



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: ABORDAGEM  
TERAPÊUTICA E DE TERAPIA GÉNICA**

Trabalho submetido por  
**Maria Botelho Velho Cabral Rocha**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**dezembro de 2022**





# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: ABORDAGEM TERAPÊUTICA E DE TERAPIA GÉNICA**

Trabalho submetido por  
**Maria Botelho Velho Cabral Rocha**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro**

**dezembro de 2022**





## **Dedicatória**

Dedico esta monografia à minha avó Ceição e futura colega,

“ Aqueles que passam por nós não vão sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós... ”

-Antoine de Saint-Exupéry







## **Agradecimentos**

Às pessoas mais importantes da minha vida: Mãe, Pai e Gonçalo, que me sempre apoiaram ao longo da minha vida e possibilitaram tudo o que concretizei.

Aos meus Avós, nunca me esquecerei do que fizeram por mim.

Ao meu Paulinho, que esteve sempre ao meu lado e confiou em mim e nas minhas capacidades.

Às melhores pessoas que a Egas me deu, Duarte, Guida, Rita, Suse e Ana Teresa, por todas as horas de estudo juntos e apoio.

À Inês, ao Vasco, ao Simas e ao Carlos, por terem sido os primeiros e os melhores amigos que tenho e terei comigo.

Às amigas Carlota e Bia, por todas as aventuras pelo continente.

A todos os meus amigos e colegas de faculdade, que tornaram a vida académica uma “viagem” divertida e menos stressante.

À Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro, por toda a disponibilidade e apoio e por me ter feito ganhar um gosto especial pela área da genética.





## Resumo

A doença de Machado-Joseph (DMJ) ou ataxia espinocerebelar 3 (SCA3), é uma doença neurodegenerativa, pertencente ao grupo das doenças de poliglutamina (poliQ). Molecularmente é causada pela expansão de uma repetição CAG na região codificante do gene ATXN3.

Esta é a ataxia mais comum herdada de forma dominante.

Relativamente a Portugal, este é um país com elevada prevalência desta doença. No continente representam 56 % de todas as ataxias AD, correspondendo a uma prevalência de 3,1/100000 habitantes, e de 41,6/1000000 habitantes na região dos Açores.

Carateriza-se pelo seu aparecimento tardio, entre os 35 e os 40 anos, e pela perda progressiva das funções motoras, levando à morte.

Apesar da causa monogénica da doença, a sua fisiopatologia permanece indefinida. A mutação resulta numa proteína dobrada de forma atípica que agrega e afeta várias funções celulares, incluindo a transcrição do RNA, a homeostase da proteína e a transmissão sináptica.

Atualmente, não há cura para a DMJ, no entanto, a crescente compreensão da patogénese da doença oferece diferentes caminhos para potenciais terapêuticas.

Esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre a abordagem terapêutica e terapia genética na Doença de Machado-Joseph (DMJ).

Numerosos estudos têm-se focado no desenvolvimento de tratamentos que visam a doença em diferentes estágios, prevenindo a agregação de proteínas, aumentando a depuração de proteínas mutantes e combatendo os mecanismos de disfunção celular.

Nos últimos anos, também tem havido um foco crescente no desenvolvimento de terapias genéticas, sugerindo que, no futuro, essa doença debilitante possa ser prevenida.

**Palavras-chave:** Doença de Machado-Joseph, Ataxia espinocerebelosa tipo 3, Diagnóstico, Terapia genética.



## **Abstract**

Machado-Joseph disease (MJD) or spinocerebellar ataxia 3 (SCA3) is a neurodegenerative disease belonging to the group of polyglutamine (polyQ) diseases. Molecularly CA G is the expansion of a coding region of the ATXN3 gene.

This is the most common dominantly inherited ataxia.

Regarding Portugal, this is a country with prevalence of this disease. On the mainland 56% of all AD ataxias, corresponding to a prevalence of 3.1/100000 inhabitants, and 41.6/1000000 inhabitants in the Azores region.

It is characterized by its onset and delay, between the ages of 35 and 40 years, and by the loss of motor functions, leading to death.

Despite the monogenic cause of the disease, its pathophysiology remains unclear. A folded form of protein is a form of protein that aggregates several cellular functions, including a protein that aggregates several RNA functions.

Currently, there is no cure for MJD, however, understanding the pathogenesis of the disease offers different avenues for therapeutics.

This dissertation aims to review the therapeutic approach and gene therapy in Machado-Joseph Disease (MJD).

Numerous studies have focused on the development of treatment studies that target a disease in different methods, preventing the action of proteins, increasing the clearance of mutant proteins and combating the mechanisms of cellular dysfunction.

In recent years, it has also prevented an increasing focus on the development of gene therapies, suggesting that in the future this debilitating disease could be harnessed.

**Keywords:** Machado-Joseph disease, Spinocerebellar ataxia type 3, Diagnosis, Gene therapy.



## Índice

Índice .....	5
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	9
Lista de Abreviaturas .....	11
1 Introdução .....	13
2 História e Epidemiologia .....	15
2.1 As Famílias Clássicas .....	17
2.1.1 Família Machado .....	17
2.1.2 Família Thomas .....	18
2.1.3 Família Joseph .....	19
2.1.4 Famílias de Portugal.....	21
3 Doença de Machado-Joseph.....	23
3.1 Associação Atlântica de Apoio aos Doentes do Machado-Joseph.....	29
4 Características Fenotípicas da Doença de Machado-Joseph.....	31
4.1 Sintomas piramidais.....	33
4.2 Sintomas Extrapiramidais .....	35
4.3 Sintomas Periféricos .....	36
4.4 Outras manifestações clínicas: .....	37
4.5 Classificação da DMJ .....	38
5 Diagnóstico .....	41
5.1 Avaliações aplicadas aos doentes após o diagnóstico inicial .....	41
5.2 Testes genéticos.....	44
5.3 Aconselhamento .....	45
6 Abordagem Terapêutica.....	47
6.1 Terapêutica farmacológica .....	48

6.1.1	Atual.....	48
6.1.2	Fármacos com uso off-label .....	52
6.2	Estudos clínicos realizados .....	52
6.3	Terapêutica não farmacológica .....	56
7	Abordagem Genética .....	59
7.1	Terapias genéticas em estudo .....	59
7.1.1	Modificações Genéticas .....	59
7.1.2	Prevenção da agregação da ATXN3 .....	63
7.1.3	Melhoria da disfunção celular .....	66
8	Conclusão.....	69
8.1	Perspetivas Futuras .....	70
9	Referências Bibliográficas .....	73
10	ANEXO .....	91

Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Representação global da prevalência da DMJ. Fonte: (MJD Foundation, 2016) .....	16
<b>Figura 2.</b> Família Joseph. Fonte: (Damásio J., Barros J., 2018) .....	20
<b>Figura 3.</b> Doenças neurodegenerativas associadas à expansão de repetições de CAG. Este esquema identifica os principais locais de perda neuronal em cada doença. Vermelho escuro indica perda neuronal grave ou seletiva; rosa indica perda moderada ou variável de células. Os círculos no córtex cerebeloso representam células de Purkinje. AH, como anterior; Cer, córtex cerebeloso; C / P, caudado / putamen; Ctx, córtex cerebral; DN, núcleo denteado; GP, globus pallidus; LCN, núcleo cuneado lateral; PN, núcleos pânticos; RN, núcleo vermelho; SN, substância nigra; STN, núcleo subtalâmico; VL, núcleo ventrolateral do tálamo; V, VI, VII e XII, núcleos cranianos motores. Figura adaptada de (Ross, C. A., 1995). .....	23
<b>Figura 4.</b> Representação esquemática da estrutura do gene ATXN3. Os exões encontram-se numerados e representados como caixas, do 1 ao 11. As caixas azuis representam as regiões codificantes, a caixa com riscas horizontais representa a região 5' não traduzida (RNT) e caixas com riscas diagonais correspondem à região 3'RNT. A localização da região polimórfica (CAG) <sub>n</sub> também está indicada. As sequências de poliadenilação estão marcadas de A1 até A8. Fonte: (Bettencourt & Lima, 2011). .....	25
<b>Figura 5.</b> A incapacitação de comunicação é visível através da deterioração da escrita. Fonte: (Coutinho, P., 1992) .....	28
<b>Figura 6.</b> Regiões do cérebro afetados na DMJ. Pontos grandes indicam perda neural severa. Pontos azuis indicam envolvimento do sistema extrapiramidal. Pontos verdes marcam o envolvimento dos nervos cranianos. Adaptado de (Taroni, F., & DiDonato, S., 2004) .....	32
<b>Figura 7.</b> Doente com DMJ, onde é possível observar a perda parcial de funções motoras. Fonte: (Banco da Saúde, 2014). .....	33
<b>Figura 8.</b> Imagem representativa da sequência de movimentos oculares, ilustrando a limitação completa do olhar vertical para cima e parcial do olhar lateral e a integridade do olhar vertical para baixo, típicas da OEP. Fonte: (Coutinho, P., 1994) .....	34
<b>Figura 9.</b> Diagrama das terapêuticas testadas na DMJ. ....	59

**Figura 10.** Mecanismo de ação da autofagia. Adaptado de (Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., & Klionsky, D. J., 2008)..... 64

**Figura 11.** Sistemas celulares e controlo de qualidade das proteínas. A proteína alterada é geralmente reconhecida por chaperones moleculares (CM), que são proteínas que permitem a reparação da conformação da proteína ou "refolding". Se as CM não conseguirem reparar, enviam a proteína alterada para degradação, geralmente via sistema ubiquitina proteossoma. No entanto, se a atividade deste sistema falhar, e a proteína fica organizada em estruturas insolúveis complexas (fibras ou oligómeros), a autofagia é o único sistema que é capaz de remover esses componentes tóxicos. Em condições que a autofagia não consegue remover as proteínas alteradas, estes agregados continuam a funcionar dentro proteínas interferindo com o normal funcionamento celular. Adaptado de (Martinez-Vicente, M., & Cuervo, A. M., 2007)..... 65

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Informação referente à DMJ. Fonte: (Seidel, K. et al., 2012; Shao, J., & Diamond, M. I., 2007; Storey, E., 2014).....	26
<b>Tabela 2.</b> Categorização da DMJ. Fonte: (Bettencourt & Lima, 2011) .....	39



## **Lista de Abreviaturas**

- 17-DMAG – 17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin
- AAADMJ - Associação Atlântica de Apoio aos Doentes do Machado-Joseph
- AFM - The French Muscular Dystrophy Association
- AMPK - Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase
- ASO-5 – Antisense Oligonucleotide 5
- ASOs – Antisense Oligonucleotides
- ATXN – Ataxina
- ATXN3 – Proteína Ataxina-3
- CAG – Citosina-Adenina-Guanina
- CM - Chaperones Moleculares
- CRISPR/Cas9 – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats associated protein 9
- DMJ - Doença Machado-Joseph
- DN - Doença Neurodegenerativa
- DNA – Deoxyribonucleic Acid
- ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica
- EM - Esclerose Múltipla
- EMG – Eletromiografia
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – Food and Drug Administration
- HDAC – Histona Deacetilase
- ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale
- INAS – Inventory of Non-Ataxia Signs
- iPSCs – induced Pluripotent Stem Cells

KO – KnockOut

MJD – Machado-Joseph Disease

mRNA – messenger RNA

NA – Naftiridina-Azaquinolona

NESSCA – Neurological Examination Score for the assessment of Spinocerebellar Ataxias

NII – Neuronal Intranuclear Inclusions

OEP – Oftalmoplegia Externa Progressiva

PCR – Polymerase Chain Reaction

PET – Positron Emission Tomography

PoliQ – Poliglutamina

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RNA – Ácido Ribonucleico

SARA – Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

SCA3 – Spinocerebral Ataxia 3

shRNA – short hairpin Ribonucleic Acid

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP – Single Nucleotide Polimorphism

SPECT – Single-Photon Emission Computerized Tomography

## **1 Introdução**

As doenças neurodegenerativas englobam um conjunto de patologias de fisiopatologia e apresentação clínica muito diferentes, com uma prevalência crescente, sobretudo na população envelhecida da sociedade da atualidade. Assim, constitui para uma causa gradual de mortalidade prematura e morbidade a nível global (Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D., 2018).

Em 2006, a Organização Mundial da Saúde afirmou que as doenças neurológicas, onde se incluem as doenças neurodegenerativas (DN), são um dos desafios mais significativos no que toca à saúde pública. Recentemente, no ano de 2017, foi realizada uma análise sistemática por um grupo de colaboradores do departamento de Distúrbios Neurológicas para o Global Burden of Disease Study, em que se estima que estas patologias se tenham instituído como uma das causas mais relevantes associadas à incapacidade, demonstrando cerca de 11,6% do total de anos de vida ajustados por incapacidade, o que corresponde à perda de um ano de vida saudável (GBD Neurological Disorders Collaborator Group, 2015).

Existe urgência no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e inovadoras de modo a enfrentar estas doenças arrasadoras, considerando o facto de ainda não existir nenhuma terapêutica capaz de impedir o curso clínico destas doenças. Até ao momento, independente de se permanecerem ainda por identificar os agentes causadores da neurodegeneração, julga-se que a acumulação de agregados de proteínas em regiões específicas do Sistema Nervoso Central (SNC) tenha um papel fundamental no desencadeamento de processos neuroinflamatórios potenciados pela própria neurodegeneração, juntando-se com um aumento de stress oxidativo. A desregulação dos mecanismos de depuração de proteínas a nível intracelular e intercelular comprova-se, também, como uma potencial fonte de degeneração do tecido neural, englobando, assim, uma importante componente de neuroinflamação crónica e autoperpetuada (Bernaus A., Blanco S., Sevilla A., 2020; Park, J. Y., Kang, Y. W., Cho, W. G., 2019).

