



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT

**TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO PARA O
PORTUGUÊS BRASILEIRO DA ESCALA DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA
DO CEREBELO (*CCAS SCALE*)**

FORTALEZA

2021

STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT

TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO PARA O
PORTUGUÊS BRASILEIRO DA ESCALA DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA
DO CEREBELO (*CCAS SCALE*)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S439t Scott, Stephanie Suzanne de Oliveira.
Tradução, adaptação transcultural e validação para o português brasileiro da escala da síndrome cognitivo afetiva do cerebelo (CCAS scale) / Stephanie Suzanne de Oliveira Scott. – 2021.
105 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.
1. Ataxia .. 2. Cerebelo. 3. Síndrome cognitivo afetiva do cerebelo. I. Título.

CDD 610

STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT

TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO PARA O
PORTUGUÊS BRASILEIRO DA ESCALA DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA
DO CEREBELO (*CCAS SCALE*)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovado em: 27/07/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Braga Neto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Norberto Anizio Ferreira Frota
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Orlando Graziani Povoas Barsottini
Universidade Federal de São Paulo – UFSP

Prof. Dr. Paulo Henrique Ferreira Bertolucci
Universidade Federal de São Paulo – UFSP

RESUMO

INTRODUÇÃO A síndrome cognitiva afetiva do cerebelo (CCAS) pode ocorrer em conjunto com os sintomas motores e de coordenação do cerebelo ou isoladamente e é caracterizada por déficits em funções executivas, processamento da linguagem, orientação espacial e regulação do afeto. A escala para avaliação da CCAS foi desenvolvida na língua inglesa e, para ser utilizada em outros países com habitantes fluentes em outros idiomas ela deve ser traduzida e adaptada culturalmente. Os objetivos do estudo eram traduzir e adaptar transculturalmente a *Cerebellar Cognitive affective/Schmahmann syndrome scale (CCAS)* para o português brasileiro; testar a escala traduzida e adaptada na população alvo para garantir sua confiabilidade e reprodutibilidade e validar a escala traduzida e adaptada aplicando a mesma na população alvo. Foi um estudo transversal realizado com pacientes portadores de ataxia primária e secundária. Foram incluídos no estudo 111 indivíduos, idade entre 20 e 80 anos, de ambos os sexos, 20 sem queixas cognitivas e/ou afetivas que participaram da fase de pré-teste, 40 com doença cerebelar (ataxias hereditárias/neurodegenerativas ou ataxia cerebelar adquirida/secundária) e 51 controles saudáveis sem evidência de comprometimento cognitivo e sem sintomas afetivos e que foram pareados de acordo com sexo, idade (intervalo de 5 anos) e nível de escolaridade (≤ 8 , 9-11, >11). As etapas de tradução e adaptação cultural foram as seguintes: 1- Tradução, 2- Síntese da tradução, 3- Retro-tradução, 4- Comitê de Revisão, 5- Pré-teste, seguido da validação e análise estatística dos dados, onde foram aplicados testes de associação, comparação de médias e análise da curva ROC. No teste de associação os itens Fluência Semântica ($>0,999$), Fluência Fonêmica (0,386) e Mudança de Categorias (0,253) não apresentaram um valor estatístico significativo quando comparado o grupo de pacientes com grupo controle. Com base na análise da Curva ROC foram encontrados valores de ponto de corte ótimo para cada subitem da escala. A versão em português e os resultados obtidos com a validação se assemelham com o estudo de validação na população americana. A escala possui boa consistência interna, é reprodutível e possui boa confiabilidade e tem o potencial de ser uma ferramenta confiável para diagnosticar e triar pacientes com SCAC, além de ser útil no acompanhamento de pacientes com doença cerebelar,

no intuito de detectar precocemente e acompanhar pacientes com alterações cognitivas.

Palavras-chave: ataxia; cerebelo; síndrome cognitivo afetiva do cerebelo.

ABSTRACT

The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome (CCAS) is characterized by deficits in executive functions, language processing, spatial orientation and affect regulation in patients with cerebellar disease. The symptoms can occur isolated or along with motor and coordination symptoms. The CCAS assessment scale was developed in English and, to be used in other countries with inhabitants fluent in other languages, it must be translated and culturally adapted. The objectives of the study were to translate and cross-culturally adapt the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome/Schmahmann Syndrome scale (CCAS) to Brazilian Portuguese; test the translated and adapted scale in the target population to ensure its reliability and reproducibility and validate the translated and adapted scale by applying it to the target population. Cross-sectional study carried out with patients with primary and secondary ataxia. The study included 111 individuals, aged between 20 and 80 years old, of both genders, 20 without cognitive and/or affective complaints who participated in the pre-test phase, 40 with cerebellar disease (hereditary/neurodegenerative ataxia or acquired/secondary cerebellar ataxia) and 51 healthy controls with no evidence of cognitive impairment and no affective symptoms and who were matched for sex, age (range 5 years) and educational level (≤ 8 , 9-11, > 11 years of education). The steps of translation and cultural adaptation were as follows: 1- Translation, 2- Translation synthesis, 3- Back-translation, 4- Review Committee, 5- Pre-test, followed by validation and statistical analysis of the data, where association tests, mean comparison and ROC curve analysis were applied. In the association test, the items Semantic Fluency (> 0.999), Phonemic Fluency (0.386) and Category Switching (0.253) did not present a statistically significant value when compared to the group of patients with the control group. Based on the analysis of the ROC Curve, optimal cutoff values were found for each sub-item of the scale. The Portuguese version and the results obtained with the validation are similar to the validation study in the American population. The scale has good internal consistency, is reproducible and has good reliability and has the potential to be a reliable tool for diagnosing and screening patients with CCAS, in addition to being useful in monitoring patients with cerebellar disease regarding cognitive symptoms.

Keywords: cerebellum; ataxia; cerebellar cognitive affective syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Neuroimagem de pacientes com ataxia que participaram do estudo	26
Figura 2 –	Desenho e cópia do cubo de paciente com SCA7.....	28
Figura 3 –	Distribuição dos escores para a Fluência Semântica entre os grupos considerando o ponto de corte ≤ 11	37
Figura 4 –	Distribuição dos escores para a Fluência Fonêmica entre os grupos considerando o ponto de corte ≤ 7	37
Figura 5 –	Curva ROC para o item Fluência Semântica para detectar casos com Ataxia.....	41
Figura 6 –	Curva ROC para o item Fluência Fonêmica para detectar casos com Ataxia.....	41
Figura 7 –	Curva ROC para o item Mudança de Categoria para detectar casos com Ataxia.....	42
Figura 8 –	Curva ROC para o item Extensão de Dígitos para detectar casos com Ataxia.....	42
Figura 9 –	Curva ROC para o item Extensão de Digitação Inversa para detectar casos com Ataxia.....	43
Figura 10 –	Curva ROC para o item Cubo (Cópia) para detectar casos com Ataxia.....	43
Figura 11 –	Curva ROC para o item Evocação Verbal para detectar casos com Ataxia.....	44
Figura 12 –	Curva ROC para o item Semelhanças para detectar casos com Ataxia.....	44
Figura 13 –	Curva ROC para o item Go no-Go para detectar casos com Ataxia.....	45
Figura 14 –	Curva ROC para o item Afeto para detectar casos com Ataxia	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos e diagnósticos dos pacientes.....	25
Tabela 2 –	Palavras modificadas da versão original na adaptação cultural...	31
Tabela 3 –	Perfil dos pacientes e resultados obtidos na fase de Pré-teste...	31
Tabela 4 –	Comparação percentual com IC de 95% dos desfechos coletados em relação aos grupos controle e pacientes.....	34
Tabela 5 –	Comparação percentual com IC de 95% dos desfechos coletados em relação aos grupos controle e pacientes.....	36
Tabela 6 –	Comparação média das métricas avaliadas com IC de 95% entre os grupos controle e pacientes.....	38
Tabela 7 –	Análise de significância da área sob a curva ROC para a escala	40
Tabela 8 –	Pontos de cortes para as escalas do estudo para detecção de casos de pacientes com ataxia.....	40
Tabela 9 –	Comparação percentual com IC de 95% dos desfechos coletados em relação aos grupos controle e pacientes.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSc	Atrofia de Múltiplos Sistemas cerebelar
AVC	Acidentes Vasculares Cerebrais
BARS	Brief Ataxia Rating Scale
CCAS	Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EM	Esclerose Múltipla
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IC	Intervalo de Confiança
ILOCA	Ataxia Idiopática Cerebelar de Início no Adulto
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MoCA	Montreal Cognitive Assesment
OR	Odds-Ratio
PET	Tomografia por Emissão de Positrons
RMET	Reading the Mind in the Eyes task
RNM	Ressonância Magnética funcional
SCA	Ataxia Espinocerebelar
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Síndrome Cognitivo Afetiva Do Cerebelo/ Síndrome De Schmahmann (CCAS).....	11
1.2	Escala Da Síndrome Cognitivo Afetiva Do Cerebelo / Síndrome De Schmahmann (Escala CCAS)	12
1.3	O Papel do cerebelo na cognição.....	13
1.3.1	<i>Cognição e o AVC de cerebelo</i>	14
1.3.2	<i>Cognição e as ataxias hereditárias</i>	14
1.3.3	<i>Cognição e a Esclerose Múltipla</i>	15
1.3.4	<i>Cognição e o Autismo</i>	15
1.4	O Cerebelo	16
1.5	Abordagem das ataxias.....	19
1.6	Tradução E Adaptação Transcultural	22
2	OBJETIVOS	23
2.1	Geral.	23
2.2	Específicos	23
3	MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1	Escala da Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo	24
3.2	Participantes, Tipo E Local Do Estudo	24
3.3	Etapas Da Tradução E Adaptação	28
3.3.1	<i>Consentimento do autor</i>	28
3.3.2	<i>Tradução da escala</i>	29
3.3.3	<i>Síntese da tradução</i>	29
3.3.4	<i>Retro-tradução</i>	29
3.3.5	<i>Comitê de revisão</i>	29
3.3.6	<i>Pré-teste</i>	30
3.4	Validação Da Escala Adaptada	31
3.5	Aspectos Éticos	32
4	RESULTADOS	34
4.1	Teste de Associação	34

4.2	Comparação de Médias	37
4.3	Análise Curva ROC	39
4.4	Novo Teste de Associação	46
4.5	Alfa de Cronbach	46
4.6	Avaliação da Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo.....	48
5	DISCUSSÃO	49
6	CONCLUSÕES	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	59
	APÊNDICE B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	61
	APÊNDICE C - INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E PONTUAÇÃO DA ESCALA DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA DO CEREBELO/SÍNDROME DE SCHMAHMANN.....	65
	ANEXO A – EMAIL ENVIADO PELO DR JEREMY SCHMAHMANN AUTORIZANDO A PESQUISA.....	75
	ANEXO B - CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE SYNDROME SCALE.....	76
	ANEXO C – VERSÃO INICIAL TRADUZIDA.....	78
	ANEXO D – VERSÕES RETROTRADUZIDAS.....	80
	ANEXO E - VERSÃO FINAL	89
	ANEXO F - VERSÃO B.....	91
	ANEXO F - VERSÃO C	93
	ANEXO H - VERSÃO D.....	95
	ANEXO I - PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	97

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome Cognitiva Afetiva do Cerebelo/ Síndrome de Schmahmann (CCAS)

O papel do cerebelo nas funções motoras e de coordenação já é bem estabelecido, porém pouca atenção tem sido às alterações comportamentais/cognitivas estão presentes em pacientes com doenças cerebelares. A Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo (CCAS) pode ocorrer em conjunto com os sintomas motores e de coordenação do cerebelo ou isoladamente (Schmahmann *et al*, 1998).

A teoria da “Dismetria do pensamento” sugere que o cerebelo tem um papel crucial na modulação sensitivo-motora, na coordenação e nas funções límbicas e cognição. Estudos realizados em macacos, em neuroimagem com humanos e em mapeamento de conectividade funcional corroboram com a teoria de que o cerebelo tem uma computação única de microcomplexos corticonucleares e que dessa forma ele integra representações internas com estímulos externos com suas conexos aferentes e eferentes, e gera respostas de forma automática e implícita servindo de modulador que otimiza performances de acordo com o contexto (Koziol *et al*, 2014).

Em 1998 *Schmahmann* e colaboradores descreveram a CCAS, que é caracterizada por déficits em funções executivas, processamento da linguagem, orientação espacial e regulação do afeto. O déficit em funções executivas inclui dificuldade em: planejamento de ações, pensamento abstrato, memória de trabalho, mudança de tarefas, fluência verbal e perseveração em ações e/ou desenhos. O processamento da linguagem é afetado na forma de disprosodia, agramatismo, anomia e mutismo. A alteração na orientação espacial foi percebida na tentativa dos pacientes em desenhar ou copiar um diagrama. A abordagem do desenho não tinha uma sequência ordenada e o conceito das figuras era desorganizado. O déficit de memória dos pacientes com doença cerebelar era caracterizado por deficiência na memória de trabalho e na capacidade de resgatar memórias previamente aprendidas, apontando para uma disfunção executiva no controle da memória. O afeto dos pacientes com doença confinadas ao cerebelo era mais associado a lesões no vérmis cerebelar e eram caracterizadas por mudanças comportamentais, afeto embotado, comportamento desinibido/inapropriado. O efeito dessas alterações era a diminuição generalizada da capacidade intelectual dos pacientes afetados.

Em 2012 o primeiro estudo com pacientes brasileiros voltado para sintomas cognitivos em pacientes com doença cerebelar, publicado por Braga-Neto et al, iniciou o interesse da comunidade científica brasileira acerca da Síndrome Cognitiva Afetiva do Cerebelo. O estudo em questão avalia sintomas cardinais da CCAS em pacientes portadores da Doença de Machado Joseph. Os pacientes foram submetidos a testes cognitivos e apresentaram déficits na função executiva e deficiência na velocidade de processamento e atenção visuoespacial, consistente com sintomas da CCAS (Braga-Neto *et al*, 2012).

Em 2018, Hoche e colaboradores publicaram o processo de criação e validação de um instrumento para avaliar alterações não motoras do cerebelo, criando a *Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Scale*, tendo em vista a necessidade de avaliar as funções cognitivas/afetivas em pacientes com doença cerebelar (Hoche *et al*, 2018).

A escala então deve ser traduzida para o máximo de idiomas possível e validada para cada população, levando em consideração diferenças culturais e de níveis de instrução, no intuito de abranger o maior número de pacientes possível para detecção precoce e acompanhamento de sintomas cognitivos em pacientes com ataxia.

1.2 Escala da Síndrome Cognitiva Afetiva do Cerebelo / Síndrome de Schmahmann (Escala CCAS)

A habilidade de se detectar a CCAS se baseia em testes cognitivos e na observação de sintomas afetivos em pacientes com doença cerebelar. Os sintomas descritos na síndrome vinham sendo estudados mundialmente nos últimos anos em diversos pacientes, de diversas idades, porém sem um instrumento único que fosse curto e sensível para o rastreio de sintomas cognitivos em pacientes com doença do cerebelo (Hoche *et al*, 2018). A escala da CCAS foi publicada em 2018, 20 anos após a primeira descrição da síndrome, com o objetivo de ter um instrumento que avaliasse as disfunções cognitivas mais afetadas na CCAS. Os participantes foram pacientes recrutados no Centro de Ataxias do Massachusetts General Hospital, com ataxias hereditárias, neurodegenerativas ou injúrias adquiridas do cerebelo.

Setenta e sete participantes atendiam os critérios de inclusão no estudo. Os grupos de pacientes foram divididos em doenças confinadas ao cerebelo (p ex. tumores, acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquêmico), doenças cerebelares (p ex. SCAs 5,6,8, ILOCA) e doenças cerebrocerebelares [p ex. SCAs 1,2,3,7,17, Ataxia de Friedreich, Atrofia de Múltiplos Sistemas cerebelar (AMSc).

Os pacientes foram submetidos a testes neuropsicológicos e um teste para avaliar a gravidade da ataxia (Brief Ataxia Rating Scale- BARS). Esta escala avalia as cinco manifestações motoras cardinais da ataxia cerebelar: marcha, dismetria de membros superiores, dismetria de membros inferiores, disartria e anormalidades do movimento ocular extrínseco. Foram realizados 36 testes cognitivos, onde cada paciente era inserido em um grupo e os resultados deste grupo eram comparados a grupos controle com semelhança de gênero, idade e escolaridade. Testes em que o resultado obtido não foi diferente entre o grupo de pacientes e o grupo controle foram excluídos. Os resultados foram analisados para desenvolver um instrumento breve e sensível para detectar a CCAS nos pacientes com doença cerebelar. A avaliação neuropsiquiátrica corroborou os achados prévios de disfunções no controle da atenção, controle emocional, sintomas do espectro psicótico e inabilidades sociais (incluindo apatia e desinibição).

No processo de validação foram realizados o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e o Montreal Cognitive Assesment (MoCA) nos pacientes e nos controles. Estes testes são os instrumentos mais comumente utilizados para rastreio cognitivo na prática clínica. Os pacientes apresentaram pontuação menor que os controles em ambos os testes, porém ainda dentro do limite da normalidade. Este resultado deixou claro que estas ferramentas não seriam sensíveis para avaliação cognitiva em pacientes com doença cerebelar. Desta forma, a criação de um instrumento para avaliar a cognição nestes pacientes era imprescindível.

1.3 O papel do cerebelo na cognição

Apesar da descrição do papel do cerebelo em domínios cognitivos ser recente (Schmahmann, 1998), a relação entre cognição, afeto e lesão cerebelar vêm sendo reconhecida e bem estabelecida nas últimas décadas. A influência do cerebelo, em particular seu papel na cognição, em diversas doenças, como Esclerose Múltipla

e no Autismo, vem sendo bem descrita nos últimos anos e corrobora com a importância de uma ferramenta objetiva para a avaliação das alterações cognitivas e afetivas nesses pacientes.

1.3.1 Cognição e o AVC de cerebelo

Estudos de lesões focais facilitam na compreensão da correlação entre estrutura e função. Diversos estudos comprovaram que lesões cerebelares podem produzir sintomas cognitivos, inclusive sem a presença de sintomas motores e de coordenação (Paulus *et al*, 2004; Schmahmann *et al*, 2009).

A dicotomia entre os pacientes que apresentam déficits motores e os que não apresentam déficits motores encontra sua resposta na localização da lesão (Schmahmann *et al*, 2009). Diversos estudos evidenciaram a relação entre o AVC cerebelar que acomete a região anterior (em geral, infarto da artéria cerebelar superior do cerebelo) com sintomas motores e o AVC cerebelar que acomete a região posterior (em geral, infarto da artéria inferior posterior do cerebelo) com sintomas cognitivos (Stoodley *et al*, 2016; Annoni *et al*, 2003; Adamaszek *et al*, 2014; Richter *et al*, 2007; Exner *et al*, 2004), refletindo estudos funcionais que comprovam que o cerebelo humano é dividido em subáreas e que cada uma delas tem o seu papel.

1.3.2 Cognição e as ataxias hereditárias

O declínio cognitivo franco é frequentemente negado ou negligenciado nos pacientes com SCA, porém disfunções executivas são comuns em pacientes com ataxia na maioria das categorias genotípicas (Geschwind *et al*, 1999). O padrão de déficits cognitivos nas SCAs sugere o acometimento da região posterior do cerebelo tendo como pontos cardinais déficits executivos, de processamento de linguagem, visuo-espaciais e alterações afetivas (Argyropoulos *et al*, 2020). Um estudo publicado em 2018 por Olivito *et al* demonstrou que alterações cognitivas se relacionavam com atrofia cerebelar em pacientes com SCA 2 e a perda de massa cinzenta na região posterior do cerebelo estava mais relacionada a sintomas cognitivos como disfunção executiva e déficits visuo-espaciais, deixando claro que índices de atrofia em sub-regiões cerebelares podem estar relacionadas com sintomatologias cognitivas

específicas (Olivito *et al*, 2018). Braga-Neto *et al* em 2012 realizou um estudo avaliando os sintomas cardinais da CCAS em 38 pacientes com diagnóstico molecular de SCA3 que evidenciou que estes pacientes apresentavam déficits cognitivos, descrevendo alterações executivas, visuo espaciais e disfunção executiva (Braga-Neto *et al*, 2012).

Um estudo publicado por Dogan *et al* em 2016 com 22 pacientes com Ataxia de Friedreich evidenciou alterações cognitivas, em particular em função executiva e as avaliações multimodais de fRNM sugeriram que o dano estrutural cerebelar interferem com conexões corticocerebelares e refletem na reorganização na Ataxia de Friedreich que vai além de déficits espinocerebelares (Dogan *et al*, 2016).

1.3.3 Cerebelo e Esclerose Múltipla

Nas últimas décadas neurologistas dão cada vez mais atenção aos sintomas cognitivos da Esclerose Múltipla (EM). Sintomas cognitivos podem aparecer em qualquer estágio da doença, tendem a ser progressivos e afetam de 40-65% dos pacientes portadores da doença (Amato *et al*, 2010). Os sintomas cognitivos mais prevalentes são caracterizados por déficit de atenção, disfunção executiva, déficit de linguagem e diminuição da velocidade do processamento de informações (Weier *et al*, 2015).

Um estudo realizado por Topyne *et al* em pacientes portadores de EM mostrou um padrão específico de lesões cerebelares contribuindo para alterações cognitivas, em que essas lesões envolviam o pedúnculo cerebelar médio e não toda a substância branca cerebelar. O perfil de lesões cerebelares pode servir como um biomarcador do risco de mudança na cognição de pacientes com EM (Topyne *et al*, 2017).

1.3.4 Cerebelo e autismo

O cerebelo está interconectado com diversas regiões do córtex cerebral, regiões que incluem percepção de sensação, movimento, atenção, linguagem, motivação e processamento social. Evidências clínicas, histopatológicas, radiológicas,

genéticas e de modelos animais já demonstraram o papel crucial do cerebelo da fisiopatologia do espectro autista (D'Mello *et al*, 2015).

A relação entre lesão cerebelar e sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA) é ainda mais evidente em lesões ocorridas logo após o nascimento, ou seja, dano ao cerebelo devido a parto prematuro ou cirurgias cerebelares no pós-parto produzem déficits sociais e sintomas de TEA nas crianças em até 59%(Wang *et al*, 2014).

Um estudo realizado por Hoche *et al* em 57 pacientes com doença cerebelar e em controles utilizou a Reading the Mind in the Eyes task (RMET), em que diversas fotos com expressões faciais eram mostradas para estes pacientes e eles teriam que avaliar e relatar de qual emoção se tratava. Neste estudo todos os pacientes apresentaram a análise na percepção de emoções na face prejudicada, demonstrando desordens neuropsiquiátricas e de cognição social que estão presentes em doenças como Autismo e a SCAC (Hoche *et al*, 2016).

1.4 O Cerebelo

Vincenzo Malacarne, professor de medicina e cirurgião na Itália, no século XVIII, descreveu pela primeira vez a anatomia do cerebelo e até hoje termos propostos por ele como “tonsilas, pirâmides, úvula” são utilizados na linguagem médica. A intenção inicial dele seria explorar a relação entre o tamanho do cerebelo e a destreza intelectual do indivíduo. Dentre várias pesquisas, o Professor Malacarne dissecou 3 cadáveres de pacientes com desordens mentais (na época intitulados “Cretinos” ou “Idiotas”, levando a crer serem pacientes com deficiência cognitiva) e notou, em particular, um subdesenvolvimento quando se tratava do número de folias cerebelares quando comparados ao número de folias cerebelares em pacientes com desenvolvimento cognitivo normal, formando a primeira hipótese entre a inteligência e o cerebelo (Zanatta *et al*, 2018).

Em 1824, meio século após a descrição de Malacarne, Jean Pierre Flourens, fisiologista francês e pesquisador experimental, realizou pesquisa em que ele lesionava o cerebelo de pinguins e demonstrou que os pinguins apresentavam dificuldade para voar, não por perda de força, mas por perda da coordenação de movimentos voluntários (Flourens, 1825; Schmahmann, 2019). Após esse

experimento, diversos outros cientistas descreveram o papel do cerebelo na coordenação e no equilíbrio, concentrando o papel do cerebelo nestas funções e relevando seu papel na cognição.

Do ponto de vista anatômico, o cerebelo é dividido em três lobos, o lobo anterior, o posterior e o flocculo-nodular. A fissura anterior divide o lobo anterior do posterior e a fissura posterolateral está localizada entre o lobo posterior e o lobo flocculo-nodular. Larsell subdividiu o cerebelo em 10 lóbulos, o lobo anterior é composto pelos lóbulos de I-V, o posterior de VI-IX e o flocculo-nodular o lóbulo X (Manto *et al*, 2015). O lóbulo VII é subdividido em Crus I, Crus II, VIIB nos hemisférios e VIIAf e VIIAt no vérmis. O lóbulo VIII é subdividido em VIIIA e VIIIB (D'Mello *et al*, 2015).

O mapeamento do cerebelo foi facilitado, inicialmente devido à estudos eletrofisiológicos (Grodd *et al*, 2005). Em 1943 E. D. Adrian publicou um estudo onde observou descargas que chegavam ao cerebelo via pontocerebelar em testes com gatos e macacos submetidos a anestesia em que eram realizadas estimulações mecânicas como estiramento muscular, movimentos articulares e estimulação tátil (Adrian, 1943). Seu estudo permitiu um mapa inicial das áreas que recebiam esses estímulos de acordo com a área do corpo estimulada. Na década de 80, com advento Ressonância Magnética funcional (RMf) e da Tomografia por Emissão de Positrons (PET), um mapa funcional detalhado do cerebelo se tornou possível, e pacientes com déficits neurológicos puderam ser avaliados quanto a localização da lesão e na compreensão dos sinais da síndrome atáxica (Grodd *et al*, 2005). Em 2000 o primeiro atlas de mapeamento do cerebelo utilizando a RMf foi publicado por Schmahmann *et al*, dando coordenadas detalhadas do cerebelo e núcleos cerebelares (Schmahmann, 2000). Cada porção do cerebelo é responsável por coordenar o planejamento do movimento e lesões nessas porções causam sintomas atáxicos específicos. Os sintomas mais comuns na síndrome atáxica são alterações na motricidade ocular, incoordenação nos membros, alterações na marcha e equilíbrio, tremor e alterações na fala (Bodranghien *et al*, 2016).

O cerebelo também participa do controle dos movimentos oculares. Alterações na movimentação ocular e sintomas vestibulares (tontura, náuseas, vômitos) podem ser vistos em lesões do vérmis (lóbulos VI-VII, flóculo e parafocular) e na porção caudal do núcleo fastigial. O núcleo fastigial também é responsável pelo

controle da posição cefálica. O distúrbio da fala caracterizado por disartria está relacionado com lesões no núcleo denteado, área paravermal e lóbulos hemisféricos V e VI. Alterações no movimento dos membros, incluindo dismetria, disdiadococinesia, decomposição do movimento e tremor postural e cinético, são observados na região anterior do cerebelo, onde o controle dos membros superiores é nos lóbulos IV-V e VI e dos membros inferiores nos lóbulos III e IV. A marcha atáxica pode ser encontrada em lesões nos lóbulos II e III e a alteração na postura, onde o indivíduo tem dificuldade em manter o corpo em uma posição neutra, no lóbulo III e região superior do vérmis (Grimaldi *et al*, 2012; Schmahmann *et al*, 2008).

O cerebelo é uma parte complexa do cérebro, que age juntamente com o córtex cerebral e os gânglios da base como co-processador do movimento (Koziol *et al*, 2014). Em humanos, 60-80% dos neurônios cerebrais encontram-se no cerebelo, essa proporção levanta imediatamente a questão do enorme potencial e capacidade do cerebelo (Grimaldi *et al*, 2012), tornando-se desta forma uma peça fundamental no processamento da informação e no planejamento de atividades sensitivo-motoras, estando envolvido em inúmeras atividades motoras e não motoras, devido a seus circuitos e a enorme capacidade de conectividade a outras áreas do cérebro. O cerebelo está fortemente conectado com os hemisférios cerebrais em um circuito de vias aferentes e eferentes. As vias aferentes são a corticopontina e a pontocerebelar e as vias eferentes são a cerebrotalâmica e a talamocortical (Schmahmann *et al*, 1997).

Segundo o Dr Schmahmann, no Sistema Nervoso Central (SNC) a função depende da estrutura relacionada, se existe uma contribuição cognitiva cerebelar então deve haver um substrato anatômico correspondente (Schmahmann *et al*, 1996). Em 1996, Schmahmann publicou um artigo descrevendo a organização anatômica do sistema cerebrocerebelar em macacos rhesus e propôs hipóteses de organizações anatômicas que governavam as funções cerebelares humanas em funções não motoras e cognitivas (Schmahmann *et al*, 1996). Mais tarde, estudos com neuroimagem funcional corroboraram essas hipóteses e refinaram, explicando com imagens, o que até então eram observações.

Estudos clínicos e radiológicos sugerem que anatomicamente, a porção anterior do cerebelo é responsável por controle motor, o lóbulo floculo-nodular está envolvido no processamento afetivo e no processamento vestibulo-cerebelar e a

porção posterior contribui em operações cognitivas complexas. Obedecendo as vias cruzadas cérebro-cerebelares, déficits de linguagem podem aparecer em lesões no lobo direito do cerebelo enquanto dificuldades visuo-espaciais podem advir de lesões no lobo cerebelar esquerdo (Stoodley *et al*, 2009). Há atualmente uma variedade de exames utilizados para entender a funcionalidade do cerebelo, como a RNMF, em que a ativação cerebelar foi notada durante processos motores, cognitivos e emocionais.

Stoodley *et al* realizou um estudo onde avaliou um indivíduo sem comorbidades, destro, onde ele realizava tarefas de ordem motoras (*finger-tapping*), função executivas (*N-back task*), visuo-espaciais (rotação mental de letras), de linguagem (citar verbos quando fornecido um substantivo) e afetiva (mostrando imagens de ordem afetiva). Durante estas tarefas o indivíduo foi submetido a um exame de RNMF de crânio. Este estudo demonstrou que há uma organização topográfica entre execução motora versus domínios cognitivos/afetivos. A tarefa motora ativou o lobo cerebelar anterior ipsilateral (lóbulo IV-V) e os lobos VI e VII, a tarefa de linguagem ativou os lóbulos VII e VIII a direita, a tarefa visuo-espacial ativou a região lateral esquerda dos lóbulos VII e VIII, a tarefa de função executiva ativou o lóbulo VI a direita e o VII-VIII a esquerda e a tarefa afetiva ativou bilateralmente o lóbulo VI (Stoodley *et al*, 2010). Este estudo corrobora com os achados da meta-análise publicada pela mesma autora em 2009 em que 53 estudos de neuroimagem foram avaliados, e os mesmos reportavam ativação cerebelar em tarefas específicas (sensitivo-motoras, cognitivas e afetivas) similares com o resultado do estudo em questão, evidenciando uma correspondência topográfica de organização sensitiva, motora, cognitiva e afetiva (Stoodley *et al*, 2009).

1.5 Abordagem das Ataxias

Ataxia é uma desordem caracterizada pela perda do controle do equilíbrio e pela falta de coordenação em movimentos musculares voluntários. A forma mais comum de ataxia é a cerebelar, em que as vias aferentes e eferentes do cerebelo podem estar afetadas (Akbar *et al*, 2015). A ataxia cerebelar é uma síndrome que inclui diferentes sinais e sintomas, como alteração da marcha, disartria, tremor, nistagmo e alterações cognitivas e afetivas (Teive *et al*, 2015).

Existem diversas formas de classificar as ataxias. Adotaremos aqui a classificação das ataxias em grupos distintos de acordo com sua fisiopatologia. As ataxias podem ser classificadas em: dominantes, recessivas, mitocondriais, ligadas ao X, congênitas, episódicas e esporádicas, sendo este último grupo subdividido em neurodegenerativas e adquiridas/secundárias.

As ataxias autossômicas dominantes são um grupo grande e heterogêneo de doenças neurodegenerativas que possuem em comum o envolvimento do cerebelo e suas conexões e são atualmente divididas em 3 subgrupos: as Ataxias Espinocerebelares (SCAs), a Atrofia dentatorubral palidoluisiana e as Ataxias Episódicas (Teive *et al*, 2015). Os sintomas cardinais são incoordenação progressiva do movimento com a presença ou ausência de outros sintomas neurológicos.

As ataxias espinocerebelares constituem um grupo complexo de doenças e cada SCA se manifesta com variações na apresentação clínica e idade de início. A SCA3 é mais comum no mundo, também conhecida como Doença de Machado-Joseph. Sua apresentação clínica é pleomórfica, com ataxia cerebelar, sinais piramidais, amiotrofia periférica, nistagmo, oftalmoparesia, distonia e parkinsonismo (Teive *et al*, 2015). Pode haver também na SCA3 presença de sintomas cognitivos, alterações do sono e sintomas psiquiátricos. As demais SCAs compõem um largo espectro de doenças com apresentações clínicas variáveis. Até o momento foram descritas cerca de 40 SCAs, cada um com seu loci e mutações genéticas. Apesar do grande número de mutações descritas nos pacientes com SCA a maioria dos indivíduos permanece sem o diagnóstico genético/molecular. Até o momento não há tratamento modificador de doença para as ataxias espinocerebelares, sendo a reabilitação mandatória em todos os casos.

