\_

### ESTÁGIO DA DOENÇA

- \_\_\_ **Estágio 0** – Assintomático.
- \_\_\_ **Estágio 1** – Sem incapacidade funcional, mas sinais presentes no exame físico (leve espasticidade de marcha).
- \_\_\_ **Estágio 2** – Leve espasticidade na marcha, caminhada sem limitações, corrida limitada, mas ainda possível.
- \_\_\_ **Estágio 3** – Espasticidade moderada de marcha, caminhada limitada (sem necessidade de andador ou bengala) e corrida não é mais possível.
- \_\_\_ **Estágio 4** – Espasticidade de marcha moderada à marcada, caminhada possível apenas com auxílio de andador ou bengala.
- \_\_\_ **Estágio 5** – Incapaz de deambular, restrito a cadeira de rodas.

### Impressão Clínica Global de Mudança (CGI)

**Instruções:** Avalie a melhora total (ou piora) que você teve após \_\_\_\_\_ meses do início do início do estudo

- \_\_\_ 1. MUITÍSSIMO MELHOR
- \_\_\_ 2. MUITO MELHOR
- \_\_\_ 3. UM POUCO MELHOR
- \_\_\_ 4. SEM ALTERAÇÃO
- \_\_\_ 5. UM POUCO PIOR
- \_\_\_ 6. MUITO PIOR
- \_\_\_ 7. MUITÍSSIMO PIOR

## ANEXO III

### VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Avaliador: \_\_\_\_\_

1. Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a mesma	Um pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

**4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

**5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (Como se sentir deprimido ou ansioso)?**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

**6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?**

De forma nenhuma	Ligeramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

**7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?**

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

**8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?**

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

**9. Estas últimas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.**



	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
<b>a)</b> Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
<b>b)</b> Quanto tempo você tem se sentido um pouco muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
<b>c)</b> Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
<b>d)</b> Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
<b>e)</b> Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
<b>f)</b> Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
<b>g)</b> Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
<b>h)</b> Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
<b>i)</b> Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

**10.** Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

**11.** O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

## CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

### FASE 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
1	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
2	Manter o mesmo valor	
3	Soma de todos os valores	
4	Soma de todos os valores	
5	Soma de todos os valores	
6	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
7	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
8	<p>A resposta da questão 8 depende da resposta da questão 7</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7= 1 e se 8 = 1 o valor da questão é (6)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7= 2 à 6 e se 8 = 1 o valor da questão é (5)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7= 2 à 6 e se 8 = 2 o valor da questão é (4)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7= 2 à 6 e se 8 = 3 o valor da questão é (3)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7= 2 à 6 e se 8 = 4 o valor da questão é (2)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7= 2 à 6 e se 8 = 5 o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 2, o valor será (4,75)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 3, o valor será (3,5)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 4, o valor será (2,25)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 5, o valor será (1,0)</p>	
9	<p>Nesta questão a pontuação para os itens (a, d, e, h) deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c, f, g, i) os valores será mantido igual</p>	
10	Considerar o mesmo valor	

11	<p>Nesta questão os valores deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>
----	---

## FASE 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem). Onde 0= pior e 100= melhor para cada domínio. É chamado de Raw Scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínios:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para cada domínio:

**Domínio:**

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores dos Limites inferiores e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo:

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	3	10	20
Limitação por aspectos físicos	4	4	4
Dor	7+8	2	10
Estado geral de saúde	1+11	5	20
Vitalidade	9 (somente os itens a+e+g+i)	4	20
Aspectos sociais	6+10	2	8
Aspectos emocionais	5	3	3
Saúde mental	9 (somente os itens b+c+d+f+h)	5	25

### Exemplo de cálculos:

- **Capacidade funcional: (Ver tabela)**

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 50$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem o melhor.

- **Dor: (Ver tabela)**

*Verificar a pontuação obtida nas questões 7 e 8. Exemplo: 5,4 + 4, portanto somando-se as duas teremos 9,4*

Aplicar fórmula:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem o melhor.

**Assim você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.**

### Observações:

1. A questão número 2 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor o pior comparado a um ano atrás.
2. Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% de seus itens.

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies.

## Three-year Progression of Static Balance Alterations on Stabilometry in Hereditary Spastic Paraplegias

	Item No	Recommendation	CHECK LIST
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Pag. 101
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Pag. 102
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Pag. 103
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Pag. 104
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	Pag. 104
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Pag. 104
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	Pag. 104
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	Pag. 104
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	

Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Pag. 105
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Pag. 105
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Pag. 105
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	Pag. 106
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	Pag. 106
		(c) Explain how missing data were addressed	Pag. 106
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	Pag. 106
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	Pag. 107
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Pag. 107
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	

(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)

Outcome data	15*	<p><i>Cohort study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures over time</p> <p><i>Case-control study</i>—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures</p>	Pag. 108
Main results	16	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <p>(b) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Pag. 110
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Pag. 115
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Pag. 115
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Pag. 112
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	Pag. 113
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Pag. 116

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies. **Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies.

**VALIDATION OF SPATIOTEMPORAL GAIT PARAMETERS FROM SEVEN SENSORS AND SMARTPHONE INERTIAL MEASUREMENT UNITS COMPARED WITH OPTOELECTRONIC REFERENCE IN HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIAS**

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>	<b>CHECK LIST</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Pag. 123
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Pag. 124
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Pag. 125
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Pag. 126
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	Pag. 127
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Pag. 127
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	Pag. 128
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	Pag. 128
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	



Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Pag. 128
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Pag. 129
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Pag. 1
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	Pag. 129
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	Pag. 129
		(c) Explain how missing data were addressed	Pag. 129
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	Pag. 129
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	130
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Pag. 131
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	

(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)

Outcome data	15*	<p><i>Cohort study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures over time</p> <hr/> <p><i>Case-control study</i>—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <hr/> <p><i>Cross-sectional study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures</p>	Pag. 132
Main results	16	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <hr/> <p>) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <hr/> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Pag.136
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Pag.139
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Pag.139
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Pag.137
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	Pag.138
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Pag.140

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies. **Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).