As DN são normalmente do tipo autossômico dominante. Algumas das mais comuns são a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltipla (EM) e Doença de Huntington. Todas estas têm em comum a ataxia como característica clínica.

Esta caracteriza-se por um conjunto de sintomas que são descritos, principalmente, como a falta de coordenação dos movimentos de diferentes partes do corpo.

Uma das ataxias espinocerebelares mais comuns e uma das muitas doenças neurodegenerativas poliglutamínicas e autossômica dominante é a Doença de Machado-Joseph (DMJ).

É objetivo desta revisão bibliográfica compreender a fisiopatologia da DMJ, bem como de analisar as suas características genéticas e abordagens terapêuticas atuais e em fase de estudo.

Para a elaboração desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica, com base em artigos científicos publicados nos últimos dez anos, assim como ensaios clínicos mais recentes.

Como métodos de pesquisa utilizaram-se as bases de dados Pubmed e Google Scholar, recorrendo-se às seguintes palavras-chave: ‘Doença de Machado-Joseph’, ‘Ataxia espinocerebelosa tipo 3’, ‘Diagnóstico’, ‘Tratamento’, ‘Terapia genética’.

Para uma organização sólida das referências bibliografias e de citações de autores e subsequente gestão e introdução das mesmas, foi utilizado o programa Mendeley Desktop®, versão 1.19.8.

## **2 História e Epidemiologia**

A Doença de Machado-Joseph (DMJ) foi originalmente descrita na década de 1970. Mais precisamente no ano 1972, três investigadores, Nakano, Dawson e Spence, observaram o mesmo processo de doença em indivíduos de três famílias diferentes de emigrantes açorianos em New England, região situada nos Estados Unidos da América (Nakano, K. K., Dawson, D. M., Spence, A., 1972; Coutinho, P., 1992).

Mais tarde, mais casos começaram a ser descritos no arquipélago dos Açores e em Portugal Continental.

A prevalência da doença em Portugal Continental é elevada na região de Trás-Os-Montes e o povoamento dos Açores foi realizado, inicialmente, com gentes desta região.

Curiosamente, o nome desta doença sofreu várias alterações até à sua versão final. Inicialmente teve como nome “Doença de Machado”. Depois, em 1976, passou a nomear-se de “Degenerescência Estriatonígrica Autossómica Dominante”, designação sugerida por Nyhan, Rosenberg e Bay (Klein P., 1989).

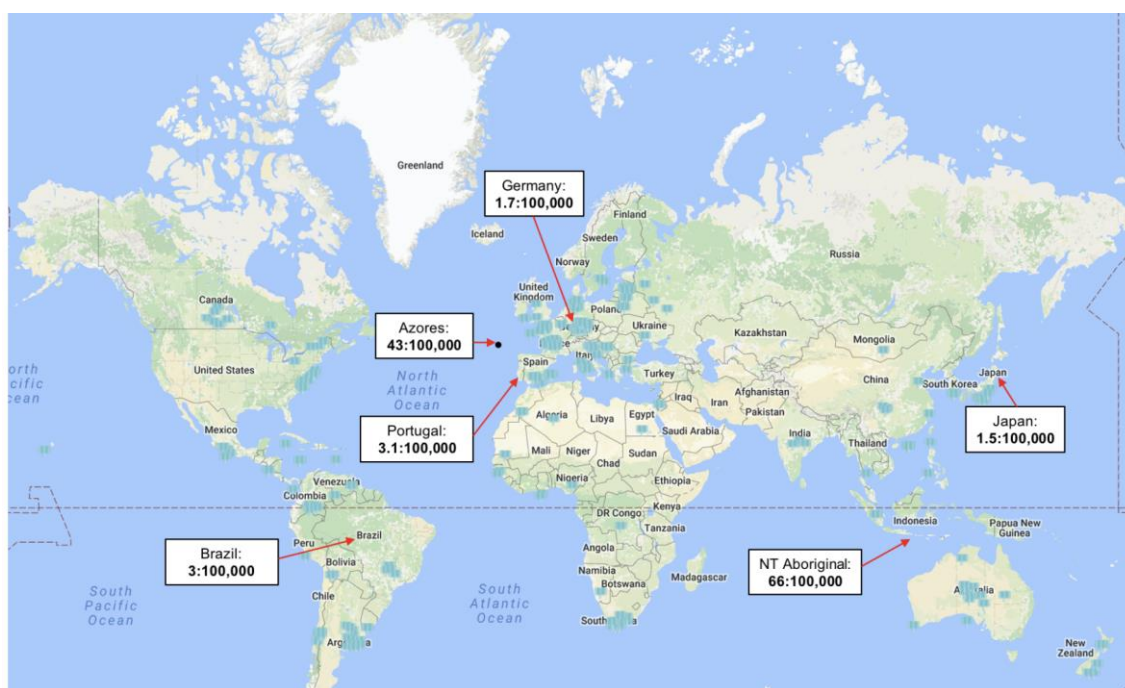
Depois de muitas tentativas de apelidar esta atípica e rara doença, foi no ano de 1980 que Lima, L., & Coutinho, P. propõem a designação de “Doença de Machado-Joseph”, de modo a unir as várias entidades clínicas que foram descritas ao longo dos tempos. (Lima, L., & Coutinho, P., 1980).

Passou, então, a ser assim mencionada por Doença de Machado-Joseph (DMJ) ou Ataxia Espinocerebelar tipo 3 (SCA3).

Sabe-se que esta é das ataxias hereditárias dominantes mais comuns no mundo, tendo como percentagem entre 15 e 45% das ataxias existentes (Margolis, R. L., 2002).

As ataxias espinocerebelares são doenças raras, com uma prevalência de 0.3 a 2 em cem mil pessoas. A DMJ/SCA3 tem maior prevalência em Portugal, Brasil, Alemanha e em algumas partes da Ásia, incluindo China, Singapura e Japão.

A nível mundial, a maior prevalência verifica-se no arquipélago dos Açores, mais propriamente na ilha das Flores, onde 1 em 239 pessoas são afetadas (Bettencourt & Lima, 2011; Martins & Sequeiros, 2018).



**Figura 1.** Representação global da prevalência da DMJ. Fonte: (MJD Foundation, 2016)

Acredita-se que esta patologia tenha surgido a partir de duas mutações de novo independentes, mutações que surgem num indivíduo sem que nenhum dos seus progenitores apresente a mesma alteração. Estas originaram duas linhagens de haplótipos - um haplótipo consiste numa combinação de um grupo de alelos, constituintes do mesmo cromossoma. Pode ser formado por um ou vários alelos ou, ainda, por um cromossoma inteiro - a linhagem Joseph, Tiamina-Tiamina-Adenina-Citosina-Adenina-Citosina (TTACAC) e a linhagem Machado, Guanina-Tiamina-Guanina-Guanina-Citosina-Adenina (GTGGCA) (Martins, S., Calafell, F., Gaspar, C., Wong, V. C., Silveira, I., Nicholson, G. A., Brunt, E. R., Tranebjaerg, L., Stevanin, G., Hsieh, M., Soong, B. W., Loureiro, L., Dürr, A., Tsuji, S., Watanabe, M., Jardim, L. B., Giunti, P., Riess, O., Ranum, L. P., Brice, A., ... Sequeiros, J., 2007; Bettencourt & Lima 2011).

## **2.1 As Famílias Clássicas**

É presumível que a DMJ já tivesse sido relatada anteriormente, mas como já foi referido, as primeiras publicações sobre as famílias primitivas surgiram no ano de 1972.

### **2.1.1 Família Machado**

Uma família com origem nos Açores, na ilha de São Miguel, é conhecida por ter emigrado para Fall River, cidade situada nos Estados Unidos da América.

Sabe-se que esta foi afetada por uma degenerescência cerebelosa progressiva de transmissão autossómica dominante, de início tardio e com associação a uma neuropatia periférica (Coutinho, P., 1992).

Há um relato de um caso atípico, uma doente de 30 anos que apresentava sinais involgares e que se acredita ser a primeira pessoa a ser diagnosticada nesta família. Não havia, até à data, o conhecimento de casos nesta família (Coutinho, P., 1992).

Todos os integrantes desta família tinham como antecessor Guilherme Machado, oriundo da Bretanha, na ilha de São Miguel. Nos finais do século XIX, alguns dos seus treze filhos emigraram para os EUA e, no mínimo, nove deles foram diagnosticados com esta patologia, dando origem a uma vasta família.

Até hoje, tem-se conhecimento de 8 gerações desta família nos Açores (Coutinho, P., 1992).

Como já mencionado, acredita-se que esta linhagem tem como haplótipos a sequência GTGGCA (Martins, S. et al., 2007; Bettencourt & Lima 2011).

Esta linhagem é a menos prevalente na Ásia e afeta, principalmente, famílias portuguesas na maior ilha açoriana e no Vale do Tejo (Portugal Continental) (Coutinho, P., 1992).

### **2.1.2 Família Thomas**

É relatado por Woods e Schaumburg uma família semelhante, igualmente de origem açoriana e instituída em Massachusetts, alvo de uma doença também autossômica dominante. Esta foi nomeada por degenerescência nigro-espino-dentada, com um início mais precoce, entre os 17 e os 46 anos de idade. O seu quadro clínico é associado a um distúrbio cerebelar, síndrome piramidal e OEP. É, igualmente, referido um caso incomum, com atrofia muscular peroneal (Woods & Schaumburg, 1972).

O indivíduo integrante afetado mais antigo desta família, que se tem conhecimento até hoje, é José Tomás. Nascido em 1888 na ilha das Flores e emigrado para o sudoeste do estado de Massachusetts, onde o seu nome se americanizou para Thomas.

Teve nove filhos, cujo cinco deles foram diagnosticados. Dez dos seus netos foram também diagnosticados posteriormente. Até hoje, não está descrita nenhuma família afetada com este nome na ilha das Flores (Coutinho, P., 1992).

Em gerações mais antigas de algumas famílias das Flores, surge o nome de Maria Tomásia, sendo sempre mencionada como não afetada. Habitava nos Cedros e estima-se que teve vários filhos de homens diferentes provenientes de um dos locais mais conhecidos por ser um dos focos principais desta doença, cujo nome era Ponta Ruiva. Estima-se que, pelo menos um dos filhos fosse portador, originando, assim, algumas das famílias que hoje se tem conhecimento. Alguns deles ficaram com o nome materno, entre eles um José Diniz Tomás. Este poderá ter sido um dos possíveis fundadores da família Thomas (Coutinho, P., 1992).

### **2.1.3 Família Joseph**

Esta família foi descrita por Nyhan, Bay e Rosenberg em 1976. É oriunda da ilha das Flores, tendo emigrado no século XIX para o estado da Califórnia (Coutinho, P., 1994; Rosenberg, R. N., Nyhan, W. L., Bay, C., & Shore, P., 1976).

É a linhagem mais antiga e pensa-se ter início no continente asiático e que tenha sido deslocada para a Europa (Bettencourt & Lima, 2011; Martins & Sequeiros, 2018).

Descende de António Bastiana, cujo 4 dos 7 descendentes são portadores desta doença. Sabe-se que, até ao ano de 1992, existiam oito gerações que incluíam 73 pessoas portadoras da doença.

Também se descobriu a existência de uma família com o nome de Bastiana numa vila do distrito de Bragança, Mogadouro (Coutinho, P., 1994).

Esta doença foi, inicialmente, nomeada, por Nyhan, Bay e Rosenberg de “Degenerescência estriato-nigrica autossómica dominante” (Rosenberg RN et al., 1976).

Posteriormente, foram Fowler e Romanul quem a apelidaram de “Doença Açoriana do Sistema Nervoso”, através do estudo da presença de características que já tinham sido descritas anteriormente numa quarta família, também proveniente dos Açores e residente nos EUA (Romanul, F. C., Fowler, H. L., Radvany, J., Feldman, R. G., & Feingold, M., 1977; Fowler, H. L., 1984).

No entanto, esta última denominação não foi aceite, uma vez que infamava a população de açorianos emigrados nos EUA e, também, pelo facto de existirem famílias que não provinham dos Açores afetadas com esta mesma doença nos EUA, Portugal e outros países. (Romanul, F. C. et al., 1977).

Uma das pessoas que se opuseram a esta denominação foi Rosenberg. Este considerava que existiam dois síndromes distintos: a Doença de Joseph, que se baseava em síndromes piramidal e extrapiramidal e a Doença de Machado, que tinha um elevado predomínio de sinais cerebelosos e periféricos (Coutinho, P., 1994).

Esta oposição durou muito tempo, apesar de todo o estudo realizado por Coutinho e Sequeiros. Estes apresentaram diversas justificações para a união da doença, tais como, a presença dos três tipos clínicos da patologia dentro da mesma família; uma progenitora tipo 2 e um progenitor tipo 3 possuírem um descendente tipo 1; a evolução das características clínicas da doença com o passar do tempo, podendo ocorrer, a alteração do tipo da doença (Coutinho, P., 1994; Coutinho, P. & Sequeiros, J., 1981).

Em 1983, Rosenberg cede quando há a descoberta de dois irmãos que possuem diferentes tipos da doença, 1 e 3 e, também, quando há a identificação de um tipo 3 na família Joseph (Coutinho, P., 1994).



**Figura 2.** Família Joseph. Fonte: (Damásio J., Barros J., 2018)

## **2.1.4 Famílias de Portugal**

### **Açores**

Em 1975, o Dr. Corino Andrade decidiu partir em busca de possíveis famílias afetadas, viajando pelas diferentes ilhas dos Açores.