As ataxias hereditárias recessivas são um grande grupo de doenças raras, as formas mais comuns de ataxias autossômicas recessivas são a Ataxia de Friedreich, a Ataxia-telangiectasia e a Ataxia cerebelar com reflexos tendinosos diminuídos de início precoce. Outras patologias como Ataxia por deficiência de Vitamina E, Ataxia com apraxia oculomotora, SYNE 1 e Xantomatose Cerebrotendínea fazem parte das ataxias de herança recessiva.

Outras ataxias hereditárias são compostas por patologias como uma mutação no DNA mitocondrial que pode causar ataxia progressiva, associada a miopatia, oftalmoplegia, deficiências endocrinológicas e degeneração pigmentar da

retina. A Síndrome da ataxia/tremor ligada ao X frágil (FXTAS) é caracterizada por ataxia, atrofia cerebral difusa, disfunção executiva, disautonomia, parkinsonismo leve e alterações psiquiátricas (Akbar *et al*, 2015).

As ataxias episódicas são desordens raras, que se caracterizam por episódios de ataxias que podem durar de segundos a horas, podendo ter melhora completa entre os episódios.

As ataxias esporádicas degenerativas incluem a Atrofia de Múltiplos sistemas forma cerebelar e a Ataxia Idiopática Cerebelar de Início no Adulto (ILOCA). As ataxias secundárias ou adquiridas incluem ataxias causadas por distúrbios tóxicos, paraneoplásicos, imuno-mediados, carenciais, infecciosos e lesões focais no cerebelo decorrentes de acidentes vasculares cerebrais, trauma ou tumores (39). As ataxias secundárias a Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) podem ser relacionadas a episódios isquêmicos ou hemorrágicos. Infartos ou hemorragias do cerebelo correspondem a 2% de todos os AVCs (40) A ataxia relacionada ao AVC tem comumente início súbito de alteração da marcha, vertigem, náuseas e vômitos. Dismetria, disartria e nistagmo são sinais menos comuns na fase aguda. Alterações no nível de consciência podem ocorrer e variam de letargia até o coma, este último estando mais relacionado ao AVC cerebelar hemorrágico. Os infartos da Artéria Cerebelar Inferior Posterior são os mais comuns, podendo também ocasionar lesão no tronco cerebral, mais especificamente no bulbo (Viswanathan *et al*, 2004). Pacientes com infarto de cerebelo no território da Artéria Cerebelar Inferior Posterior podem ter alterações cognitivas e afetivas devido ao comprometimento da região posterior do cerebelo. A ataxia induzida por drogas é mais comumente associada ao uso de antiepilépticos, como a fenitoína, lamotrigina e oxcarbazepina, aos benzodiazepínicos e drogas antineoplásicas/imunossupressoras como o tacrolimus e a ciclosporina (Van Gaalen *et al*, 2014). As ataxias imuno-mediadas compreendem, entre outras, a Encefalopatia de Hashimoto, as paraneoplásicas, a Ataxia Anti-GAD e a Ataxia Relacionada ao Glúten. A encefalopatia de Hashimoto é definida pela presença de ataxia cerebelar, tremor, mioclonia e alterações cognitivas, associadas a uma elevação do anticorpo tireoperoxidase (Teive *et al*, 2015). As paraneoplásicas, estão relacionadas à malignidade como neoplasia de mama, pulmão e carcinoma de ovário, tendo vários autoanticorpos presentes, sendo os mais comuns o Anti-Yo e o Anti-Hu. A ataxia Anti-GAD foi inicialmente descrita na Síndrome da Pessoa Rígida e

é mais comum em mulheres portadoras de diabetes mellitus e doenças da tireóide. A ataxia Relacionada ao Glúten é caracterizada por ataxia em adultos, associada a nistagmo e neuropatia periférica. O anticorpo antigliadina está presente em 100% dos casos.

1.6 Tradução e adaptação transcultural

Um elevado número de pesquisas é desenvolvido ao longo do tempo em várias áreas da saúde, entre essas pesquisas são desenvolvidas escalas de avaliação objetiva de várias doenças.

A Escala da Síndrome Cognitiva Afetiva do Cerebelo foi desenvolvida na língua inglesa e, para ser utilizada em outros países com habitantes fluentes em outros idiomas ela deve ser traduzida e adaptada culturalmente para servir aos seus propósitos. Até o momento a escala está em processo de tradução e validação para o alemão e para o português brasileiro (Thieme *et al*, 2020). O objetivo da tradução e adaptação neste caso é chegar a uma equivalência entre a escala original e a escala em português para ser atingido todo o potencial a qual foi inicialmente destinada.

Entre os vários benefícios da tradução e adaptação cultural de uma escala está o fato de permitir uma comparação entre países e culturas diferentes utilizando um método objetivo e padronizado, avaliando dessa forma um possível fenômeno transcultural.

Importante destacar, no entanto, que os itens da escala deverão não só serem traduzidos bem linguisticamente como também bem adaptados culturalmente para manter a validade do instrumento em um nível conceitual entre diferentes culturas.

De acordo com Beaton *et al*, as etapas de tradução e adaptação cultural são as seguintes: 1- Tradução, 2- Síntese da tradução, 3- Retro-tradução, 4- Comitê de Revisão, 5- Pré-teste (Beaton *et al*, 2000).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Traduzir, adaptar transculturalmente e validar a Escala da Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo / Síndrome de Schmahmann

2.2 Específicos

- a) Avaliar confiabilidade e reprodutividade da escala traduzida e adaptada;
- b) Validar a escala traduzida e adaptada para a população Brasileira com ataxia e comparar com controles saudáveis;
- c) Avaliar o papel do cerebelo nas funções cognitivas

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 escala da síndrome cognitivo afetiva do cerebelo

A escala é composta por 12 itens, sendo 11 cognitivos e 1 afetivo. A pontuação é composta por dois critérios, a aprovação / reprovação para cada subitem da escala e um escore total / bruto que pode variar de 82 a 120, sendo 82 a soma dos pontos de corte para cada subitem da escala e 120 a pontuação máxima. O escore bruto não define se o paciente tem CCAS ou não, mas facilita o acompanhamento do paciente e detalha o desempenho do paciente em cada domínio cognitivo. A soma das reprovações irá estratificar o risco do indivíduo de ter CCAS, e o diagnóstico de CCAS pode ser considerado possível, provável ou definitivo.

3.2 Participantes, tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado com pacientes portadores de ataxia cerebelar primária ou secundária. Os pacientes foram recrutados do ambulatório de Distúrbios do Movimento e de Doenças Neurogenéticas do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), do Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do Hospital Geral de Fortaleza, em Fortaleza/CE Brasil, e do ambulatório de ataxias da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em São Paulo/SP Brasil. Foram explicados os objetivos da pesquisa e aqueles que concordaram foram incluídos no estudo após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1).

Foram incluídos no estudo 111 indivíduos, idade entre 20 e 80 anos, de ambos os sexos, 20 sem queixas cognitivas e/ou afetivas que participaram da fase de pré-teste, 40 pacientes com doença cerebelar (ataxias hereditárias/neurodegenerativas ou ataxia cerebelar adquirida/secundária) e 51 controles saudáveis sem evidência de comprometimento cognitivo e sem sintomas afetivos e que foram pareados de acordo com sexo, idade (intervalo de 5 anos) e nível de escolaridade (≤ 8 , 9-11, >11) participaram da fase de validação (Tabela 1). Na fase de triagem, 2 pacientes foram excluídos do estudo devido a rebaixamento do nível de consciência por piora clínica após AVC agudo cerebelar, um paciente foi excluído por

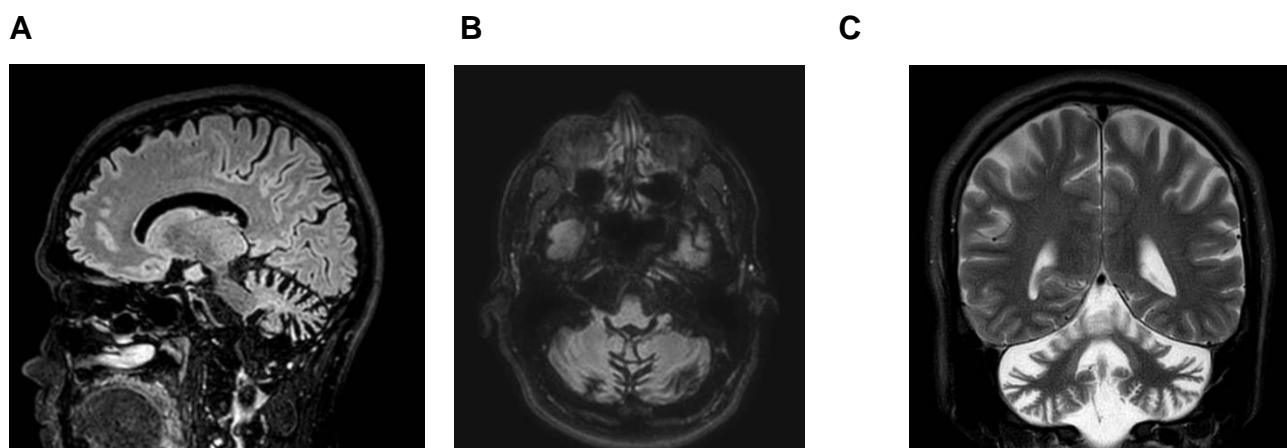
encefalopatia séptica após exérese de tumor cerebelar outro por transtorno esquizoafetivo prévio ao AVC cerebelar. Além disso, 4 controles foram excluídos, dois devido a ansiedade prévia e dois devido a dislexia e déficit de atenção. Pacientes e controles foram submetidos a história clínica detalhada e exame físico neurológico foram realizados nos pacientes, bem como, avaliação de neuroimagem.

Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes de 20 a 80 anos, com doença cerebelar ou cerebrocerebelar. O diagnóstico da doença foi baseado em exame neurológico, análise de genótipo e/ou características clínicas. Foram excluídos do estudo indivíduos > de 80 anos e < de 20 anos, pacientes com déficits sensoriais graves que impedissem a aplicação da escala. Neuroimagens de cada grupo de pacientes foram obtidas para demonstrar a lesão cerebelar (Figura 1)

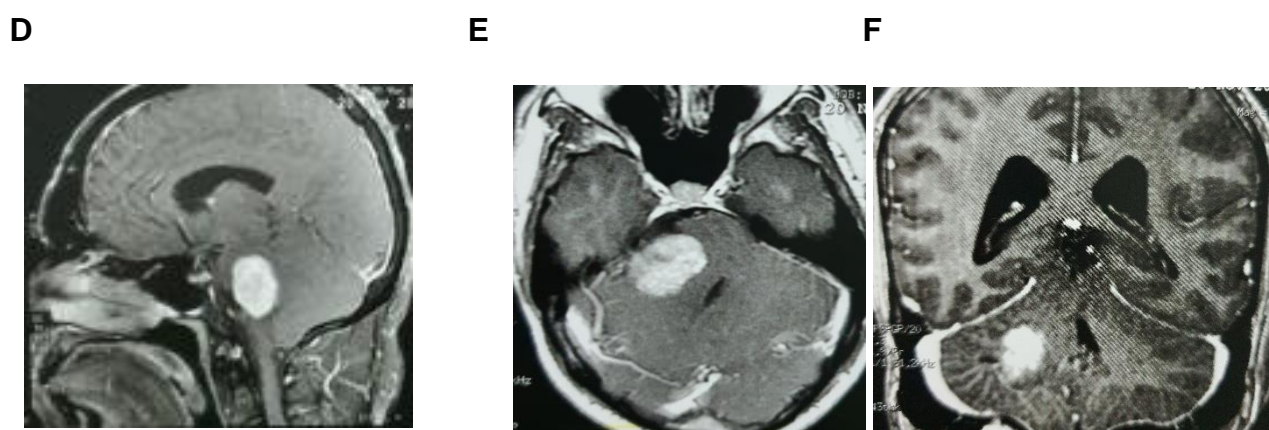
Tabela 1 - Dados demográficos e diagnósticos dos pacientes da etapa de validação

DIAGNÓSTICO	PACIENTES (n)	GÊNERO (M/F)	IDADE (média em anos)	ESCOLARIDADE (média em anos)
Patologias cerebelares isoladas				
AVC cerebelar isquêmico	11	6/5	55,8	7,8
Hemorragia cerebelar	2	1/1	63,5	10
Tumor cerebelar	4	2/2	46	10
SYNE 1	3	0/3	44,6	13,6
SCA 6	5	2/3	68,8	14,5
Patologias cerebrocerebelares complexas				
SCA 2	1	1/0	41	5
SCA 3	7	5/2	46,5	12,3
SCA 7	2	1/1	49,5	15
SCA 31	1	0/1	65	15
Ataxia de Friedreich	2	1/1	55,5	9,5
Ataxia-Telangiectasia	1	0/1	32	11
Ataxia com Apraxia Oculomotora 1 (AOA1)	1	0/1	35	11

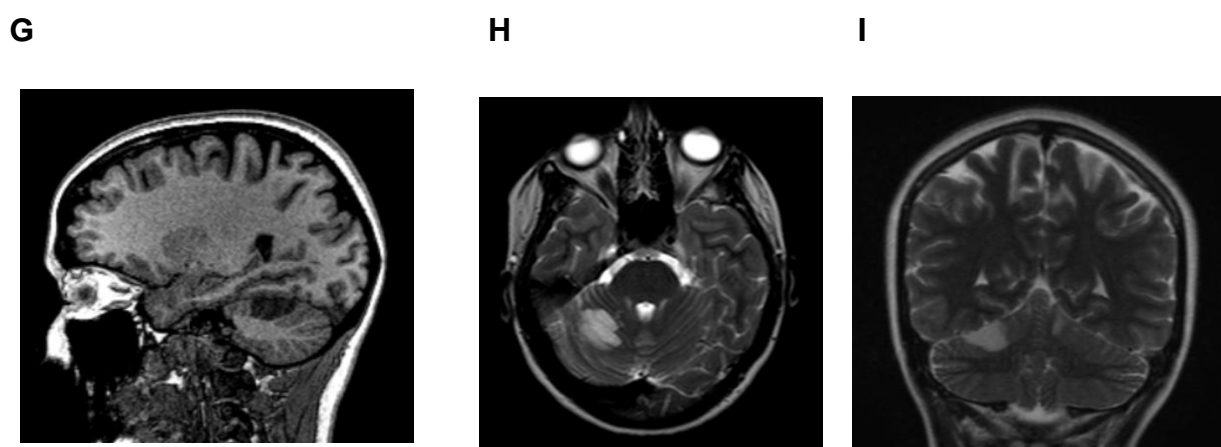
Figura 1- Neuroimagem de pacientes com ataxia que participaram do estudo



RNM de crânio de paciente portador de SYNE 1 A) Corte sagital em sequência Flair; B) Corte axial em sequência T1; C) Corte coronal em sequência T2;

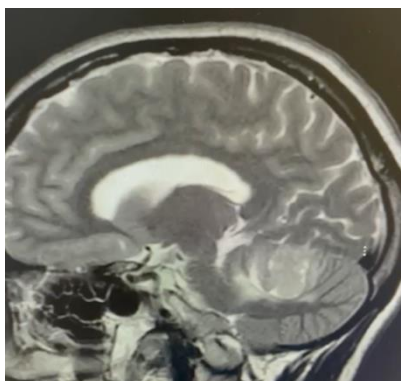


RNM de crânio de paciente com Schwannoma D) Corte sagital em sequência T1; E) Corte axial em sequência T1 pós contraste; F) Corte coronal T1;

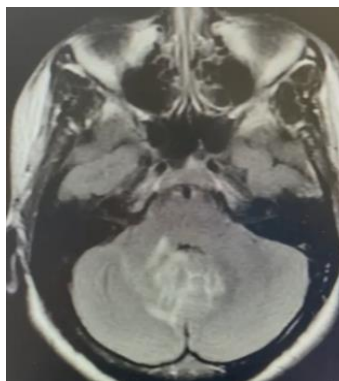


RNM de crânio de paciente com AVC isquêmico de cerebelo G) Corte sagital em sequência T1; H) Corte axial em sequência T2; I) Corte coronal em sequência T2;

J

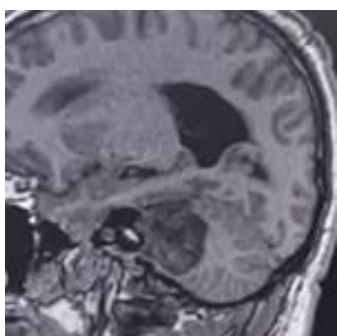


L

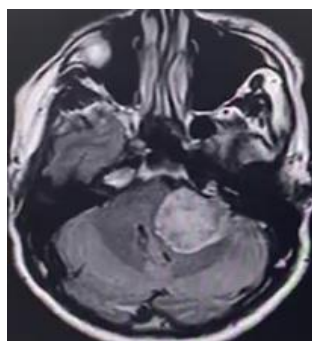


RNM de crânio de paciente com tumor de cerebello. J) Corte sagital em sequência T2; L) Corte axial em sequência Flair;

M



N

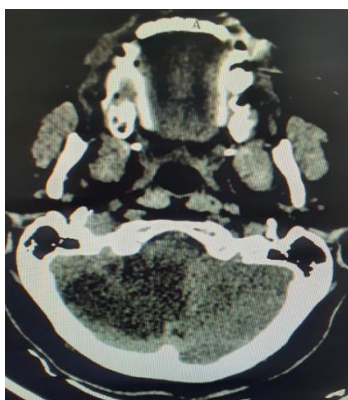


O

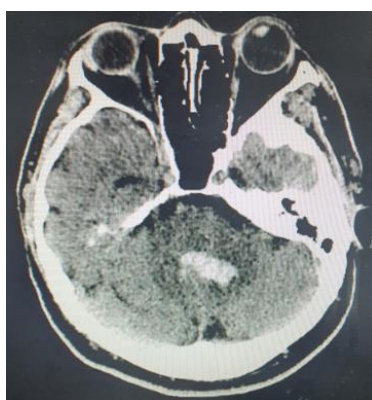


RNM de crânio de paciente com tumor cerebelar. M) Corte sagital em sequência T1 N) Corte axial em sequência T1; O) Corte coronal em sequência T1;

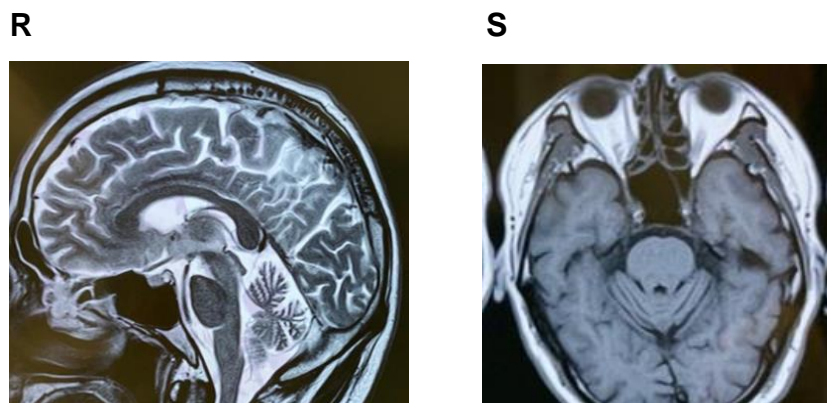
P



Q



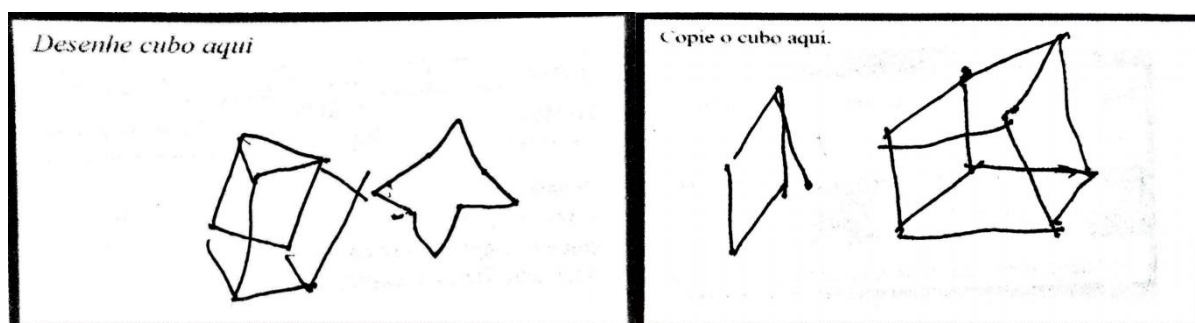
P) TC de crânio de paciente com AVC isquêmico de cerebello; Q) TC de crânio de paciente com AVC hemorrágico de cerebello;



RNM de crânio de paciente com SCA3 R) Corte sagital em sequência T2; S) Corte axial em sequência T1

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 2 - Desenho com instruções verbais (esquerda) e cópia de um cubo (direita) realizados por paciente portadora de SCA7



Fonte: elaborado pela autora.

3.3 Etapas da tradução e adaptação

3.3.1 Consentimento do autor

Inicialmente foi obtido o consentimento do autor da escala “*Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Scale*”, Jeremy D. Schmahmann, MD. Dr Schmahmann enviou email com autorização para a realização da tradução e validação da CCAS scale pelo nosso grupo (Anexo 1). O autor da escala participou ativamente nos passos de tradução, adaptação cultural e validação para o português brasileiro (Fluxograma 1).

3.3.2 Tradução da escala

Foram utilizados dois tradutores independentes, que não conheciam os objetivos do estudo, fluentes na língua inglesa, porém sendo sua língua materna o português brasileiro para traduzir a versão A da escala (Anexo 2). Isso permitiu a detecção de erros e divergências de interpretação de itens ambíguos do original.

3.3.3 Síntese da tradução

Os dois tradutores se reuniram e sintetizaram os resultados das traduções e corrigiram discrepâncias. Utilizando a escala original e as duas traduções uma síntese inicial foi realizada produzindo uma tradução em comum (Anexo 3).

3.3.4 Retro-tradução

Dois tradutores, que não conheciam a versão original e que não estavam cientes do objetivo do estudo, retro-traduziram a versão inicial em português para o inglês. Este processo é uma forma de validar a versão traduzida para assegurar que esta está refletindo o mesmo conteúdo da versão original. As duas versões retro-traduzidas foram submetidas ao comitê de revisão e comparadas à escala original, onde foi assegurado a semelhança entre as duas (Anexo 4).

3.3.5 Comitê de revisão

A composição deste comitê foi crucial para atingir a equivalência transcultural. A composição mínima deste grupo deve incluir especialistas na área, o autor da pesquisa e os tradutores.

O papel deste comitê foi de consolidar e desenvolver o que foi considerado a versão pré-final da escala para o pré-teste utilizando todas as escalas já traduzidas e retro-traduzidas. Foram levados em consideração: 1) A equivalência semântica, 2) A equivalência idiomática, 3) A equivalência experimental e 4) A equivalência conceitual.

3.3.6 Pré-teste

O último passo do processo de adaptação foi o pré-teste. Este se consiste na aplicação da escala em um público-alvo, sendo os participantes informados do objetivo da pesquisa e após terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. O Pré-teste foi aplicado em 20 indivíduos selecionados, sem queixas cognitivas e sem queixas de alterações de afeto. Os indivíduos eram questionados quais medicações faziam uso, se fizessem uso de medicações antidepressivas e/ou ansiolíticos eram excluídos do estudo.

O objetivo desta etapa consiste em avaliar a compreensão dos itens do questionário na população alvo. Os participantes foram questionados sobre os itens e o que eles entenderam de cada um. A escala então passou por uma nova adaptação, e, com a permissão do autor da escala e levando em consideração a frequência de palavras utilizadas na língua portuguesa, algumas palavras foram retiradas das versões B, C e D da escala original para serem utilizadas na versão em português (Tabela 2). De acordo com o autor, as versões B, C e D foram desenvolvidas para serem aplicadas em testes subseqüentes no intuito de evitar a aprendizagem dos pacientes da versão A da escala. No subitem Registro Verbal, a palavra “Yellow” é utilizada na versão A em inglês, considerando a tradução para o português e o tamanho da palavra (Amarelo), foi decidido, juntamente com o autor da escala, a palavra “Azul”.

Na fase de pré-teste foi observado que os participantes, indivíduos sem alteração cognitiva, apresentavam pontuação abaixo da média encontrada na validação da escala original em inglês. Este fato pode ser explicado devido a diferença da escolaridade entre as amostras. A média de escolaridade no trabalho de validação da escala original era de 15.01 enquanto a média da escolaridade da amostra do pré-teste neste estudo era de 9.6 anos (Tabela 3). Levando este achado em consideração, na etapa de validação da escala, foi necessário revisar os pontos de corte de cada item da escala, utilizando controles, para definir pontos de corte que se adequassem à população brasileira criando uma escala final (Anexo 5).

Tabela 2 - Palavras modificadas da versão original na adaptação cultural

PALAVRAS ORIGINAIS	PALAVRAS MODIFICADAS
Registro Verbal	
Flor	Flor
Roberto	Maria (Versão C)
Coragem	Coragem
Falar	Dormir (Versão D)
Amarelo	Azul
Semelhanças	
Nariz/Ouvido	Ovos/Leite (Versão D)

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 3 – Perfil dos pacientes e resultados obtidos na fase de Pré-teste

Participantes (n)	20
Gênero (M/F)	12/8
Idade (média em anos)	50,3
Escolaridade (média em anos/desvio padrão)	9,5 ± 2,1
Pontuação Bruta (média/desvio padrão)	79 ± 15,5
Número de itens reprovados na escala (média/desvio padrão)	4 ± 2,8

Fonte: elaborado pela autora.

3.4 Validação da escala adaptada

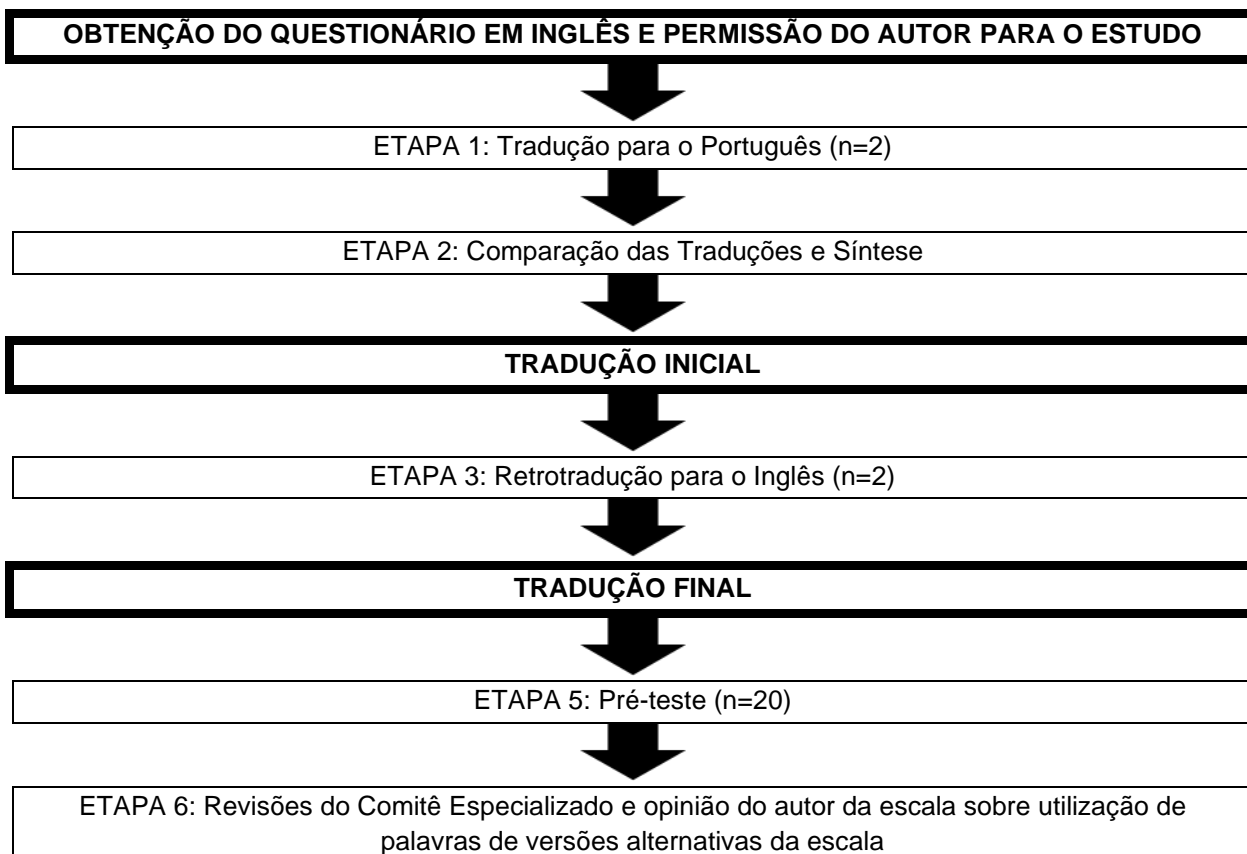
Foi realizado a aplicação da escala em pacientes portadores de ataxia cerebelar e em controles saudáveis com o objetivo de validar a escala para o português brasileiro. Os resultados foram submetidos à análise estatística. Foi utilizado o Teste de Associação para verificar a associação entre duas variáveis, o Teste Paramétrico (Teste t-student) para comparar as médias entre o grupo de paciente e o grupo controle, o Teste da normalidade (Teste não paramétrico Kolmogorov-Smirnov) para se chegar ao p-valor, a comparação entre dois grupos (Teste de Mann-Whitney), a Curva ROC para avaliar a performance da escala em detectar o diagnóstico de CCAS, a sua sensibilidade e especificidade, e no caso do nosso estudo qual o valor do ponto de corte ótimo para os subitens da escala, e o Alfa de Cronbach para avaliar a consistência interna entre os itens da escala. Para nova análise dos dados após a mudança de ponto de corte aplicamos o método de Fisher

para verificar se a distribuição percentual do desfecho positivo das escalas analisadas difere-se entre o grupo controle e intervenção. Além desse teste incorporamos o cálculo do *Odds-Ratio* (OR) e Porcentagem de Acurácia.

3.5 Aspectos éticos

O projeto do estudo foi aprovado (Apêndice A) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio sob parecer número 4.794.601 de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participarem do estudo, com direito ao sigilo e confidencialidade das informações obtidas, além da liberdade de recusarem se a participar das atividades e questões propostas. O TCLE foi aplicado em duas vias, uma retida pelo responsável e a outra pelo pesquisador (Apêndice B).

Fluxograma 1 – Descrição das etapas de tradução, adaptação cultural e validação da *Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Scale*





Fonte: elaborado pela autora.

Não	23 (45,1)	(32,0 - 58,7)	9 (22,5)	(11,8 - 37,1)	32 (35,2)	(25,9 - 45,3)	
Sim	28 (54,9)	(41,3 - 68,0)	31 (77,5)	(62,9 - 88,2)	59 (64,8)	(54,7 - 74,1)	
Extensão de Dígitos							0,016
Não	25 (49,0)	(35,7 - 62,5)	9 (22,5)	(11,8 - 37,1)	34 (37,4)	(27,9 - 47,6)	
Sim	26 (51,0)	(37,5 - 64,3)	31 (77,5)	(62,9 - 88,2)	57 (62,6)	(52,4 - 72,1)	
Extensão de Dígitos Inversa							0,029
Não	25 (49,0)	(35,7 - 62,5)	10 (25,0)	(13,6 - 39,8)	35 (38,5)	(29,0 - 48,7)	
Sim	26 (51,0)	(37,5 - 64,3)	30 (75,0)	(60,2 - 86,4)	56 (61,5)	(51,3 - 71,0)	
Cubo (Cópia)							0,008
Não	24 (70,6)	(54,1 - 83,8)	13 (37,1)	(22,7 - 53,7)	37 (53,6)	(41,9 - 65,0)	
Sim	10 (29,4)	(16,2 - 45,9)	22 (62,9)	(46,3 - 77,3)	32 (46,4)	(35,0 - 58,1)	
Evocação Verbal							<0,001
Não	42 (82,4)	(70,3 - 90,9)	14 (35,0)	(21,7 - 50,4)	56 (61,5)	(51,3 - 71,0)	
Sim	9 (17,6)	(9,1 - 29,7)	26 (65,0)	(49,6 - 78,3)	35 (38,5)	(29,0 - 48,7)	
Semelhanças							<0,001
Não	43 (84,3)	(72,6 - 92,3)	19 (47,5)	(32,7 - 62,7)	62 (68,1)	(58,1 - 77,0)	
Sim	8 (15,7)	(7,7 - 27,4)	21 (52,5)	(37,3 - 67,3)	29 (31,9)	(23,0 - 41,9)	
Go no-Go							0,004
Não	49 (96,1)	(88,0 - 99,2)	30 (75,0)	(60,2 - 86,4)	79 (86,8)	(78,7 - 92,6)	
Sim	2 (3,9)	(0,8 - 12,0)	10 (25,0)	(13,6 - 39,8)	12 (13,2)	(7,4 - 21,3)	
Afeto							0,002
Não	49 (96,1)	(88,0 - 99,2)	29 (72,5)	(57,5 - 84,4)	78 (85,7)	(77,5 - 91,7)	
Sim	2 (3,9)	(0,8 - 12,0)	11 (27,5)	(15,6 - 42,5)	13 (14,3)	(8,3 - 22,5)	

* Teste Exato de Fisher

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

Na Tabela 5 apresentamos o resultado comparativo através da mudança do ponto de corte para três desfechos da pesquisa que não foram significantes: Fluência Semântica e Fluência Fonêmica.

Inicialmente, observa-se que na Fluência Semântica o p-valor obtido foi 0,067, ou seja, não significativo. Porém, se considerar flexibilização do nível de significância do teste para 10% nesse caso, podem então sinalizar que o resultado poderá ser significativo.

Para Fluência Fonêmica tivemos resultados significativos cujo p-valor encontrado foi 0,005. Os resultados mostram que no grupo paciente há maior prevalência dessas características do que no grupo controle, 70% contra 58,8% para Fluência Fonêmica. As figuras 1 e 2 a seguir demonstram a distribuição dos escores com o ponto de corte modificado para a Fluência Semântica e Fluência Fonêmica.

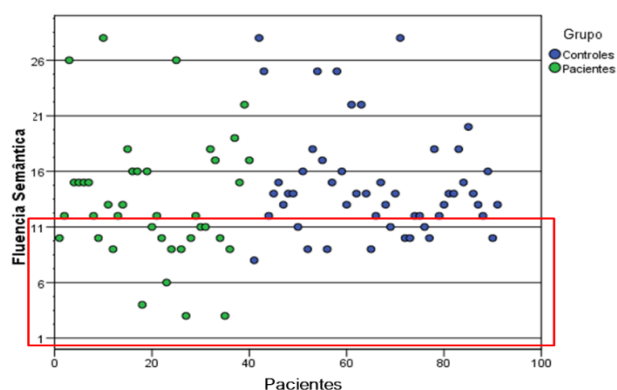
Tabela 5 - Comparação percentual com IC de 95% dos desfechos coletados em relação aos grupos controle e pacientes

Característica	Controles		Pacientes		Total		P-valor*
	n (%)	IC de 95%	n (%)	IC de 95%	n (%)	IC de 95%	
Fluência Semântica (< = 11)							0,067
Não	40 (78,4)	(65,8 – 88,0)	24 (60,0)	(44,6 – 74,1)	64 (70,3)	(60,4 – 79,0)	
Sim	11 (21,6)	(12,0 – 34,2)	16 (40,0)	(25,9 – 55,4)	27 (29,7)	(21,0 – 39,6)	
Fluência Fonêmica (< = 7)							0,005
Não	35 (68,6)	(55,1 - 80,1)	15 (37,5)	(23,8 - 52,9)	50 (54,9)	(44,7 - 64,9)	
Sim	16 (31,4)	(19,9 - 44,9)	25 (62,5)	(47,1 - 76,2)	41 (45,1)	(35,1 - 55,3)	

* Teste Exato de Fisher

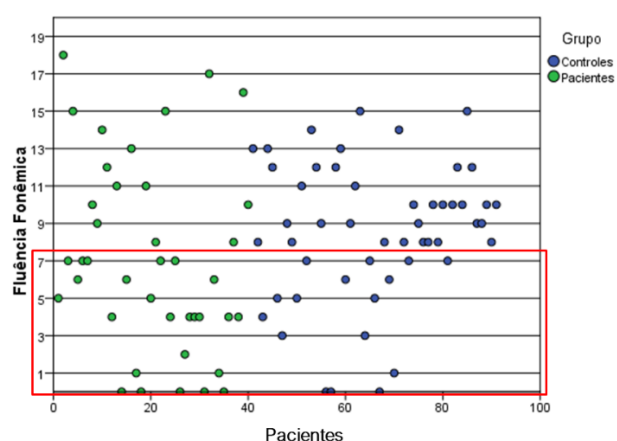
Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

Figura 3 – Distribuição dos escores para a Fluência Semântica entre os grupos considerando o ponto de corte ≤ 11



Fonte: elaborado pela autora.

Figura 4 – Distribuição dos escores para a Fluência Fonêmica entre os grupos considerando o ponto de corte ≤ 7



Fonte: elaborado pela autora.

4.2 Comparação de Médias

Nesta seção apresentamos os resultados relativos à comparação da pontuação média dos desfechos analisados nos dois grupos. Os resultados podem ser vistos na Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação média das métricas avaliadas com IC de 95% entre os grupos controle e pacientes

Característica	Grupo						Teste Mann-Whitney	Teste -t	P-valor Kolmogorov-Smirnov
	Controles		Pacientes		Total				
	Média	IC de 95%	Média	IC de 95%	Média	IC de 95%			
Fluência Semântica	14,9	(13,5 – 16,2)	13,4	(11,6 – 15,2)	14,2	(13,1 – 15,3)	0,198	-	0,041
Fluência Fonêmica	8,5	(7,4 – 9,6)	7,1	(5,4 – 8,7)	7,9	(6,9 – 8,8)	0,056	0,139	0,719
Mudança de Categoria	9,8	(8,7 - 10,8)	6,8	(5,4 - 8,2)	8,5	(7,6 - 9,4)	0,001	-	<0,001
Extensão de Dígitos	5,4	(5,0 – 5,8)	5,0	(4,6 – 5,3)	5,2	(4,9 – 5,5)	0,011	-	<0,001
Extensão de Dig Inversa	3,4	(3,1 – 3,7)	2,7	(2,3 – 3,1)	3,1	(2,8 – 3,4)	0,003	-	<0,001
Cubo (Cópia)	11,3	(10,7 – 11,8)	8,4	(6,8 – 9,9)	9,8	(8,9 – 10,7)	0,001	-	<0,001
Evocação Verbal	12,1	(11,3 – 12,9)	8,4	(7,1 – 9,7)	10,5	(9,7 – 11,2)	<0,001	-	<0,001
Semelhanças	7,3	(6,8 – 7,7)	5,7	(5,0 – 6,4)	6,6	(6,2 – 7,0)	<0,001	-	<0,001
Go no-Go	1,7	(1,6 – 1,9)	1,3	(1,1 – 1,6)	1,6	(1,4 – 1,7)	0,013	-	<0,001
Afeto	5,7	(5,5 – 5,9)	5,1	(4,7 – 5,4)	5,4	(5,2 – 5,6)	0,005	-	<0,001

Fonte: elaborado pela autora.

Fluência Semântica teve resultado não significante (p -valor = 0,198), ou seja, a média de pontuação entre os grupos foi estatisticamente similar. Para a Fluência Fonêmica tivemos resultado favorável ao obtido pelo Test-t, pois foi verificado normalidade nos dados (p -valor = 0,719). Nesse sentido, não foi possível encontrar diferenças no escore médio entre os grupos.

Para as demais comparações tivemos resultados significativo (p -valor < 0,005). No caso, em todas as comparações o escore médio do grupo Controle foi estatisticamente maior do que no grupo Paciente.

4.3 Análise Curva ROC

Com base na metodologia citada, analisou-se dez itens como instrumentos paralelos para diagnosticar pacientes com Ataxia (desfecho positivo). Ressalta-se que as seguintes escalas Registro Verbal e Cubo (Desenho) não foram possíveis de analisar devido a pequena ou inexistente quantidade de dados.

Na Tabela encontra-se o resultado global da aplicação da Curva ROC para verificação de pontos de cortes para diferenciação entre desfecho positivo e negativo. A tabela apresenta a área sob a curva, quanto mais próximo de um melhor poder de detecção de ponto ótimo. Na tabela notamos que a única escala não significativa foi Fluência Semântica (p -valor $> 0,198$), ou seja, tal escala não foi possível de fazer diferenciação entre os grupos. Para melhor visualização dos pontos de sensibilidade e falsos positivos ($1 - \text{especificidade}$) veja Figura 4. Na figura os pontos estão sobre a linha de não significância, mostrando que não há um ponto de corte ótimo.

Ainda na Tabela 7 podemos observar que as demais escalas conseguem detectar um ponto de corte para diferenciação do desfecho positivo (p -valor $< 0,001$). Fluência Fonêmica está no limite de significância, seremos flexíveis nessa escala permitindo uma significância de até 10%.

Em relação aos pontos de cortes ótimo os resultados podem ser vistos na Tabela 8. Na tabela estão disponíveis os pontos de cortes, bem com os índices de sensibilidade e especificidade para detectar a prevalência dos casos verdadeiros positivos bem como os casos de falsos negativos, respectivamente. Nas figuras 5-14 encontram-se os gráficos da Curva ROC para cada subitem da escala avaliado.

Tabela 7 - Análise de significância da área sob a curva ROC para a escala

Escala	Área sob a curva ROC	Erro padrão	P- valor	Intervalo de 95% de confiança	
				Limite inferior	Limite superior
Fluência Semântica	0,579	0,062	0,198	0,456	0,701
Fluência Fonêmica	0,617	0,063	0,057	0,493	0,740
Mudança de Categoria	0,706	0,056	0,001	0,595	0,816
Extensão de Dígitos	0,647	0,058	0,016	0,533	0,761
Extensão de Dígitos Inversa	0,672	0,057	0,005	0,560	0,785
Cubo (Cópia)	0,711	0,063	0,003	0,588	0,834
Evocação Verbal	0,753	0,054	0,000	0,647	0,860
Semelhanças	0,730	0,054	0,000	0,623	0,837
Go no-Go	0,623	0,060	0,044	0,505	0,742
Afeto	0,648	0,060	0,016	0,531	0,765

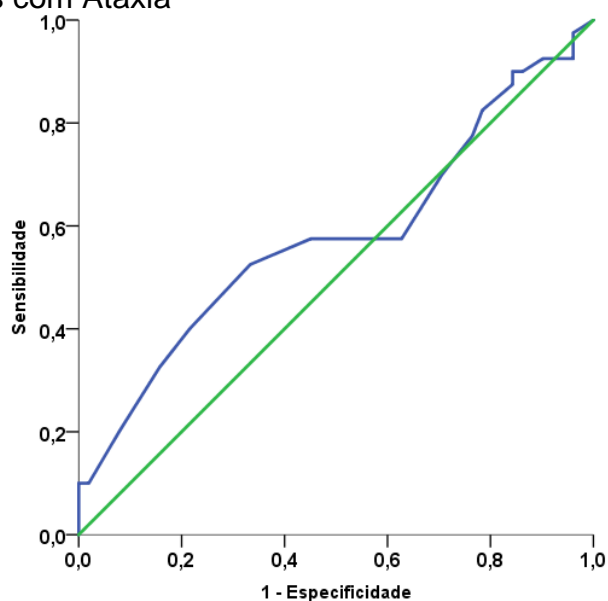
Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 8 - Pontos de cortes para as escalas do estudo para detecção de casos de pacientes com ataxia

Escala	Critério (Menor ou igual a:)	Sensibilidade	1 - Sensibilidade	Especificidade	1 - Especificidade
Fluência Semântica	-	-	-	-	-
Fluência Fonêmica	7,00	0,625	0,375	0,686	0,314
Mudança de Categoria	8,00	0,650	0,350	0,725	0,275
Extensão de Dígitos	5,00	0,775	0,225	0,471	0,529
Extensão de Dígitos Inversa	2,00	0,450	0,550	0,824	0,176
Cubo (Cópia)	10,00	0,486	0,514	0,882	0,118
Evocação Verbal	9,00	0,650	0,350	0,863	0,137
Semelhanças	7,00	0,725	0,275	0,647	0,353
Go no-Go	0,00	0,250	0,750	0,961	0,039
Afeto	5,00	0,500	0,500	0,745	0,255

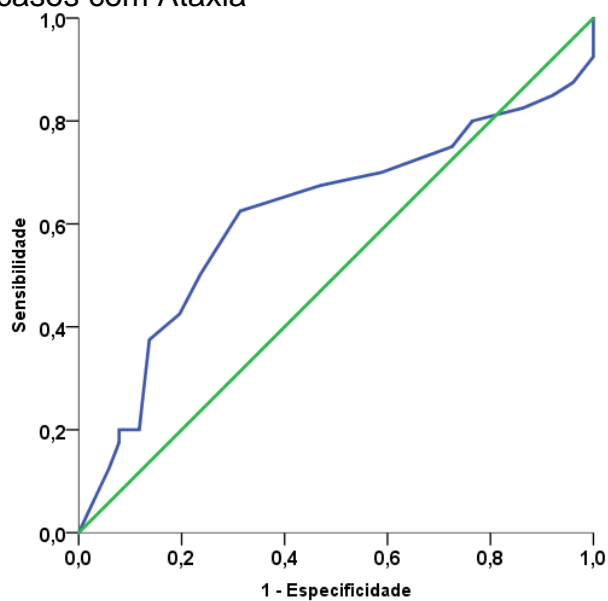
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 5 - Curva ROC para o item Fluência Semântica para detectar casos com Ataxia



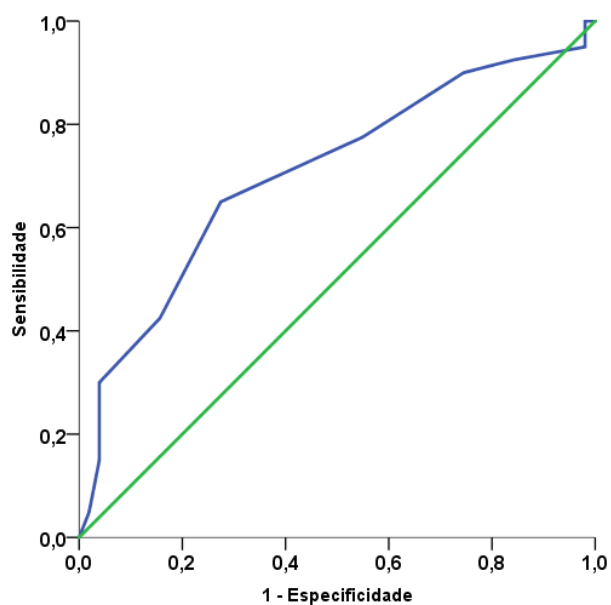
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 6 - Curva ROC para o item Fluência Fonêmica para detectar casos com Ataxia



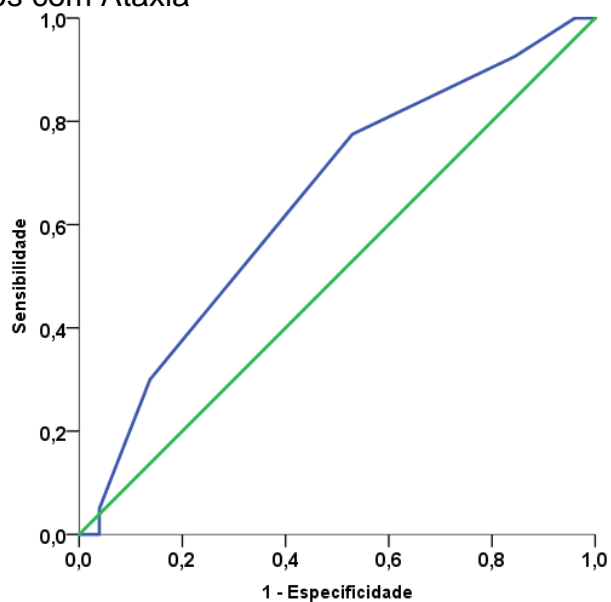
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 7 - Curva ROC para o item Mudança de Categoria para detectar casos com Ataxia



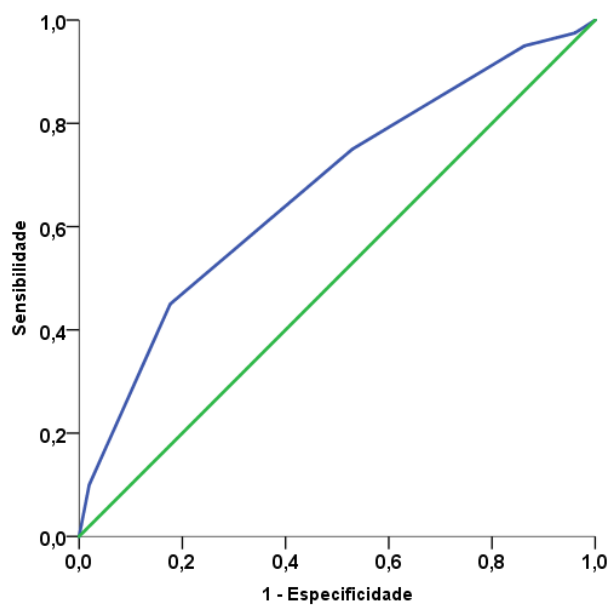
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 8 - Curva ROC para o item Extensão de Dígitos para detectar casos com Ataxia



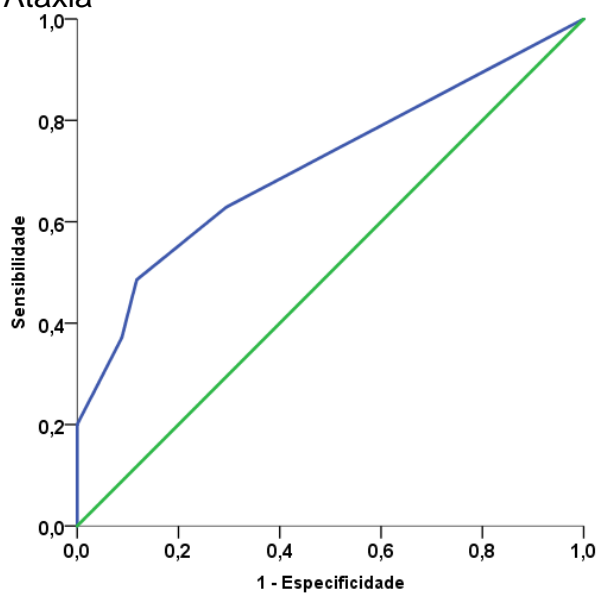
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 9 - Curva ROC para o item Extensão de Digitação Inversa para detectar casos com Ataxia



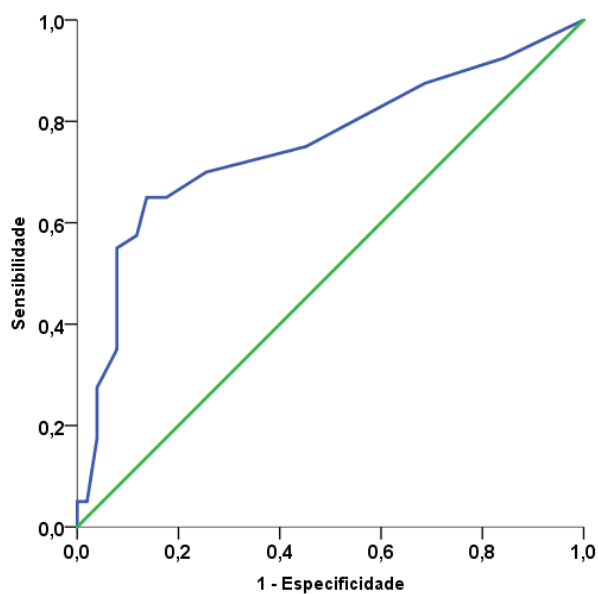
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 10 - Curva ROC para o item Cubo (Cópia) para detectar casos com Ataxia



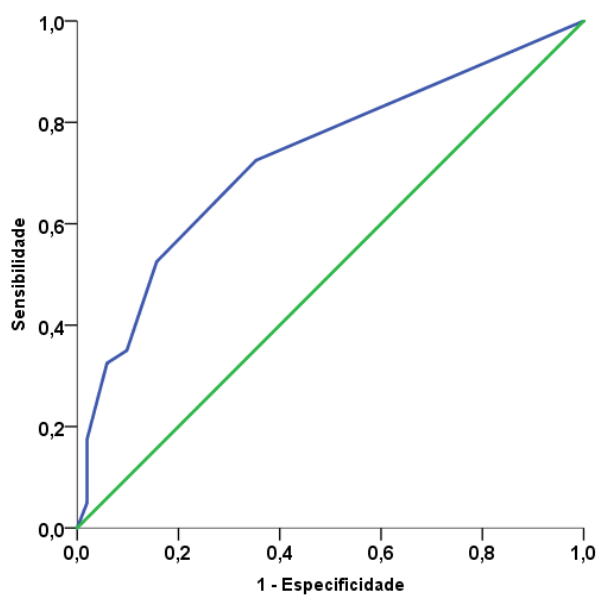
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 11 - Curva ROC para o item Evocação Verbal para detectar casos com Ataxia



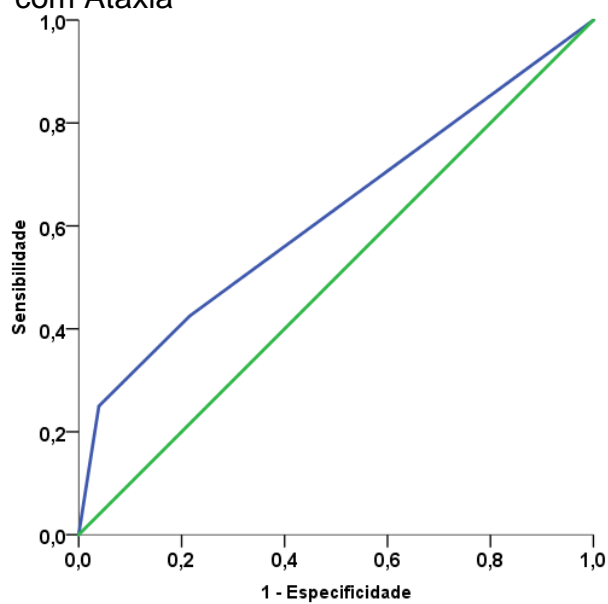
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 12 - Curva ROC para o item Semelhanças para detectar casos com Ataxia



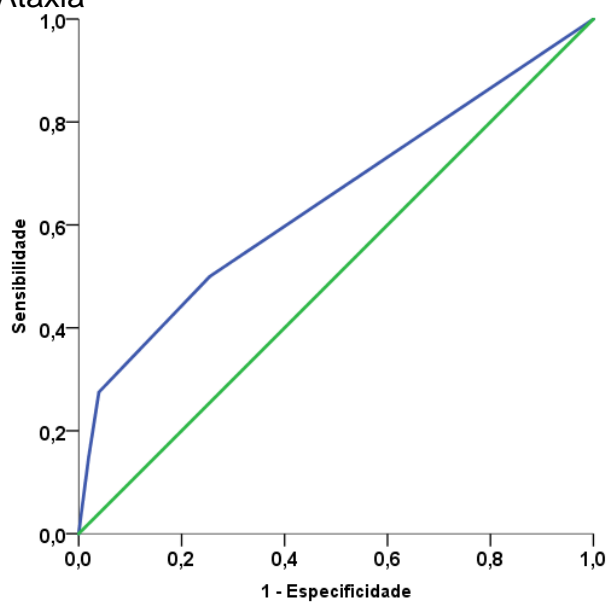
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 13 - Curva ROC para o item Go no-Go para detectar casos com Ataxia



Fonte: elaborado pela autora.

Figura 14 - Curva ROC para o item Afeto para detectar casos com Ataxia



Fonte: elaborado pela autora.

4.4 Novo Teste de Associação

Na Tabela 9 encontramos os resultados alcançados. Por exemplo, em relação ao item Fluência Fonêmica. O novo ponto de corte diminuiu para 7, significativo, p-valor = 0,005. Desse modo tivemos para esse ponto acurácia de quase 70%, ou seja, 70% dos participantes foram corretamente divididos em pacientes com Ataxia ou não (controle). No grupo paciente a chance de desfecho positivo nesse critério foi 3,6. Isto é, a chance de desfecho positivo nesse critério no grupo Paciente é 3,6 vezes maior do que no grupo controle. As demais variáveis mantem-se interpretação de modo similar.

4.5 Alfa de Cronbach

Os resultados mostram que no critério total (ou seja, unindo ambos os grupos) o resultado foi aproximadamente 0,752, acima do nível preconizado pela literatura. Ressalta-se que as seguintes escalas Registro Verbal e Cubo (Desenho) não foram possíveis de analisar devido a pequena ou inexistente quantidade de dados.

Tabela 9 - Comparação percentual com IC de 95% dos desfechos coletados em relação aos grupos controle e pacientes

Característica	Controles		Pacientes		Total		P-valor*	Odds-Ratio**	Acurácia**
	n (%)	IC de 95%	n (%)	IC de 95%	n (%)	IC de 95%			
Fluência Fonêmica (<= 7)							0,005	3,646	65,93%
Não	35 (68,6)	(55,1 - 80,1)	15 (37,5)	(23,8 - 52,9)	50 (54,9)	(44,7 - 64,9)			
Sim	16 (31,4)	(19,9 - 44,9)	25 (62,5)	(47,1 - 76,2)	41 (45,1)	(35,1 - 55,3)			
Mudança de Categoria (<= 8)							0,001	4,908	69,23%
Não	37 (72,5)	(59,3 - 83,3)	14 (35,0)	(21,7 - 50,4)	51 (56,0)	(45,8 - 65,9)			
Sim	14 (27,5)	(16,7 - 40,7)	26 (65,0)	(49,6 - 78,3)	40 (44,0)	(34,1 - 54,2)			
Extensão de Dígitos (<= 5)							0,017	3,062	60,44%
Não	24 (47,1)	(33,8 - 60,6)	9 (22,5)	(11,8 - 37,1)	33 (36,3)	(26,9 - 46,4)			
Sim	27 (52,9)	(39,4 - 66,2)	31 (77,5)	(62,9 - 88,2)	58 (63,7)	(53,6 - 73,1)			
Extensão de Dígitos Inversa (<=2)							0,006	3,818	65,93%
Não	42 (82,4)	(70,3 - 90,9)	22 (55,0)	(39,7 - 69,6)	64 (70,3)	(60,4 - 79,0)			
Sim	9 (17,6)	(9,1 - 29,7)	18 (45,0)	(30,4 - 60,3)	27 (29,7)	(21,0 - 39,6)			
Cubo (Cópia) (<=10)							<0,001	8,685	70,33%
Não	47 (92,2)	(82,4 - 97,3)	23 (57,5)	(42,1 - 71,9)	70 (76,9)	(67,5 - 84,7)			
Sim	4 (7,8)	(2,7 - 17,6)	17 (42,5)	(28,1 - 57,9)	21 (23,1)	(15,3 - 32,5)			
Evocação Verbal (<=9)							<0,001	11,673	76,92%
Não	44 (86,3)	(74,9 - 93,6)	14 (35,0)	(21,7 - 50,4)	58 (63,7)	(53,6 - 73,1)			
Sim	7 (13,7)	(6,4 - 25,1)	26 (65,0)	(49,6 - 78,3)	33 (36,3)	(26,9 - 46,4)			
Semelhanças (<=7)							0,001	4,833	68,13%
Não	33 (64,7)	(51,1 - 76,7)	11 (27,5)	(15,6 - 42,5)	44 (48,4)	(38,3 - 58,5)			
Sim	18 (35,3)	(23,3 - 48,9)	29 (72,5)	(57,5 - 84,4)	47 (51,6)	(41,5 - 61,7)			
Go no-Go (<=0)							0,004	8,167	64,84%
Não	49 (96,1)	(88,0 - 99,2)	30 (75,0)	(60,2 - 86,4)	79 (86,8)	(78,7 - 92,6)			
Sim	2 (3,9)	(0,8 - 12,0)	10 (25,0)	(13,6 - 39,8)	12 (13,2)	(7,4 - 21,3)			
Afeto (<=5)							0,027	2,923	63,74%
Não	38 (74,5)	(61,4 - 84,9)	20 (50,0)	(35,0 - 65,0)	58 (63,7)	(53,6 - 73,1)			
Sim	13 (25,5)	(15,1 - 38,6)	20 (50,0)	(35,0 - 65,0)	33 (36,3)	(26,9 - 46,4)			

*Teste Exato de Fisher

** Odds-Ratio representa a relação do desfecho positivo dos pacientes com os controles. Acurácia representa a porcentagem do desfecho positivo no grupo pacientes e do desfecho negativo do grupo controle em relação ao total

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

4.6 Avaliação da Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo

Após a mudança do ponto de corte de cada subitem da escala uma nova avaliação foi realizada e demonstrou que 90% dos pacientes avaliados apresentavam mais de 3 reprovações na pontuação geral da escala, tendo, de acordo com os critérios propostos pelo idealizador da escala, o diagnóstico confirmado da Síndrome Cognitiva Afetiva do Cerebelo, e demonstrando que a maioria dos pacientes com doença cerebelar têm mais de um domínio cognitivo afetado. Somente 37% dos controles apresentaram mais do que 3 reprovações.

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho demonstrou o processo de tradução, adaptação cultural e validação da Escala da Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo (CCAS) para o português brasileiro. A versão em português teve que ser adaptada culturalmente com palavras mais frequentes na língua brasileira, em sua maioria retiradas de versões da escala original. Novos pontos de corte tiveram que ser adaptados para serem válidos para a nossa população. A validação da escala para o português brasileiro, após adaptação realizada, mostrou-se adequada para aplicação em pacientes brasileiros. Os resultados obtidos confirmaram a boa reprodutibilidade e validade, boa consistência interna e se mostrou eficaz para diagnosticar a Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo.

Nas últimas décadas observou-se a importância do cerebelo não só no controle e regulação motora, mas também na regulação do afeto e cognição. Vários estudos ao longo das últimas décadas afirmaram que a função que o cerebelo tem em controlar o equilíbrio e a coordenação, ele também tem em controlar a cognição, a emoção e funções autonômicas (Schmahmann, 2019).

Este trabalho corrobora mais uma vez esta afirmação e traz um instrumento objetivo para a avaliação das alterações cognitivas e afetivas e pacientes com acometimento cerebelar traduzido e adaptado para o uso na população brasileira.

O processo de tradução e adaptação cultural para o português brasileiro da escala da Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo/Síndrome de Schmahmann não levou a mudanças significativas ao se comparar com as versões originais publicadas em inglês. As palavras alteradas para a maior compreensão da população brasileira, de acordo com a frequência de sua utilização, foram retiradas de versões da escala original, publicada pelo mesmo autor, em que a metodologia para o desenvolvimento e escolha das palavras foi bastante rigoroso. Foram utilizadas palavras com a mesma categoria semântica e correspondem a mesma frequência de palavras usadas de acordo com protocolos publicados (Hoche *et al*, 2018).

Como observado na etapa de Pré-teste durante a tradução e adaptação cultural, na etapa da validação indivíduos sem queixas cognitivas apresentaram resultado abaixo do esperado quando se comparam os dados da coorte de validação da escala original realizada por Hoche *et al* (Hoche *et al*, 2018). Este resultado motivou

a necessidade de adaptar tanto a tradução como os escores de cada subitem da escala.

Para maior sensibilidade e especificidade, este instrumento teve que ser submetido à validação na população brasileira e adequado para nossa realidade, considerando a situação socioeconômica e de escolaridade. Os pontos de corte de cada subitem da escala tiveram que ser modificados. Após a obtenção dos pontos de corte ótimo um novo teste de associação foi realizado utilizando este novo ponto de corte, onde todos os itens demonstraram ter significância, com $p < 0,05$ e uma média de acurácia próximo a 70%, significando que 70% dos participantes foram corretamente divididos em paciente com a Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo e controles.

No subitem Afeto foi decidido por não alterar o ponto de corte da escala original, considerando que o item deve sofrer pouca influência da escolaridade e a significância no teste de associação, com o ponto de corte original, foi o p-valor 0.002.

No subitem Extensão de Dígitos Inversa, antes da avaliação, o examinador esclarece que serão fornecidos números em uma sequência linear e que a resposta esperada do examinando é precisamente a inversão desses números, tal como: se o examinador indica a sequência 1-2, o examinando deve responder 2-1. Vale destacar que, após instruir o examinando, a primeira sequência que lhe será apresentada, também é de dois números.

Ademais, considerando que a significância obtida com o ponto de corte original no teste de associação foi de p-valor 0.029 e que a análise da Curva ROC nos deu um ponto de corte ótimo de 2,5 (valor este que nos dá a maior sensibilidade e especificidade), foi optado por manter o ponto de corte original da escala em 3, tendo em vista que o resultado correto poderia ser alcançado de forma excessivamente facilitada, em razão do próprio exemplo fornecido no momento da instrução inicial.

Um estudo publicado por Tavano et al avaliaram 27 pacientes com lesões cerebelares congênitas que foram submetidos à avaliação neurológica, neuropsicológica e neurolinguística. Esse estudo evidenciou que malformações em hemisférios cerebelares induz a disfunções executivas, caracterizadas por déficit no planejamento, fluência verbal e memória de trabalho (Tavano, 2007). No presente trabalho, observamos disfunção executiva na população de pacientes com ataxia. Os itens da escala relacionados com a função executiva como os testes de fluência, a

mudança de categoria, o Go-No Go e o teste de semelhanças todos evidenciaram significância quando comparados grupo controle com grupo de pacientes. Déficits na memória de trabalho se caracterizaram por resultado alterado na extensão de dígitos direta e inversa.

Os resultados do estudo publicado por Schmahmann et al em 1998 descreveram as alterações de função executiva como dificuldade de planejamento, dificuldade em alternar tarefas e em abstração do pensamento, fluência verbal reduzida, memória de trabalho alterada (Schmahmann *et al*, 1998). Diversos estudos de Ressonância Magnética funcional e de PET demonstraram, de forma fidedigna, o papel cerebelar na tarefa de memória de trabalho e inúmeras publicações reportam alteração na memória de trabalho após lesão cerebelar (Guell *et al*, 2018).