Assim foi, quando ele e os seus colaboradores voltaram à ilha de São Miguel, onde conseguiram trazer consigo 40 doentes e 15 famílias estudadas (Coutinho P., Calheiros J. M., Andrade C., 1977).

Como não existiam médicos especialistas nesta área nos Açores nessa altura, os médicos locais eram contactados. Esta cooperação foi muito importante para o estudo destes doentes.

### **Portugal Continental**

No final dos anos 70, surgiram duas famílias em Portugal continental, de grande interesse. Uma fazia a associação de duas doenças, DMJ e Paramiloidose e a segunda englobava os três tipos clínicos distintos. Esta descoberta contribuiu para a discussão da unicidade genotípica e para a criação da primeira proposta de critérios clínicos para que houvesse um diagnóstico (Lima, L., & Coutinho, P., 1980).

Ao longo dos anos 80, outras famílias foram surgindo no continente, sendo identificadas por P. Coutinho, Jorge Sequeiros e médicos neurologistas (Klippel, M., Durante, G., 1892).

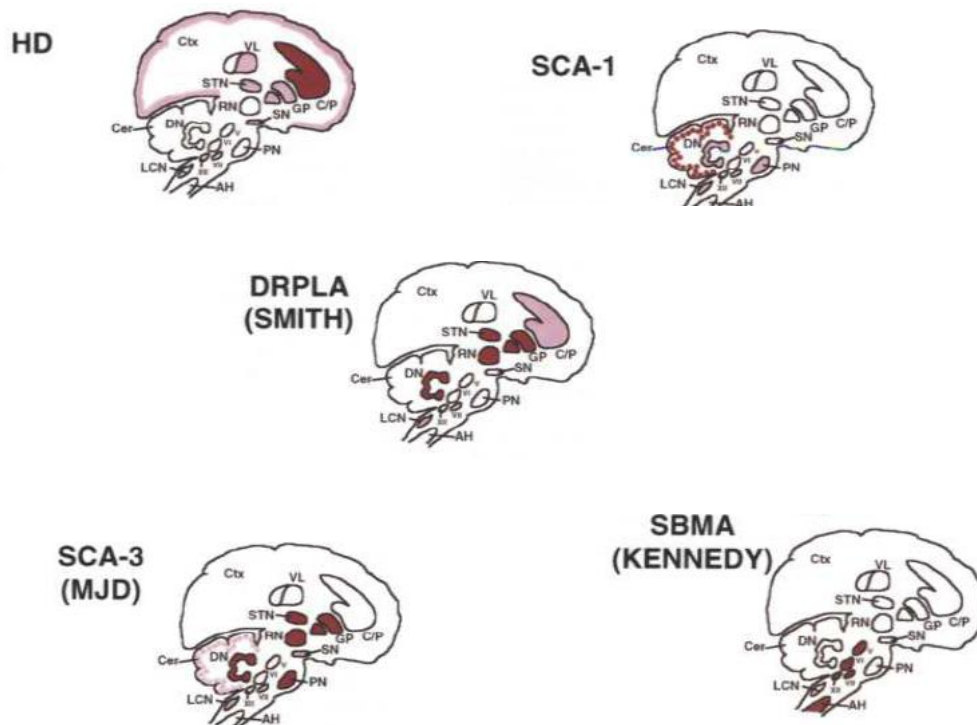
Uma das famílias, Bastiana, cujo nome é muito raro no país, nunca foi encontrada noutros lugares, como em Trás-os-Montes e nos Açores. De acordo com uma investigação feita pela International Joseph Diseases Foundation, Bastiana é o nome inicial de Baza, uma cidade espanhola pertencente a Granada. Existe, ainda, a possibilidade da família ser proveniente dessa região e que tivesse migrado mais tarde para Portugal.

Perguntando pelo nome Bastiões, foi encontrada, uma família com o nome de Bastião, próximo da região de Mogadouro, em Gevelim. Muito depois veio-se a saber que uma pessoa afetada de Macedo de Cavaleiros, na realidade, apelidava-se de Bastião. Pela descrição realizada, acredita-se que pode equivaler ao tipo 3 (Coutinho, P.,1992).

### 3 Doença de Machado-Joseph

A Doença de Machado-Joseph (DMJ) ou ataxia espinocerebelar do tipo 3 (SCA3) é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, sendo o tipo de ataxia espinocerebelar mais comum. A este grupo de patologias inclui-se também, a doença de Huntington, entre outras (Matos, C. A., de Almeida, L. P., & Nóbrega C., 2019).

Como referido anteriormente, a DMJ, semelhante a outros distúrbios poliQ, ocorre devido a uma alteração genética causada pela expansão do triplete CAG. Esta é anormalmente instável e longa, tendo como resultado o enrolamento incorreto da proteína. A proteína mutada acumula-se e forma corpúsculos de inclusão formando agregados insolúveis. Deste modo, irá afetar várias funções celulares, tais como a transcrição de RNA, a homeostase de proteínas e a transmissão sináptica (Matos, C. A. et al., 2019; Paulson, H., 2012).



**Figura 3.** Doenças neurodegenerativas associadas à expansão de repetições de CAG. Este esquema identifica os principais locais de perda neuronal em cada doença. Vermelho escuro indica perda neuronal grave ou seletiva; rosa indica perda moderada

ou variável de células. Os círculos no córtex cerebeloso representam células de Purkinje. AH, como anterior; Cer, córtex cerebeloso; C / P, caudado / putamen; Ctx, córtex cerebral; DN, núcleo denteado; GP, globus pallidus; LCN, núcleo cuneado lateral; PN, núcleos pânticos; RN, núcleo vermelho; SN, substância nigra; STN, núcleo subtalâmico; VL, núcleo ventrolateral do tálamo; V, VI, VII e XII, núcleos cranianos motores. Figura adaptada de (Ross, C. A., 1995).

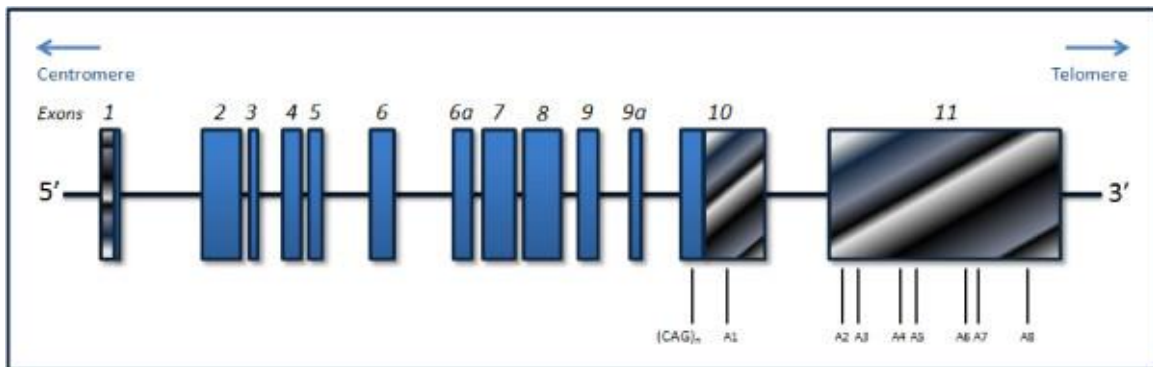
Esta expansão de trinucleótidos, que codificam o aminoácido glutamina, dá-se na zona carboxi-terminal da proteína ATXN3 (Takiyama et al, 1994), mais especificamente, numa região codificante do gene ATXN3. Este localiza-se na extremidade do braço longo do cromossoma 14 (14q32.1). O gene ATXN3 passa, assim, a ser constituído por um alelo mutado e um alelo normal, designado de “wild type” (Castro, P. A. A. M, 2018).

A Ataxina-3 é uma proteína citoplasmática com 42kDa de peso molecular (Matos, C. A. et al., 2019). É geralmente expressa no cérebro, bem como nas células não neuronais do músculo, fígado, coração e rim (Schmidt, T., Landwehrmeyer, G. B., Schmitt, I., Trottier, Y., Auburger, G., Laccone, F., Klockgether, T., Völpel, M., Epplen, J. T., Schöls, L. and Riess, O., 1998). A ATXN3 integra a via ubiquitina-proteasoma como uma enzima deubiquitinase, ligando, preferencialmente, proteínas poliubiquitinadas (Matos, C. A. et al., 2019). As enzimas deubiquitinases removem a ubiquitina das proteínas marcadas com ubiquitina antes destas entrarem no proteasoma (Nandi, D., Tahiliani, P., Kumar, A. and Chandu, D., 2006). Para além disso, a ATXN3 está envolvida em funções de homeostase de proteínas e pode desempenhar um papel na organização do citoesqueleto (Reina, C. P., Nabet, B. Y., Young, P. D. and Pittman, R. N., 2012; Bettencourt & Lima, 2011).

A mutação no gene ATXN3 conduz a um ganho de mutação funcional (Da Silva, J. D., Teixeira-Castro, A., & Maciel, P., 2019). A proteína mutante resultante é mais pesada do que a WT ataxina-3, pesando aproximadamente 60kDa (Schmidt et al., 1998) e forma oligómeros que são susceptíveis de agregação. Pensa-se que o limiar de ataxina-3 é de cerca de 50 repetições CAG (Warrick, J. M., Morabito, L. M., Bilen, J., Gordesky-Gold, B., Faust, L. Z., Paulson, H. L. and Bonini, N. M., 2005). Além disso, a ataxina mutante agrega-se no núcleo onde normalmente não é encontrada. Estas inclusões intranucleares

são típicas desta doença, mas curiosamente não se correlacionam com a neurodegeneração (Paulson, H., 2012).

Abaixo temos uma representação da estrutura do gene ATXN3. Do 1 ao 11 temos os exões numerados e representados como caixas. As regiões codificantes aparecem como caixas azuis, a primeira caixa com riscas horizontais corresponde à região 5' não traduzida (RNT) e a região 3'RNT está representada por caixas com riscas diagonais. O posicionamento da região polimórfica (CAG)<sub>n</sub> também se encontra indicada. De A1 a A8 encontram-se as sequências de poliadenilação. Fonte: (Bettencourt & Lima, 2011).



**Figura 4.** Representação esquemática da estrutura do gene ATXN3. Os exões encontram-se numerados e representados como caixas, do 1 ao 11. As caixas azuis representam as regiões codificantes, a caixa com riscas horizontais representa a região 5' não traduzida (RNT) e caixas com riscas diagonais correspondem à região 3'RNT. A localização da região polimórfica (CAG)<sub>n</sub> também está indicada. As sequências de poliadenilação estão marcadas de A1 até A8. Fonte: (Bettencourt & Lima, 2011).

De acordo com a tabela adaptada e representada abaixo, se a expansão do triplete CAG for de 10 a 51 repetições caracterizamos alelos normais, não expandidos, enquanto a presença de 55 a 89 repetições está relacionada à ocorrência de DMJ.

Um indivíduo não portador da doença tem dois alelos com 10 a 51 repetições CAG e um indivíduo portador pode ter dois alelos com 55 a 89 repetições CAG, sendo

homozigótico, ou ter um alelo de 10 a 51 repetições e outro alelo de 55 a 89 repetições, sendo heterozigótico.

A informação descrita na tabela abaixo foi consultada e adaptada de (Seidel, K., Siswanto, S., Brunt, E. R., den Dunnen, W., Korf, H. W., & Rüb, U., 2012; Shao, J., & Diamond, M. I., 2007; Storey, E., 2014).

<b>Doença</b>	<b>Gene</b>	<b>Proteína</b>	<b>Nº Repetições CAG</b>		<b>Zonas cerebrais mãos afetadas</b>	<b>Sintomas (além da ataxia, disartria e oculomotores)</b>
			Normal	Patológico		
DMJ/SCA3	ATXN3	Ataxina-3	10-51	55-89	Cerebelo e tronco cerebral	Disfagia, sinais piramidais e extrapiramidais, défices sensoriais, neuropatia periférica, amiotrofia, parkinsonismo

**Tabela 1.** Informação referente à DMJ. Fonte: (Seidel, K. et al., 2012; Shao, J., & Diamond, M. I., 2007; Storey, E., 2014)

Para ajudar na identificação desta doença existe, também, uma escala de avaliação de ataxias que se denomina de ‘‘Scale for the Assessment and Rating of Ataxia’’ ou SARA (Anexo I), que caracteriza fenotipicamente esta patologia. Esta é uma das escalas

aprovadas e mais utilizadas e que serve para medir a distribuição e a gravidade da ataxia axial, ocular, dos membros e do discurso (Kieling, C., Rieder, C. R., Silva, A. C., Saute, J. A., Cecchin, C. R., Monte, T. L., & Jardim, L. B., 2008).