Na escala desenvolvida por Schmahmann et al dois itens contemplam a função visuo espacial. O desenho do cubo e a cópia do cubo. O desenho espontâneo do cubo avalia a capacidade do paciente em organizar de forma adequada o pensamento e o planejamento do desenho, já a cópia avalia a capacidade de integrar o planejamento. O déficit de desintegração visuoespacial se manifesta como a incapacidade de copiar e conceitualizar figuras desenhadas (Argyropoulos *et al*, 2020).

Os mesmos resultados foram encontrados nos nossos pacientes, onde eles apresentaram déficit na função visuoespacial com déficit de planejamento, demonstrando dificuldade na sequência de organização do pensamento e uma conceitualização desorganizada das figuras.

Esta alteração pode ser explicada porque o cerebelo recebe importantes vias do lobo parietal e lesões focais no cerebelo causam déficits em funções visuoespaciais (Stoodley *et al*, 2009). O processamento espacial se localiza no hemisfério cerebelar esquerdo, predominantemente no lóbulo VI, estando de acordo com o processamento da mesma função no lobo parietal direito. Alguns pacientes apresentam simultanagnosia (Schmahmann *et al*, 1998).

As alterações de memória envolvidas na doença cerebelar se caracterizam por uma ineficiência do resgate de informações previamente aprendidas, apontando para uma disfunção executiva do controle da memória em que a alteração pode estar relacionada com a contribuição cerebelar de procurar

pelas memórias e não com o poder do cerebelo de armazenar informações (Koziol *et al*, 2014).

Desta forma na escala da CCAS temos o Registro Verbal, onde 5 palavras são lidas aos pacientes e repetidas por até 4 vezes para que o paciente as memorize, este teste não é pontuado, porém se o paciente tiver dificuldade de memorizar as 5 palavras após as 4 tentativas aumenta a preocupação acerca de um comprometimento cerebral. Após alguns minutos o paciente é solicitado, na Evocação Verbal, que relembre das palavras, tendo a possibilidade de evocação espontânea, evocação sendo fornecido pistas de categorias e evocação com múltipla escolha. A incapacidade de evocar mais do que uma palavra com a pista de múltiplas escolhas eleva substancialmente a possibilidade de acometimento cerebral.

Uma variedade de tarefas de linguagem e de leitura estão relacionadas com o cerebelo, como fluência verbal e formação de verbos e a modulação cerebelar tem impacto na performance da linguagem. A ativação cortical esquerda durante a linguagem é espelhada com a ativação cerebelar contralateralmente à direita durante a linguagem evidenciando uma conexão entre o cerebelo e o córtex cerebral (Argyropoulos *et al*, 2020).

O envolvimento do cerebelo na linguagem pode levar a dificuldades no resgate das palavras, agramatismo, aumento da latência das respostas verbais e respostas curtas e até mesmo uma relutância em iniciar conversas. Em crianças submetidas a cirurgia cerebelar, em que houve exérese do vérmis cerebelar, houve a ocorrência de mutismo (Koziol *et al*, 2014). Alterações como disprosodia, agramatismo e anomia também podem ser encontradas (Schmahmann *et al*, 1998). Um estudo realizado por Stoodlye *et al* em 2009 comparou 18 pacientes com doenças cerebelares com controles e notou que os pacientes eram significativamente piores em fluência verbal e na velocidade da fala, seus resultados sugeriram que a performance ruim dos pacientes não podiam ser explicadas somente pela lentidão na produção da linguagem e que as conexões cerebelares com o córtex prefrontal deveria influenciar na função executiva da linguagem (Stoodley *et al*, 2009).

Na validação da escala para o português foi percebido um comprometimento importante na fluência semântica e na fluência fonêmica. Estes déficits provavelmente se devem a além de um distúrbio de linguagem, a uma disfunção executiva de resgatar o conhecimento semântico preadquirido,

provavelmente em função da interrupção dos circuitos cerebrocerebelares frontais. Estes testes têm uma influência da função executiva porém dependem muito da expressão verbal e devido a isso reflete a integridade do processamento da linguagem (Hoche *et al*, 2017). Dados de pacientes com lesão cerebelar sugerem que os pacientes têm déficits no planejamento da linguagem, no aprendizado relacionado à prática e na detecção de erros, tem aprendizados errôneos em relação à associação das palavras e em julgar intervalos entre frases (Gordon *et al*, 1996).

Sintomas como mudança de personalidade, caracterizado por afeto embotado, comportamentos de desinibição ou inapropriados podem estar presentes no paciente com doença cerebelar (Schmahmann *et al*, 1998). O componente afetivo da CCAS ocorre normalmente quando há lesão do vérmis e do núcleo fastigial e evidências indicam que 5 domínios do comportamento podem estar comprometidos nestes casos: - Desordens do controle da atenção; - Desordens do controle da emoção; - Desordens do espectro autista; - Desordens do espectro psicótico; - Alterações com habilidades sociais (Argyropoulos *et al*, 2020; Hoche *et al*, 2016).

Os pacientes podem apresentar uma dificuldade em modular o humor e o comportamento, se comportando com hiperfamiliaridade, impulsivo, desinibido ou inapropriado ou por outro lado com o afeto embotado. Pode ter um comportamento agressivo ou infantilizado e até mesmo com traços obsessivos-compulsivos (Koziol *et al*, 2014).

Os nossos resultados foram de acordo com as evidências de que pacientes com doença cerebelar apresentam alterações de afeto. Nosso teste de associação demonstrou que a comparação entre os grupos foi de extrema significância.

Este estudo teve como limitações a dificuldade em obter um maior número de pacientes devido a pandemia da Covid-19, principalmente aqueles com doenças neurodegenerativas. Outra limitação importante foi a escolaridade dos indivíduos, tendo em vista a precariedade e difícil acesso ao ensino no Brasil, deixando claro a necessidade de validar escalas cognitivas de acordo com a população estudada.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho traduzimos para o português, adaptamos culturalmente e validamos para o português brasileiro a *Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Scale*. A adaptação cultural consistiu em modificar palavras e pontos de corte de cada subitem da escala para se adequar à nossa população

A versão em português e os resultados obtidos com a validação se assemelham com o estudo de validação na população americana. A escala possui boa consistência interna, é reprodutível e possui boa confiabilidade.

O estudo corrobora com achados de que o cerebelo tem um papel importante na cognição e na emoção e que um instrumento para avaliar objetivamente estas alterações é necessário.

A escala tem o potencial de ser uma ferramenta confiável para diagnosticar e triar pacientes com CCAS, além de ser útil no acompanhamento de pacientes com doença cerebelar, no intuito de detectar precocemente e acompanhar pacientes com alterações cognitivas.

REFERÊNCIAS

- ADAMASZEK, M.; D'AGATA, F.; KIRKBY KC, TRENNER MU, SEHM B, STEELE CJ, et al. Impairment of emotional facial expression and prosody discrimination due to ischemic cerebellar lesions. **Cerebellum**, v. 13, n. 3, p. 338–345, 2014.
- ADRIAN, E. D. Afferent areas in the cerebellum connected. **Brain**, v. 66, p. 289–315, 1943.
- AKBAR, U.; ASHIZAWA, T. Ataxia. **Neurol Clin.**, v. 33, n. 1, p. 225–248, 2015.
- AMATO, M.P.; PORTACCIO, E.; GORETTI, B.; ZIPOLI, V.; HAKIKI, B.; GIANNINI, M. et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. **Neurol Sci.**, v. 31, (suppl. 2). 2010.
- ANNONI, J.M.; PTAK, R.; CALDARA-SCHNETZER, A.S.; KHATEB, A.; POLLERMANN, B.Z. Decoupling of autonomic and cognitive emotional reactions after cerebellar stroke. **Ann Neurol.**, v. 53, n. 5, p. 654–658, 2003.
- ARGYROPOULOS, G.P.D.; VAN DUN, K.; ADAMASZEK, M.; LEGGIO, M.; MANTO, M.; MASCIULLO, M. et al. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: a Task Force Paper. **Cerebellum**, v. 19, n. 1, p. 102–125, 2020.
- BEATON, D.E.; BOMBRDIER, C.; GUILLEMIN, F.; FERRAZ, M.B. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 25 n. 24, p. 3186–91, 2000.
- BODRANGHIEN, F.; BASTIAN, A.; CASALI C, HALLETT M, LOUIS ED, MANTO M, et al. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome **Cerebellum**, v. 15,p. 369–391, 2016.
- BRAGA-NETO, P.; PEDROSO, J.L; ALESSI, H.; DUTRA, L.A.; FELÍCIO, A.C.; MINETT, T. et al. Cerebellar cognitive affective syndrome in machado Joseph disease: Core clinical features. **Cerebellum**, v. 11, n. 2, p. 549–556, 2012.
- D'MELLO, A.M; STOODLEY, C. J. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. **Front Neurosci**, v. 9, nov. 2015.
- DOGAN, I.; TINNEMANN, E.; ROMANZETTI, S.; MIRZAZADE, S.; COSTA, AS.; WERNER, C.J. et al. Cognition in Friedreich's ataxia: a behavioral and multimodal imaging study. **Ann Clin Transl Neurol.**, v. 3, n. 8, p. 572–587, 2016.
- EXNER, C.; WENIGER, G.; IRLE, E. Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. **Neurology**, v. 63, n. 11, p. 2132–2135, 2004.
- FLOURENS, P. P. Recherches expérimentales sur les propriétés et Les Fonctions Du Système Nerveux, dans les animaux vertébrés. **Crevot Paris**, 1825
- GESCHWIND, D.H. Focusing attention on cognitive impairment in spinocerebellar ataxia. **Arch Neurol.**, v. 56, n. 1, p. 20–22, 1999.

GORDON, N. Speech , language , and the cerebellum. **Eur J Disord Commun.**, v. 31, p. 359–367, 1996.

GRIMALDI, G.; MANTO, M. Topography of cerebellar deficits in humans. **Cerebellum.**, v. 11, n. 2, p. 336–5, 2012.

GRODD, W.; HULSMANN, E.; ACKERMANN, H. Functional MRI localizing in the cerebellum. **Neurosurg Clin N AM.**, v. 16, p. 77–99, 2005.

GUILL, X.; GABRIELI, J.D.E.; SCHMAHMANN, J. D. Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: convergent evidence from task and seed-based resting-state fmri analyses in a single large cohort. **Neuroimage**, v. 72, p. 437–449, 2018.

HOCHE, F.; GUILL, X.; SHERMAN, J.C.; VANGEL, M.G.; SCHMAHMANN, J.D. Cerebellar contribution to social cognition. **Cerebellum**, v. 15, n. 6, p. 732–743, 2016.

HOCHE, F.; GUILL, X.; VANGEL, M.G.; SHERMAN, J.C.; SCHMAHMANN, J.D. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. **Brain.**, v. 141, n. 1, p. 248–270, 2018.

HOCHE, F.; GUILL, X.; VANGEL, M.G.; SHERMAN, J.C.; SCHMAHMANN, J. D. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. **Brain.**, v. 141, n. 1, p. 248–270, 2017.

KOZIOL, L.F.; BUDDING, D.; ANDREASEN, N.; DÁRRIGO, S.; BULGHERONI, S.; IMAMIZU, H. et al. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. **Cerebellum**, v. 13, n. 1, p. 151–177, 2014.

MANTO, M.; MARIËN, P. Schmahmann's syndrome - identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. **Cerebellum and Ataxias**, v. 2, n. 1, p. 1–5, 2015.

OLIVITO, G.; LUPO, M.; IACOBACCI, C.; CLAUSI, S.; ROMANO, S.; MASCIULLO, M, et al. Structural cerebellar correlates of cognitive functions in spinocerebellar ataxia type 2. **J Neurol.**, v. 265, n. 3, p. 597–606, 2018. Disponível em:<https://doi.org/10.1007/s00415-018-8738-6>. Acesso em: 3 jul. 2023.

PAULUS, K.S.; MAGNANO, I.; CONTI, M.; GALISTU, P.; D'ONOFRIO, M.; SATTA, W. et al. Pure post-stroke cerebellar cognitive affective syndrome: A case report. **Neurol Sci.**, v. 25, n. 4, p. 220–224, 2004.

RICHTER, S.; GERWIG, M.; ASLAN, B.; WILHELM, H.; SCHOCH, B.; DIMITROVA, A. et al. Cognitive functions in patients with MR-defined chronic focal cerebellar lesions. **J Neurol.**, v. 254, n. 9, p. 1193–1203, 2007.

SCHMAHMANN, J. D. Dysmetria of thought: Clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. **Trends Cogn Sci.**, v. 2, n. 9, p. 362–371, 1998.

SCHMAHMANN, J. D. From movement to thought: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. **Hum Brain Mapp.**, v. 4, n. 3, p. 174–198, 1996.

SCHMAHMANN, J. D. The cerebellum and cognition. **Neurosci Lett.**, v. 68, abr. p. 62–75, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>. Acesso em: 3 abr. 2023

SCHMAHMANN, J. D.; SHERMAN, J. C. The cerebellar cognitive affective syndrome. **Brain**, v. 121, p. 561–579, 1998. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2009.07.006>. Acesso em: 5 jul. 2023.

SCHMAHMANN, J.D.; DOYON J, TOGA A, PETRIDES M, EVANS A. **MRI Atlas of the HUMAN CEREBELLUM**. [S.l.:s.n.], 2000.

SCHMAHMANN, J.D.; MACMORE, J.; VANGEL, M. Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. **Neuroscience**, v. 162, n. 3, p. 852–861, 2009.

SCHMAHMANN, J.D.; MACMORE, J.P.; VANGEL, M.G. Cerebellar stroke without motor deficit: Clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. **Neuroscience**, v. 162, n. 3, p. 852–861, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2023.

SCHMAHMANN, J.D.; PANDYA, D. N. Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. **Cortex**, v. 44, n. 8, p. 1037–1066, 2008.

SCHMAHMANN, J.D.; PANDYA, D. N. The cerebrocerebellar system. **Int Rev Neurobiol.**, v. 41, p. 101–115, 1997.

SCHMAHMANN, J.D.; SHERMAN, J. C. The cerebellar cognitive affective syndrome. **Brain.**, v. 121, n. 4, p. 561–579, 1998.

STOODLEY, C..J.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. **Neuroimage**, v. 44, n. 2, p. 489–501, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>. Acesso em: 3 jul 2023

STOODLEY, C.J.; MACMORE, J.P.; MAKRIS, N.; SHERMAN, J.C.; SCHMAHMANN, J. D. Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. **NeuroImage Clin.**, v. 12, p. 765–775, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.013>. Acesso em: 5 jul. 2024.

STOODLEY, C.J.; SCHMAHMANN, J. D. The cerebellum and language: Evidence from patients with cerebellar degeneration. **Brain Lang.**, v. 110, n. 3, p. 149–153, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2009.07.006>. Acesso em: 5 jul. 2023.

STOODLEY, C.J.; VALERA, E.M.; SCHMAHMANN, J. D. An fMRI study of intra-individual functional topography in the human cerebellum. **Behav Neurol.**, v. 23, n. 1–2, p. 65–79, 2010.

TAVANO, A.; GRASSO R, GAGLIARDI C, TRIULZI F, BRESOLIN N, FABBRO F, et al. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. **Brain.**, v. 130, n. 10, p. 2646–2660, 2007.

TEIVE, H.A.G.; ASHIZAWA, T. Primary and secondary ataxias. **Curr Opin Neurol.**, v. 28, n. 4, p. 413–422, 2015.

THIEME, A.; ROESKE, S.; FABER, J.; SULZER P, MINNEROP M, ELBEN S, et al. Validation of a German version of the Cerebellar Cognitive Affective/ Schmahmann Syndrome Scale: preliminary version and study protocol. **Neurol Res Pract.**, v. 2, n. 1, 2020.

TOBYNE, S.M.; OCHOA, W.B.; BIRELEY, J..D; SMITH, V.M.; GEURTS, J.J.; SCHMAHMANN, J.D. et al. Cognitive impairment and the regional distribution of cerebellar lesions in multiple sclerosis. **Mult Scler J.**, v. 1, n. 9, 2017.

VAN GAALEN, J.; KERSTENS, F.G.; MAAS, R.P.P.W.M.; HÄRMARK, L.; VAN DE WARRENBURG, B.P.C. Drug-induced cerebellar ataxia: A systematic review. **CNS Drugs.**, v. 28, n. 12, p. 1139–1153, 2014.

VISWANATHAN, V.; JORDAN, J. D. Cerebellar Infarction and Hemorrhage. **Stroke Pathophysiol Diagnosis, Manag.**, p. 1459–1465. 2004.

WANG, SS-H.; KLOTH, A.D.; BADURA, A. The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism. **Neuron**, v. 83, n. 3, p. 518–532, 2014.

WEIER, K.; BANWELL, B.; CERASA, A.; COLLINS, D.L.; DOGONOWSKI, A.M.; LASSMANN, H, et al. The Role of the Cerebellum in Multiple Sclerosis. **Cerebellum**, v. 14, n. 3, p. 364–374, 2015.

ZANATTA, A.; CHERICI, C.; BARGONI, A.; BUZZI, S.; CANI, V.; MAZZARELLO, P.; et al. Vincenzo Malacarne (1744–1816) and the First Description of the Human Cerebellum. **Cerebellum**, v. 17, n. 4, p. 461–464,

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TCLE



O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar, de forma voluntária, da pesquisa intitulada: **“TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO DA ESCALA DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA DO CEREBELO (CCAS SCALE) ”**, que está sob a responsabilidade do pesquisador: STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT e tem como objetivos:

- Traduzir e adaptar transculturalmente a *Cerebellar Cognitive affective/Schamahmann syndrome scale (CASS)* para o português brasileiro

- Testar a escala traduzida e adaptada na população alvo para garantir sua confiabilidade e reprodutibilidade

- Validar a escala traduzida e adaptada aplicando a mesma na população alvo, utilizando o método de inter-examinadores

Para isso precisamos que o senhor (a), responda algumas perguntas contidas em um questionário. Sua entrevista não será gravada e caso nós necessitarmos utilizar dados do seu prontuário, iremos solicitar a sua autorização. Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Esta pesquisa poderá trazer perda do sigilo das informações dos pacientes, podendo o Sr. (a) interromper o procedimento se assim desejar. A sua participação é de caráter **voluntário**, isto é, a qualquer momento o (a) Sr. (a) pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participa e retirar seu consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 996028045. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Em caso de dúvidas sobre qualquer aspecto da pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores por telefone (85- 33668163) ou no endereço Rua Coronel Nunes de Melo 1142 - Ambulatório de Neurologia. Poderá também entrar em contato por email: stephaniesscott@hotmail.com

RUBRICA:

Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.



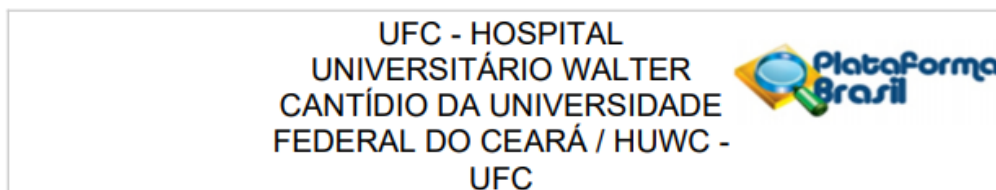
Digitais caso não assine

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Participante da pesquisa

Pesquisador responsável pela coleta dos dados

APÊNDICE B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO DA ESCALA DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA DO CEREBELO (CCAS SCALE).

Pesquisador: STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47104921.9.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.794.601

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto do Programa de pós-graduação em ciências médicas da Faculdade de medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), orientado pelo Prof. Dr. Pedro Braga Neto, para fins de titulação(mestrado). As informações para este item foram retiradas do documento 'Projeto CCAS' postado em 20/05/2021.A síndrome cognitiva afetiva do cerebelo (CCAS) pode ocorrer em conjunto com sintomas motores e/ou de coordenação do cerebelo. A escala da CCAS é um instrumento desenvolvido na língua inglesa com o objetivo de avaliar as disfunções cognitivas mais afetadas na referida síndrome e para ser utilizada em outros países necessita ser adaptada culturalmente. O objetivo da tradução e adaptação neste caso é chegar a uma equivalência entre a escala original e a escala em português. As etapas de tradução e adaptação cultural serão: 1- Tradução, 2- Síntese da tradução, 3- Retro-tradução, 4- Comitê de Revisão, 5- Pré-teste, seguido da validação e análise estatística dos dados.Neste estudo participarão 80 pacientes, com idade entre 20 e 70, com diagnóstico de doença cerebelar. O pré-teste será realizado em 30 pacientes. Com o objetivo de validar a escala em português será realizado a avaliação interexaminadores em 50 pacientes que serão selecionados de acordo com os critérios de inclusão, que não tenham feito parte da fase de pré-teste, onde um neurologista experiente aplicará a escala. Após 2-4 semanas

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo,1142
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 4.794.601

os mesmos pacientes serão reavaliados por outro neurologista com o mesmo nível de experiência com o intuito de comparar os resultados obtidos. Os pacientes serão recrutados do ambulatório de Distúrbios do Movimento e de Doenças Neurogenéticas do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e do Hospital Geral de Fortaleza (HGF); do Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do HGF; e do ambulatório de ataxias da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Os resultados serão submetidos à análise estatística, onde além de estatísticas descritivas serão utilizados testes para comparação de médias, correlações de Pearson e de Spearman e análises multivariadas que permitirão checar a estrutura fatorial da escala, bem como seu poder preditivo.

Objetivo da Pesquisa:

Traduzir e adaptar transculturalmente a Cerebellar Cognitive affective/Schmahmann syndrome scale (CASS) para o português brasileiro.- Testar a escala traduzida e adaptada na população alvo para garantir sua confiabilidade e reprodutibilidade.- Validar a escala traduzida e adaptada aplicando a mesma na população alvo, utilizando o método de interexaminadores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios- não existem benefícios diretos para o participante da pesquisa, mas a tradução e adaptação cultural da Cerebellar Cognitive affective/Schmahmann syndrome scale (CASS) poderá possibilitar uma comparação entre países e culturas diferentes utilizando um método objetivo e padronizado, avaliando dessa forma um possível fenômeno transcultural.

Riscos- envolvem possíveis cansaço ou constrangimento do participante da pesquisa ao responder as perguntas da Escala da CCAS, a quebra de sigilo dos participantes e o dano aos documentos pelo manuseio dos prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa relevante e exequível, no entanto faz-se necessário que seu projeto corresponda às orientações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde N° 466/12 que preconiza, no item II.23, que o TCLE deve conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos postados:

Carta de encaminhamento o projeto ao CEP;

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 4.794.601

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1759242.pdf	08/06/2021 13:38:30		Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP.docx	08/06/2021 13:30:45	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CCAS_ajustado.docx	08/06/2021 13:26:17	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HGF.docx	08/06/2021 13:25:52	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UNIFESP.docx	08/06/2021 13:24:13	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HUWC.docx	08/06/2021 13:24:04	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Carta_de_autorizacao.pdf	02/06/2021 10:34:27	Katia Cristine Cavalcante Monteiro	Aceito
Outros	carta_encaminhamento_cep_HUWC.docx	20/05/2021 14:48:35	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Curriculo_STEPHANIE_SCOTT.pdf	20/05/2021 14:39:14	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Curriculo_PAULO_NOBREGA.pdf	20/05/2021 14:38:58	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Curriculo_ORLANDO_BARSOTTINI.pdf	20/05/2021 14:38:34	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Curriculo_MANOEL_SOBREIRA.pdf	20/05/2021 14:38:00	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Curriculo_JOSE_PEDROSO.pdf	20/05/2021 14:37:41	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Curriculo_DEBORAH_RANGEL.pdf	20/05/2021 14:37:21	STEPHANIE SUZANNE DE	Aceito

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo,1142

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 4.794.601

Outros	Curriculo_DEBORAH_RANGEL.pdf	20/05/2021 14:37:21	OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	CURRICULO_PEDRO_BRAGA.pdf	20/05/2021 14:35:01	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	10_Termo_de_compromisso.doc	20/05/2021 14:31:49	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Declaração de concordância	DECLARACAO_CONCORDANCIA.pdf	20/05/2021 14:29:48	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	FIEL_DEPOSITARIO.PDF	20/05/2021 14:20:52	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	20/05/2021 12:43:20	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamento.docx	20/05/2021 12:39:31	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Anuencia_unifesp.pdf	20/05/2021 12:28:54	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Outros	Anuencia_HGF.pdf	20/05/2021 12:28:11	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_HUWC.pdf	20/05/2021 11:36:05	STEPHANIE SUZANNE DE OLIVEIRA SCOTT	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 21 de Junho de 2021

Assinado por:
Maria Helane Costa Gurgel
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo,1142

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

APÊNDICE C - INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO E PONTUAÇÃO DA ESCALA DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA DO CEREBELO/SÍNDROME DE SCHMAHMANN

A Escala de Síndrome Cognitivo Afetiva do Cerebelo (SCAC) / Escala de Schmahmann é um instrumento de triagem para detectar a Síndrome cognitivo afetiva do cerebelo em pacientes com lesão cerebelar. Ela avalia diferentes domínios cognitivos: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais, pensamento abstrato e sintomas neuropsiquiátricos. O tempo para administrar a escala é aproximadamente de 10 minutos em controles saudáveis e aproximadamente 12 minutos em pacientes com deficiências.

A pontuação bruta total possível é de 120 pontos; a medida de Aprovação / Reprovação fornece uma falha máxima pontuação de 10 (ou seja, 10 testes reprovados). Uma pontuação de falha de 0 é normal. Em um paciente com doença cerebelar, uma pontuação de falha de 1 indica Possível SCAC, uma pontuação de falha de 2 indica SCAC provável e uma pontuação de falha de 3 ou mais indica SCAC Definido.

Documente o nome do paciente, data de nascimento e número do registro médico do hospital. Documente os anos de educação do paciente; 1 ano por série escolar (Completo a 8ª série = 8 anos de estudo), e mais anos de estudo para cursos ou diplomas universitários. Anote a data em que o teste foi administrado.

1. Fluência Semântica (Categoria)

Administração: O examinador instrui o indivíduo: “Por favor, cite o maior número de animais ou criaturas vivas que puder em um minuto. Você está pronto? Pode começar.”

Pontuação: marque um ponto para cada resposta correta dada em um minuto.

Exemplo: O indivíduo responde: “coruja, pássaro, morcego, vaca, grama, inseto, cavalo, cachorro” ganha uma pontuação de 7 (*grama* é um erro por violação da regra).

O seguinte conta como respostas corretas:

Nomes diferentes / gêneros para animais semelhantes, por exemplo, égua, garanhão, galo, galinha.

Categorias e exemplos da categoria, por exemplo, cachorro, poodle, labrador; pássaro, águia, cardeal; peixe, salmão, truta

Contagem de criaturas extintas, por exemplo, dinossauro, pterodáctilo

As seguintes são respostas erradas e não contam:

Erros como, por exemplo, falar "Flor" em vez de animais ou criaturas vivas

Repetições da mesma palavra

Conjugações da mesma palavra - elefante, manada de elefantes; cachorro, cachorros; pássaro vermelho, pássaro azul, pássaro amarelo

2. Fluência Fonêmica (Letras)

Administração: O examinador instrui o indivíduo: "Por favor, cite o máximo de palavras que você puder em um minuto que comece com a letra F. Não use nomes de pessoas ou lugares, nem repita a mesma palavra de diferentes formas. Você está pronto? Pode começar."

Pontuação: marque um ponto para cada resposta correta dada em um minuto.

Os erros não são contados (por exemplo, o indivíduo fala "Telefone" em vez de uma palavra com a letra inicial F. O mesmo se aplica a nomes de pessoas, lugares ou qualquer conjugação da mesma palavra (por exemplo, 'faca, facas' está incorreto, enquanto 'família, familiarizado' está correto, pois têm significados diferentes).

Repetições da mesma palavra não são contadas.

Exemplo: o sujeito responde: "faca, facão, feijão, foto, família, Florianópolis, faca, fome, figura." recebe uma pontuação de 6

(Florianópolis é um erro de violação da regra, faca é uma repetição, faquinha é a mesma palavra com um final de palavra diferente).

3. Mudança de categoria (profissão-vegetal)

Administração: O examinador instrui o indivíduo: "Por favor, cite um tipo de vegetal (verdura/legume) e, em seguida, um tipo de profissão ou trabalho, e depois outro vegetal (verdura/legume) e outra profissão, e assim por diante, alternando entre as duas listas. Nomeie tantos quanto você pode em um minuto. Você está pronto? Pode começar."

Pontuação: marque um ponto para cada alternância correta entre as duas categorias. A mudança entre as categorias é contada, e as palavras nas categorias alternadas têm de ser corretas (e não repetições). Erros que não são imediatamente autocorrigidos não pontuam. Por exemplo, erros de violação da regra como dizer "maçã" em vez de um vegetal são incorretos e não são pontuados.

Se a primeira palavra em cada categoria que o paciente produz estiver incorreta (por exemplo, não uma profissão, não um vegetal), então pare, certifique-se de que o paciente entendeu a instrução e comece novamente. Depois das primeiras palavras, se o paciente cometer três erros consecutivos, você pode lembrá-los de quais são as categorias, mas continue a partir disso (não inicie o teste novamente). Pontue apenas as mudanças / alternâncias entre as palavras que estão nas categorias corretas.

Exemplos abaixo:

O indivíduo responde:

Pepino	
↓	▶ 1 ponto
Médico	
↓	▶ 2 pontos
Coentro	
↓	▶ 3 pontos
Carteiro	
↓	▶ 4 pontos
Batata	
↓	▶ 5 pontos
Professor	

Maça

Bibliotecário	
↓	▶ 6 pontos
Espinafre	

Carteiro

Brócolis	
↓	▶ 7 pontos
Secretária	

Maça não é pontuado (violação da regra)
Carteiro não pontua pois está repetido

Portanto a pontuação total é 7

4. Registro Verbal

Administração: O examinador instrui o indivíduo: "Vou ler uma lista de palavras que gostaria que você memorizasse. Por favor, repita essas palavras. Vou pedir que você me diga essas palavras em alguns minutos. Você está pronto? Aqui estão elas."

(Leia as 5 palavras em uma velocidade de 1 por segundo. Peça ao indivíduo que as repita quando você terminar. Depois, peça ao indivíduo que as repita novamente. Você pode repetir este procedimento até que a pessoa lembre todas as 5 palavras, mas pare após 4 tentativas de obter o registro. Documente quantas palavras são repetidas.)

Pontuação: Esta parte do teste de memória **não** é pontuado.

5. Expansão de dígitos direta

Administração: O examinador instrui o indivíduo: "Vou ler alguns números para você. Por favor, repita-os exatamente na mesma ordem. Vou ler cada sequência de números apenas uma vez. Você está pronto? Aqui estão eles".

(Leia em voz alta a uma velocidade de um dígito por 1 segundo. Comece com * 4 dígitos. Se o indivíduo for reprovado com 4 números, tente 3 e depois 2. Se o indivíduo repetir 4 dígitos, depois leia o número de 5 dígitos, depois o número de 6 dígitos e assim por diante. Pare quando chegar a 8 dígitos, ou quando o indivíduo falhar na repetição. Permitir uma tentativa por sequência de dígitos).

Pontuação: marque um ponto por dígito para a sequência de números mais longa repetida corretamente. Qualquer erro dentro de uma sequência de dígitos (por exemplo, o indivíduo afirma "1-6-9-4-5" em vez de "1-6-9-2-5" que não é imediatamente autocorrigido é um erro, e o comprimento de dígito anterior mais longo alcançado é pontuado (por exemplo, aqui seriam 4 pontos, não 5).

6. Extensão de dígitos inversa

Administração: O examinador instrui o indivíduo: "Agora, gostaria que você dissesse esses números ao contrário (em ordem inversa). Se eu disser 5-8, quero que você diga 8-5. Você entendeu? Vou ler cada sequência de números apenas uma vez. Você está pronto? Aqui estão eles".

(Comece com * 2 dígitos, pare quando chegar aos 6 dígitos ou quando o indivíduo falhar na sequência inversa. Permita uma tentativa por dígito na sequência).

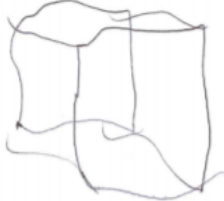

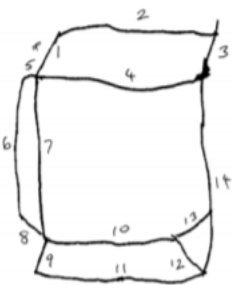
Pontuação: marque um ponto por dígito para a sequência de números mais longa repetida corretamente. Qualquer erro dentro de uma sequência de dígitos (por exemplo, o indivíduo diz "8-2-3" em vez de "2-8-3") que não é imediatamente autocorrigido é um erro, e o comprimento do dígito prévio mais longo é pontuado (por exemplo, aqui seriam 2 pontos, não 3).

7. Desenho do Cubo:

Administração: O examinador instrui o indivíduo: "Por favor, desenhe um cubo - uma caixa quadrada transparente em que todos os lados possam ser vistos." (Sem limite de tempo).

Pontuação: marque pontuação máxima de 15 pontos se todas as 12 linhas estiverem presentes e o diagrama for tridimensional. Se houver < 12 linhas ou > 12 linhas, e o diagrama não for tridimensional, administre "Cubo Cópia" (neste último caso, nenhum ponto é marcado no desenho do cubo).

Exemplos:

	<p>Desenho correto (tem 12 linhas e é tridimensional). As linhas não precisam ser perfeitamente desenhadas</p>
	<p>Desenho incorreto (tem 13 linhas e não é uma cópia reconhecível do exemplo 3-D). Vá para a tarefa Cubo Cópia. (Se esta fosse a condição da Cópia do Cubo, a pontuação seria 10. 12-1 para a linha extra; -1 por não ser 3-D).</p>
	<p>Desenho incorreto (tem 14 linhas; 2 linhas a mais que permitido e não é 3-D). Vá para a tarefa Cube Cópia (Se esta fosse a condição de Cópia do Cubo, a pontuação seria 9. 12 - 2 para as linhas extras; - 1 por não ser 3D).</p>

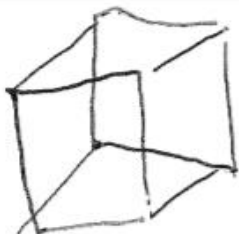
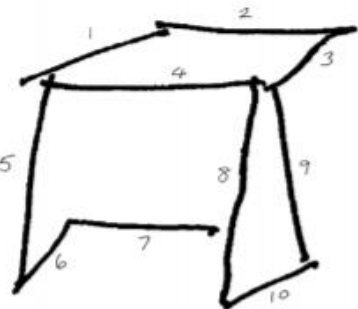
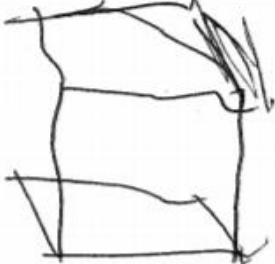
O paciente deve desenhar o cubo com o melhor de sua capacidade. Observe ele fazer isso. Imprecisões por causa de desordem ou dificuldade com o controle da caneta não contam como erros. O teste mede a formação do conceito visual espacial e execução, avaliada pela capacidade do paciente de desenhar 12 linhas e fazer com que pareça tridimensional. Não foi projetado para ser uma medida de controle motor. Se o paciente não conseguir desenhar o cubo corretamente, peça que copie o cubo. Se o paciente apresenta dismetria da extremidade superior e não tem estabilidade para segurar a caneta, ou para mantê-la firme o suficiente para desenhar ou copiar o diagrama, então não inclua o cubo na Pontuação Bruta final. Neste caso, a pontuação bruta total será de 105, não 120. Além disso, não conte como Reprovado (na coluna Aprovado-Reprovado). Observe o fato de que a dismetria era tão grave a ponto de impedir a conclusão deste aspecto do desenho / cópia do cubo.

8. Cópia do cubo:

Administração: O examinador instrui o indivíduo: “Copie o cubo mostrado na página 2.” (Sem limite de tempo)

Pontuação: marque pontuação máxima de 12 pontos, ou seja, 1 ponto para cada linha traçada. Reduza 1 ponto se a imagem não for tridimensional. Reduza 1 ponto para cada linha ausente. Reduza 1 ponto para cada linha adicional desenhada > 12.

Exemplo:

	<p>Cópia correta. Marque 12 pontos.</p>
	<p>Cópia incorreta. Marque 10 pontos para as 10 linhas desenhadas. Conceito tridimensional tentado; sem diminuição de pontos</p>
	<p>Cópia incorreta. Marque 10 pontos para as 10 linhas desenhadas. Conceito tridimensional tentado; sem diminuição de pontos. Sem diminuição de pontos pelas dificuldades motoras.</p>

9. Evocação Verbal

Administração: O examinador instrui o indivíduo: “Quais foram as palavras que pedi que você aprendesse anteriormente?” (O indivíduo lembra as palavras aprendidas anteriormente. Use dicas e alternativas de múltipla escolha, se necessário).

Pontuação: a evocação espontânea de cada palavra marca três pontos por palavra. A evocação após a sugestão de categoria marca 2 pontos por palavra e evocar após a múltipla escolha marca 1 ponto por palavra.

Exemplo: um participante lembra as seguintes palavras com a seguinte ajuda e recebe uma pontuação total de $6 + 2 + 1 = 9$ pontos

Evocação Espontânea	Flor [x]	Maria []	Coragem []	Dormir []	Azul [x]	Subtotal [6]
Pista Categoria	[]	[x]	[]	[]	[]	[2]
Pista Múltipla Escolha	[]	[]	[x]	Não evocado após pista de múltipla escolha	[]	[1]

10. Semelhanças

Administração: O examinador instrui o indivíduo: “De que maneira as seguintes palavras são parecidas? O que elas têm em comum?” (Forneça um exemplo e teste os itens).

Observação: se o indivíduo fornecer uma resposta parcialmente correta (indicada com a letra P), pergunte "Você pode pensar em algo mais conceitual sobre eles? O que eles têm em comum ou que os torna semelhantes?" - Se o indivíduo agora der uma resposta de 2 pontos, marcar 2 pontos.

Pontuação: correta (melhor resposta possível) = uma resposta conceitual (2 pontos), parcialmente correta, mas não é a melhor possível = 1 ponto, resposta incorreta ou sem resposta = 0 pontos.

Ovos/Leite

2 pontos	Alimentos Comida Ingredientes de uma receita Ambos de origem animal
----------	--

1 ponto	Branco Refrigerado Tem proteína
0 pontos	Um tem casca, o outro não Um vem de mamífero, o outro de ovíparo

Ovelha/Elefante

2 pontos	Animais; mamíferos; herbívoros Membros do animal (reino, família) Quadrúpedes
1 ponto	Ambos têm (quatro patas, uma cauda), têm quatro patas e um rabo (nomeia características físicas em comum) (P) Podem ser domesticados Ambos são (poderosos, fortes, musculosos, rápidos)
0 pontos	Você os vê no zoológico (Circo, outros) Pertencem à mesma espécie São selvagens; vivem na selva São encontrados na natureza Um tem lã, o outro tem pele grossa Um é grande, o outro é pequeno Ou qualquer outra diferença

Lago/Rio

2 pontos	Corpos de água Água
1 ponto	(ambos são) frio, úmido (P) Você pode nadar neles (brincar, fazer exercícios) (P) Beba-os (P)
0 pontos	Ambos são azuis Um é grande, o outro é pequeno Um é longo, o outro é redondo Um fica parado, o outro flui Ou qualquer outra diferença

Avião/Motocicleta

2 pontos	(Meios, formas, modos) de transporte; ambos transportam pessoas (Meios, formas, modos) de viajar; para viagens Veículo; Transportes Maneira de ir de um lugar para outro Leva você (a lugares, a algum lugar); levam você para um destino
1 ponto	Ambos se movem (P) Ambos usados para lazer ou recreação Ambos cobrem uma distância Tem que ser (dirigido, conduzido, operado) (P) (Dirigem-se, operam-se) eles (P) Carregam (pessoas, coisas) (P)
0 pontos	Ambos têm (motores, motores, assentos, volante ou outro detalhe em comum) (P) (Funcionam, exigem) (gasolina, combustível) (P) Eles são caros Ambos mecânicos (P) Avião é para o ar, a motocicleta é para a rua O avião tem asas / voa, a motocicleta tem rodas / propulsores (ou qualquer outro diferenças)

11. Go No-Go

Administração: O examinador instrui o indivíduo: "Vou bater na mesa. Quando eu bater uma vez, levante o dedo e coloque-o de volta no lugar. Quando eu bater duas vezes, não faça nada. Aqui estão dois exemplos para ter certeza de que você entende o que eu quero dizer. (Bata uma vez, depois duas vezes). Você está pronto? Vamos começar".

(Os intervalos entre as condições da batida da mão na mesa são marcados a 1 por segundo. A condição de 2 batidas tem intervalo muito curto, da ordem de milissegundos, que o distingue claramente da condição de 1 batida).

Pontuação: Anote os erros de omissão e aqueles cometidos por falta de compreensão do comando. Marque 2 pontos para ausência de erros. Marque 1 ponto para 1 erro; 0 pontos para 2 ou mais erros.

12. Afeto

Administração: O examinador observa o comportamento e a interação dos participantes durante o teste. O examinador avalia se os comportamentos indicados na folha de pontuação estão presentes. Isso pode ser complementado por indagações sobre esses sintomas para o paciente e / ou cuidador.

Pontuação: Marque 6 pontos se nenhum dos comportamentos listados estiver presente. Reduza um ponto para cada comportamento presente.

Exemplo: Se o participante apresentar "dificuldade em focar a atenção ou flexibilidade mental", mas não apresentar nenhum dos outros itens listados então o indivíduo ganha $6-1 = 5$ pontos.

ANEXO A – EMAIL ENVIADO PELO DR JEREMY SCHMAHMANN AUTORIZANDO A PESQUISA

De: "Schmahmann, Jeremy Dan, M.D." <JSCHMAHMANN@mgh.harvard.edu>

Data: 14 de maio de 2017 13:17:53 BRT

Para: 'Pedro Braga Neto' <pbraganeto@gmail.com>

Assunto: RE: The Cerebellar Cognitive Affective / Schmahmann Syndrome Scale

Hi Pedro,

It was great to see you at the meeting.

Here is the scale and the instruction booklet that goes with it.

The paper is still at the journal, so there may be some final last minute changes, but this is what we are using at the moment.

Let's plan a study together – it would be great to evaluate the scale in your population – and I suggest you also use the scale in healthy controls so we can see how your Brazilian population compares with ours, both for the controls and the patients.

I think you should also do the BARS in your patients so we can gain insight into how the motor and cognitive profile compare in these patients. I am sending also the new (half-point) version of BARS.

Let me know if you have any questions. You may find that there are words or concepts that do not translate (conceptually) into Portuguese – something we discovered when translating into Spanish. Let me know what you come up with. (Once translated, it should be translated back from Portuguese into English for validation of the original translation).

I am very happy to have this opportunity to work together with you on this project going forward.

Regards,
Jeremy

ANEXO B - CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE SYNDROME SCALE

**CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE /
SCHMAHMANN SYNDROME SCALE (CCAS-Scale)
VERSION 1A.**

**DATE:
NAME:
ID #:**

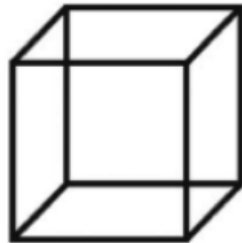
SEMANTIC FLUENCY		Score = total correct words (up to a maximum of 26 words). Fail if Score 15 or less.	RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1						
Name as many animals / living creatures as you can in one minute. <i>(Use space bottom right for notation).</i>			/26							
PHONEMIC FLUENCY		Score = total correct words (up to a maximum of 19 words). Fail if Score 9 or less.								
Name as many words as you can in one minute that start with the letter "F". Do not use names of people or places. <i>(Use space bottom right for notation).</i>			/19							
CATEGORY SWITCHING		Score = total number of correct alternating words (up to a maximum of 15 alternations). Repetitions or set loss errors are not scored. Fail if Score 9 or less.								
Name a vegetable and then a type of profession or job, and then another vegetable and another profession, and so on. Name as many words as you can in one minute. <i>(Use space bottom right for notation).</i>			/15							
VERBAL REGISTRATION		This test is not scored. (The need for 4 attempts to learn 5 words raises concern for cerebral involvement).								
Remember the following words. <i>(Read 5 words at rate of 1 / second. Subject repeats them once, then repeats them again. Repeat trials until subject recalls all 5 words. Stop after 4 attempts.)</i>										
	[Flower]	[Robert]	[Courage]	[Speak]	[Yellow]					
1st attempt	[]	- []	- []	- []	- []					
2nd attempt	[]	- []	- []	- []	- []					
3rd attempt	[]	- []	- []	- []	- []					
4th attempt	[]	- []	- []	- []	- []					
DIGIT SPAN FORWARD		Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 5 or less.								
Repeat the following numbers. <i>(Read aloud at a rate of 1 per second. Start with * and administer previous items if subject fails to repeat *).</i>										
5-9	[]	4-8-7-0 *	[]	3-0-1-2-6-4	[]	2-0-5-6-9-7-3-8	[]			
2-1-3	[]	1-6-9-2-5	[]	7-3-1-9-8-4-6	[]					
							/8			
DIGIT SPAN BACKWARD		Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 3 or less. Inability to reverse 2 digits scores 0.								
Repeat the following numbers backwards (in reverse order). <i>(Give example, then start with *).</i>										
(e.g., 5-8 = 8-5)	*6-1	[]	3-8-2	[]	4-7-0-9	[]	6-5-2-8-1	[]	5-9-0-3-7-4	[]
							/6			
CUBE (DRAW)		Score = 15 points if 12 lines present and diagram is 3-dimensional. If 12 lines not present or the diagram is not 3 dimensional, administer "CUBE (COPY)".								
Draw a cube – a six-sided box, make it transparent or see-through. <i>(Use space bottom left).</i>										
CUBE (COPY)		Score = 12 points, 1 for each line. Deduct 1 point if not 3-D, 1 point for each line not drawn, 1 point for each additional line >12. Fail if Score 11 or less.								
Copy the cube shown on PAGE 2. <i>(Neatness not scored).</i>			/15							

Notation:

Draw cube here.

Semantic Fluency	Phonemic Fluency	Category switching

VERBAL RECALL	Spontaneous = 3 points per word, category = 2 points , multiple choice = 1 point. Score = total points. Fail if Score 10 or less. Inability to recall more than 1 word from multiple choice raises concern for cerebral involvement.	RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1
What were the words I asked you to learn earlier? (<i>Subject recalls the words learned previously. Use cues and multiple choice alternatives bottom left if needed.</i>)			
	[Flower] [Robert] [Courage] [Speak] [Yellow]		
Spontaneous recall:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with category cue:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with multiple choice:	[] - [] - [] - [] - []	/15	
SIMILARITIES	Correct answer (conceptual) = 2 points, partial answer (concrete) = 1 point, incorrect answer / no answer = 0 points. Score = total points. Fail if Score 6 or less. Key-bottom right.		
How are the following words alike; what is the same about them? (<i>Provide example, then test items.</i>) (e.g., Ball/Moon = Round) 1.Nose/Ear 2. Sheep/Elephant 3. Lake/River 4. Airplane/Motorcycle			
	[__/2] [__/2] [__/2] [__/2]	/8	
GO NO-GO	2 points for no errors, 1 point for one error, 0 points for two or more errors. Score = total points. Fail if Score 0.		
When I tap the table once – raise your finger then put it back down again. When I tap the table twice, don't do anything. (<i>Give an example of each condition to make sure subject understands.</i>)			
	1 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1	/2	
AFFECT	Score 6 points if none are present. Subtract 1 for each item present. Fail if Score 4 or less.		
<i>(Rater assesses if the following are present, incorporating input from patient and/or caregiver):</i>			
	[] Difficulty with focusing attention or mental flexibility		
	[] Emotionally labile, incongruous emotions, appears hopeless or depressed		
	[] Shows easy sensory overload or avoidant behaviors		
	[] Expresses illogical thoughts or paranoia		
	[] Lacks empathy, is apathetic, or has blunted affect		
	[] Angry or aggressive, irritable, oppositional, difficulty with social cues and social boundaries	/6	
TOTAL SCORE		/120	/10
Calculate total raw score (1st column) and total number of failed tests (2nd column). 1 failed test = Possible CCAS; 2 failed tests = Probable CCAS; 3 or more failed tests = Definite CCAS			



Copy the cube here.

CUES AND MULTIPLE CHOICE ITEMS FOR VERBAL RECALL TEST					
Test word	Flower	Robert	Courage	Speak	Yellow
Cue	Grows in the garden	Boy's name	Trait or virtue	Way of communicating	Color
Multiple choice items	Tree	Stephen	Bravery	Speak	Red
	Bush	Michael	Courage	Talk	Green
	Flower	Joseph	Honesty	Sing	Blue
	Grass	Robert	Patience	Shout	Yellow

SIMILARITIES	Correct conceptual answers (examples)	Partial correct / concrete answers (examples)
Nose/Ear	Sense organs	Face, body part
Sheep/Elephant	Mammals, animals	Legs, tails
Lake/River	Bodies of water	Wet, cold, swim
Airplane/Motorcycle	Vehicles, transportation	Use fuel, ride them

ANEXO C – VERSÃO INICIAL TRADUZIDA

**ESCALA PARA AVALIAÇÃO DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA DO CEREBELO/
SÍNDROME DE SCHMAHMANN (Escala SCAC)
VERSÃO 1A.**
DATA:
NOME:
ID #:

		PONTUAÇÃO BRUTA	APR =0 REP =1																														
FLUÊNCIA SEMÂNTICA	Pontuação = total de palavras corretas (até o máximo de 26 palavras). Não aprovar se a pontuação for menor ou igual a 15.																																
Nomeie o máximo de animais / criaturas vivas que puder em um minuto. (Use o espaço no canto inferior para anotações).		/26																															
FLUÊNCIA FONÊMICA	Pontuação = total de palavras corretas (até o máximo de 19 palavras). Não aprovar se a pontuação for menor ou igual a 9.																																
Nomeie, em um minuto, o máximo de palavras iniciadas com a letra "F" que puder. Não use nomes de pessoas ou lugares. (Use espaço no canto inferior direito para anotações)		/19																															
MUDANÇA DE CATEGORIA	Pontuação = número total de palavras alternadas (até o máximo de 15 alternâncias). Repetições ou erros por violação do critério não são pontuados. Reprovar se a pontuação de menor ou igual a 9.																																
Nomeie um vegetal e, depois, um tipo de profissão ou trabalho e, em seguida, outro vegetal e outra profissão e assim por diante. Nomeie o máximo de palavras que puder em um minuto. (Use o espaço no canto inferior para anotações.)		/15																															
REGISTRO VERBAL	Esse teste não é pontuado. (A necessidade de 4 tentativas para aprender 5 palavras aumenta preocupação acerca de comprometimento cerebral).																																
<p>Recorde-se das seguintes palavras. (Leia 5 palavras aa um ritmo de 1 por segundo. O sujeito as repete uma vez, depois as repete novamente. Repita as tentativas até que o sujeito se lembre de todas as 5 palavras. Parar após 4 tentativas.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>[Flor]</th> <th>[Roberto]</th> <th>[Coragem]</th> <th>[Falar]</th> <th>[Amarelo]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>2ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>3ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>4ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> </tbody> </table>					[Flor]	[Roberto]	[Coragem]	[Falar]	[Amarelo]	1ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]	2ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]	3ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]	4ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]
	[Flor]	[Roberto]	[Coragem]	[Falar]	[Amarelo]																												
1ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]																												
2ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]																												
3ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]																												
4ª Tentativa	[]	-	[]	-	[]																												
EXTENSÃO DE DÍGITOS	Pontuação = máxima sequência de números corretamente. Reprovar se a pontuação for menor ou igual a 5.																																
Repita os seguintes números. (Leia em voz alta, a um ritmo de 1 número por segundo. Comece com * e, caso o sujeito não consiga repetir *, administre os itens anteriores).																																	
5-9 [] 4-8-7-0 * [] 3-0-1-2-6-4 [] 2-0-5-6-9-7-3-8 [] 2-1-3 [] 1-6-9-2-5 [] 7-3-1-9-8-4-6 []		/8																															
EXTENSÃO DE DÍGITOS INVERSA	Pontuação = máxima sequência de números repetidos corretamente. Reprovar se pontuação for menor ou igual a 3. Em caso de incapacidade de inverter 2 dígitos, a pontuação será de 0.																																
Repita os seguintes números de trás para frente (ordem inversa). (Dê exemplos, depois inicie com *).																																	
(ex, 5-8 = 8-5) *6-1 [] 3-8-2 [] 4-7-0-9 [] 6-5-2-8-1 [] 5-9-0-3-7-4 []		/6																															
CUBO (DESENHO)	Pontuação = 15 pontos se o desenho apresentar 12 linhas e se tiver diagramação tridimensional. Se não estiverem presentes 12 linhas ou se o diagrama não estiver em 3 dimensões, administre a tarefa "CUBO (CÓPIA)".																																
Desenhe um cubo – uma caixa transparente de seis faces. (Use o espaço do canto inferior esquerdo)																																	
CUBO (CÓPIA)	Pontuação = 12 pontos, um para cada linha. Subtraia um ponto se a apresentação não for tridimensional, 1 ponto para cada linha não desenhada, 1 ponto para cada linha adicional (>12). Reprovar se a pontuação for menor ou igual a 11.																																
Copie o cubo mostrado na PÁGINA 3. (O esmero do desenho não conta para avaliação).		/15																															

Notação:

Desenhe cubo aqui	Fluência Semântica	Fluência Fonêmica	Mudança de Categoria

ANEXO D – VERSÕES RETROTRADUZIDAS

Versão 1

CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE SYNDROME/ SCHMAHMANN'S SYNDROME SCALE (CCAS Scale)

Version 1A.

DATE:

NAME:

ID#:

PASS = 0 |

FAILURE = 1

Semantic Fluency | Scoring = Total number of correct words (up to 26 words maximum). Do not pass if the score is less than or equal to 15. (*Use the space in the lower right-hand corner for notes*).
Name as many animals/living things as you can in one minute.

HIGH SCORE ____/26

PASS=

FAILURE=

Phonemic Verbal Fluency | Scoring = Total number of correct words (up to a maximum of 19 words). Do not pass if the score is less than or equal to 9.

Name, in one minute, as many words as you can that begin with the letter "F".

Do not use proper names of people or places. (*Use the space in the lower right-hand corner for notes*).

HIGH SCORE____/19

PASS=

FAILURE=

Category Switching. | Scoring =The total number of alternating words (for a maximum total of 15 alternations). Points shall not be rewarded for repetitions or mistakes in which the criteria are violated. Do not pass if the score is less than or equal to 9.

Name a vegetable, then a type of profession or job, followed by another another vegetable and another profession, and so forth. Say as many words as you can in one minute. (*Use the space in the lower right-hand corner for notes*).

HIGH SCORE____/15

PASS=

FAILURE=

Oral Recording | This test is not scored.

(The necessity of four tries to learn 5 words increases concern with regards to cerebral engagement)

The following words should be memorized. *(Read the 5 words at the pace of 1 per second. The subject repeats them once, and then again once more. Continue trying until the subject remembers all five words. Stop after 4 attempts.)*

	[Flower]	[Robert]	[Courage]	[Speak]	[Yellow]
1 ^a Try	[]	[]	[]	[]	[]
2 ^a Try	[]	[]	[]	[]	[]
3 ^a Try	[]	[]	[]	[]	[]
4 ^a Try	[]	[]	[]	[]	[]

Digit Span | Score = The maximum number of sequences repeated correctly. Do not pass if the score is less than or equal to 5.

Repeat the following numbers. *(Read out loud, at a pace of 1 number per second. Begin with the sequence containing the * and, if the subject cannot repeat the * sequence, begin with the preceding items).*

5-9 [] 4-8-7-0 * [] 3-0-1-2-6-4 [] 2-0-5-6-9-7-3-8 []
 2-1-3 [] 1-6-9-2-5 [] 7-3-1-9-8-4-6 []

HIGH SCORE ___/8

PASS=

FAILURE=

Backward Digit Span | Scoring = the total of number of sequences repeated correctly. Do not pass if the score is less than or equal to 6. In the subject is incapable of inverting two digits, the punction will be 0.

Repeat the following numbers from last to first *(reverse order)*. *(Give examples, and then start with the sequence labeled '*')*.

(ex, 5-8=8-5) *6-1 [] 3-8-2 [] 4-7-0-9 [] 6-5-2-8-1 [] 5-9-0-3-7-4 []

HIGH SCORE ___/6

PASS=

FAILURE=

CUBE (Drawing) | Scoring = 15 points if the drawing features 12 lines and has three-dimensional diagramming. If there aren't 12 lines or if the diagram isn't in three dimensions, apply the task "CUBE (COPY)".

Draw a cube – a transparent box with six faces (use the space at the lower left-hand corner)

CUBE (Copy) | Scoring = 12 point, one for each line drawn. Subtract one point if the drawing isn't three-dimensional, one point for each line not drawn, and one point for each additional line (>12). Do not pass if the score is less than or equal to 11.

Copy the cube shown on PAGE 3. (*The workmanship of the drawing will not be taken into account in the evaluation*)

HIGH SCORE ___/15

PASS=

FAILURE=

Draw the cube here:

Notes:

Semantic Fluency

|

Phonemic Fluency

|

Category Change

Oral Evocation | Spontaneous Evocation = 3 points per word, category = 2 points, multiple choice = 1 word. Scoring = total number of points. Do not pass if the score is less than or equal to 10. The inability to evoke more than 1 work from a multiple choice suggests doubt with regards to cerebral engagement.

Which words did I ask you to memorize before? (*The subject remembers the words learned previously. Use hints and multiple choice alternatives in the lower left-hand corner if necessary*).

	[Flower]	[Robert]	[Courage]	[Speak]
[Yellow]				
Spontaneous evocation:	[]	[]	[]	[]
Evocation with hints suggesting categories:	[]	[]	[]	[]
Evocation with multiple-choice hints :	[]	[]	[]	[]

HIGH SCORE ___/15

PASS=

FAILURE=

SIMILARITIES. | Correct response (conceptual) = 2 points, partial response (concrete) = 1 point, incorrect response / no response = 0 points. Scoring = total number of points. Do not pass if the score is less than or equal to 6. Answer key in the lower right-hand corner.

In what way are the two words alike; what do they have in common? (*Provide an example, and then give the test items*).

(Example: Ball/moon = "both are round")

- | | | | |
|-------------|-------------------|---------------|---------------------|
| 1. Nose/Ear | 2. Sheep/Elephant | 3. Lake/River | 4. Plane/Motorcycle |
| [___/2] | [___/2] | [___/2] | [___/2] |

HIGH SCORE ___/8

PASS=

FAILURE=

GO NO GO | 2 points in the absence of mistakes, 1 point for one mistake, 0 points for two mistakes or more.

Scoring = Total number of points. Do not approve if the score is 0.

When I hit the table once, lift your finger, and then lower it again. When I hit the table twice, don't do anything. *(Give an example of each situation and make sure that the subject understands).*

1 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1

HIGH SCORE ___/2

PASS=

FAILURE=

AFFECTION | Award 6 points, if none of the items below applies. Subtract 1 point for each item that applies. Do not approve if the score is less than or equal to 4.

(Proctor evaluates if the following items are present, taking into account information supplied by the patient and/or caretaker):

- Demonstrates difficulty in paying attention or mental flexibility
- Is emotionally unstable, expresses incongruent emotions, appears to be unhopeful or depressed
- Easily experiences sensorial overload or exhibits avoidance behaviors
- Expresses illogical thoughts or paranoia
- Lacking in empathy, is apathetic, or exhibits emotional numbness
- Angry or aggressive, irritable, quarrelsome, difficulty understanding social limits or "taking a hint"

HIGH SCORE ___/6

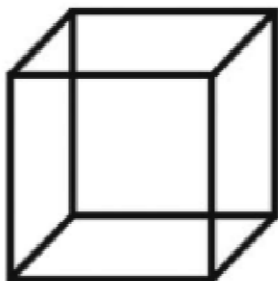
PASS=

FAILURE=

Total Score: ___/120 ___/10

Calculate the overall score (1st column) and overall number of tests not passed (2nd column).
1 failure = Possible CCAS; 2 reprovações = Probable CCAS; 3 or more failures = definite CCAS

Copy the cube here.



Hints and Items to use in the Multiple-Choice portion of the Oral Evocation Test

Test Word	Flower	Robert	Courage	Speak	Yellow
Hint	Grows in a garden	Name of a boy	Trait or virtue	Way of communicating	Color
Multiple Choice Items	Tree Bush Flower Grass	Steven Michael Joseph Robert	Bravery Courage Honesty Patience	Speak Converse Sing Scream	Red Green Blue Yellow

SIMILARITIES	Correct conceptual responses (examples)	Concrete or partially-correct responses (examples)
Nose/Ear	Sense organs	Face, Body parts
Sheep/Elephant	Mammals, animals	Paws, tails
Lake/River	Bodies of water	Wet, cold, to swim
Plane/Motorcycle	Vehicles, Transportation	They use fuel; you ride in them

Versão 2

CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE SYNDROME SCALE/SCHMAHMANN SYNDROME (CCAS-Scale)

VERSION 1A

DATE:

NAME:

ID:

APPROVAL= 0/FAILURE=1

SEMANTIC FLUENCY | Score= total of correct words (26 words maximum). Do not approve if the score is 15 or less. (Use the bottom right corner for notes)

Name as many animals/living creatures as you can in one minute.

MAXIMUM SCORE ____/26

APPROVAL=

FAILURE=

PHONEMIC FLUENCY | Score= total of correct words (19 words maximum). Do not approve if score is 9 or less.

Name, in under one minute, as many words beginning with the letter F as you can. Do not use places or proper names. (Use the bottom right corner for notes)

MAXIMUM SCORE ____/19

APPROVAL=

FAILURE=

CATEGORY SWITCH | Score: total number of alternated words (15 switches maximum). Repetition or mistakes that do not meet the criteria are not counted. Failure if score is 9 or less.

Name one vegetable, then, one profession, then another vegetable then another profession and so forth. Name as many as you can in under a minute. (Use the space in the bottom right corner for notes).

MAXIMUM SCORE ____/15

APPROVAL=

FAILURE=

VERBAL REGISTER | This test is not scored.

(If more than 4 attempts to learn 5 words are needed, concern over cerebral compromise is higher)

Memorize the following words: (read the 5 words one per second. The subject repeats them once, then again. Repeat the words until the subject remembers all 5 words. Stop after four attempts).

	[Flower]	[Robert]	[Courage]	[Speak]	[Yellow]
1 st Attempt	[]	[]	[]	[]	[]
2 nd Attempt	[]	[]	[]	[]	[]
3 rd Attempt	[]	[]	[]	[]	[]
4 th Attempt	[]	[]	[]	[]	[]

DIGIT SPAN | Score = maximum amount of numbers repeated correctly. Fail if score is 5 or less.

Repeat the following numbers. (Read them out loud, at a pace of one per second. Start with * and in case the subject is unable to repeat, read the previous items)

5-9 [] 4-8-7-0 * [] 3-0-1-2-6-4 [] 2-0-5-6-9-7-3-8 []
 2-1-3 [] 1-6-9-2-5 [] 7-3-1-9-8-4-6 []

MAXIMUM SCORE ____/8

APPROVAL=

FAILURE=

REVERSE DIGIT SPAN | Score = maximum amount of numbers repeated correctly. Fail if score is 3 or less. In case the subject is unable to invert 2 digits, the score is 0.

Repeat the following numbers backwards (reverse order). (Give examples, then start with *)

(ex, 5-8=8-5) *6-1 [] 3-8-2 [] 4-7-0-9 [] 6-5-2-8-1 [] 5-9-0-3-7-4 []

MAXIMUM SCORE ____/6

APPROVAL=

FAILURE=

CUBE (DRAWING) | Score = 15 points if the drawing has 12 lines and if it's tridimensional. If not, do the CUBE (COPY) task with subject.

Draw a cube – a 6 sided transparent box. (use the bottom left corner)

CUBE (COPY) | Score= 12 points, one for each line. Subtract one point if it is not tridimensional, one point for each undrawn line, one for each additional line (over 12). Fail if score is 11 or less.

Copy the cube shown on page 3. (Tidiness does not count for the evaluation).

MAXIMUM SCORE ____/15

APPROVAL=

FAILURE=

Draw the cube here:

Notes:

Semantic Fluency

Phonemic Fluency

Category switch

VERBAL RECOLLECTION | Spontaneous recollection = 3 points per word, category = 2 points, multiple choice = 1 point. Score= the total of points. Fail if score is 10 or less. If the subject can't recollect more than one word in the multiple choice items concern over cerebral compromise is higher.

Which words did I previously ask you to memorize? (Subject remembers the words learned before. Use tips or multiple choices in the bottom left corner if necessary)

	[Flower]	[Robert]	[Courage]	[Speak]	[Yellow]
Spontaneous recollection:	[]	[]	[]	[]	[]
Category recollection:	[]	[]	[]	[]	[]
Multiple choice recollection:	[]	[]	[]	[]	[]

MAXIMUM SCORE ____/15

APPROVAL=

FAILURE=

SIMILARITIES | Correct answer (concept) = 2 points, partial answer (concrete) = 1 point, wrong answer/no answer = 0 point. Score = total of points. Fail if score is 6 or less. Key in the bottom left corner.

In what way are the following words similar; what is comparable between them? (Give an example, and then test all the items).

(Example: ball/moon = they are round)

- 1- Nose/ear [____/2]
- 2- Sheep/elephant [____/2]
- 3- Lake/river [____/2]
- 4- Plane/Motorbike [____/2]

MAXIMUM SCORE ____/8

APPROVAL=

FAILURE=

GO NO GO | 2 points if there are no mistakes. One point if there is only one mistake and 0 points for 2 or more mistakes. Total score = total points. Fail if score is 0.

When I knock once on the table, lift your finger and then put it back down. If I knock twice on the table, don't do anything. (Give an example and make sure the subject understood you).

1 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1

MAXIMUM SCORE ____/2

APPROVAL=

FAILURE=

AFFECT | 6 points if no items are present. Subtract one point for each checked item. Fail if score is 4 or less.

(The evaluator checks each item taking into consideration information given by the patient and/or caregiver)

- [] Difficulty on focusing attention or mental flexibility.
- [] Emotionally labile, incongruous emotions, seems to be hopeless or depressed.
- [] Presents easy sensory overload or avoidant behavior.
- [] Expresses illogical or paranoid thoughts.
- [] Lacks empathy, shows apathy or has blunted affect.
- [] Angry or aggressive, irritable, oppositional, has difficulty with cues or social limits.