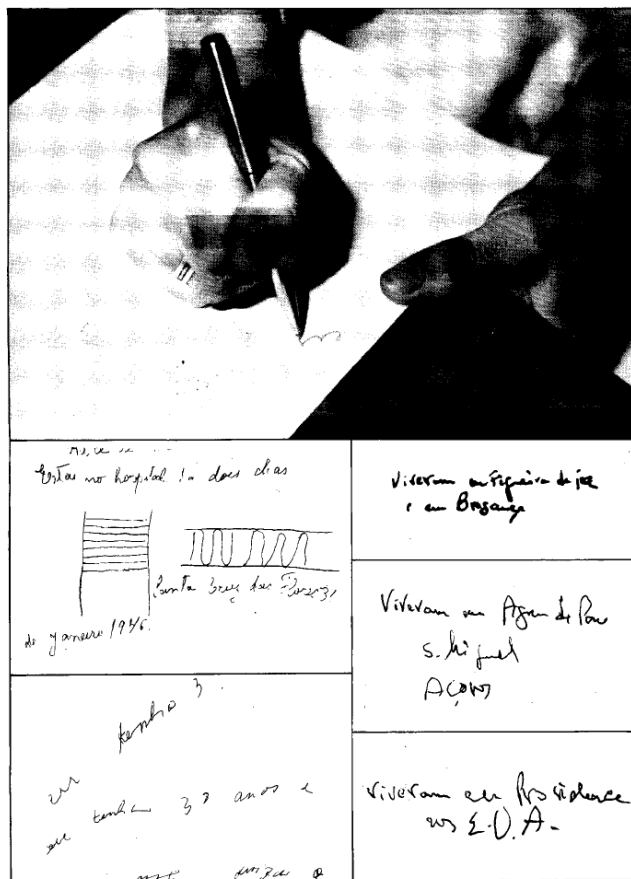
Classifica-se as ataxias em quatro estádios. Estadio 0, onde não há alteração da marcha; estadio 1, em que se define o início da doença pelo início da dificuldade na marcha; estadio 2, caracterizado pela perda da marcha autónoma e estadio 3, onde o uso de cadeira de rodas é permanente (Zhou, J., Lei, L., Liao, X., Wang, J., Jiang, H., Tang, B., & Shen, L., 2011).

Num estudo realizado por Pedro Castro, foi possível de observar que os doentes com maior número de repetições (num intervalo de 63-81 repetições) apresentam ainda uma maior deterioração do score SARA (Castro, P. A. A. M., 2018).

Apesar da sua causa monogénica, a sua fisiopatologia continua indeterminada.

Carateriza-se por uma perda progressiva das funções motoras, desde sinais extrapiramidais a amiotrofia periférica, e isto poderá depender do tamanho da repetição do triplete CAG e da idade dos indivíduos afetados (Bettencourt & Lima, 2011).

A perda progressiva das funções motoras deve-se à expressão da proteína ataxina-3 mutante ser sistémica, tendo uma maior acumulação no SNC. Isto irá fazer com que os fragmentos tóxicos resultantes da expressão do gene mutante levem à indução da morte neuronal, e, conseqüentemente, à incoordenação muscular do corpo humano (Bettencourt & Lima, 2011).



**Figura 5.** A incapacitação de comunicação é visível através da deterioração da escrita. Fonte: (Coutinho, P., 1992)

A DMJ é, então, uma doença hereditária dominante, o que significa que se um dos progenitores for portador do gene mutado a possibilidade de o transmitir para gerações futuras é de 50%.

Para além disso, a DMJ surge em ambos os sexos, geralmente em adultos entre os 35 e 50 anos de idade, podendo surgir mais tarde ou mais cedo (Coutinho, P, 1992).

Hipotiza-se de haver uma relação entre um possível viés de transmissão nestas doenças associado à transmissão paterna, que é geralmente causada pela expansão da sequência CAG, e um maior risco de expansão desta sequência. Pensa-se, também, que, quando a doença possui alelos associados à transmissão materna, esta apresenta fenótipos mais severos (Cummings, C. J., & Zoghbi, H. Y., 2000).

Nenhum dos portadores desta patologia morre devido à doença em si, mas sim resultado das complicações consequentes da incapacitação do doente.

Atualmente não existe uma cura para esta patologia, mas, no entanto, a gradual compreensão da patogénese da doença apresenta vários percursos para potenciais terapêuticas. Muitos dos estudos realizados focam-se no desenvolvimento de tratamentos que visam a doença em diferentes estádios, desde a prevenção da agregação de proteínas, ao aumento da depuração de proteínas mutantes e à neutralização dos mecanismos de disfunção celular.

Nos últimos anos também tem havido maior ênfase no desenvolvimento de terapêuticas genéticas, sugerindo um futuro na prevenção desta doença debilitante.

### **3.1 Associação Atlântica de Apoio aos Doentes do Machado-Joseph**

Em 1996 foi fundada a Associação Atlântica de Apoio aos Doentes do Machado-Joseph (AAADMJ) na ilha de São Miguel, no arquipélago dos Açores. Esta, tem como objetivo constituir um núcleo de convívio entre os doentes de Machado-Joseph, permitindo, assim, quebrar o isolamento a que estes estavam sujeitos. Esta é uma instituição que tem como missão a defesa e a representação dos interesses de pessoas portadoras da doença de Machado-Joseph e das suas famílias (AAADMJ, 2022).



## **4 Características Fenotípicas da Doença de Machado-Joseph**

No início da manifestação da doença, as pessoas afetadas com a Doença de Machado-Joseph, começam por experienciar alterações no equilíbrio e na coordenação motora.

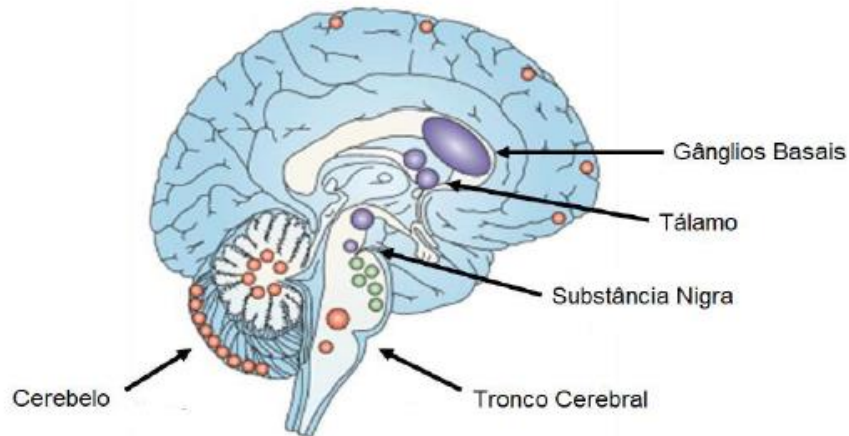
Esta é uma patologia lentamente progressiva, com idade média de início entre os 30 e 50 anos de idade e uma sobrevivência média de 25 anos, após o início de sintomas.

Afeta, principalmente, áreas como o cerebelo, tronco cerebral, medula espinhal e gânglios da base.

As primeiras áreas a serem prejudicadas pelo processo neurodegenerativo que ocorre na DMJ são o núcleo dentado cerebeloso, a substância nigra, o núcleo vestibular superior e medial, oculomotor, rubro, cuneado e os núcleos da formação reticular.

As estruturas afetadas posteriormente abrangem o tálamo e os núcleos do tronco cerebral. Estes relacionam-se com a deglutição, como o núcleo dorsal motor vagal, o ambigus e os núcleos pontinos (Riess, O., Rüb, U., Pastore, A., Bauer, P., & Schöls, L., 2008).

Curiosamente, as células Purkinje do córtex cerebelar não são afetadas.



**Figura 6.** Regiões do cérebro afetados na DMJ. Pontos grandes indicam perda neural severa. Pontos azuis indicam envolvimento do sistema extrapiramidal. Pontos verdes marcam o envolvimento dos nervos cranianos. Adaptado de (Taroni, F., & DiDonato, S., 2004)

O principal fenótipo da Doença de Machado-Joseph caracteriza-se por défices vestibulares, visuais e oculomotores.

Como esta é patologia muito heterógena, as áreas afetadas pela neurodegeneração estão relacionadas com os sintomas experienciados pelo doente.

Como características clínicas temos a dificuldade no equilíbrio, paralisia progressiva dos músculos oculares, possível retração da pálpebra, oftalmoplegia externa progressiva (OEP) e nistagmo.

No início da doença os sintomas são considerados leves, mas com o passar do tempo tendem a agravar-se, devido ao seu caráter degenerativo progressivo.

Com a sua evolução podem aparecer sintomas mais graves como disartria, disfagia, visão dupla, distúrbios no sono, movimentos lentos e tremores.

A doença culmina com a perda parcial/total das funções motoras, sendo necessário o auxílio de cadeiras de rodas ou mesmo quando os doentes ficam submissos a uma cama.



**Figura 7.** Doente com DMJ, onde é possível observar a perda parcial de funções motoras. Fonte: (Banco da Saúde, 2014).

#### **4.1 Sintomas piramidais**

Como sintomas piramidais temos défices visuais e oculomotores, como nistagmo, oftalmoplegia externa progressiva (OEP), paralisia progressiva dos músculos oculares e possível retração da pálpebra, paresias musculares, e, também, dificuldade ou até incapacidade na realização de movimentos, com perda parcial e/ou total da força.

Estes surgem em 84,6% dos doentes e regredem à medida que a idade vai avançando, cessando numa idade avançada (Coutinho P, 1994).

Afetam, particularmente, membros inferiores e a característica mais incapacitante manifestada é a espasticidade (Coutinho P, 1994).

Apesar da OEP ter uma frequência de 93,1%, é pouco incapacitante. Normalmente passa por ignorada nos primeiros estadios da doença, uma vez que os doentes não apontam queixas, salvaguardando, ainda, o facto da intensidade da OEP não sofrer modificações significativas relativamente à idade do doente (Coutinho P, 1994).

Tendo um alto predomínio nos doentes afetados, esta manifestação tem um grande interesse, pois permite o diagnóstico diferencial de outras ataxias cerebelosas hereditárias (Coutinho P, 1994).



**Figura 8.** Imagem representativa da sequência de movimentos oculares, ilustrando a limitação completa do olhar vertical para cima e parcial do olhar lateral e a integridade do olhar vertical para baixo, típicas da OEP. Fonte: (Coutinho P, 1994)

Relativamente ao nistagmo, este acontece, na maior parte das vezes, em movimentos oculares laterais, comparativamente aos verticais. Pode ser rítmico e desaparecer à medida que há um aumento de OEP (Coutinho P, 1994).

Estes doentes apresentam movimentos oculares anormais, decrescimento ou carência do reflexo oculo-vestibular e, ainda, paralisia do olhar supranuclear vertical (Gordon, C. R., Joffe, V., Vainstein, G., & Gadoth, N., 2003).

Os olhos possuem uma posição típica, vulgarmente chamada de “aparência de olhos esbugalhados” devido à retração palpebral (Coutinho, P., 1994).

A hiperreflexia osteotendinosa apresenta uma frequência de 67,9%, manifestando-se primeiramente que outras manifestações (Coutinho, P., 1994).

Quando o síndrome piramidal está mais evidenciado, as manifestações mais características são o clonus dos pés e das rótulas (Coutinho, P., 1994).

Os sinais pseudobulbares, como a disartria, disfagia e disfonia, deficiência dos movimentos voluntários da língua e músculos faciais, encontram-se em 15% destes doentes, mais frequentemente em doentes com o tipo 1 (Coutinho, P., 1994).

## **4.2 Sintomas Extrapiramidais**

Como sintomas extrapiramidais temos défices vestibulares, tais como, dificuldade para no equilíbrio, distúrbios da marcha, dificuldade em manter o foco e para realizar movimentos rápidos e coordenados, distonia e tremores acentuados no final de um movimento.

35% dos doentes apresentam estas características e, normalmente, apresentam um padrão retroativo em relação ao envelhecimento dos doentes (Coutinho, P., 1994).

A distonia pode ser focal, segmentar ou generalizada e caracteriza-se por um aspeto distónico dos últimos dedos da mão e do hallux (Coutinho, P., 1994).

O movimento exacerba a distonia, alterando o dia-a-dia do doente na realização de tarefas acessíveis. Com o evoluir da doença a distonia tem tendência a agravar-se, com distorções da face, afetando, também, os movimentos da língua (Coutinho, P., 1994).

Pacientes que tenham um início precoce da doença e que possuam um elevado número de repetições CAG deparam-se, muitas vezes, com distonia (Schmitz-Hübsch, T., Coudert, M., Bauer, P., Giunti, P., Globas, C., Baliko, L., Filla, A., Mariotti, C., Rakowicz, M., Charles, P., Ribai, P., Szymanski, S., Infante, J., van de Warrenburg, B. P., Dürr, A., Timmann, D., Boesch, S., Fancellu, R., Rola, R., Depondt, C., ... Klockgether, T., 2008; Münchau, A., Dressler, D., Bhatia, K. P., Vogel, P., & Zühlke, C., 1999).

Como características menos frequentes que a distonia temos a rigidez e a bradicinesia. Estas manifestações são mais responsivas a agonistas dopaminérgicos (Gwinn-Hardy, K., Singleton, A., O'Suilleabhain, P., Boss, M., Nicholl, D., Adam, A., Hussey, J., Critchley, P., Hardy, J., & Farrer, M., 2001).

### **4.3 Sintomas Periféricos**

59,7% dos indivíduos portadores apresentam este tipo de sintomas. São de manifestação tardia, definida pelo curso da doença e que afeta indivíduos mais velhos (Coutinho, P., 1994; Schmitz-Hübsch, T. et al., 2008).

Estes progridem à medida que a idade do doente vai aumentando, começando a surgir perto dos 40 anos, atingindo o seu auge depois dos 60 anos (Coutinho, P., 1994).

Engloba vários tipos de manifestações clínicas, tais como a escassez dos reflexos aquilianos, atrofia muscular distal, paresia distal associada à arreflexia osteotendinosa

generalizada e fasciculações, havendo o envolvimento dos músculos das pernas e coxas (Coutinho, P., 1994).

A dor neuropática é praticamente inexistente. Quando ocorre lesão das fibras motoras os doentes apresentam atrofia muscular, fasciculações e fraqueza distal (D'Abreu, A., França, M. C., Jr, Paulson, H. L., & Lopes-Cendes, I., 2010).