MAXIMUM SCORE ____/6

APPROVAL=

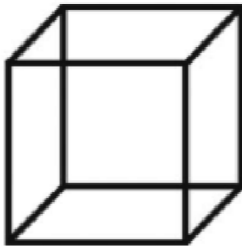
FAILURE=

TOTAL SCORE: _____/120 _____/10

Calculate the total score (1st column) and the total number of failed tests (2nd column).

One failure: possible CCAS, two failures: probable CCAS, 3 or more failures: definite CCAS.

Copy your cube here:



Tips and multiple choice items for the verbal recollection test

Test-word	Flower	Robert	Courage	Talk	Yellow
Tip	Grows in the garden	Boy's name	Trait or virtue	Way of communicating	Color
Multiple choice items	Tree Bush Flower Grass	Stephen Michael Joseph Robert	Bravery Courage Honesty Patience	Talk Speak Sing Shout	Red Green Blue Yellow

SIMILARITIES	CORRECT ANSWERS - CONCEPTS (examples)	PARTIALLY CORRECT OR CONCRETE ANSWERS (examples)
Nose/ear	Sense organs	Face, parts of the body
Sheep/elephant	Mammals, animals	Paws, tails
Lake/river	Bodies of water	Wet, cold, swimming
Plane/motorbike	Vehicles, transport	Uses fuel, you can ride on them

ANEXO E - VERSÃO FINAL

ESCALA PARA AVALIAÇÃO DA SÍNDROME COGNITIVO AFETIVA DO CEREBELO /
SÍNDROME DE SCHMAHMANN (Escala SCAC)

NOME: _____

DATA: _____

IDADE: _____

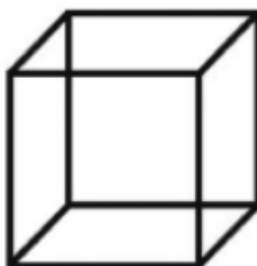
ESCOL: _____

FLUÊNCIA SEMÂNTICA	Pontuação = total de palavras corretas (até o máximo de 26 palavras). Reprovar se a pontuação for menor ou igual a 11.	PONTUAÇÃO BRUTA	APR =0 REP =1																														
Nomeie o máximo de animais / criaturas vivas que puder em um minuto. (Use o espaço no canto inferior para anotações).		/26																															
FLUÊNCIA FONÊMICA	Pontuação = total de palavras corretas (até o máximo de 19 palavras). Reprovar se a pontuação for menor ou igual a 7.																																
Nomeie o máximo de palavras que conseguir iniciadas com a letra "F" em um minuto. Não use nomes de pessoas ou lugares e não repita a mesma palavra de formas diferentes. (Use espaço no canto inferior direito para anotações)		/19																															
MUDANÇA DE CATEGORIA	Pontuação = número total de palavras alternadas (até o máximo de 15 alternâncias). Repetições ou erros por violação do critério não são pontuados. Reprovar se a pontuação for menor ou igual a 8.																																
Nomeie uma verdura/legume e, depois, um tipo de profissão ou trabalho e, em seguida, outra verdura/legume e outra profissão e assim por diante. Nomeie o máximo de palavras que puder em um minuto. (Use o espaço no canto inferior para anotações.)		/15																															
REGISTRO VERBAL	Esse teste não é pontuado. (A necessidade de 4 tentativas para aprender 5 palavras aumenta preocupação acerca de comprometimento cerebral).																																
<p>Recorde-se das seguintes palavras. Essas palavras serão perguntadas novamente em alguns minutos. (Leia a lista de palavras a um ritmo de 1 por segundo. Repita as tentativas até que o indivíduo lembre as 5 palavras. Quando ele conseguir, solicite que ele repita novamente imediatamente. Mesmo que o indivíduo não repita a lista completa, interrompa após 4 tentativas.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>[Flor]</th> <th>[Maria]</th> <th>[Coragem]</th> <th>[Dormir]</th> <th>[Azul]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> </tr> <tr> <td>2ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> </tr> <tr> <td>3ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> </tr> <tr> <td>4ª Tentativa</td> <td>[]</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> <td>- []</td> </tr> </tbody> </table>			[Flor]	[Maria]	[Coragem]	[Dormir]	[Azul]	1ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []	2ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []	3ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []	4ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []		
	[Flor]	[Maria]	[Coragem]	[Dormir]	[Azul]																												
1ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []																												
2ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []																												
3ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []																												
4ª Tentativa	[]	- []	- []	- []	- []																												
EXTENSÃO DE DÍGITOS	Pontuação = máxima sequência de números corretamente. Reprovar se a pontuação for menor ou igual a 5.																																
<p>Repita os seguintes números. (Leia em voz alta, a um ritmo de 1 número por segundo. Comece com * e, caso o indivíduo não consiga repetir *, administre os itens anteriores).</p> <p>5-9[] 2-1-3[] 4-8-7-0*[] 1-6-9-2-5[] 3-0-1-2-6-4[] 7-3-1-9-8-4-6[] 2-0-5-6-9-7-3-8[]</p>		/8																															
EXTENSÃO DE DÍGITOS INVERSA	Pontuação = máxima sequência de números repetidos corretamente. Reprovar se pontuação for menor ou igual a 3. Em caso de incapacidade de inverter 2 dígitos, a pontuação será de 0.																																
<p>Repita os seguintes números de trás para frente (ordem inversa). (Dê exemplos, depois inicie com *).</p> <p>(ex, 5-8 = 8-5) *6-1 [] 3-8-2 [] 4-7-0-9 [] 6-5-2-8-1 [] 5-9-0-3-7-4 []</p>		/6																															
CUBO (DESENHO)	Pontuação = 15 pontos se o desenho apresentar 12 linhas e se tiver diagramação tridimensional. Se não estiverem presentes 12 linhas ou se o diagrama não estiver em 3 dimensões, administre a tarefa "CUBO (CÓPIA)".																																
Desenhe um cubo – uma caixa quadrada transparente em que todos os lados possam ser vistos. (Use o espaço do canto inferior esquerdo.)																																	
CUBO (CÓPIA)	Pontuação = 12 pontos, um para cada linha. Subtraia um ponto se a apresentação não for tridimensional, 1 ponto para cada linha não desenhada, 1 ponto para cada linha adicional (>12). Reprovar se a pontuação for menor ou igual a 10.																																
Copie o cubo mostrado na PÁGINA 3. (O esmero do desenho não conta para avaliação).		/15																															

Notação:

<i>Desenhe o cubo aqui</i>	Fluência Semântica	Fluência Fonêmica	Mudança de Categoria

EVOCAÇÃO VERBAL	Evocação espontânea = 3 pontos por palavra, Categoria = 2 pontos, Múltipla escolha = 1 ponto Pontuação = total de pontos. Reprovar se pontuação for 9 ou menos. Incapacidade de evocar mais de 1 palavra a partir de múltipla escolha levanta a possibilidade de comprometimento cerebral.	PONTUAÇÃO BRUTA	APR = 0 REP = 1
Quais foram as palavras que lhe pedi para memorizar anteriormente? (Indivíduo relembra as palavras aprendidas previamente. Use pistas e alternativas de múltipla escolha do canto inferior esquerdo se necessário).	[Flor] [Maria] [Coragem] [Dormir] [Azul]		
Evocação espontânea:	[] - [] - [] - [] - []		
Evocação com pista de categoria:	[] - [] - [] - [] - []		
Evocação com pista de múltipla escolha:	[] - [] - [] - [] - []	/15	
SEMELHANÇAS	Resposta correta (conceitual) = 2 pontos, resposta parcial (concreta) = 1 ponto, resposta incorreta / nenhuma resposta = 0 ponto. Pontuação = total de pontos. Reprovar se pontuação for de 7 ou menos. Chave no canto inferior direito.		
De que maneira as seguintes palavras são parecidas? O que elas têm em comum? (Forneça um exemplo, depois teste os itens). (Exemplos: Maça/Uva = Frutas) 1.Ovos/Leite 2.Ovelha/Elefante 3.Lago/Rio 4.Avião/Motocicleta	[_/2] [_/2] [_/2] [_/2]	/8	
GO NO-GO	2 pontos para ausência de erros, 1 ponto para um erro, 0 ponto para dois ou mais erros. Pontuação = total de pontos. Reprovar se a pontuação for 0.		
Quando eu bater na mesa uma vez, levante seu dedo e, depois, abaixe-o novamente. Quando eu bater na mesa duas vezes, não faça nada. (Dê um exemplo de cada situação e certifique-se de que o indivíduo compreendeu).	1 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1	/2	
AFETO	Marcar 6 pontos, se nenhum item estiver presente. Subtraia 1 para cada item presente. Reprovar se a pontuação for de 4 ou menos.		
(Aplicador avalia se os seguintes itens estão presentes, incorporando informações do paciente e/ou cuidador):	[] Dificuldade em focar a atenção ou na flexibilidade mental. [] Emocionalmente lábil, emoções incongruentes, aparenta estar desesperançoso ou deprimido. [] Apresenta comportamento de evitação e/ou maior facilidade para estresse/irritação com estímulos sensitivos. (sons, toque) [] Expressa pensamentos ilógicos ou paranoia. [] Carece de empatia, é apático ou apresenta afeto embotado. [] Agressivo, irritável, contestador, dificuldade com pistas e limites sociais.	/6	
PONTUAÇÃO TOTAL		/120	/10
Calcule a pontuação bruta (1ª coluna) e o número total de testes com reprovação (2ª coluna). 1 reprovação = Possível SCAC; 2 reprovações = Provável SCAC; 3 ou mais reprovações = SCAC em definitivo.			



Copie o cubo aqui.

PISTAS E ITENS DE MÚLTIPLA ESCOLHA PARA TESTE DE EVOCAÇÃO VERBAL					
Palavra - teste	Flor	Maria	Coragem	Dormir	Azul
Pista	Cresce no Jardim	Nome de Menina	Característica ou Qualidade	O que você pode fazer quando está cansado	Cor
Itens de múltipla escolha	Árvore	Joana	Bravura	Dormir	Vermelho
	Arbusto	Célia	Coragem	Deitar	Verde
	Flor	Bárbara	Honestidade	Descansar	Azul
	Gramma	Maria	Paciência	Cochilar	Amarelo

SEMELHANÇAS	Respostas conceituais corretas (exemplos)	Respostas parcialmente corretas ou concretas (exemplos)
Ovo/Leite	Cumido/Ingredientes de receita	Branco/Refrigerados
Ovelha/Elefante	Mamíferos, animais	Patas, rabos
Lago/Rio	Corpos d'água	Molhado, frio, nadar
Avião/Motocicleta	Veículos, Transportes	Usa combustível, anda-se nele

ANEXO F - VERSÃO B

**CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE /
SCHMAHMANN SYNDROME SCALE (CCAS-Scale)
VERSION 1B.**

**NAME:
ID#
DATE**

**DOB:
Education (Yrs)**

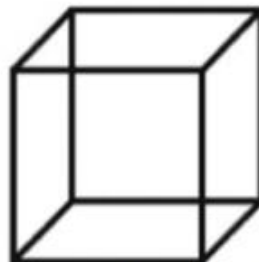
		RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1
SEMANTIC FLUENCY	Score = total correct words (up to a maximum of 26 words). Fail if Score 15 or less. (Use space bottom right for notation).		
Please name as many items of clothing as you can in one minute		/26	
PHONEMIC FLUENCY	Score = total correct words (up to a maximum of 19 words). Fail if Score 9 or less. (Use space bottom right for notation).		
Please name as many words as you can in one minute that start with the letter C. Do not use names of people or places or repeat the same word in different forms.		/19	
CATEGORY SWITCHING	Score = total number of correct alternating words (up to a maximum of 15 alternations). Repetitions or set loss errors are not scored. Fail if Score 9 or less. (Use space bottom right for notation).		
Please name a fruit and then a city, and then another fruit and another city, and so on, switching between the two lists. Name as many as you can in one minute.		/15	
VERBAL REGISTRATION	This test is not scored. (The need for 4 attempts to learn 5 words raises concern for cerebral involvement).		
I am going to read you a list of words which I would like you to learn. Please repeat these words. I am going to ask you to give them back in a few minutes. (Read 5 words at rate of 1 / second. Subject repeats them once, then repeats them again. Repeat trials until subject recalls all 5 words. Stop after 4 attempts.)			
	[Snow] [Bus] [Destiny] [Run] [Large]		
1st attempt	[] - [] - [] - [] - []		
2nd attempt	[] - [] - [] - [] - []		
3rd attempt	[] - [] - [] - [] - []		
4th attempt	[] - [] - [] - [] - []		
DIGIT SPAN FORWARD	Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 5 or less.		
I am going to read you some numbers. Please repeat them in exactly the same order (Read aloud at a rate of 1 per second. Start with * and administer previous items if subject fails to repeat *).			
9-1	[]	0-4-8-6 *	[]
2-8-3-6-1-4	[]	1-4-2-3-9-0-6-8	[]
5-2-7	[]	3-5-9-7-0	[]
8-0-7-5-9-6-3	[]		
		/8	
DIGIT SPAN BACKWARD	Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 3 or less. Inability to reverse 2 digits scores 0.		
Now please say these numbers backwards, in reverse order. (Give example, then start with *).			
(e.g., 5-8 = 8-5)	*5-0	[]	2-9-7
[]	4-8-3-1	[]	6-9-0-4-8
[]	5-3-2-1-7-0	[]	
		/6	
CUBE (DRAW)	Score = 15 points if 12 lines present and diagram is 3-dimensional. If 12 lines not present or the diagram is not 3 dimensional, administer "CUBE (COPY)".		
Please draw a cube – a six-sided box, make it transparent or see-through. (Use space bottom left).			
CUBE (COPY)	Score = 12 points, 1 for each line. Deduct 1 point if not 3-D, 1 point for each line not drawn, 1 point for each additional line >12. Fail if Score 11 or less.		
Please copy the cube shown on PAGE 2. (Neatness not scored).		/15	

Notation:

Draw cube here.

Semantic Fluency	Phonemic Fluency	Category switching

VERBAL RECALL	Spontaneous = 3 points per word, category = 2 points, multiple choice = 1 point. Score = total points. Fail if Score 10 or less. Inability to recall more than 1 word from multiple choice raises concern for cerebral involvement.	RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1
What were the words I asked you to learn earlier? (<i>Subject recalls the words learned previously. Use cues and multiple choice alternatives bottom left if needed.</i>)			
	[Snow] [Bus] [Destiny] [Run] [Large]		
Spontaneous recall:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with category cue:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with multiple choice:	[] - [] - [] - [] - []	/15	
SIMILARITIES	Correct answer (conceptual) = 2 points, partial answer (concrete) = 1 point, incorrect answer / no answer = 0 points. Score = total points. Fail if Score 6 or less. Key-bottom right.		
How are the following words alike; what is the same about them? (<i>Provide example, then test items.</i>) (e.g., Sheep/Elephant = Animals) 1.Suspicious/Jealous 2.Cube/Triangle 3. Chair/Table 4. Wool/Silk			
	[_/2] [_/2] [_/2] [_/2]	/8	
GO NO-GO	2 points for no errors, 1 point for one error, 0 points for two or more errors. Score = total points. Fail if Score 0.		
I am going to tap the table. When I tap once, please raise your finger then put it back down again. When I tap twice, don't do anything. (<i>Give an example of each condition to make sure subject understands.</i>)			
	2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	/2	
AFFECT	Score 6 points if none are present. Subtract 1 for each item present. Fail if Score 4 or less. (<i>Rater assesses if the following are present, incorporating input from patient and/or caregiver</i>)		
	[] Difficulty with focusing attention or mental flexibility [] Emotionally labile, incongruous emotions, appears hopeless or depressed [] Shows easy sensory overload or avoidant behaviors [] Expresses illogical thoughts or paranoia [] Lacks empathy, is apathetic, or has blunted affect [] Angry or aggressive, irritable, oppositional, difficulty with social cues and social boundaries	/6	
TOTAL SCORE		/120	/10
Calculate total raw score (1st column) and total number of failed tests (2nd column). 1 failed test = Possible CCAS; 2 failed tests = Probable CCAS; 3 or more failed tests = Definite CCAS			



Copy the cube here.

CUES AND MULTIPLE CHOICE ITEMS FOR VERBAL RECALL TEST					
Test word	Snow	Bus	Destiny	Run	Large
Cue	A form of precipitation	Vehicle that transports people or things	Concept regarding the future	Something we do with our legs	Describes the size of an object
Multiple choice items	Rain	Truck	Intend	Run	Small
	Sleet	Train	Destiny	Walk	Big
	Snow	Ship	Prediction	Jump	Tiny
	Hail	Bus	Expect	Hop	Large

SIMILARITIES	Correct conceptual answers (examples)	Partial correct / concrete answers (examples)
Suspicious/jealous	Emotions, negative emotions	Make you sad/angry/upset
Cube/Triangle	Geometrical shapes	You draw them
Chair/Table	Furniture	You put things on them, have legs
Wool/Silk	Fabrics, materials, come from animals	You wear them, soft

ANEXO G - VERSÃO C

**CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE /
SCHMAHMANN SYNDROME SCALE (CCAS-Scale)
VERSION 1C.**

**NAME:
ID#
DATE**

**DOB:
Education (Yrs)**

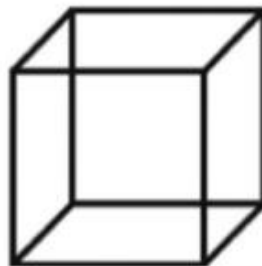
SEMANTIC FLUENCY	Score = total correct words (up to a maximum of 26 words). Fail if Score 15 or less. (Use space bottom right for notation).	RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1
Please name as many sports as you can in one minute		/26	
PHONEMIC FLUENCY	Score = total correct words (up to a maximum of 19 words). Fail if Score 9 or less. (Use space bottom right for notation).		
Please name as many words as you can in one minute that start with the letter L. Do not use names of people or places or repeat the same word in different forms.		/19	
CATEGORY SWITCHING	Score = total number of correct alternating words (up to a maximum of 15 alternations). Repetitions or set loss errors are not scored. Fail if Score 9 or less. (Use space bottom right for notation).		
Please name an instrument and then a body part, and then another instrument and another body part, and so on, switching between the two lists. Name as many as you can in one minute.		/15	
VERBAL REGISTRATION	This test is not scored. (The need for 4 attempts to learn 5 words raises concern for cerebral involvement).		
I am going to read you a list of words which I would like you to learn. Please repeat these words. I am going to ask you to give them back in a few minutes. (Read 5 words at rate of 1 / second. Subject repeats them once, then repeats them again. Repeat trials until subject recalls all 5 words. Stop after 4 attempts.)			
	[Village] [Mary] [Happiness] [Answer] [Square]		
1st attempt	[] - [] - [] - [] - []		
2nd attempt	[] - [] - [] - [] - []		
3rd attempt	[] - [] - [] - [] - []		
4th attempt	[] - [] - [] - [] - []		
DIGIT SPAN FORWARD	Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 5 or less.		
I am going to read you some numbers. Please repeat them in exactly the same order (Read aloud at a rate of 1 per second. Start with * and administer previous items if subject fails to repeat *).			
4-0 []	2-8-3-7 * []	0-2-5-4-6-3 []	1-0-8-3-7-4-6-2 []
6-1-5 []	2-0-3-1-9 []	9-8-1-7-2-4-8 []	
			/8
DIGIT SPAN BACKWARD	Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 3 or less. Inability to reverse 2 digits scores 0.		
Now please say these numbers backwards, in reverse order. (Give example, then start with *).			
(e.g., 5-8 = 8-5)	*3-2 []	8-1-4 []	0-7-6-9 []
			3-5-2-0-6 []
			1-5-8-7-3-9 []
			/6
CUBE (DRAW)	Score = 15 points if 12 lines present and diagram is 3-dimensional. If 12 lines not present or the diagram is not 3 dimensional, administer "CUBE (COPY)".		
Please draw a cube – a six-sided box, make it transparent or see-through. (Use space bottom left).			
CUBE (COPY)	Score = 12 points, 1 for each line. Deduct 1 point if not 3-D, 1 point for each line not drawn, 1 point for each additional line >12. Fail if Score 11 or less.		
Please copy the cube shown on PAGE 2. (Neatness not scored).			
			/15

Notation:

Draw cube here.

Semantic Fluency	Phonemic Fluency	Category switching

VERBAL RECALL	Spontaneous = 3 points per word, category = 2 points , multiple choice = 1 point. Score = total points. Fail if Score 10 or less. Inability to recall more than 1 word from multiple choice raises concern for cerebral involvement.	RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1
What were the words I asked you to learn earlier? (<i>Subject recalls the words learned previously. Use cues and multiple choice alternatives bottom left if needed.</i>)			
	[Village] [Mary] [Happiness] [Answer] [Square]		
Spontaneous recall:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with category cue:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with multiple choice:	[] - [] - [] - [] - []	/15	
SIMILARITIES	Correct answer (conceptual) = 2 points, partial answer (concrete) = 1 point, incorrect answer / no answer = 0 points. Score = total points. Fail if Score 6 or less. Key-bottom right.		
How are the following words alike; what is the same about them? (<i>Provide example, then test items.</i>) (e.g., Sheep/Elephant = Animals) 1. Orange/Carrot 2. Snail/Crab 3. Shoes/Belt 4. Book/Newspaper			
	[_/2] [_/2] [_/2] [_/2]	/8	
GO NO-GO	2 points for no errors, 1 point for one error, 0 points for two or more errors. Score = total points. Fail if Score 0.		
I am going to tap the table. When I tap once, please raise your finger then put it back down again. When I tap twice, don't do anything. (<i>Give an example of each condition to make sure subject understands.</i>)			
	1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 1 - 2	/2	
AFFECT	Score 6 points if none are present. Subtract 1 for each item present. Fail if Score 4 or less. (<i>Rater assesses if the following are present, incorporating input from patient and/or caregiver</i>)		
	[] Difficulty with focusing attention or mental flexibility [] Emotionally labile, incongruous emotions, appears hopeless or depressed [] Shows easy sensory overload or avoidant behaviors [] Expresses illogical thoughts or paranoia [] Lacks empathy, is apathetic, or has blunted affect [] Angry or aggressive, irritable, oppositional, difficulty with social cues and social boundaries	/6	
TOTAL SCORE		/120	/10
Calculate total raw score (1st column) and total number of failed tests (2nd column). 1 failed test = Possible CCAS; 2 failed tests = Probable CCAS; 3 or more failed tests = Definite CCAS			



Copy the cube here.

CUES AND MULTIPLE CHOICE ITEMS FOR VERBAL RECALL TEST					
Test word	Village	Mary	Happiness	Answer	Square
Cue	A place where people live	Girl's name	A positive emotion	Something you may do in a conversation	Describes the shape of an object
Multiple choice items	City	Joanne	Love	Answer	Triangle
	Town	Sally	Happiness	Respond	Round
	Village	Barbara	Pleasure	Explain	Oval
	Suburb	Mary	Laughter	Listen	Square

SIMILARITIES	Correct conceptual answers (examples)	Partial correct / concrete answers (examples)
Orange/Carrot	Food	Can make juice, eat them, color
Snail/Crab	Animals, shell	Small, live in the ocean, crawl
Shoes/Belt	Clothing accessories	Leather, color
Book/Newspaper	Reading material, information	Paper, words

ANEXO H - VERSÃO D

**CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE /
SCHMAHMANN SYNDROME SCALE (CCAS-Scale)
VERSION 1D.**

**NAME:
ID#
DATE**

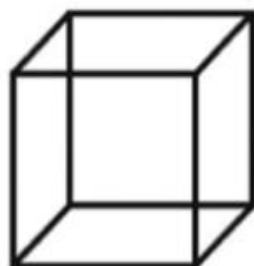
**DOB:
Education (Yrs)**

		RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1																																																		
SEMANTIC FLUENCY	Score = total correct words (up to a maximum of 26 words). Fail if Score 15 or less. <i>(Use space bottom right for notation).</i>																																																				
Please name as many items of furniture or appliances as you can in one minute		/26																																																			
PHONEMIC FLUENCY	Score = total correct words (up to a maximum of 19 words). Fail if Score 9 or less. <i>(Use space bottom right for notation).</i>																																																				
Please name as many words as you can in one minute that start with the letter B. Do not use names of people or places or repeat the same word in different forms.		/19																																																			
CATEGORY SWITCHING	Score = total number of correct alternating words (up to a maximum of 15 alternations). Repetitions or set loss errors are not scored. Fail if Score 9 or less. <i>(Use space bottom right for notation).</i>																																																				
Please name a boy's name and then an animal, and then another boy's name and another animal, and so on, switching between the two lists. Name as many as you can in one minute.		/15																																																			
VERBAL REGISTRATION	This test is not scored. (The need for 4 attempts to learn 5 words raises concern for cerebral involvement). I am going to read you a list of words which I would like you to learn. Please repeat these words. I am going to ask you to give them back in a few minutes. <i>(Read 5 words at rate of 1 / second. Subject repeats them once, then repeats them again. Repeat trials until subject recalls all 5 words. Stop after 4 attempts.)</i>																																																				
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[Mountain]</td> <td></td> <td style="text-align: center;">[Paris]</td> <td></td> <td style="text-align: center;">[Violence]</td> <td></td> <td style="text-align: center;">[Sleep]</td> <td></td> <td style="text-align: center;">[Loud]</td> </tr> <tr> <td>1st attempt</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>2nd attempt</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>3rd attempt</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>4th attempt</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> <td>-</td> <td>[]</td> </tr> </table>		[Mountain]		[Paris]		[Violence]		[Sleep]		[Loud]	1st attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]	2nd attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]	3rd attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]	4th attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]		
	[Mountain]		[Paris]		[Violence]		[Sleep]		[Loud]																																												
1st attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]																																												
2nd attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]																																												
3rd attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]																																												
4th attempt	[]	-	[]	-	[]	-	[]	-	[]																																												
DIGIT SPAN FORWARD	Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 5 or less.																																																				
I am going to read you some numbers. Please repeat them in exactly the same order <i>(Read aloud at a rate of 1 per second. Start with * and administer previous items if subject fails to repeat *)</i> .																																																					
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>9-2</td> <td>[]</td> <td>0-4-3-1 *</td> <td>[]</td> <td>1-0-8-6-4-7</td> <td>[]</td> <td>3-5-2-1-7-9-8-4</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>7-8-5</td> <td>[]</td> <td>6-3-9-7-2</td> <td>[]</td> <td>2-0-1-5-6-4-9</td> <td>[]</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	9-2	[]	0-4-3-1 *	[]	1-0-8-6-4-7	[]	3-5-2-1-7-9-8-4	[]	7-8-5	[]	6-3-9-7-2	[]	2-0-1-5-6-4-9	[]			/8																																			
9-2	[]	0-4-3-1 *	[]	1-0-8-6-4-7	[]	3-5-2-1-7-9-8-4	[]																																														
7-8-5	[]	6-3-9-7-2	[]	2-0-1-5-6-4-9	[]																																																
DIGIT SPAN BACKWARD	Score = maximum string of numbers correctly repeated. Fail if Score 3 or less. Inability to reverse 2 digits scores 0.																																																				
Now please say these numbers backwards, in reverse order. <i>(Give example, then start with *)</i> .																																																					
	(e.g., 5-8 = 8-5) *1-6 [] 0-8-3 [] 5-9-7-2 [] 8-3-1-6-4 [] 7-2-9-5-3-0 []	/6																																																			
CUBE (DRAW)	Score = 15 points if 12 lines present and diagram is 3-dimensional. If 12 lines not present or the diagram is not 3 dimensional, administer "CUBE (COPY)".																																																				
Please draw a cube – a six-sided box, make it transparent or see-through. <i>(Use space bottom left).</i>																																																					
CUBE (COPY)	Score = 12 points, 1 for each line. Deduct 1 point if not 3-D, 1 point for each line not drawn, 1 point for each additional line >12. Fail if Score 11 or less.																																																				
Please copy the cube shown on PAGE 2. <i>(Neatness not scored).</i>		/15																																																			

Notation:

<p><i>Draw cube here.</i></p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 33%;">Semantic Fluency</th> <th style="width: 33%;">Phonemic Fluency</th> <th style="width: 33%;">Category switching</th> </tr> <tr> <td style="height: 50px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Semantic Fluency	Phonemic Fluency	Category switching				
Semantic Fluency	Phonemic Fluency	Category switching						

VERBAL RECALL	Spontaneous = 3 points per word, category = 2 points , multiple choice = 1 point. Score = total points. Fail if Score 10 or less. Inability to recall more than 1 word from multiple choice raises concern for cerebral involvement.	RAW SCORE	PASS=0 FAIL=1
What were the words I asked you to learn earlier? (<i>Subject recalls the words learned previously. Use cues and multiple choice alternatives bottom left if needed.</i>)			
	[Mountain] [Paris] [Violence] [Sleep] [Loud]		
Spontaneous recall:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with category cue:	[] - [] - [] - [] - []		
Recall with multiple choice:	[] - [] - [] - [] - []	/15	
SIMILARITIES	Correct answer (conceptual) = 2 points, partial answer (concrete) = 1 point, incorrect answer / no answer = 0 points. Score = total points. Fail if Score 6 or less. Key-bottom right.		
How are the following words alike; what is the same about them? (<i>Provide example, then test items.</i>) (e.g., Sheep/Elephant=Animals) 1. Milk/Egg 2.Hammer/Screwdriver 3. Sailor/Pilot 4.Bracelet/Earring			
	[_/2] [_/2] [_/2] [_/2]	/8	
GO NO-GO	2 points for no errors, 1 point for one error, 0 points for two or more errors. Score = total points. Fail if Score 0.		
I am going to tap the table. When I tap once, please raise your finger then put it back down again. When I tap twice, don't do anything. (<i>Give an example of each condition to make sure subject understands.</i>)			
	1 - 2 - 2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 1 - 2	/2	
AFFECT	Score 6 points if none are present. Subtract 1 for each item present. Fail if Score 4 or less. (<i>Rater assesses if the following are present, incorporating input from patient and/or caregiver</i>)		
<input type="checkbox"/> Difficulty with focusing attention or mental flexibility <input type="checkbox"/> Emotionally labile, incongruous emotions, appears hopeless or depressed <input type="checkbox"/> Shows easy sensory overload or avoidant behaviors <input type="checkbox"/> Expresses illogical thoughts or paranoia <input type="checkbox"/> Lacks empathy, is apathetic, or has blunted affect <input type="checkbox"/> Angry or aggressive, irritable, oppositional, difficulty with social cues and social boundaries			
		/6	
TOTAL SCORE		/120	/10
Calculate total raw score (1st column) and total number of failed tests (2nd column). 1 failed test = Possible CCAS; 2 failed tests = Probable CCAS; 3 or more failed tests = Definite CCAS			



Copy the cube here.

Test word	Mountain	Paris	Violence	Sleep	Loud
Cue	Something you can climb up	Name of a city	A negative behavior	Something you may do if you are tired	Describes the quality of a sound
Multiple choice items	Hill	London	Cruelty	Sleep	Soft
	Ladder	Paris	Anger	Lie	Loud
	Mountain	Tokyo	Hostility	Rest	Bang
	Tree	Amsterdam	Violence	Nap	Knock

SIMILARITIES	Correct conceptual answers (examples)	Partial correct / concrete answers (examples)
Milk/Egg	Food, recipe ingredient	White, refrigerator
Hammer/Screwdriver	Tools	Metal, you hold them, use in construction
Sailor/Pilot	Profession, navigate vessels	Wear uniform
Bracelet/Earring	Jewelry, accessories	You wear them, shiny, expensive

ANEXO I - PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Journal of the Neurological Sciences 417 (2020) 117082



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Review Article

Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: Insights from the first description to nowadays



Stephanie Suzanne de Oliveira Scott^a, José Luiz Pedroso^b, Orlando Graziani Povoas Barsottini^b, Marcondes Cavalcante França-Junior^c, Pedro Braga-Neto^{a,d,*}

^a Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará, R. Alexandre Baraúna 949, Fortaleza/CE, Brazil

^b Department of Neurology, Ataxia Unit, Universidade Federal de São Paulo, R. Sena Madureira 1500, São Paulo/SP, Brazil

^c Department of Neurology, Universidade de Campinas – Cidade Universitária Zeferino Vas, UNICAMP, Campinas/SP, Brazil

^d Center of Health Sciences, Universidade Estadual do Ceará, Av. Dr. Síllas Manguba 1700, Fortaleza/CE, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Spinocerebellar ataxias
Natural history
Epidemiology

ABSTRACT

Spinocerebellar ataxias (SCAs) are a heterogeneous group of autosomal dominant inherited diseases that share the degeneration of the cerebellum and its connections as their main feature. We performed a detailed description of the natural history of the main SCAs, focusing on epidemiology, progression, haplotype analysis and its correlation with founder effect, and perspective of future treatments. References for this review were identified by an in-depth literature search on PubMed and selected on the basis of relevance to the topic and on the authors' judgment. More than 40 SCAs have been described so far. SCA3 is the most common subtype worldwide, followed by SCA2 and 6. To evaluate the natural history and to estimate the progression of the main SCAs, consortiums were created all over the globe. Clinical rating scales have been developed to provide an accurate estimation of cerebellar clinical deficits, evaluating cerebellar and non-cerebellar signs. Natural history studies revealed that SCA1 patients' functional status worsened significantly faster than in other SCA subtypes, followed by SCA3, SCA2, SCA6, and SCA10. Number of CAG repeats, age of onset, and ataxia severity at baseline are strong contributors to the risk of death in most SCAs. Understanding the natural history of SCAs is extremely important. Although these are rare diseases, the impact they have on the affected individual are enormous. The advances in the field of genetics are helping understand neuronal functions and dysfunctions and allowing the study and development of possible therapies.