#### **4.4 Outras manifestações clínicas:**

Algumas manifestações clínicas diferentes das anteriormente mencionadas foram descritas, tais como:

-Disfagia (Coutinho, P., 1994)

-Nictúria, incontinência urinária, intolerância ao frio e hipohidrose (Yeh, T. H., Lu, C. S., Chou, Y. H., Chong, C. C., Wu, T., Han, N. H., & Chen, R. S., 2005)

-Perturbações do sono, alterações de peso, depressão, dor crônica e escoliose (Coutinho, P., 1994)

-Cãibras (França, M. C., Jr, D'Abreu, A., Nucci, A., & Lopes-Cendes, I., 2008)

-Fadiga (Friedman, J. H., & Amick, M. M., 2008)

-Sialorreia (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998)

A morte acontece, normalmente, após complicações pulmonares, perda contínua de massa muscular, gordura e massa óssea. Para além disso, também há o desenvolvimento de deficiências nutricionais, ocorrendo entre os 6 e os 29 anos após a instalação da doença (Sudarsky, L., Corwin, L., & Dawson, D. M., 1992; Sequeiros, J., & Coutinho, P., 1993).

#### **4.5 Classificação da DMJ**

Como esta é uma doença muito heterógena houve a necessidade de a categorizar em diferentes tipos (Tabela 2).

Esta categorização foi baseada em observações, cuja maioria dos pacientes apresentava ataxia progressiva e OEP, com vários graus de sinais e sintomas piramidais, extrapiramidais e periféricos.

<b>Tipo</b>	<b>Idade média de início</b>	<b>Sintomas</b>
I	24,3 anos	Progressão rápida de ataxia a nível da marcha e membros, OEP e sinais piramidais e extrapiramidais.
II	40,5 anos	Presença de ataxia progressiva, OEP e sinais piramidais. Os doentes podem ou não apresentar sinais extrapiramidais ou periféricos e, quando presentes, tendem a ser mínimos.

III	46,8 anos	Presença de ataxia progressiva e OEP. Há o envolvimento de nervos periféricos que se podem manifestar como arreflexia e amiotrofia. Os doentes podem ou não ter sintomas piramidais e extrapiramidais.
IV		Caraterísticas de parkinsonismo e défices cerebelares leves.
V		Paraplegia espástica.

**Tabela 2.** Categorização da DMJ. Fonte: (Bettencourt & Lima, 2011)

Nesta categorização realizada por Coutinho e Andrade podemos observar 5 tipos diferentes de doença.

O tipo 1 ou tipo “Joseph” caracteriza-se por uma progressão rápida na falta de coordenação nos movimentos, OEP e, ainda, por síndromes piramidal e extrapiramidal predominantes, sobretudo distonia (Riess, O. et al., 2008; Coutinho, P., 1994).

Este tipo caracteriza-se pela manifestação precoce da doença, com uma idade média de início de 24,3 anos (Lima, M., Smith, M. T., Silva, C., Abade, A., Mayer, F. M., & Coutinho, P., 2001).

Relativamente ao tipo 2, este é o tipo clínico mais comum (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998), caracterizando-se por uma ataxia progressiva com associação a uma OEP,

incluindo ou não sinais piramidais e extrapiramidais ou periféricos, quando ocorrem, têm tendência a serem leves (Coutinho, P., 1994).

O tipo 3 é caracterizado por ataxia cerebelosa, OEP e disartria. Estas características estão relacionadas a alterações do sistema nervoso periférico, podendo ter a presença de manifestações piramidais ou extrapiramidais (Coutinho, P., 1994).

Curiosamente, estes três primeiros tipos podem, ocasionalmente, estar presentes nem membros da mesma família.

O tipo 4, um dos tipos mais raros, apresenta manifestações clínicas parkinsonianas, tais como, a perda de movimentos e tremores involuntários associadas à amiotrofia, e, ainda, um déficit cerebeloso leve (D'Abreu, A. et al., 2010; Suite, N. D., Sequeiros, J., & McKhann, G. M., 1986).

No ano de 1996, Sakai e Kawakami sugeriram a criação de mais um tipo, o tipo 5, sendo um dos mais raros (Sakai, T., & Kawakami, H., 1996). Este fenótipo possui características clínicas semelhantes aos outros tipos da doença, caracterizando-se, maioritariamente, por um panorama de paraplegia espástica, ou seja, perda gradual da força e espasmos musculares (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998; D'Abreu, A. et al., 2010).

## **5 Diagnóstico**

O diagnóstico, numa pessoa afetada, tem como base a identificação de características clínicas da DMJ, conjuntamente com uma história familiar detalhada e confirmada geneticamente. Também é confirmado com um teste genético que tem como objetivo identificar a mutação do gene ATXN3 no cromossoma 14 (D'Abreu, A. et al., 2010).

Se um indivíduo assintomático possuir uma história familiar geneticamente confirmada, o diagnóstico é definido se o teste genético confirmar a presença da mutação (D'Abreu, A. et al., 2010).

Estes diagnósticos são realizados por parte de médicos neurologistas.

### **5.1 Avaliações aplicadas aos doentes após o diagnóstico inicial**

Após o diagnóstico inicial da DMJ, é necessário efetuar algumas avaliações, de modo a perceber se há manifestação da doença naquele momento e a sua extensão. Estas consistem em:

-Avaliar o discurso e a deglutição. Estes critérios devem ser considerados se subsistirem sinais de disartria ou disfagia (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998). A avaliação da deglutição engloba a observação visual, o teste do tónus lingual, o teste da sensibilidade da face e da cavidade oral.

Nesta avaliação deve ser realizada uma auscultação cervical e o registo de episódios de tosse ou asfixia, se ocorrer (Corrêa, S. M., Felix, V. N., Gurgel, J. L., Sallum, R. A., & Cecconello, I., 2010). A disfagia é avaliada através da Escala de Gravidade para a Disfagia. A fala e a deglutição devem ser avaliadas recorrentemente (Corrêa, S. et al., 2010).

-Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Esta deve ser realizada se houver a manifestação de problemas cognitivos, ataxia, sinais sensitivos ou motores (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998).

As descobertas mais frequentemente encontradas são a atrofia ponte-cerebelosa, a dilatação do 4.º ventrículo, que espelha a atrofia dos núcleos cerebelosos profundos e do tronco cerebral, e um sinal hiper-intenso na ponderação T2 e Flair do globo pálido (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998).

-Eletromiografia (EMG). Este permite avaliar o estado de comprometimento do sistema nervoso periférico quando há evidências periféricas da doença. Este exame engloba o estudo da condução nervosa motora e sensorial (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998).

-Outros exames complementares de imagem. Temos o PET, Positron Emission Tomography, ou Tomografia por Emissão de Positrões, que capta 18F-Dopa na DMJ. Traduz-se numa diminuição da captação nas áreas patológicas frequentemente atingidas nesta doença (Taniwaki, T., Sakai, T., Kobayashi, T., Kuwabara, Y., Otsuka, M., Ichiya, Y., Masuda, K., & Goto, I., 1997).

Este exame com N-metilpiperidina-4-yl avalia a atividade cerebral da Acetilcolinesterase, que se depara reduzida no tálamo destes doentes (Hirano, S., Shinotoh, H., Arai, K., Aotsuka, A., Yasuno, F., Tanaka, N., Ota, T., Sato, K., Fukushi, K., Tanada, S., Hattori, T., & Irie, T., 2008).

Também, o exame SPECT, Single-Photon Emission Computerized Tomography, é realizado para detetar precocemente a redução da proteína Transportador de Dopamina nos neurónios dopaminérgicos dos terminais nigroestriados, nos indivíduos afetados sem sintomas (Yen, T. C., Tzen, K. Y., Chen, M. C., Chou, Y. H., Chen, R. S., Chen, C. J., Wey, S. P., Ting, G., & Lu, C. S., 2002).

-Estudos neuropatológicos, que mostram que o cerebelo se encontra com uma atrofia e a perda neural alonga-se à ponte, substância nigra, tálamo, células do corno anterior, coluna de Clarke, núcleos vestibulares e núcleos dos nervos cranianos (Sequeiros, J., & Coutinho, P., 1993).

A degeneração não surge só no cerebelo, tronco cerebral ou nos gânglios da base, mas sim de uma configuração disseminada, evitando o córtex cerebral (Rüb, U., Brunt, E. R., & Deller, T., 2008).

-Escala para avaliação da ataxia. A avaliação através de escalas é efetuada recorrendo a três escalas. A ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale, e a SARA, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, são as escalas certificadas mais usadas para medirem a gravidade e a distribuição da ataxia axial, dos membros, ocular e do discurso (Kieling, C. et al., 2008).

Como já referido anteriormente, a SARA (Anexo I) é uma escala de avaliação de ataxias e que tem como objetivo a caracterização dos fenótipos desta patologia.

A NESSCA, Neurological Examination Score for the assessment of Spinocerebellar Ataxias, é a escala mais recente e avalia quantitativamente o exame neurológico standard, tendo como principal foco as características globais das ataxias espinocerebelosas e nas mais específicas da DMJ (Kieling, C. et al., 2008).

## **5.2 Testes genéticos**

Existem vários testes de diagnóstico, desde testes pré-sintomáticos a pré-implantação.

O teste pré-sintomático consiste num teste genético que é realizado por um membro de uma família geneticamente confirmada com DMJ. O indivíduo tem de ser maior de idade, possuir um risco de 50% e ser assintomático (Sequeiros, J., 1996).

Também existe o diagnóstico genético de pré-implantação. Consiste num teste genético disponível para indivíduos cujo diagnóstico se confirme geneticamente e que pretendam fazer planeamento familiar (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998).

O diagnóstico pré-natal consiste na execução de uma análise genética de DNA das células fetais obtidas por amniocentese, entre as 15 e 18 semanas de gestação, e das vilosidades coriônicas, entre as 10 e 12 semanas de gestação. A presença da mutação genética num familiar afetado deve ser confirmada antes da realização do teste pré-natal.

A realização do mesmo ainda é bastante controversa (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998).

O teste genético molecular para despiste da DMJ consiste num exame de PCR (Polymerase Chain Reaction) de amplificação da região da repetição CAG, posteriormente seguido de uma eletroforese, permitindo detetar o número de repetições CAG do gene (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998).

Tem-se como critério base o ter mais de 74 repetições de CAG. (D'Abreu, A. et al., 2010)

Para a amplificação do PCR usa-se geralmente Taq polimerase, uma polimerase termoestável, utilizada na amplificação de fragmentos de DNA. Existe alguma dificuldade na amplificação de alelos expandidos com grandes repetições CAG, tendo surgido um estudo que usa a LA Taq polimerase, em 2010, que opera como um melhor amplificador de alelos, para sequências ricas em Guanina-Citosina e para PCR de

sequência longa (Gan, S. R., Shi, S. S., Wu, J. J., Wang, N., Zhao, G. X., Weng, S. T., Murong, S. X., Lu, C. Z., & Wu, Z. Y. (2010).

Este teste é altamente específico e sensível e está disponível, detetando até 100% dos indivíduos atingidos (Paulson, H., & Shakkottai, V., 1998; D'Abreu, A. et al., 2010).

Curiosamente os testes genéticos nos Açores são, até ao momento, realizados no Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira, não se realizando, ainda, na maior ilha do arquipélago.

### **5.3 Aconselhamento**

O aconselhamento deve sempre ser oferecido às famílias em risco para que estas possam gerir as suas expectativas em relação à patologia e ao futuro e para que possam compreender os pros e contras da realização de um possível teste pré-sintomático.

Existe um Programa de Aconselhamento Genético que tem como objetivo oferecer apoio psicológico, aos possíveis indivíduos portadores desta doença, na interpretação do resultado do teste genético (Sequeiros, J.,1996).



## **6 Abordagem Terapêutica**

Até aos dias de hoje não existe um tratamento específico ou uma cura para a Doença de Machado-Joseph.

Porém, há tratamentos possíveis, orientados por médicos especialistas, nomeadamente, neurologistas e, ainda, fisioterapeutas. Desta forma, tentam proporcionar uma maior qualidade de vida ao doente (Zesiewicz, T. A., Greenstein, P. E., Sullivan, K. L., Wecker, L., Miller, A., Jahan, I., Chen, R., & Perlman, S. L., 2012).

Atualmente, as terapêuticas existentes utilizadas para o tratamento desta patologia proporcionam apenas alívio sintomático.

Como não existem guidelines para o tratamento da DMJ, os médicos precisam de realizar uma avaliação extensa e muito detalhada e decidir qual a terapêutica mais adequada para cada caso (Da Silva, J. D. et al, 2019).

O tipo de tratamento atualmente prestado a cada paciente depende de múltiplas características, tais como, o tipo clínico da doença, a manifestação de sintomas e as comorbilidades associadas (Da Silva, J. D. et al, 2019).

A resposta ao tratamento é variável, sendo necessário a monitorização dos sintomas dos pacientes, de modo a adaptar terapêuticas (Da Silva, J. D. et al, 2019).

A cirurgia também está disponível como opção na fase final da doença, quando todos os outros tratamentos, que eram anteriormente benéficos, falharam. Esta, também, irá garantir mais qualidade de vida para os doentes (Da Silva, J. D. et al, 2019).

Temos como tratamentos e procedimentos clínicos atualmente disponíveis a neurocirurgia, com estimulação cerebral profunda. Esta é uma opção para a distonia ou tremor incontrolável (Pirker, W., Back, C., Gerschlager, W., Laccone, F., & Alesch, F., 2003). Existe também a rizotomia, procedimento neurocirúrgico minimamente invasivo que destrói seletivamente raízes nervosas na medula espinhal, para espasticidade grave com malformações associadas (Nahm, N. J., Graham, H. K., Gormley, M. E., Jr, & Georgiadis, A. G., 2018) e gastrostomia percutânea, para garantir nutrição quando a disfagia é grave (Toh Yoon, E. W., Hirao, J., & Minoda, N., 2016).

## **6.1 Terapêutica farmacológica**

### **6.1.1 Atual**

Como já referido, os tratamentos e fármacos existentes têm como base tratar sintomas descritos noutras doenças com características muito semelhantes, como, por exemplo, a Doença de Parkinson.

Para tratamento da ataxia temos a vareniclina, um fármaco desenvolvido para impedir que a nicotina se ligue aos recetores colinérgicos nicotínicos, ocupando, assim, o lugar da mesma. Esta impede a estimulação do sistema da dopamina mesolímbica no SNC. Acredita-se que este seja o mecanismo que conduz um indivíduo a sentir a necessidade de fumar.

Foi comprovada, através de estudos clínicos, que demonstra melhorias na marcha (Zesiewicz, T. A. et al., 2012). Esta é utilizada como uso off-label.

Para a espasticidade tem-se a administração de toxina botulínica. Esta é uma neurotoxina, derivada de uma bactéria, *Clostridium botulinum*, que tem como mecanismo de ação bloquear sinais musculares. Esta pode ser bastante eficaz no controlo de espasmos (Moeini-Naghani, I., Hashemi-Zonouz, T., & Jabbari, B., 2016).

Como alternativas e complementos temos também bloqueios periféricos com fenol. Este é um tratamento efetivo, de ação imediata, com um custo abaixo, com uma duração

prolongada e com poucos efeitos adversos. O bloqueio é feito injetando uma solução de fenol nos locais específicos onde o nervo se ramifica no músculo (Lui, J., Sarai, M., & Mills, P. B., 2015).

Também são utilizados o baclofeno (Berntsson, S. G., Gauffin, H., Melberg, A., Holtz, A., & Landtblom, A. M., 2019), relaxante muscular de ação central e um derivado do ácido gama-aminobutírico (GABA), a gabapentina (Otero-Romero, S., Sastre-Garriga, J., Comi, G., Hartung, H. P., Soelberg Sørensen, P., Thompson, A. J., Vermersch, P., Gold, R., & Montalban, X., 2016), fármaco da classe dos anticonvulsivantes e, também, um análogo do GABA, que tem como mecanismo de ação estabilizar a membrana do nervo hiperexcitado, inibindo a descarga neuronal repetitiva, reduzindo, assim, a propagação sináptica dos impulsos excitatórios; e, ainda, benzodiazepinas (Delgado, M. R., Hirtz, D., Aisen, M., Ashwal, S., Fehlings, D. L., McLaughlin, J., Morrison, L. A., Shrader, M. W., Tilton, A., & Vargus-Adams, J., 2010), classe de fármacos psicotrópicos, que têm como indicação terapêutica o tratamento de doenças psicológicas como a ansiedade e depressão.

Para a distonia é utilizado o baclofeno (Ford, B., Greene, P., Louis, E. D., Petzinger, G., Bressman, S. B., Goodman, R., Brin, M. F., Sadiq, S., & Fahn, S., 1996).

O tri-hexifenidilo (Burke, R. E., Fahn, S., & Marsden, C. D., 1986), também utilizado, é um anticolinérgico indicado como adjuvante no tratamento de Parkinson e tem um efeito semelhante ao da atropina que é a inibição do Sistema Nervoso Parassimpático.

A tetrabenazina, derivado sintético da benzilisoquinolina que causa a depleção da dopamina e de outras monoaminas no SNC, é um fármaco utilizado no tratamento sintomático de distúrbios do movimento, como por exemplo doença de Huntington (Jankovic J., 1982); fármacos dopaminérgicos (Hwang, W. J., Calne, D. B., Tsui, J. K., & de la Fuente-Fernández, R.m 2001), compostos que ativam diretamente os recetores de dopamina sem haver a necessidade de ser metabolizada pelo neurônio pré-sináptico, e, temos por exemplo, a bromocriptina e, ainda, a toxina botulínica para a distonia focal, são, também, utilizados para este tipo de característica clínica (Simpson, D. M., Hallett, M., Ashman, E. J., Comella, C. L., Green, M. W., Gronseth, G. S., Armstrong, M. J., Gloss, D., Potrebic, S., Jankovic, J., Karp, B. P., Naumann, M., So, Y. T., & Yablon, S. A., 2016).

Para as câibras musculares é utilizada a mexiletina (Kanai, K., Kuwabara, S., Arai, K., Sung, J. Y., Ogawara, K., & Hattori, T., 2003), indicada para o tratamento sintomático de miotonia em doentes com perturbações miotónicas não distróficas. É um potente bloqueador dos canais de sódio em situações de descargas excessivas de potenciais de ação e/ou despolarização prolongada. Melhora os sintomas miotónicos diminuindo a rigidez muscular através da redução do retardamento da relaxação muscular; e a carbamazepina (Katzberg H. D., 2015), um anticonvulsivante.

Para características de parkinsonismo, como a bradicinesia, rigidez muscular e tremores temos a levodopa, fármaco pertencente ao grupo dos antiparkinsonianos.

A doença de Parkinson caracteriza-se pelo défice de dopamina nas vias nigro-estriatais do cérebro. Assim, a levodopa transforma-se em dopamina através da enzima dopa-descarboxilase, que existe periférica e centralmente, ultrapassando barreira hematoencefálica, sendo rapidamente descarboxilada por enzimas em dopamina (Tuite, P. J., Rogaeva, E. A., St George-Hyslop, P. H., & Lang, A. E. , 1995), ou agonistas dopaminérgicos (Nandagopal, R., & Moorthy, S. G., 2004), como, por exemplo, o pramipexol, fármaco que ativa os recetores de dopamina, ligando-se aos mesmos.

Para distúrbios oftalmológicos como diplopia, nistagmo e visão turva temos gabapentina (Bandini, F., Castello, E., Mazzella, L., Mancardi, G. L., & Solaro, C., 2001) ou baclofeno (Averbuch-Heller, L., Tusa, R. J., Fuhry, L., Rottach, K. G., Ganser, G. L., Heide, W., Büttner, U., & Leigh, R. J., 1997). Estes são recomendados para a redução de movimentos oculares anormais.

Doentes com disfunção vestibular podem beneficiar momentaneamente de anti-histamínicos (Soto, E., Vega, R., & Seseña, E., 2013), benzodiazepinas (Zamergrad, M. V., & Morozova, S. V., 2021), fármacos que bloqueiam a recaptura de monoaminas, nomeadamente a norepinefrina (NE) e a serotonina (5-HT) e, em menor proporção, a dopamina (DA); e antieméticos, como a metoclopramida e a domperidona (Mitchelson, F., 1992), cujo mecanismo de ação consiste num bloqueio de recetores de neurotransmissores que são de importância primária no reflexo do vômito. Temos, neste caso, o bloqueio dos recetores D2 da dopamina.

Para a dor crônica, os fármacos escolhidos são selecionados de acordo com as características da dor, sendo a mais comum a dor musculoesquelética, tratada com anti-inflamatórios, como naproxeno, diclofenac, ibuprofeno, entre outros, fármacos estes que inibem a síntese de prostaglandinas. Estas últimas têm um importante papel na resposta inflamatória, pois elevam a permeabilidade capilar, atraindo macrófagos e sensibilizando as terminações nervosas, originando dor no local, ou opióides (Curatolo, M., & Bogduk, N., 2001). Estes últimos ligam-se aos recetores opióides presentes no SNC, especialmente no núcleo do trato solitário, área cinzenta periaquedutal, córtex cerebral, tálamo e substância gelatinosa da medula espinhal. Para a dor neuropática são utilizados antidepressivos tricíclicos (ADTs), como a amitriptilina, carbamazepina, pregabalina ou gabapentina (Gilron, I., Baron, R., & Jensen, T., 2015), fármacos análogos do GABA e, também, utilizados no tratamento da dor periférica.

Para doentes com disfunção da bexiga temos agentes anti-muscarínicos (Sakakibara, R., Panicker, J., Finazzi-Agro, E., Iacovelli, V., Bruschini, H., & Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society, 2016), fármacos que antagonizam os recetores muscarínicos e bloqueiam a ação da acetilcolina, sendo um dos seus papéis importantes o controlo do funcionamento de órgãos como o coração, bexiga, entre outros. Este irá, então, reduzir contrações anormais da bexiga.

Para distúrbios do sono temos as benzodiazepinas (Bloom, H. G., Ahmed, I., Alessi, C. A., Ancoli-Israel, S., Buysse, D. J., Kryger, M. H., Phillips, B. A., Thorpy, M. J., Vitiello, M. V., & Zee, P. C., 2009) e, ainda, modafinil (Morgenthaler, T. I., Kapur, V. K., Brown, T., Swick, T. J., Alessi, C., Aurora, R. N., Boehlecke, B., Chesson, A. L., Jr, Friedman, L., Maganti, R., Owens, J., Pancer, J., Zak, R., & Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine, 2007), para a narcolepsia, fármaco estimulante, que atua ao nível dos recetores cerebrais da dopamina, impedindo que, uma vez libertada no cérebro, esta substância seja reabsorvida.

Embora a sua relação com a fisiopatologia da DMJ não seja clara, existe uma elevada prevalência de depressão nestes doentes, cujo tratamento deve ser efetuado com antidepressivos (Cecchin, C. R., Pires, A. P., Rieder, C. R., Monte, T. L., Silveira, I.,

Carvalho, T., Saraiva-Pereira, M. L., Sequeiros, J., & Jardim, L. B., 2007). Tem-se, por exemplo, o escitalopram (Da Silva, J. D. et al, 2019).

### **6.1.2 Fármacos com uso off-label**

Alguns medicamentos são utilizados como uso off-label em situações em que as indicações são distintas daquelas que constam no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Estes têm uma finalidade distinta da aprovada pela entidade reguladora no que respeita, como por exemplo, às indicações terapêuticas.

Como já referido anteriormente, a vareniclina, um agonista parcial do recetor nicotínico de acetilcolina (Da Silva, J. D. et al, 2019), tem um uso off-label. Este é um dos poucos fármacos testados e com finalidade diferente da aprovada em pacientes com DMJ. É atualmente utilizado nos EUA para controlar a ataxia (Zesiewicz, T. A. et al., 2012). É utilizado como uso off-label, pois a sua principal utilização está indicada para a cessação tabágica (Zesiewicz, T. A. et al., 2012).

Em Portugal este fármaco corresponde ao princípio ativo da marca comercial Champix®.

## **6.2 Estudos clínicos realizados**

É clara a falta de ensaios clínicos e estudos de acompanhamento terapêutico na DMJ.

Assim, não é permitido o estabelecimento de guidelines que padronizam uma gerência da patologia, prestando, assim, melhores cuidados.

Além disso, o tamanho de amostra pequeno e a curta duração dos ensaios realizados até o momento são, também, uma grande limitação na identificação de estratégias terapêuticas eficazes.

### **Estudo ATRIL em SCA2 com Riluzol**

O fármaco Riluzol, com o nome comercial de Rilutek®, é um derivado benzotiazol, cujo mecanismo neuroprotector é ainda desconhecido. Pensa-se que diminui a ação neuroexcitatória do ácido glutâmico bloqueando a sua transmissão. É utilizado em doentes com esclerose lateral amiotrófica (ELA), uma doença do neurónio motor em que as células nervosas responsáveis pelo envio de instruções para os músculos vão se degradando gradualmente, o que provoca fraqueza, desgaste muscular e paralisia, sintomas semelhantes à DMJ. Este fármaco é utilizado no prolongamento da vida do doente ou para retardar a necessidade de ventilação mecânica (EMA, 2016).

Foi realizado um estudo, o ATRIL, de fase 3, em 42 pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2), em ambos os sexos e maiores de idade.

Neste estudo clínico foi testada a administração de 50 mg de riluzol per os, duas vezes ao dia, versus um grupo administrado com placebo, durante 12 meses seguidos.

Como resultados obteve-se alteração nos sintomas de ataxia, com a diminuição de 1 ponto, ou seja, melhoria, na Escala para Avaliação e Classificação de Ataxia (SARA) e, ainda, alteração nos sintomas extracerebelares, com base no Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS).

Posto isto, futuramente e possivelmente, este fármaco será uma opção a considerar no tratamento da SCA3.

## **Cordicepina**

A cordicepina, composto derivado do nucleósido adenosina, pode ser uma estratégia de modo a atrasar a progressão da DMJ. Este fármaco, investigado por Clévio Nóbrega, já se encontra aprovado, com outras finalidades, pela agência FDA, Food and Drug Administration, o que pode vir a acelerar a sua utilização num contexto clínico e tornar-se uma opção futura no tratamento da DMJ (Marcelo, A., Brito, F., Carmo-Silva, S., Matos, C. A., Alves-Cruzeiro, J., Vasconcelos-Ferreira, A., Koppenol, R., Mendonça, L., de Almeida, L. P., & Nóbrega, C., 2019).

A investigação, levada a cabo na Universidade do Algarve e realizada em colaboração com o Centro de Neurociências e Biologia Celular, da Universidade de Coimbra, e financiada pela AFM (The French Muscular Dystrophy Association) obteve como resultados a redução significativa dos níveis de ATX3 mutante e as anomalias neuropatológicas num rato lentiviral, modelo de rato injetado com vetores lentivirais que codificam para a ATXN3 mutante com 72 glutaminas (ATXN3Q72),

os défices motores e neuropatológicos num modelo de rato transgénico e o número de agregados de ubiquitina num modelo neural (Marcelo, A., 2019).

Também foi testado, em células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) de doentes MJ, que o tratamento com cordicepina reduz o número de agregados de ubiquitina. Estes resultados confirmam a capacidade da cordicepina em reduzir os agregados ATXN3 mutantes, sem toxicidade para as células (Marcelo, A., 2019).