1. Introduction

Spinocerebellar ataxias (SCAs) are a heterogeneous group of autosomal dominant inherited diseases that share the degeneration of the cerebellum and its connections as their main feature. Cerebellar signs and symptoms such as gait ataxia, dysmetria, and dysarthria are usually present. However, extra-cerebellar involvement often occurs, leading to remarkable phenotypic heterogeneity. Extra-cerebellar signs and symptoms that may be related to SCAs include pyramidal and extra-pyramidal signs, peripheral neuropathy, and optic atrophy [1]. So far, more than 40 genetically distinct subtypes of SCA have been described. SCAs are designated by a name followed by a number indicating the chronological order in which the disease locus was first identified. Presently, the last described subtype is SCA 48 [2]. There are, however, some discrepancies, like SCA9, which has never been related to any

clinical disorder; or SC15 and SCA16, which share the same gene, as do SCA19 and SCA22 [3]. There are two major genetic groups of SCAs: the first are caused by a dynamic repeat expansion mutation and the second by standard point mutations (non-repeat expansion). Among the 48 SCA subtypes described, seven are caused by abnormal (CAG) repeat expansions located in genetic coding regions that result in abnormally long chains of glutamine residues in the encoded proteins. These are referred to as polyglutamine (or polyQ) SCAs and are the most frequent worldwide. Age of onset in polyglutamine SCAs is inversely related to CAG repeat length. The phenomenon underlying all polyQ SCAs is protein misfolding that leads to intraneuronal inclusions and accelerated cell death in many portions of the central nervous system. These SCAs include subtypes 1,2,3,6,7,17, and Dentatorubro-Pallidoluysian Ataxia (DRPLA) [4]. A striking feature of PolyQ SCA is the anticipation phenomenon, which is characterized by progressively

* Corresponding author at: Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará, R. Alexandre Baraúna 949, Fortaleza/CE, Brazil.

E-mail address: pbraganeto@ufc.br (P. Braga-Neto).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117082>

Received 24 May 2020; Received in revised form 29 July 2020; Accepted 3 August 2020

Available online 06 August 2020

0022-510X/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

earlier onset of ataxic symptoms in subsequent generations due to an increase in the number of repeats. [5]. In this review, we performed a detailed description of the natural history of the main SCAs, focusing on epidemiology, progression, haplotype analysis and its correlation with founder effect, and perspective of future treatments.

2. Methods

We performed an in-depth literature search on PubMed and selected references based on relevance to the topic and on the authors' judgment. Our goal was to include all major studies on disease progression and natural history of the main SCAs, studies that included founder effect and haplotype analysis, and future perspectives regarding spinocerebellar ataxias.

3. Spinocerebellar ataxia classification and epidemiology

Anita Harding proposed the first classification of SCAs in 1982 [6]. They were divided into 3 groups: 1. Autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) type 1, characterized by the presence of cerebellar and extra-cerebellar signs; 2. ADCA type 2, characterized by the presence of pigmentary retinal degeneration; and 3. ADCA type 3, characterized by pure cerebellar ataxia. There are few types of SCAs in this last group.

This former classification was replaced by a more recent one based on the genetic cause of each ataxia subtype. This new classification only became possible after the advances in genetic sequencing that took place in the past 2 decades. Currently, there are more than 40 different genetic SCA subtypes, but some of these share the same molecular mechanisms [5]. Extra-cerebellar symptoms may help in the diagnosis of SCAs, as in the case of presence of visual changes in SCA7, myoclonus in SCA14, and psychiatric alterations in SCA2 and 17. Other symptoms such as tremors, parkinsonism, dystonia, and neuropathy can be found in other SCAs, such as SCA3. Finally, SCA6 is considered a purely cerebellar syndrome.

The worldwide estimated prevalence of SCA varies from 0 to 5.6 cases per 100,000 individuals, with an average of 3:100,000 [7]. The prevalence of SCA and its subtypes varies across regions, even within the same country, as in the case of Brazil due to its large territorial extension. SCA3 is the most common subtype worldwide, followed by SCA2 and 6 [8]. (Fig. 1).

A high prevalence of SCA1 is found in South Africa [9]. In Australia, a study with multiple affected members of 88 pedigrees showed a similar prevalence of SCA1 and SCA6, accounting for 16% and 17% of diagnoses, respectively [10]. A cohort in Italy showed a higher prevalence of SCA 2, and found SCA 3 to be very rare, in contrast with the rest of the world [11]. In Cuba, the most common subtype is SCA2, probably due to a founder effect [12]. In Mexico, the most common subtype found was SCA2; in Canada and the USA, the most common subtype was SCA3 [13]. A study conducted in Portugal found SCA 3 to be the most prevalent dominantly inherited ataxia, followed by Dentatorubro-Pallidoluysian Ataxia (DRPLA), with a higher frequency than generally described in the rest of the world [14]. A Chinese cohort from 1994 to 2017 evaluated 1009 patients with dominant hereditary ataxias. SCA3 was the most frequent subtype, with over 60% of the cases. In Japan, SCA3 is the most common subtype and a reasonable amount of DRPLA cases are found [15]. In Brazil, early studies conducted by Jardim et al. described the frequency of SCAs mainly in the South and Southeastern regions. These authors found SCA3 to be the most common subtype, comprising 92% of all patients. However, since Brazil has continental dimensions, those data probably do not correlate with the actual Brazilian epidemiology. In 2014, Castilhos et al. published a study with 544 patients diagnosed with SCA in Brazil. SCA 3 was the most common subtype (62.5%), followed by SCA 2, 7, 1, and 10 [16]. In Northern England, SCA6 has a prevalence of 5.2:100,000 [4]. A study performed in Venezuela identified SCA7 as the most common subtype [17]. In the Scandinavian countries Finland and Sweden, a

higher prevalence of SCA7 was also reported [18]. SCA 10 is most commonly described subtype in Peru, Brazil, Mexico, and was recently found in a Chinese family [19].

4. Founder effect and haplotypes

In evolutionary biology, "founder effect" refers to a loss of genetic variability in a given population that is established by a very small number of individuals. This often occurs in geographically isolated populations or in regions colonized by a small group of settlers [20]. To determine whether the mutation underlying a specific SCA subtype in different individuals traces back to a common ancestor, analysis of shared haplotypes is the ideal technique. Various examples of founder effects and haplotype analyses in SCAs have been described throughout the years (Table 1).

A study carried out in Poland analyzed the DNA samples of 134 probands with SCA1 and 228 controls. There was a higher concentration of SCA1 in Central Poland. Haplotyping revealed an association with a specific *ATXN1* mutation, indicating a potential founder effect [21].

In the Gunma Prefecture, Japan, 13 SCA2 patients from 7 unrelated families were analyzed and two types of previously unreported polymorphisms located after the long CAG repeat were found. This finding, together with the study of haplotypes, determined that at least two SCA2 founders were originally present in the area [22]. The Holguin province in Cuba has a high prevalence of SCA2. The province, colonized by Spanish settlers, dates to 1545 and had a high rate of endogamous and closed cycle marriages. A haplotype study identified a common haplotype surrounding the SCA2 mutation in patients from the Holguin province, and a study comparing Cuban and Spanish DNA samples found a high similarity of haplotype markers between them, suggesting a common origin [23].

Even though SCA3, also known as Machado-Joseph disease (MJD), is the most common SCA worldwide, there are marked geographic differences in prevalence. The "Machado Disease" was first described in 1972 in an Azorean family in Massachusetts, and then, in 1976, "Joseph Disease" was described as a new genetic entity, also in a family of Azorean ancestry. The patients had similar symptoms, suggesting that they comprised a single genetic entity with variable phenotypes. Throughout the years, the same disease was repeatedly described in other countries, and in the late 1980's the eponym "Machado-Joseph Disease" was recommended [24]. Throughout human evolution at least two *de novo* expansions occurred, each having a distinct associated haplotype. Previous studies found that the most ancient one, the Joseph lineage, could be traced back to Antone Joseph, born in Portugal in 1815, who reached the San Francisco Bay area in a whaling ship, died in 1870, and left many affected descendants in Northern California. However, the Joseph lineage haplotype is present in at least 19 populations and recent studies suggest that the first mutational event occurred more than 6000 years ago in Asia, spreading throughout Western Europe and, more recently (approximately 1500 years ago), to Eastern Europe. The Machado lineage can be traced back to William Machado, a native of the Island of São Miguel in the archipelago of the Azores, who migrated to the United States in the late 19th century. This mutation also predominates in mainland Portugal, but is very rare in other parts of the world [25].

Interestingly, a recent study analyzed 50 SCA3 families in China and discovered three new haplotypes, showing a new genetic background. This suggests that new mutational events, like recurrent mutations in the Joseph lineage, have occurred in this population [26]. Haplotype analyses of Australian aborigines affected by SCA3 found a Joseph-derived haplotype, which was also present in families from Taiwan, India, and Japan. This study suggests that those families share a common ancestor that dates back more than 7000 years and probably originated in Australian aborigines tribes in Arnhem Land [25].

Individuals with SCA6 from Europe, Japan, and Brazil were

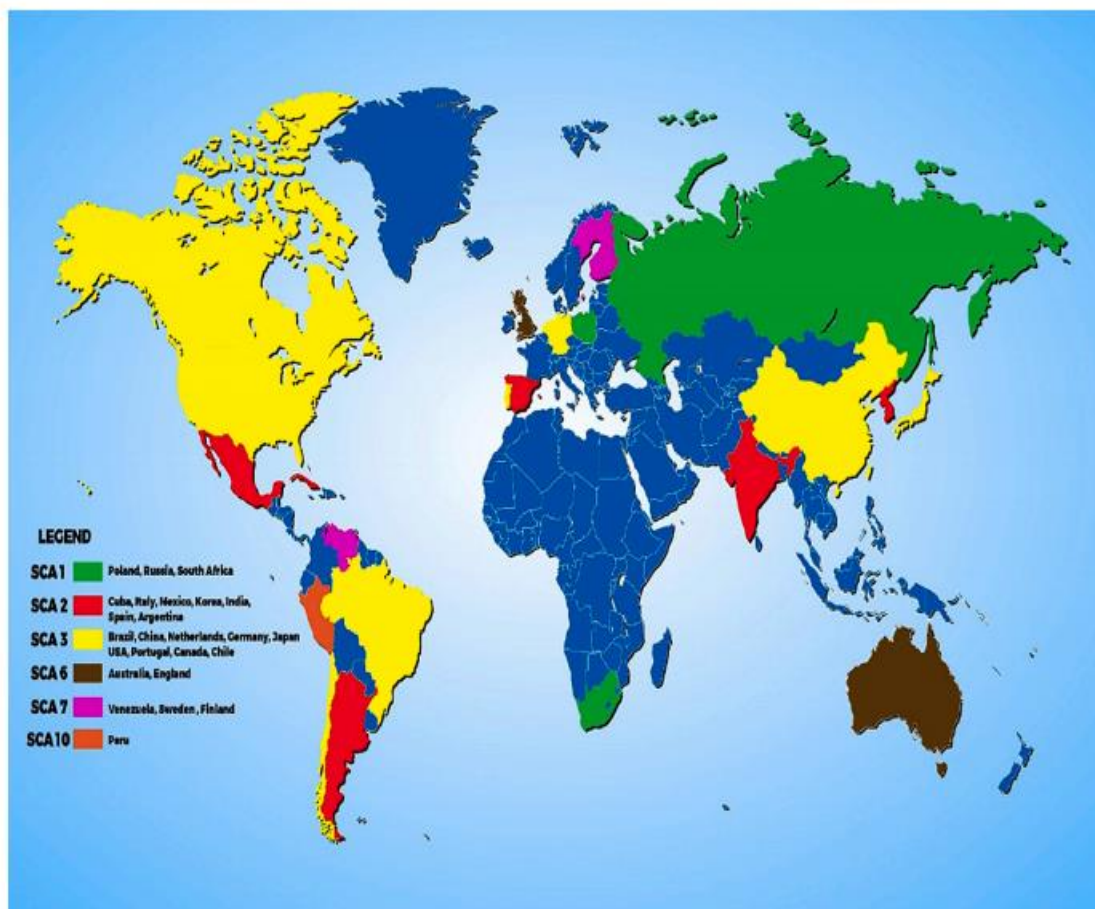


Fig. 1. Prevalence of the most common spinocerebellar ataxia subtypes worldwide.

analyzed and a common haplotype in the *CACNA1A* gene was identified, supporting the hypothesis that all SCA6 patients descend from a small pool of founder individuals. A *de novo* case was also analyzed, whose unaffected father showed the same haplotype found in other Japanese families, suggesting that shared variants located in Chr 19p13 predispose to CAG repeat expansion in the SCA6 locus [27].

In Mexico, a high prevalence of SCA7 was found, suggesting a common founder effect. A study analyzing four gene-linked markers revealed that all 72 SCA7 patients studied shared a common haplotype. This mutation was uncommon in healthy relatives and in the general Mexican population, suggesting that a single ancestral mutation is responsible for all SCA7 cases in this population [28].

In Finland and Sweden, SCA7 is the most common ADCA. In a study conducted by Jonasson et al., an extensive analysis of the SCA7 gene locus in 15 families, 8 Swedish and 7 Finnish, showed that all the families shared a common haplotype [18].

SCA10 families found in Mexico, Brazil, Venezuela, and the Sioux all share identical in-phase haplotypes, supporting a very old Amerindian origin [29]. A study performed with 16 unrelated families from Peru and Brazil showed that patients share the same intragenic haplotype, which strongly suggests a common ancestry [19]. A possible founder effect in South Brazil was suggested by Teive et al. in a study in which three SCA10 families independently confirmed that they were descendants of an interracial marriage between a Belgium patriarch and a woman of indigenous descent. Interestingly, most patients with SCA10 in South Brazil present with "pure" cerebellar ataxia, showing no signs of epileptic seizures typically described in other SCA 10 patients. A

possible explanation is that repeated interruptions in SCA10 ATTCT repeated expansions might represent a significant risk for the epileptic phenotype [30].

The analysis of 20 SCA12 families belonging to an endogamous population in India revealed one haplotype to be significantly associated with the affected alleles, indicating the presence of a common founder in the Indian SCA12 population. That haplotype was not shared by the American pedigree with SCA12, suggesting that SCA12 expansions originated at least twice [31].

The ancestral origin of SCAs has been a matter of great speculation. Studying haplotypes helps to explain the heterogeneous distribution of several rare diseases across countries. Investigating a possible founder effect may help researchers to study mutation carriers of a disease with a particularly homogeneous genetic background throughout the world, perhaps facilitating future therapeutic trials and contributing to explain the high frequency of subtypes in certain populations [23] [12].

5. Scales for ataxia evaluation of disease progression

Clinical rating scales have been developed to provide accurate estimation of cerebellar clinical deficits (Table 2). Ideally, an ataxia scale should be short, easy to apply, reliable, and sensitive to disease progression [32]. The coexistence of qualitative and quantitative measurements would be ideal to cover most signals of cerebellar dysfunction and disease progression. Most scales are semiquantitative, *i.e.* based on specific tests and maneuvers found in any proper neurological examination. However, assessing quality of life as well as cerebellar

Table 1
Founder effect and haplotype analyses of the most common Spinocerebellar ataxias.

SCA subtype	Country	No. patients/ No. families	Haplotypes analyzed
SCA1	Poland [21]	134 / -	D6S89 / D6S274
SCA1	South Africa [67]	36 / 7	D6S260 / D6S589 / D6S274
SCA2	Japan [22]	13 / 7	D12S84 / D12S105 / D12S1672 / D12S1333 / D12S354 / D12S79
SCA2	India [68]	122 / 42	D12S1232 / D12S1333 / D12S1672
SCA2	India [69]	44 / 28	D12S1333 / D12S1672
SCA2	Cuba [70]	121 / 16	D12S105
SCA2	Cuba [71]	- / 11	D12S84
SCA3	Various geographic origins [72]	58 / 29	D14S280 / D14S1050
SCA3	Various geographic origins [73]	249 / 249	D14S1015 / D14S995 / D14S973 / D14S1016 / D14S977
SCA3	Netherlands [74]	77 / 21	D14S997 / D14S617 / D14S1015 / D14S973 / D14S977
SCA3	Japan [75]	122 / 30	D14S55 / D14S48 / D14S67 / D14S291 / D14S280 / D14S81 / D14S265 / D14S62 / D14S65
SCA6	Dutch [74]	50 / 12	D19S906 / D19S1165 / D19S558 / D19S 1150 / D19S840
SCA6	Various geographic origins [27]	96 / 45	D19S912 / D19S906 / D19S2221 / D19S914 / D19S1150 / D19S840 / D19S226 / D19S899 / D19S414
SCA7	Scandinavia (Sweden AND Finland) [18]	37 / 15	D3S3631 / D3S3698 / D3S1600 / D3S1287 / D3S1228 / D3S3635 / D3S3644 / D3S3671 / D3S1285
SCA7	Mexico [76]	181 / 20	D3S1287 / D3S1600 / D3S3698 / D3S3566
SCA7	Mexico [28]	72 / 10	D3S1228 / D3S1287 / D3S3635
SCA7	South Africa [77]	7 / 2	D3S1287
SCA8	Italy [11]	3 / 2	D13S318 / D13S1296 / D13S135
SCA8	United States	63 / 37	D13S318 / D13S1296 / D13S135 / D13S275
	Canada		
	Japan		
	Mexico [78]		
SCA10	Brazil	29 / 16	D22S1140 / D22S1153 / D22S532
	Peru [79]	27 / 21	
SCA10	Brazil	25 / 13	D22S1140 / D22S1153
	Peru [19]	3 / 3	
SCA14	Netherlands [80]	8 / 5	D19S571 / D19S589 / D19S924 / D19S927 / D19S926

SCA- Spinocerebellar ataxias.

disfunction as the disease progresses will probably be necessary to clinically evaluate relevant differences in future therapeutic studies [32]. The scales most frequently used to evaluate cerebellar signs are the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), and the Brief Ataxia Rating Scale (BARS). SARA and ICARS are very reliable and have been studied and validated, but they each have advantages and disadvantages. For instance, ICARS is very long and time-consuming and SARA does not evaluate eye movements. BARS is an objective scale and encompasses most cerebellar symptoms, including eye movement, gait, speech, and limb movement [33]. Because cerebellar patients may also exhibit extra-cerebellar signs that contribute to disability, other scales have been developed to evaluate extra-cerebellar signs/symptoms due to their high prevalence, such as the Inventory for Non-ataxia Signs (INAS) [34]. The Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia (NESSCA) is based on standardized neurological examination [35]. NESSCA has good sensitivity to disease progression, and good

reliability and validity scores, although it has been validated only in SCA3 patients [32]. Neuropsychological assessment of patients with cerebellar disease is performed with the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome/Schmahmann Syndrome Scale (CCAS Scale), which evaluates various cognitive domains such as executive function, working memory, mental flexibility, abstract reasoning, language, visual spatial function, and neuropsychiatric features, including attentional control and emotional control. The scale has 10 items and provides a raw score and a pass/fail criteria that determines "possible", "probable" and "definite" CCAS [36].

6. Natural history of Spinocerebellar ataxias

In order to evaluate the natural history of SCAs, some international consortia were created in the last 10–15 years to measure and estimate the progression of ataxias. EUROSCA, based in Europe, was one of the first initiatives to study the natural history of SCAs. Another group is

Table 2
Scales for the evaluation of ataxia and non-ataxia symptoms and signs in patients with Spinocerebellar ataxias.

Scale	Objective	Symptoms and signs evaluated
SARA	Assessment of cerebellar ataxia	Gait / Stance / Sitting / Speech / Finger Chase / Nose To Finger / Alternating Hand Movement / Heel-Shin Slide
ICARS	Assessment of cerebellar ataxia	Posture and Gait / Kinetic Functions / Speech / Oculomotor / Functional Test (Arquimedes Spiral)
BARS	Assessment of cerebellar ataxia	Oculomotor / Gait / Speech / Limb Movements
SCAFI	Assessment of functional measures	Gait / Speech / Kinetic Functions
CCFS	Assessment of functional measures	Kinetic Functions Of Upper LMBS
INAS	Assessment of non-ataxia signs	Reflexes / Motor Symptoms / Sensory Symptoms / Ophthalmologic / Dysphagia / Cognitive
NESSCA	Assessment of neurological signs in spinocerebellar ataxias	Gait / Limb Ataxia / Pyramidal Findings / Motor Symptoms / Sensory Symptoms / Oculomotor / Dystonia Sphincter Funtion
CCAS SCALE	Assessment of cognitive and affective symptoms in cerebellar syndromes	Executive Function / Language / Visual-Spatial Function / Abstract Reasoning / Verbal Memory / Behavior and Affect

SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; ICARS: International Cooperative Rating Scale; BARS: Brief Ataxia Rating Scale; SAFI: Spinocerebellar Ataxia Functional Index; CCFS: Composite Cerebellar Function Severity Index; INAS: Inventory for non-ataxia signs; NESSCA: Neurological examination Score for Spinocerebellar Ataxias; CCAS: Cerebellar Cognitive Affective Syndrome.

the Clinical Research Consortium for Studies of Cerebellar Ataxias (CRC-SCA) in the USA. Groups in Brazil, Cuba, and other countries were also created.

The CRC-SCA study is still ongoing. Initially, the study collected data on the natural history of the most common types of polyQ SCAs (namely, SCAs 1, 2, 3, and 6) with SARA as primary outcome measure. The primary study included 60 individuals with SCA1, 75 with SCA2, 138 with SCA3, and 72 with SCA6, all of whom were enrolled from 2009 to 2012 at 12 US sites [3].

The EUROSCA consortia initially recruited patients between July 2005 and August 2006 and was performed in 17 European centers. It provides a quantitative account of disease progression for the 4 most common SCAs. Patients were evaluated, and the primary outcome was a follow-up within 1 year and 2 years, using the SARA scale to evaluate the patients and to assess disease progression [37]. In 2009, a study entitled "European Prospective Study of Individuals at Risk for Spinocerebellar Ataxia" provided a better understanding of the prodromal stages of SCAs, focusing mainly on the polyglutamine diseases.

In Brazil, Rede Neurogenética is a research consortium that aims to study SCAs and other neurogenetic diseases in Latin America.

In 2019, a group met in Havana, Cuba, and launched a network called The Pan American Hereditary Ataxia Network (PAHAN). This group aims to bring closer together scientific communities of countries in the American continents that dedicated to investigate ataxia; it also aims to help prepare ataxic patients for clinical trials that may occur in the future.

7. Preclinical stages and imaging evaluation

Generally, cerebellar ataxia is considered the beginning of the disease in SCAs. However, studies suggest that degeneration of neural structures and of the cerebellum itself occurs many years before the first symptom is observed by the patient. Testing family members of patients and finding mutation carriers helps detect patients in their preclinical phase, which can be characterized by changes and even abnormalities in structural and functional brain imaging in a careful clinical examination. In future therapeutic trials, understanding the pathogenesis and disease progression of SCAs may help determine the optimal time for interventions [38]. Table 3 describes the preclinical symptoms and radiologic findings of the most common spinocerebellar ataxias.

SCA 1 preclinical stages were described as comprising occasional imbalance, tremor, and transient nystagmus. Analyses of structural brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) revealed gray matter atrophy in the cerebellum and brainstem already in preclinical stages. A study provided detailed a characterization of neuroimaging findings in SCA1 patients and was able to show that there is widespread damage not only in the cerebellum but also its connections, and that the involvement of supratentorial structures explained the cognitive and affective symptoms that patients very often present [39]. Martins et al. described spinal cord atrophy and flattening in patients with SCA 1. A significant correlation between ataxia severity and spinal cord morphometric analyses of 3 T MRI scans was found. The spinal cord atrophy also

correlated with disease duration and number of CAG repeats [40].

In SCA 2, symptoms include early appearance of cramps, abnormality in tandem walk, sensory abnormalities, hyperreflexia followed by hyporeflexia, oculomotor alterations, executive dysfunction, and dysautonomia. A study by Velázquez-Pérez et al. found that the age of onset of muscle cramps and sensory complaints were significantly correlated with CAG repeats and are the earliest and most progressive complaints. The presence of muscle cramps in preclinical stages of SCA2 was also demonstrated through electromyography recordings [41]. Brain MRI findings in preclinical patients show volume reduction in the cerebellum and brainstem, particularly pontine atrophy [42].

SCA3 patients may have REM sleep behavioral disorder, which can precede ataxia in several years, and nystagmus [38]. Brain MRI with diffusion and perfusion sequences may show, in a preclinical phase, a decrease in blood flow to the cerebellar cortex and dentate nucleus. A study performed by Rezende et al. using MRI of the brain and spinal cord to assess structural damage in patients with SCA3 indicates that the structural damage precedes the onset of clinical manifestations. They suggest that initial stages are characterized by damage to the spinal cord, cerebellar peduncles, and substantia nigra; intermediate stages are characterized by damage to the diffuse brainstem and basal ganglia; and final stages are characterized by damage to the cerebral cortex. Pathological studies identified gliosis and neuronal death in the basal ganglia, brainstem nuclei, and cerebellum [43]. In a case study reported by Pedrosa et al., a patient with no signs of ataxia or cerebellar atrophy underwent a SPECT with ^{99m}Tc-TRODAT-1, which demonstrated significantly lower DAT density in the striatum, caudate, and putamen, suggesting that impairment of cholinergic and pontine noradrenergic systems occurs earlier than cerebellar involvement in SCA3 patients [44]. Positron Emission Tomography (PET) with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) was used to evaluate asymptomatic mutation carriers in SCA3 and showed significant hypometabolism in the cerebellar hemispheres, brainstem, and occipital cortex, suggesting preclinical disease activity [45].

Sporadic vertigo may be present in SCA6, as well as eye movement abnormalities such as hypometric saccades, impaired pursuit tracking, and square-wave jerks. These findings point to lesions in the posterior vermis, fastigial nucleus, and (para)floculus, and are in line with neuropathologic data from patients with manifest disease that reveal pronounced atrophy or gliosis in those regions [38]. However, no studies have yet been published with preclinical findings in imaging studies.

In preclinical stages, SCA7 may present as abnormalities in eye movement like reduced velocity and prolonged latency of saccades. Brain MRI may show mild cerebellar and pontine atrophy [38].

8. Progression and prognosis

Currently, there is no disease-modifying drug approved for any SCA. As potential treatments for the disease are being developed, precise knowledge of their natural history is needed.

In a prospective observational study in the United States between

Table 3
Preclinical and radiological findings of the most common spinocerebellar ataxias.

SCA subtype	Preclinical findings	Radiological findings
SCA1	Imbalance, tremor, and unsustained nystagmus	Decrease in gray matter in the cerebellum and brainstem
SCA2	Muscle cramps, sensory abnormalities, oculomotor alterations, pyramidal signs, cognitive decline, and dysautonomic manifestations	Ponto-cerebellar atrophy
SCA3	REM sleep behavior disorder, nystagmus, and diplopia	Decreased blood flow to cerebellar cortex and dentate nucleus
SCA6	Sporadic vertigo, hypometric saccades, impaired pursuit tracking, and square-wave jerks	Isolated cerebellar atrophy
SCA7	Pyramidal symptoms and prolonged latency of saccades	Mild cerebellar and pontine atrophy

SCA- Spinocerebellar ataxias.

2010 and 2012, patients with SCA1,2,3, and 6 were evaluated. Notably, the functional status of patients with SCA 1 worsened significantly faster than in other SCA subtypes. SCA1 had the greatest annual increase in SARA score, which was estimated at 1.24 per year [46]. In the EUROSCA study, the annual increase was even greater, estimated at 2.1 per year [47]. After a 10-year follow-up survey, the EUROSCA group found that risk of death was higher in the SCA1 group, and the strongest contributors to death were older age at inclusion, longer CAG repeats, and higher baseline SARA score. Presence of dysphagia, cognitive impairment, and dystonia also influenced overall survival [46,48]. Most patients diagnosed with SCA1 in adulthood will be in a wheelchair around 15 years after onset of symptoms, culminating in death within 30 years. The juvenile form is more severe, rapidly progressive, and has early brainstem involvement, leading to death in 4 to 8 years [49]. In patients with SCA1 and 2, and in women with SCA3, young age of onset is associated with a faster increase in the number of non-ataxia symptoms [47]. Executive dysfunction and impaired verbal memory can be present in patients with SCA1 and seems to be more prominent than in patients with other SCAs [50].

The Cuban and the EUROSCA cohort showed that the risk of death in SCA2 resembles that in SCA3, occurring around 30 years after the onset of symptoms, with risk factors being: presence of severe cerebellar ataxia, larger CAG repeats, and advanced age [51]. Monte et al. analyzed SCA2 patients and found that, in early phases of the disease, SARA and NESSCA progressed more slowly, suggesting that the speed of progression of symptoms was not uniform during the disease process [52]. In the EUROSCA study, the annual increase in SARA score in SCA2 was estimated at 1.49 per year, and in SCA3 it was 1.56 per year [47]. As the disease progresses, SCA2 may be associated with dementia and impaired fronto-executive skills [1].

In SCA3 patients, a prospective observational study conducted in Brazil used the ICARS scale as a parameter and showed that earlier onset of symptoms (< 20 years) is associated with greater changes in the scale [53]. Jardim et al. followed SCA3 patients in a 10-year cohort and used the NESSCA scale to evaluate the patients, finding an annual increase in the scale estimated at 1.26 per year. Patients with lower age of onset and larger number of CAG repeats presented an annual evolution in NESSCA score 0.52 points higher than other patients [54]. Onset of symptoms in childhood is a very rare phenomenon and is related to a very large expanded CAG repeat [55]. Donis et al. found that the annual progression in SARA and NESSCA was faster in childhood onset forms and had a shorter survival when compared to adult onset forms. Progression of symptoms seems to be faster in patients that present parkinsonism and/or dystonia at baseline [56]. A few years after diagnosis, SCA3 patients will be confined to the wheelchair; the average survival after symptom onset is 21 years [54]. Cognitive impairment may be present in patients with SCA3 and can be characterized by executive deficits and mild deficits in verbal memory [50].

SCA6 has a later onset and a slower progression [57]. The number of non-ataxia signs increases more slowly in SCA6 compared to SCA1, 2, and 3, showing the paucity of extracerebellar involvement in SCA6 [47]. The CRC-SCA has an annual increase in the SARA scale of 0.87 points/per year. The CAG repeat size in the expanded (mutant) allele showed a significant inverse correlation with age at onset for SCA1, 2, 3, and SCA6 [46].

A study with SCA7 patients conducted by Velázquez-Pérez et al. showed that age of onset and number of CAG repeats strikingly determines the disease course. Patients with alleles with more than 46 CAG repeats were associated with young age of onset and develop the more severe form of the disease. Patients with larger expansions had visual impairments as their first symptom, while ataxia was the first referred symptom in those with shorter expansions. Paternal transmission is associated with larger repeat expansion and anticipation of the disease [58].

The progression rate seen in SCA10 appears to be similar to the progression found in SCA6, and the annual increase rate in the SARA

and NESSCA scales is estimated to be 0.44 and 0.28 respectively [19].

A recent meta-analysis published by Diallo et al. reviewed six longitudinal natural history studies performed around the world between 2005 and 2016 with 1215 patients with SCA 1, 2, 3, and 6. This meta-analysis provided quantitative information and confirmed that disease progression was slower in SCA6 and faster in SCA1. Subgroup analysis did not show any difference in the rate of disease progression in follow-up studies regarding duration and geographic location, except in SCA3, in which the progression rate was faster in the European and Asian group. This study also calculated the approximate sample size required for future interventional trials. The number of patients should range from 184 to 230 patients with SCA1, SCA2, and SCA3 to demonstrate a 50% reduction in SARA progression in a 1-year trial [59].

9. Therapeutic developments

Natural history studies of SCAs are crucial for a better understanding of the disease progression, to identify biomarkers, and to assist in the design of clinical trials. So far, there are no successful treatments available; however, molecular interventions are promising future therapies [60]. The main disease mechanism of SCA is polyglutamine expansion, but different pathogeneses also exist, such as RNA toxicity, mitochondrial dysfunction, and channelopathies, among others. Understanding the underlying molecular mechanism is essential when studying a disease-modifying therapy [3]. Different approaches are under investigation, and targeting the expression of the mutant proteins is a particularly compelling therapeutic strategy [61].

A study with valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, in a SCA3 mouse model, assumed to restore acetylation/deacetylation balance, lowering polyQ-mediated toxicity. Lei et al. evaluated 12 patients using a high dose of valproic acid for 12 weeks and observed a decrease of 2.05 in the SARA score; additionally, the patients showed an improvement in their locomotor function [62]. Riluzol, a drug that inhibits presynaptic glutamate release, was studied in hereditary ataxia patients and showed, after a 1-year protocol, a decrease of 1.02 in SARA scores in the patients, compared to an increase of 1.66 in the placebo group, suggesting a potential beneficial effect of this drug for SCA patients [8,63].