Foi, também, hipotetizado que o efeito da cordicepina é mediado pelo aumento dos níveis de proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) fosforilada, que é acompanhado por uma redução nos níveis de tradução e por uma ativação significativa da via da autofagia. No geral, este estudo sugere que a cordicepina pode constituir uma abordagem terapêutica eficaz e segura para a DMJ e provavelmente para as outras doenças de poliQ (Marcelo, A., 2019).

## **NLX-112**

Encontra-se, neste momento, um novo medicamento que vai ser testado na Doença de Machado-Joseph, por Patrícia Maciel, o NLX-112. A mesma tem dedicado grande parte do seu trabalho de pesquisa a esta patologia.

A investigadora da Universidade do Minho recebeu uma bolsa do Departamento de Defesa dos EUA, de modo a testar um novo medicamento que pretende melhorar o contexto da DMJ. O NLX-112, nome técnico do medicamento em estudo, será testado na Universidade do Minho, através do uso de animais, encontrando-se já numa fase avançada (Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde, Universidade do Minho, 2019).

NLX-112 (também conhecido como befiradol ou F13640) é um composto novo que ativa recetores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>. O NLX-112 tem duas vantagens sobre outros compostos mais antigos: é extremamente seletivo para o recetor de 5-HT<sub>1A</sub>, com uma seletividade superior a 1000 vezes em comparação com outros tipos de recetores, e, ainda, o NLX-112 é um agonista completo nos recetores 5-HT<sub>1A</sub>, ativando ao máximo o recetor (Inderberg, H., McCreary, A. C., Varney, M. A., Kleven, M. S., Koek, W., Bardin, L., Depoortère, R., Cenci, M. A., & Newman-Tancredi, A., 2015).

NLX-112 é altamente eficaz na redução de movimentos irregulares em modelos animais com a doença de Parkinson (Inderberg, H. et al., 2015), e com base nestes dados, a companhia biofarmacêutica Neurolix está a planear ensaios clínicos em doentes com doença de Parkinson que exibem discinesia induzida por L-DOPA, uma complicação associada ao tratamento a longo prazo com L-DOPA (Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde, Universidade do Minho, 2019).

## **Redução de calorias e resveratrol**

Este estudo, realizado por Cláudia Cavacas, coordenadora de uma das equipas de investigação, sugere que reduzir ligeiramente calorias, sem correr o risco de desnutrição, ou, ainda, a administração de resveratrol, contribuem para a melhoria da coordenação motora, marcha e equilíbrio, e, ativam, ainda o processo de reciclagem das células danificadas no organismo (Universidade de Coimbra, 2016).

Os benefícios obtidos são explicados através de um regulador de informação presente nas células. Este consiste numa enzima, sirtuína 1, cujos níveis aumentam no cérebro através da redução calórica ou administração de resveratrol. É adiantado, ainda, que estão a ser feitos os esforços para testar os resultados do resveratrol em ensaios clínicos, o que depende de financiamento (Universidade de Coimbra, 2016).

### **6.3 Terapêutica não farmacológica**

As terapêuticas não farmacológicas também são muito importantes para o tratamento da DMJ.

Temos a fisioterapia, que, embora, tenha demonstrado melhorar a espasticidade e a distonia, não atrasa a progressão de outros sintomas motores (Ilg, W., Synofzik, M., Brötz, D., Burkard, S., Giese, M. A., & Schöls, L., 2009; Miyai, I., Ito, M., Hattori, N., Mihara, M., Hatakenaka, M., Yagura, H., Sobue, G., Nishizawa, M., & Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trialists Collaboration, 2012).

A fisioterapia é essencial para a autoestima do paciente para e fornecer estratégias para lidar com atividades da vida diária (D'Abreu, A. et al., 2010).

Também temos o exercício físico, sendo complementar a esta abordagem, e que deve ser encorajado. Além disso, uma nova estratégia de “exergaming”, ou seja, jogar videojogos que introduzam movimento e exercício físico demonstrou melhorar os

sintomas presentes (Wang, R. Y., Huang, F. Y., Soong, B. W., Huang, S. F., & Yang, Y. R., 2018).

À medida que a doença progride auxiliares de mobilidade, como bengalas, muletas, andarilhos, cadeiras de rodas e scooters motorizadas, são essenciais para permitir a independência do doente e prevenir o isolamento social (Walsh, T., & Petrie, H., 2016).

Exercícios de mobilidade também são fulcrais nos estadios finais da doença, quando as funções motoras do paciente estão gravemente afetadas.

A terapia da fala é de grandiosa importância para o tratamento de disartria, disfagia e sialorreia, já que o tratamento farmacológico é muito limitado (Maas, E., Robin, D. A., Austermann Hula, S. N., Freedman, S. E., Wulf, G., Ballard, K. J., & Schmidt, R. A., 2008; Vogel, A. P., Folker, J., & Poole, M. L., 2014).

Quando a disfagia é limitativa, é importante para prevenir ingestão calórica insuficiente e possíveis desequilíbrios metabólicos com suplementação nutricional (Gallegos, C., Brito-de la Fuente, E., Clavé, P., Costa, A., & Assegehegn, G., 2017).

Como a depressão é uma das comorbidades mais comuns da DMJ, a terapia ocupacional desempenha um papel essencial no tratamento dos distúrbios do humor e manutenção da motivação nos doentes (Silva, R. C., Saute, J. A., Silva, A. C., Coutinho, A. C., Saraiva-Pereira, M. L., & Jardim, L. B., 2010).

O aconselhamento e a psicoterapia também podem ser medidas importantes (Fonteyn, E. M., Keus, S. H., Verstappen, C. C., Schöls, L., de Groot, I. J., & van de Warrenburg, B. P., 2014).

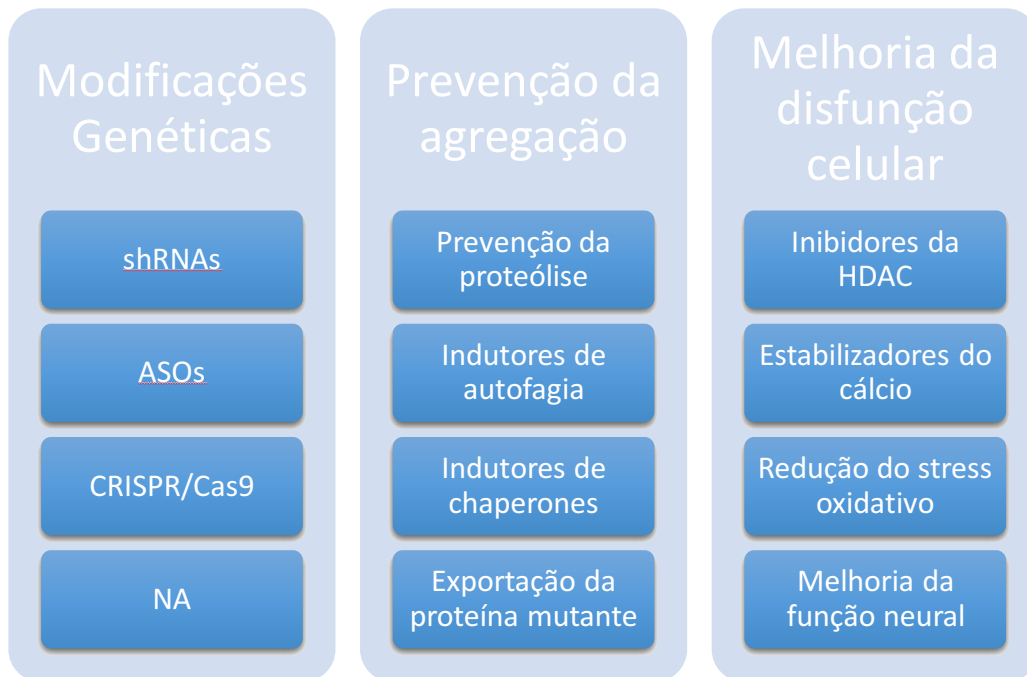
Preservar a independência e a rotina dos doentes são dos aspetos mais importantes da gestão da DMJ (D'Abreu, A. et al., 2010), pelo que existe a possibilidade de executar

várias adaptações no seu dia-a-dia, como fazer modificações nas suas habitações, talheres adaptados e, ainda, dispositivos de comunicação (Sukkay, S., 2016).

## 7 Abordagem Genética

### 7.1 Terapias genéticas em estudo

Do conhecimento desta patologia, vários alvos terapêuticos têm sido propostos de modo a atingir a mutação e prevenir a agregação da proteína ATXN3 e, ainda, melhorar o desempenho das vias celulares afetadas.



**Figura 9.** Diagrama das terapêuticas testadas na DMJ.

#### 7.1.1 Modificações Genéticas

Uma das estratégias de tratamento mais interessantes propostas para a DMJ envolve a manipulação do gene ATXN3. As terapêuticas que têm como base o RNA, como por exemplo o RNA interferente, envolvem RNAs de cadeia curta (shRNAs), oligonucleótidos antisense (ASOs), CRISPR/Cas9 e uma associação de Nafiridina-Azaquinolona (NA).

Relativamente ao tratamento com ‘‘short hairpin RNAs ‘‘ (shRNAs) ou RNAs de cadeia curta, este consiste na utilização de pequenos RNAs de interferência que se vão emparelhar ao RNA mensageiro. Esta ligação específica vai induzir a degradação do RNA alvo e, conseqüentemente, dar-se-á o silenciamento do gene (Moore, C. B., Guthrie, E. H., Huang, M. T., & Taxman, D. J., 2010).

Em 2008, Alves et al. descobriram um RNA de cadeia curta que tem como alvo um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), o tipo de variação genética mais comum. Consiste numa variação na sequência de DNA que afeta apenas uma base na sequência do genoma. Este é conhecido por estar presente no alelo mutante de 72% dos doentes com DMJ. Resultando, assim, numa expressão *in vivo* reduzida do alelo mutante, mas não do alelo wild-type no corpo estriado de ratos (Alves, S., Nascimento-Ferreira, I., Auregan, G., Hassig, R., Dufour, N., Brouillet, E., Pedroso de Lima, M. C., Hantraye, P., Pereira de Almeida, L., & Déglon, N., 2008).

A utilização de oligonucleótidos antisense (ASOs) consiste numa técnica aprovada para o tratamento da distrofia muscular nos EUA e que se encontra em estudo para doenças como a ELA, Doença de Huntington e Atrofia Muscular Espinhal (Horta Antunes, T., 2014). Consistem em cadeias simples de ácidos nucleicos curtas, com 13 a 30 nucleótidos.

Esta técnica não envolve vetores virais e é muito específica, pois a estrutura dos ASOs tem a capacidade de se ligar à sequência do RNA alvo e modular a sua função (Silva, A. C., Lobo, D. D., Martins, I. M., Lopes, S. M., Henriques, C., Duarte, S. P., Dodart, J. C., Nobre, R. J., & Pereira de Almeida, L., 2020; Kourkouta, E., Weij, R., González-Barriga, A., Mulder, M., Verheul, R., Bosgra, S., Groenendaal, B., Puoliväli, J., Toivanen, J., van Deutekom, J., & Datson, N. A., 2019).

Esta ligação poderá resultar no silenciamento do gene transcrito ou na alteração do processamento do RNA (Southwell, A. L., Skotte, N. H., Bennett, C. F., & Hayden, M. R., 2012).

McLoughlin et al. utilizaram um ASO-5, tendo como alvo o mRNA do ATXN3, de modo a induzir o silenciamento genético. Isto fez com que houvesse uma redução nos níveis de proteína mutante em 50%. É importante mencionar que as funções de autofagia não foram prejudicadas, indicando que é possível induzir o silenciamento genético sem causar a desregulação dos mecanismos de controlo de proteínas (McLoughlin, H. S., Moore, L. R., Chopra, R., Komlo, R., McKenzie, M., Blumenstein, K. G., Zhao, H., Kordasiewicz, H. B., Shakkottai, V. G., & Paulson, H. L., 2018).

As terapêuticas acima mencionadas são exemplos de silenciamento global e alelo-específico de genes. Continua a haver muita polémica relativamente ao facto do silenciamento global de genes ser adequado, devido aos efeitos neuroprotetores da ataxina-3 wild-type, no contexto patológico.

Contudo, isto foi contrariado por Alves et. al, que demonstraram que o silenciamento global do ATXN3 não agravou o fenótipo da DMJ em ratos, mas sim teve um efeito benéfico, tendo como resultado a redução de características neuropatológicas. Os investigadores sugeriram que a regulação de enzimas deubiquitinases pode compensar a perda de ATXN3 (Alves, S., Nascimento-Ferreira, I., Dufour, N., Hassig, R., Auregan, G., Nóbrega, C., Brouillet, E., Hantraye, P., Pedroso de Lima, M. C., Déglon, N., & de Almeida, L. P., 2010). De facto, estudos com ratos knockout (KO) mostraram que os ratos KO com ATXN3 eram viáveis sem alterações fenotípicas brutas, apesar de um aumento da quantidade de proteínas ubiquitinadas no cérebro (Schmitt, I., Linden, M., Khazneh, H., Evert, B. O., Breuer, P., Klockgether, T., & Wuellner, U., 2007). Em suma, no futuro, mais estudos precisarão de se focar mais nas implicações a longo prazo do silenciamento global dos genes para determinar a segurança desta terapêutica.

A capacidade de remover permanentemente o domínio poliQ expandido é, também, uma das estratégias de tratamento mais promissoras para a DMJ. A nova tecnologia de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR/Cas 9) abre portas a modificações genéticas embrionárias pré-implantação, permitindo a possibilidade de

prevenir esta doença. Estas consistem em pequenos fragmentos de DNA compostos por repetições de nucleótidos.