Therapies targeting misfolded proteins include an experiment using fly and mouse models with the use of chaperones to attenuate the aggregation of polyglutamine proteins lowering cell toxicity. A study with the administration of beclin 1, an autophagy effector protein, improved motor coordination in a SCA3 mouse model. A ribosome-associated protein biogenesis factor inhibits the aggregation of polyglutamine expanded proteins associated with several types of SCA. Therapies using Antisense oligonucleotides (ASO) have as main goal the reduction in mRNA expression, therefore blocking its translation or silencing its effects. Advanced studies on other diseases that are also caused by a gain-of-function mutation, such as Huntington Disease, use haplotype analysis to target allele-specific approaches as a therapeutic strategy [64]. A study performed by Friedrich et al. in 2018 injected a single iv bolus of an ASO-targeting mouse *Atxn1* RNA and showed prolonged survival and significant reduction in motor deficits [65]. Intrathecal ASO in SCA2 mouse models demonstrated a decrease in the levels of mutated proteins and an improvement in motor tasks. A preclinical study using ATXN3-targeting ASO in mouse models achieved a sustained reduction of polyglutamine-expanded up to 8 weeks after treatment, and established ATXN3-targeted ASO as a disease modifying therapeutic strategy [66]. Studies using RNA interference (RNAi) have long been conducted; in polyglutaminopathies, the goal is to inhibit the synthesis of defective polyglutamine proteins. RNAi decreases the level of ataxin-7 in mouse models of SCA7 [60]. Promising new therapies are being tested in cellular and animal models, especially using molecules acting on the RNA machinery. Preclinical tests in animal models with ASO drugs for SCA1, SCA2, and SCA3 show considerable promise, indicating a potential use of ASO therapy in neurodegenerative disease

induced by polyglutamine dysfunction. Clinical trials are likely in the near future, and once these drugs are proven safe and efficient, certain SCAs may become fully treatable conditions [60,61].

So far, supportive treatment for the symptoms and maintenance of function include physiotherapy, occupational therapy, and speech therapy. Physiotherapy interventions may vary from conventional physiotherapy exercises to computer-assisted training. Such approaches show significant improvement in motor performance. Systematic reviews evaluating rehabilitation interventions concluded that rehabilitation improves function and mobility, suggesting that it is important to recommend rehabilitation exercises and training to patients [8].

10. Final remarks

Understanding the natural history of SCAs is extremely important. Although these are rare diseases, the impact they have on the affected individual are enormous. The advances in the field of genetics are helping understand neuronal functions and dysfunctions and allowing the study and development of possible therapies. Considering the heterogeneity of SCAs, the natural history of each subtype should be evaluated, as specific therapies may be required for each genotype. Since various SCAs present preclinical stages, biomarkers should be established to assess disease progression and identify the optimal time for treatment in order to achieve a disease-modifying effect.

Funding

This study was not supported by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Author contributions

Conception and design of the work: SSOS, JLP, and PBN. SSOC: literature search. Acquisition, analysis, or interpretation of data for the work: SSOC and PBN. Drafting the work: SSOC, JLP, OGPB, MCFJ, and PBN. All authors were involved in critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Financial disclosure

None.

Declaration of Competing Interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there are no conflicts of interest.

References

- [1] L. Sarro, L. Nanetti, A. Castaldo, C. Mariotti, Monitoring disease progression in spinocerebellar ataxias: implications for treatment and clinical research, *Expert Rev. Neurother.* 17 (2017) 919–931, <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1364628>.
- [2] D. Genis, S. Ortega-Cubero, H. San Nicolás, J. Corral, J. Gardenyes, L. de Jorge, E. López, B. Campos, E. Lorenzo, R. Tonda, S. Beltran, M. Negro, M. Obón, B. Beltran, L. Fábregas, B. Alemany, F. Márquez, L. Ramió-Torrentà, J. Gich, V. Volpini, P. Pastor, Heterozygous STUB1 mutation causes familial ataxia with cognitive affective syndrome (SCA48), *Neurology*. 91 (2018) e1988–e1998, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006550>.
- [3] T. Ashizawa, G. Oz, H.L. Paulson, Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development, *Nat. Rev. Neurol.* 14 (2018) 590–605, <https://doi.org/10.1016/j.nrv.2017.03.040>.
- [4] R. Sullivan, W. Yau, E.O. Connor, H. Houlden, Spinocerebellar ataxia: an update, *J. Neurol.* (2018), <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>.
- [5] V.G. Shakkottai, B.L. Fogel, Clinical Neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar Ataxia, *Neurol. Clin.* 31 (2013) 987–1007, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.006>.
- [6] A.E. Harding, The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: A STUDY of 11 families, INCLUDING descendants OF “the DREW family OF walworth”, *Brain*. 105 (1982) 1–28, <https://doi.org/10.1093/brain/105.1.1>.
- [7] L. Ruano, C. Melo, M.C. Silva, P. Coutinho, The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies, *Neuroepidemiology*. 42 (2014) 174–183, <https://doi.org/10.1159/000358801>.
- [8] T. Klockgether, C. Mariotti, H.L. Paulson, Spinocerebellar ataxia, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 5 (2019) 24, <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3>.
- [9] J. Hershenson, A. Haworth, H. Houlden, The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics, *Hum. Mutat.* 33 (2012) 1324–1332, <https://doi.org/10.1002/humu.22132>.
- [10] E. Storey, D. Du Sart, J.H. Shaw, P. Lorentzos, L. Kelly, R.J. McKinley Gardner, S.M. Forrest, I. Biros, G.A. Nicholson, Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia, *Am. J. Med. Genet.* 95 (2000) 351–357, [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(200012\)119:4<351::AID-AJMG10>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1096-8628(200012)119:4<351::AID-AJMG10>3.0.CO;2-R).
- [11] A. Brusco, C. Gellera, C. Cagnoli, A. Saluto, A. Castucci, C. Michielotto, V. Feroni, C. Mariotti, N. Migone, S. Di Donato, F. Taroni, Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families, *Arch. Neurol.* 61 (2004) 727–733, <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.727>.
- [12] L. Velázquez-Pérez, J. Medrano-Montero, R. Rodríguez-Labrada, N. Canales-Ochoa, J. Campins Ali, F.J. Carrillo Rodes, T. Rodríguez Graña, M.O. Hernández Oliver, R. Aguilera Rodríguez, Y. Domínguez Barrios, R. Torres Vega, L. Ferns Angulo, N.Y. Cordero Navarro, A.A. Sigler Villanueva, O. Gámez Rodríguez, I. Sagaró Zambrano, N.Y. Navas Napóles, J. García Zacarías, O.R. Serrano Barrera, M.B. Ramírez Bautista, A. Estupiñán Rodríguez, L.A. Guerra Rondón, Y. Vázquez-Mojena, Y. González-Zaldivar, L.E. Almaguer Mederos, A. Leyva-Mérida, Hereditary ataxias in Cuba: A nationwide epidemiological and clinical study in 1001 patients, *Cerebellum* (2020), <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01107-9>.
- [13] H.A.G. Teive, A.T. Meira, C.H.F. Camargo, R.P. Munhoz, The Geographic Diversity of Spinocerebellar Ataxias (SCAs) in the Americas: A Systematic Review, *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2019, <https://doi.org/10.1002/mdc3.12822>.
- [14] P. Coutinho, L. Ruano, J.L. Loureiro, V.T. Cruz, J. Barros, A. Tuna, C. Barbot, J. Guimarães, I. Alonso, I. Silveira, J. Sequeiros, J.M. Neves, P. Serrano, M.C. Silva, Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study, *JAMA Neurol.* 70 (2013) 746–755, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1707>.
- [15] H.A.G. Teive, R.P. Munhoz, S. Raskin, W.O. Arruda, L. de Paola, L.C. Werneck, T. Ashizawa, Spinocerebellar ataxia type 10: frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients, *Mov. Disord.* 25 (2010) 2875–2878, <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.
- [16] R.M. De Castilhos, G.V. Furtado, T.C. Gheno, P. Schaeffer, A. Russo, O. Barsottini, J.L. Pedrosa, D.Z. Salarini, F.R. Vargas, M.A.D.F.D. De Lima, C. Godeiro, L.C. Santana-da-Silva, M.B.P. Toralles, S. Santos, H. Van Der Linden, H.Y. Wanderley, P.F.V. De Medeiros, E.T. Pereira, E. Ribeiro, M.L. Saraiva-Pereira, L.B. Jardim, Spinocerebellar ataxias in Brazil - frequencies and modulating effects of related genes, *Cerebellum* 13 (2014) 17–28, <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0510-y>.
- [17] I. Paradisi, V. Ikonou, S. Arias, Spinocerebellar ataxias in Venezuela: genetic epidemiology and their most likely ethnic descent, *J. Hum. Genet.* 61 (2016) 215–222, <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.131>.
- [18] J. Jonasson, V. Juvonen, P. Sistonen, J. Ignatius, D. Johansson, E.J. Björck, J. Wahlström, A. Melberg, G. Holmgren, L. Forsgren, M. Holmberg, Evidence for a common spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia, *Eur. J. Hum. Genet.* 8 (2000) 918–922, <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200557>.
- [19] T.C. Gheno, G.V. Furtado, J.A.M. Saute, K.C. Donis, A.M.V. Fontanari, V.E. Emmel, J.L. Pedrosa, O. Barsottini, C. Godeiro-Junior, H. van der Linden, E. Ternes Pereira, V.P. Cintra, W. Marques, R.M. de Castilhos, I. Alonso, J. Sequeiros, M. Cornejo-Olivas, P. Mazzetti, V.B. Leotti, L.B. Jardim, M.L. Saraiva-Pereira, Spinocerebellar ataxia type 10: common haplotype and disease progression rate in Peru and Brazil, *Eur. J. Neurol.* 24 (2017) 1–11, <https://doi.org/10.1111/ene.13281>.
- [20] J.M. Diamond, J.I. Rotter, Observing the founder effect in human evolution, *Nature*. 329 (1987) 105–106, <https://doi.org/10.1038/329105a0>.
- [21] W. Krysa, A. Sulek, M. Rakowicz, W. Szirkowicz, J. Zaremba, High relative frequency of SCA1 in Poland reflecting a potential founder effect, *Neurol. Sci.* 37 (2016) 1319–1325, <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2594-x>.
- [22] K. Mizushima, M. Watanabe, I. Kondo, K. Okamoto, M. Shizuka, K. Abe, M. Aoki, M. Shoji, Analysis of spinocerebellar ataxia type 2 gene and haplotype analysis: (CCG) 1-2 polymorphism and contribution to founder effect, *J. Med. Genet.* 36 (1999) 112–114, <https://doi.org/10.1136/jmg.36.2.112>.
- [23] R. Rodríguez-Labrada, A.C. Martins, J.J. Magaña, Y. Vazquez-Mojena, J. Medrano-Montero, J. Fernandez-Ruiz, B. Cisneros, H. Teive, K.N. McFarland, M.L. Saraiva-Pereira, C.M. Cerecedo-Zapata, C.M. Gomez, T. Ashizawa, L. Velázquez-Pérez, L.B. Jardim, Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean, *Cerebellum*, (2020), <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01109-7>.
- [24] J.L. Pedrosa, P. Braga-Neto, J. Radvany, O.G.P. Barsottini, Machado-Joseph disease in Brazil: from the first descriptions to the emergence as the most common spinocerebellar ataxia, *Arq. Neuropsiquiatr.* 70 (2012) 630–632, <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012000800013>.
- [25] S. Martins, J. Sequeiros, Origins and spread of Machado-joseph disease ancestral mutations events, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1049 (2018) 243–254, https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_12.
- [26] T. Li, S. Martins, Y. Peng, P. Wang, X. Hou, Z. Chen, C. Wang, Z. Tang, R. Qiu, C. Chen, Z. Hu, K. Xia, B. Tang, J. Sequeiros, H. Jiang, Is the high frequency of Machado-joseph disease in China due to new mutational origins? *Front. Genet.* 10

- (2019) 1–8, <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00740>.
- [27] K. Craig, Y. Takiyama, B.W. Soong, L.B. Jardim, M.L. Saraiva-Pereira, K. Lythgow, H. Morino, H. Maruyama, H. Kawakami, P.F. Chinnery, Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common CACNA1A haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *Eur. J. Hum. Genet.* 16 (2008) 841–847, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.20>.
- [28] J.J. Magaña, R. Gómez, M. Maldonado-Rodríguez, L. Velázquez-Pérez, Y.S. Tapia-Guerrero, H. Cortés, N. Leyva-García, O. Hernández-Hernández, B. Cisneros, Origin of the spinocerebellar ataxia type 7 gene mutation in Mexican population, *Cerebellum*. 12 (2013) 902–905, <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0505-8>.
- [29] I. Paradisi, V. Ikonomu, S. Arias, Spinocerebellar ataxias in Venezuela: genetic epidemiology and their most likely ethnic descent, *J. Hum. Genet.* 61 (2016) 215–222, <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.131>.
- [30] H.A.G. Teive, A. Moro, M. Moscovich, W.O. Arruda, R.P. Munhoz, S. Raskin, G.M.G. Teive, N. Dallabrida, T. Ashizawa, Ataxia espinocerebelar tipo 10 no sul do Brasil: A conexão Ameríndia-Belga, *Arq. Neuropsiquiatr.* 73 (2015) 725–727, <https://doi.org/10.1590/0004-282X201500086>.
- [31] S. Bahl, K. Virdi, U. Mittal, M.P. Sachdeva, A.K. Kalla, S.E. Holmes, E. O'Hearn, R.L. Margolis, S. Jain, A.K. Srivastava, M. Mukerji, Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population, *Ann. Hum. Genet.* 69 (2005) 528–534, <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2005.00173.x>.
- [32] J.A.M. Saute, K.C. Donis, C. Serrano-Munuera, D. Genis, L.T. Ramirez, P. Mazzetti, L.V. Pérez, P. Latorre, J. Sequeiros, A. Matilla-Duenas, L.B. Jardim, Ataxia rating scales-psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials, *Cerebellum*. 11 (2012) 488–504, <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0316-8>.
- [33] K. Bodranghien, F. Bastian, A. Casali, C. Hallett, M. Louis, E. Manto, M. Marien, P. Nowak, D. Schmahmann, J. Serrao, M. Steiner, K. Strupp, M. Tilikete, C. Timmann, D. Dun, consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome, *Cerebellum*. 15 (2016) 369–391, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- [34] H. Jacobi, M. Rakowicz, R. Rola, R. Fancellu, C. Mariotti, P. Charles, A. Dürr, M. Küper, D. Timmann, C. Linnemann, L. Schöls, O. Kaut, C. Schaub, A. Filla, L. Baliko, B. Melegh, J.S. Kang, P. Giunti, B.P.C. Van De Warrenburg, R. Fimmers, T. Klockgether, Inventory of non-ataxia signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument, *Cerebellum*. 12 (2013) 418–428, <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0421-3>.
- [35] C. Kielsing, C.R.M. Rieder, A.C.F. Silva, J.A.M. Saute, C.R. Cecchin, T.L. Monte, L.B. Jardim, A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3), *Eur. J. Neurol.* 15 (2008) 371–376, <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02078.x>.
- [36] F. Hoche, X. Guell, M.G. Vangel, J.C. Sherman, J.D. Schmahmann, The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale, *Brain*. 141 (2017) 248–270, <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>.
- [37] H. Jacobi, P. Bauer, P. Giunti, R. Labrum, M.G. Sweeney, P. Charles, A. Dürr, C. Mariotti, C. Globas, C. Linnemann, L. Schöls, M. Rakowicz, R. Rola, E. Zdzienicka, T. Schmitz-Hübsch, R. Fancellu, C. Mariotti, C. Tomasello, L. Baliko, B. Melegh, A. Filla, C. Rinaldi, B.P. Van De Warrenburg, C.C.P. Versteppen, S. Szymanski, J. Berciano, J. Infante, D. Timmann, S. Boesch, S. Hering, C. Depondt, M. Pandolfo, J.S. Kang, S. Ratzka, J. Schulz, S.T. Du Montcel, T. Klockgether, The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: A 2-year follow-up study, *Neurology* 77 (2011) 1035–1041, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822e7ca0>.
- [38] R.P.P.W.M. Maas, J. Van Gaalen, T. Klockgether, B.P.C. Van De Warrenburg, The preclinical stage of spinocerebellar ataxias, *Neurology* 85 (2015) 96–103, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001711>.
- [39] C.R. Martins Junior, A.R.M. Martinez, I.F. Vasconcelos, T.J.R. de Rezende, R.F. Casseb, J.L. Pedrosa, O.G.P. Barsottini, I. Lopes-Cendes, M.C. França, Structural signature in SCA1: clinical correlates, determinants and natural history, *J. Neurol.* 265 (2018) 2949–2959, <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9087-1>.
- [40] C.R. Martins, A.R.M. Martinez, T.J.R. de Rezende, L.M.T. Branco, J.L. Pedrosa, O.G.P. Barsottini, I. Lopes-Cendes, M.C. França, Spinal cord damage in spinocerebellar ataxia type 1, *Cerebellum*. 16 (2017) 792–796, <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0854-9>.
- [41] L. Velázquez-Pérez, R. Rodríguez-Labrada, N. Canales-Ochoa, J.M. Montero, G. Sánchez-Cruz, R. Aguilera-Rodríguez, L.E. Almáguera-Mederos, J.M. Laffita-Mesa, Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study, *Lancet Neurol.* 13 (2014) 482–489, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70027-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70027-4).
- [42] K. Reetz, R. Rodríguez-Labrada, I. Dogan, S. Mirzazade, S. Romanzetti, J.B. Schulz, E.M. Cruz-Rivas, J.A. Alvarez-Cuesta, R. Aguilera Rodríguez, Y. Gonzalez Zaldivar, G. Auberger, L. Velázquez-Pérez, Brain atrophy measures in preclinical and manifest spinocerebellar ataxia type 2, *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 5 (2018) 128–137, <https://doi.org/10.1002/acn3.504>.
- [43] T.J.R. Rezende, J.L.R. de Paiva, A.R.M. Martinez, I. Lopes-Cendes, J.L. Pedrosa, O.G.P. Barsottini, F. Cendes, M.C. França, Structural signature of SCA3: from pre-symptomatic to late disease stages, *Ann. Neurol.* 84 (2018) 401–408, <https://doi.org/10.1002/ana.25297>.
- [44] J.L. Pedrosa, E. Bor-Seng-Shu, P. Braga-Neto, R.S. Ribeiro, M.L.E. Bezerra, L.B.F. Do Prado, I.R. Batista, H. Alessi, M.J. Teixeira, G.M. Manzano, G.F. Do Prado, O.G.P. Barsottini, Neurophysiological studies and non-motor symptoms prior to ataxia in a patient with Machado-Joseph disease: trying to understand the natural history of brain degeneration, *Cerebellum*. 13 (2014) 447–451, <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0553-8>.
- [45] B.W. Soong, R.S. Liu, Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64 (1998) 499–504, <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.4.499>.
- [46] T. Ashizawa, S. Perlman, C. Gomez, G. Wilmut, J. Schmahmann, S. Ying, T. Zesiewicz, H. Paulson, V. Shakkottai, K. Bushara, P. Mazzoni, S. Kuo, S. Puls, K. Figueroa, G. Xia, J. Krischer, D. Cuthbertson, A. Roberts Holbert, J. Ferguson, W. Galpern, S. Subramony, Clinical characteristics of spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study, *Orphanet J. Rare Dis.* 8 (2013), https://doi.org/10.1212/wnl.78.1_meetingabstracts.s12.002.
- [47] H. Jacobi, S.T. du Montcel, P. Bauer, P. Giunti, A. Cook, R. Labrum, M.H. Parkinson, A. Dürr, A. Brice, P. Charles, C. Marelli, C. Mariotti, L. Nanetti, M. Panzeri, M. Rakowicz, A. Sulek, A. Sobanska, T. Schmitz-Hübsch, L. Schöls, H. Hengel, L. Baliko, B. Melegh, A. Filla, A. Antenora, J. Infante, J. Berciano, B.P. van de Warrenburg, D. Timmann, S. Szymanski, S. Boesch, J.S. Kang, M. Pandolfo, J.B. Schulz, S. Molho, A. Diallo, T. Klockgether, Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: A longitudinal cohort study, *Lancet Neurol.* (2015), [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00202-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00202-1).
- [48] H. Jacobi, K. Reetz, S.T. du Montcel, P. Bauer, C. Mariotti, L. Nanetti, M. Rakowicz, A. Sulek, A. Dürr, P. Charles, A. Filla, A. Antenora, L. Schöls, J. Schicks, J. Infante, J.S. Kang, D. Timmann, R. Di Fabio, M. Masciullo, L. Baliko, B. Melegh, S. Boesch, K. Bürk, A. Peltz, J.B. Schulz, I. Dufauze-Garé, T. Klockgether, Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: Analysis of baseline data, *Lancet Neurol.* 12 (2013) 650–658, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70104-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70104-2).
- [49] B.W. Soong, P.J. Morrison, Spinocerebellar ataxias, *Handb. Clin. Neurol.* (2018), <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00010-X>.
- [50] K. Bürk, C. Globas, S. Bösch, T. Klockgether, C. Zühlke, I. Daum, J. Dichgans, Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3, *J. Neurol.* 250 (2003) 207–211, <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0976-5>.
- [51] A. Diallo, H. Jacobi, A. Cook, R. Labrum, A. Dürr, A. Brice, P. Charles, C. Marelli, C. Mariotti, L. Nanetti, M. Panzeri, M. Rakowicz, A. Sobanska, A. Sulek, T. Schmitz-Hübsch, L. Schöls, H. Hengel, B. Melegh, A. Filla, A. Antenora, J. Infante, J. Berciano, B.P. van de Warrenburg, D. Timmann, S. Boesch, M. Pandolfo, J.B. Schulz, P. Bauer, P. Giunti, J.S. Kang, T. Klockgether, S. Tezenas du Montcel, Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study, *Lancet Neurol.* 17 (2018) 327–334, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30042-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30042-5).
- [52] T.L. Monte, E.D.R. Reckziegel, M.C. Augustin, L.D. Locks-Coelho, A.S.P. Santos, G.V. Furtado, E.P. De Mattos, J.L. Pedrosa, O.P. Barsottini, F.R. Vargas, M.L. Saraiva-Pereira, S.A. Camey, V.B. Leotti, L.B. Jardim, The progression rate of spinocerebellar ataxia type 2 changes with stage of disease, *Orphanet J. Rare Dis.* 13 (2018) 1–8, <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0725-y>.
- [53] I. França, M. D'Abreu, A. Nucci, A. Cendes, F. Lopes-Cendes, progression of ataxia in patients with Machado-Joseph disease, *Mov. Disord.* 24 (2009) 1375–1379, <https://doi.org/10.1002/mds.22574>.
- [54] L.B. Jardim, L. Hauser, C. Kielsing, J.A.M. Saute, R. Xavier, C.R.M. Rieder, T.L. Monte, S. Camey, V.B.L. Torman, Progression rate of neurological deficits in a 10-year cohort of SCA3 patients, *Cerebellum*. 9 (2010) 419–428, <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0179-4>.
- [55] K.C. Donis, J.A.M. Saute, A.C. Krum-Santos, G.V. Furtado, E.P. Mattos, M.L. Saraiva-Pereira, V.L. Torman, L.B. Jardim, Spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease starting before adolescence, *Neurogenetics*. 7 (2016) 107–113, <https://doi.org/10.1007/s10048-016-0473-5>.
- [56] S.T. Du Montcel, P. Charles, C. Goizet, C. Marelli, P. Ribai, C. Vincitorio, M. Anheim, L. Guyant-Maréchal, A. Le Bayon, N. Vandenberghe, M. Tchikviladze, D. Devos, I. Le Ber, K. N'Guyen, C. Cazeneuve, C. Tallaksen, A. Brice, A. Dürr, Factors influencing disease progression in autosomal dominant cerebellar ataxia and spastic paraplegia, *Arch. Neurol.* 69 (2012) 500–508, <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2713>.
- [57] M.L. Monin, S. Tezenas du Montcel, C. Marelli, C. Cazeneuve, P. Charles, C. Tallaksen, S. Forlani, G. Stevanin, A. Brice, A. Dürr, Survival and severity in dominant cerebellar ataxias, *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2 (2015) 202–207, <https://doi.org/10.1002/acn3.156>.
- [58] L. Velázquez-Pérez, C.M. Cerecedo-Zapata, O. Hernández-Hernández, E. Martínez-Cruz, Y.S. Tapia-Guerrero, R. González-Piña, J. Salas-Vargas, R. Rodríguez-Labrada, R. Gurrola-Betancourth, N. Leyva-García, B. Cisneros, J.J. Magaña, A comprehensive clinical and genetic study of a large Mexican population with spinocerebellar ataxia type 7, *Neurogenetics*. 16 (2014) 11–21, <https://doi.org/10.1007/s10048-014-0424-y>.
- [59] A. Diallo, H. Jacobi, S. Tezenas du Montcel, T. Klockgether, Natural history of most common spinocerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis, *J. Neurol.* (2020), <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09815-2>.
- [60] H. Mitoma, M. Manto, J. Gandini, Recent advances in the treatment of cerebellar disorders, *Brain Sci.* 10 (2020).
- [61] H.L. Paulson, V.G. Shakkottai, H.B. Clark, H.T. Orr, Polyglutamine spinocerebellar ataxias — from genes to potential treatments, *Nat. Rev. Neurosci.* 18 (2017) 613–626, <https://doi.org/10.1016/j.nrn.2017.04.008>.
- [62] L.F. Lei, G.P. Yang, J.L. Wang, D.M. Chuang, W.H. Song, B.S. Tang, H. Jiang, Safety and efficacy of valproic acid treatment in SCA3/MJD patients, *Parkinsonism Relat. Disord.* 26 (2016) 55–61, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.005>.
- [63] S. Romano, G. Coarelli, C. Marcotulli, L. Leonard, F. Piccolo, M. Spadaro, M. Frontali, M. Ferraldeschi, M.C. Vulpianti, F. Ponzelli, M. Salvetti, F. Orzi, A. Petrucci, N. Vanacore, C. Casali, G. Ristori, Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol.* 14 (2015) 985–991, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00201-X).
- [64] C. Kay, J.A. Collins, N.S. Caron, L.A. de Agostinho, H. Findlay-Black, L. Casal, D. Sumathipala, V.H.W. Dissanayake, M. Cornejo-Olivos, F. Baine, A. Krause, J.L. Greenberg, C.L.A. Paiva, F. Squitieri, M.R. Hayden, A comprehensive haplotype-targeting strategy for allele-specific HTT suppression in huntington disease, *Am. J. Hum. Genet.* 105 (2019) 1112–1125, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.011>.

- [65] J. Friedrich, H.B. Kordasiewicz, B. O'Callaghan, H.P. Handler, C. Wagener, L. Duvick, E.E. Swayze, O. Rainwater, B. Hofstra, M. Benneyworth, T. Nichols-Meade, P. Yang, Z. Chen, J.P. Ortiz, H.B. Clark, G. Oz, S. Larson, H.Y. Zoghbi, C. Henzler, H.T. Orr, Antisense oligonucleotide-mediated ataxin-1 reduction prolongs survival in SCA1 mice and reveals disease-associated transcriptome profiles, *JCI Insight* 3 (2018), <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123193>.
- [66] H.S. McLoughlin, L. Moore, R. Chopra, R. Komlo, M. McKenzie, K. Blumenstein, H. Zhao, H.B. Kordasiewicz, V.G. Shakkottai, H.L. Paulson, Oligonucleotide therapy mitigates disease in spinocerebellar ataxia type 3 mice, *Ann. Neurol.* 84 (2018) 64–77, <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0061-4>.
- [67] R.S. Ramesar, S. Bardiën, P. Beighton, A. Bryer, Expanded CAG repeats in spinocerebellar ataxia (SCA1) segregate with distinct haplotypes in South African families, *Hum. Genet.* 100 (1997) 131–137, <https://doi.org/10.1007/s004390050478>.
- [68] Q. Saleem, S. Choudhry, M. Mukerji, L. Bashyam, M.V. Padma, A. Chakravarthy, M.C. Maheshwari, S. Jain, S.K. Brahmachari, Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation, *Hum. Genet.* 106 (2000) 179–187, <https://doi.org/10.1007/s004390051026>.
- [69] K.K. Sinha, P.F. Worth, D.K. Jha, S. Sinha, V.J. Stinton, M.B. Davis, N.W. Wood, M.G. Sweeney, K.P. Bhatia, Autosomal dominant cerebellar ataxia: SCA2 is the most frequent mutation in eastern India, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75 (2004) 448–452, <https://doi.org/10.1136/jnnp.2002.004895>.
- [70] R. Allotey, R. Twells, C. Cernal, B.S. Norte, J. Weissenbach, M. Pook, R. Williamson, S. Chamberlain, The Spinocerebellar Ataxia 2 Locus Is Located within a 3-cM Interval on Chromosome 1 2q23–24.1, *Am. J. Hum. Genet.* (1995) 185–189, https://doi.org/10.1007/978-3-540-29676-8_6855.
- [71] A. Hernández, C. Magariño, S. Gispert, N. Santos, A. Lunko, G. Orozco, L. Heredero, J. Beckmann, G. Auburger, Genetic mapping of the spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) locus on chromosome 12q23–q24.1, *Genomics* 25 (1995) 433–435, [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80043-1](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80043-1).
- [72] G. Stevanin, G. Cancel, O. Didierjean, A. Durr, N. Abbas, E. Cassa, J. Feingold, Y. Agid, A. Brice, Linkage disequilibrium at the Machado-Joseph disease/spinal cerebellar ataxia 3 locus: evidence for a common founder effect in French and Portuguese-Brazilian families as well as a second ancestral Portuguese-Azorean mutation [3], *Am. J. Hum. Genet.* 57 (1995) 1247–1250.
- [73] C. Gaspar, I. Lopes-Cendes, S. Hayes, J. Goto, K. Arvidsson, A. Dias, I. Silveira, P. Maciel, P. Coutinho, M. Lima, Y.X. Zhou, B.W. Soong, M. Watanabe, P. Giunti, G. Stevanin, O. Riess, H. Sasaki, M. Hsieh, G.A. Nicholson, E. Brunt, J.J. Higgins, M. Lauritzen, L. Tranebjærg, V. Volpini, N. Wood, L. Ranum, S. Tsuji, A. Brice, J. Sequeiros, G.A. Rouleau, Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: A worldwide haplotype study, *Am. J. Hum. Genet.* 68 (2001) 523–528, <https://doi.org/10.1086/318184>.
- [74] D.S. Verbeek, S.J. Piersma, E.F.A.M. Hennekam, E.F. Ippel, P.L. Pearson, R.J. Sinke, Haplotype study in Dutch SCA3 and SCA6 families: evidence for common founder mutations, *Eur. J. Hum. Genet.* 12 (2004) 441–446, <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201167>.
- [75] K. Endo, H. Sasaki, A. Wakisaka, H. Tanaka, M. Saito, S. Igarashi, Y. Takiyama, K. Sanpei, K. Iwabuchi, Y. Suzuki, K. Onari, T. Suzuki, J. Weissenbach, J.L. Weber, Y. Nomura, M. Segawa, M. Nishizawa, S. Tsuji, Strong linkage disequilibrium and haplotype analysis in Japanese pedigrees with Machado-Joseph disease, *Am. J. Med. Genet. Semin. Med. Genet.* 67 (1996) 437–444, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960920\)67:5<437::AID-AJMG1>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960920)67:5<437::AID-AJMG1>3.0.CO;2-H).
- [76] L.E. García-Velázquez, S. Canizales-Quinteros, S. Romero-Hidalgo, A. Ochoa-Morales, L. Martínez-Ruano, C. Márquez-Luna, V. Acuña-Alonso, M.T. Villarreal-Molina, M.E. Alonso-Vilata, P. Yescas-Gómez, Founder effect and ancestral origin of the spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) mutation in Mexican families, *Neurogenetics* 15 (2014) 13–17, <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0387-4>.
- [77] D.C. Smith, M. Atadzhanov, M. Mwaba, L.J. Greenberg, Evidence for a common founder effect amongst South African and Zambian individuals with spinocerebellar ataxia type 7, *J. Neurol. Sci.* 354 (2015) 75–78, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.053>.
- [78] Y. Ikeda, J.C. Dalton, M.L. Moseley, K.L. Gardner, T.D. Bird, T. Ashizawa, W.K. Seltzer, M. Pandolfo, A. Milunsky, N.T. Potter, M. Shoji, J.B. Vincent, J.W. Day, L.P.W. Ranum, Spinocerebellar ataxia type 8: molecular genetic comparisons and haplotype analysis of 37 families with ataxia, *Am. J. Hum. Genet.* 75 (2004) 3–16, <https://doi.org/10.1086/422014>.
- [79] G.B. Bampi, R. Bisso-Machado, T. Hünemeier, T.C. Gheno, G.V. Furtado, D. Veliz-Otani, M. Cornejo-Olivas, P. Mazzetti, M.C. Bortolini, L.B. Jardim, M.L. Saraiva-Pereira, Haplotype study in SCA10 families provides further evidence for a common ancestral origin of the mutation, *NeuroMolecular Med.* 19 (2017) 501–509, <https://doi.org/10.1007/s12017-017-8464-8>.
- [80] D.S. Verbeek, B.P. van de Warrenburg, F.A.M. Hennekam, D. Dooijes, P.F. Ippel, C.C. Verschuuren-Bemelmans, H.P.H. Kremer, R.J. Sinke, Gly118Asp is a SCA14 founder mutation in the Dutch ataxia population, *Hum. Genet.* 117 (2005) 88–91, <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1278-z>.