Ouyang et al. utilizaram a tecnologia CRISPR/Cas 9 em células estaminais pluripotentes induzidas derivadas de pacientes com DMJ, demonstrando o “salto” do exão 10. Embora o CRISPR/Cas9 ainda se encontre numa fase inicial de desenvolvimento, este estudo mostra que é possível a remoção permanente da região expandida de poliQ (Ouyang, S., Xie, Y., Xiong, Z., Yang, Y., Xian, Y., Ou, Z., Song, B., Chen, Y., Xie, Y., Li, H., & Sun, X., 2018).

No entanto, as terapêuticas genéticas podem não estar disponíveis para todos os doentes e podem não ser apropriadas para aqueles num estado mais avançado da doença. Para estes pacientes, será necessária uma combinação de terapêuticas que impeçam a agregação de proteínas e previnam disfunções celulares, de modo a haver uma gestão eficaz da doença.

Além disso, um estudo recente realizado com ratos com a doença de Huntington mostrou que a associação naftiridina-azaquinolona (NA), compostos pertencentes à família das quinolonas modernas, que se liga a estruturas de DNA encontradas no domínio do CAG, podendo induzir a contração do comprimento do mesmo. Este estudo demonstrou um índice de contração de aproximadamente 0,5 repetições por semana, que no contexto clínico poderia equivaler a 5-25 comprimentos por ano (Nakamori, M., Panigrahi, G. B., Lanni, S., Gall-Duncan, T., Hayakawa, H., Tanaka, H., Luo, J., Otabe, T., Li, J., Sakata, A., Caron, M. C., Joshi, N., Prasolava, T., Chiang, K., Masson, J. Y., Wold, M. S., Wang, X., Lee, M., Huddleston, J., Munson, K. M., ... Pearson, C. E., 2020). Este tratamento proporciona um caminho para alterações genéticas permanentes pós-natais, adequada para aqueles cujos processos de doença ainda se encontram em fases iniciais.

Por fim, as terapêuticas acima mencionadas são apenas alguns exemplos das terapêuticas experimentadas que mostraram resultados promissores. É necessária mais

informação para determinar a natureza modificadora da doença destes agentes no ser humano.

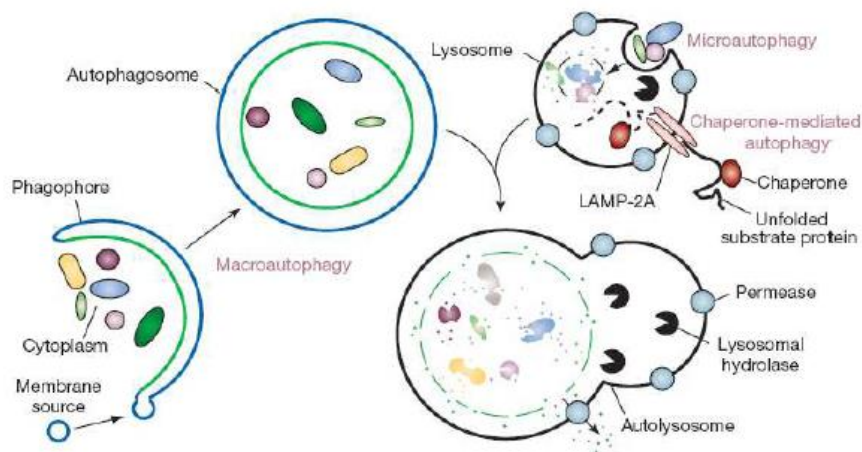
### **7.1.2 Prevenção da agregação da ATXN3**

As proteínas expandidas irão sofrer um processo de proteólise, transformando-se em pequenos fragmentos tóxicos. Pensa-se que estas sejam as condições necessárias para a manifestação de doenças do tipo poliQ, como é o caso da DMJ.

Indutores de autofagia, tais como temsirolimus, fármaco pertencente ao grupo dos inibidores das tirosinacinas e utilizado em Portugal para o tratamento de linfomas e carcinomas, e o cloreto de lítio, para a esquizofrenia e no transtorno bipolar. Ambos vão ser utilizados com um uso off-label. Estes fármacos podem proporcionar uma via para a eliminação da proteína mutante. O temsirolimus melhorou o desempenho motor dos ratos com DMJ através da depleção da ATXN3 mutante solúvel no citoplasma, impedindo, assim, a sua entrada no núcleo (Menziés, F. M., Huebener, J., Renna, M., Bonin, M., Riess, O., & Rubinsztein, D. C., 2010). Em contraste, apesar de demonstrar uma redução nas inclusões intranucleares neuronais (NII), o cloreto de lítio não melhorou as funções motoras. No entanto, este foi um pequeno ensaio que se preocupou principalmente em avaliar a segurança do fármaco, pelo que é necessário ensaios clínicos maiores para avaliar os seus benefícios terapêuticos (Saute, J. A., de Castilhos, R. M., Monte, T. L., Schumacher-Schuh, A. F., Donis, K. C., D'Ávila, R., Souza, G. N., Russo, A. D., Furtado, G. V., Gheno, T. C., de Souza, D. O., Portela, L. V., Saraiva-Pereira, M. L., Camey, S. A., Torman, V. B., de Mello Rieder, C. R., & Jardim, L. B., 2014).

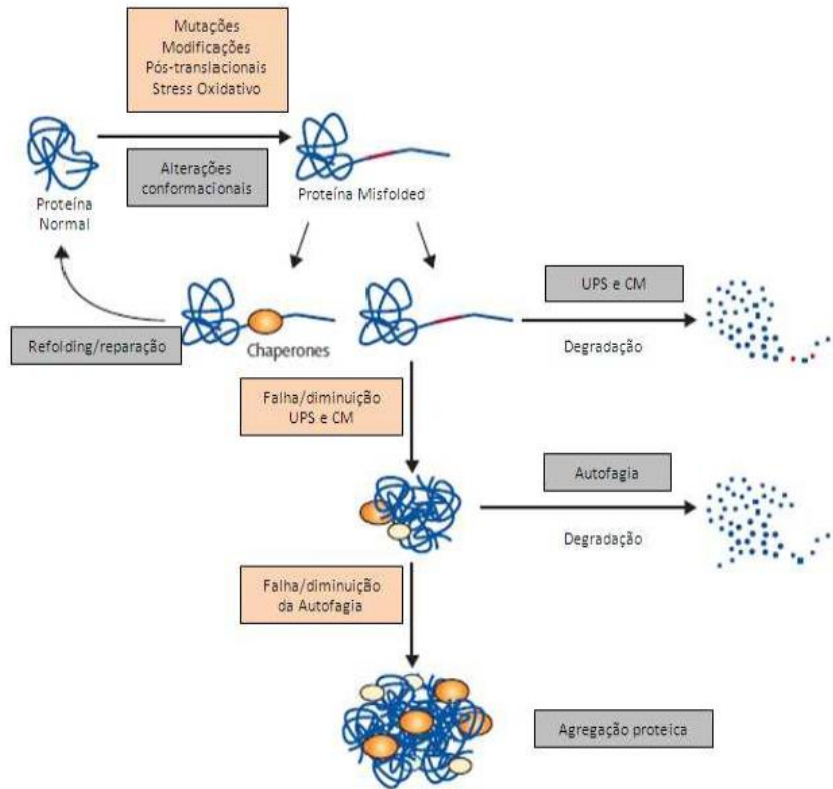
Além disso, os resultados positivos de um ensaio de sobreexpressão de calpastatina justificam uma investigação mais aprofundada das terapêuticas destinadas a prevenir a clivagem proteolítica da ATXN3 mutante. Simões et al. observaram que a calpastatina, um inibidor endógeno da calpaína, foi reduzida no cérebro de ratos. Este grupo induziu a sobreexpressão da calpastatina e observou, também, uma redução de 2,9 vezes no

tamanho de NIIs (Simões, A. T., Gonçalves, N., Koeppen, A., Déglon, N., Kügler, S., Duarte, C. B., & Pereira de Almeida, L., 2012).



**Figura 10.** Mecanismo de ação da autofagia. Adaptado de (Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., & Klionsky, D. J., 2008)

Foi também realizada uma investigação sobre a indução de atividade de chaperones, de modo a melhorar o dobramento da proteína mutante. Chaperones são proteínas que as células incorporam de modo a possuírem mecanismos bastante eficazes, de forma a impedir que erros na transmissão da informação genética se propaguem na replicação, na transcrição e na tradução. No entanto, indutores de chaperones como o 17-DMAG demonstraram atuar através de uma via de autofagia, incutindo que é necessário haver mais investigação para compreender como os indutores de chaperones podem ser usados como fármacos modificadores da doença. Os efeitos da ATXN3 nos níveis basais das chaperones apontam para terapêuticas que afetam as chaperones ao nível da transcrição (Silva-Fernandes, A., Duarte-Silva, S., Neves-Carvalho, A., Amorim, M., Soares-Cunha, C., Oliveira, P., Thirstrup, K., Teixeira-Castro, A., & Maciel, P., 2014).



**Figura 11.** Sistemas celulares e controlo de qualidade das proteínas. A proteína alterada é geralmente reconhecida por chaperones moleculares (CM), que são proteínas que permitem a reparação da conformação da proteína ou "refolding". Se as CM não conseguirem reparar, enviam a proteína alterada para degradação, geralmente via sistema ubiquitina proteossoma. No entanto, se a atividade deste sistema falhar, e a proteína fica organizada em estruturas insolúveis complexas (fibras ou oligómeros), a autofagia é o único sistema que é capaz de remover esses componentes tóxicos. Em condições que a autofagia não consegue remover as proteínas alteradas, estes agregados continuam a funcionar dentro proteínas interferindo com o normal funcionamento celular. Adaptado de (Martinez-Vicente, M., & Cuervo, A. M., 2007).

Finalmente, a adição de um sinal de exportação nuclear à ATXN mutante demonstrou diminuir e até eliminar sintomas nem ratos. Isto deve-se à permanência da proteína mutante no citoplasma, permitindo, assim, mais tempo para que o processo de degradação da proteína ocorra. Assim, o desenvolvimento de um fármaco capaz de exportar agregados requer mais investigação (Bichelmeier, U., Schmidt, T., Hübener, J., Boy, J., Rüttiger, L., Häbig, K., Poths, S., Bonin, M., Knipper, M., Schmidt, W. J., Wilbertz, J., Wolburg, H., Laccone, F., & Riess, O., 2007). No entanto, todo o cuidado é importante à medida que avançamos com estas técnicas, uma vez que a hiper-regulação das vias de degradação pode ter efeitos indesejados sobre outros processos celulares.

### **7.1.3 Melhoria da disfunção celular**

Seguidamente vamos referir as terapêuticas que visam melhorar a transcrição.

Foi demonstrado num ensaio clínico que o ácido valpróico, um anticonvulsivante frequentemente usado na epilepsia e no transtorno bipolar, o butirato e fenilbutirato de sódio, utilizados nas perturbações do ciclo de ureia, e, ainda, a tricostatina A, um antibiótico antifúngico que inibe seletivamente as famílias de enzimas histona desacetilase (HDAC), melhoraram a pontuação de ataxia correspondente à escala SARA (Anexo I) (Lei, L. F., Yang, G. P., Wang, J. L., Chuang, D. M., Song, W. H., Tang, B. S., & Jiang, H., 2016).

Os estabilizadores de sinalização de cálcio como o dantroleno, relaxante muscular, que tem como ação a supressão do acoplamento excitação-contração nas células musculares, ligando-se ao recetor de rianodina 1, diminuindo a concentração de cálcio intracelular, também ajudam a aliviar os sintomas motores, como demonstrado por Chen et al. (Chen, X., Tang, T. S., Tu, H., Nelson, O., Pook, M., Hammer, R., Nukina, N., & Bezprozvanny, I., 2008).

Além disso, foi demonstrado que uma dieta rica em creatina melhora os sintomas motores, a força muscular e reduz a agregação de ataxina-3 em ratos. A creatina melhora a função mitocondrial reduzindo o stress oxidativo, mas pode também aumentar a eficácia dos chaperones (Duarte-Silva, S., Neves-Carvalho, A., Soares-Cunha, C., Silva, J. M., Teixeira-Castro, A., Vieira, R., Silva-Fernandes, A., & Maciel, P., 2018; Tarnopolsky, M. A., & Beal, M. F., 2001).

Finalmente, o citalopram, um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, como a própria categorização indica, vai inibir a recaptção de serotonina em neurónios pré-sinápticos, e que é utilizado para o tratamento da depressão, mostrou recentemente a

capacidade de melhorar os sintomas motores, tanto pré como pós-sintomáticos. Os benefícios do citalopram estão, possivelmente, relacionados com a sua capacidade de prevenção da formação de novos agregados, bem como a ativação de chaperones (Ashraf, N. S., Duarte-Silva, S., Shaw, E. D., Maciel, P., Paulson, H. L., Teixeira-Castro, A., & Costa, M., 2019; Esteves, S., Oliveira, S., Duarte-Silva, S., Cunha-Garcia, D., Teixeira-Castro, A., & Maciel, P., 2019).



## 8 Conclusão

Esta revisão bibliográfica veio pôr em evidência os estudos relevantes no gene responsável pela DMJ que permitiram esclarecer determinadas características desta doença, tais como a relação direta entre o número de repetições do domínio CAG e a seriedade das manifestações clínicas e, também, a relação contrária entre o número de repetições e a idade de manifestação dos primeiros sintomas. O desenvolvimento de um teste de diagnóstico sensível, específico e barato teve, também, uma grande importância (Rodrigues, J., 2012).

Apesar das muitas investigações realizadas nos últimos anos como a tentativa da caracterização da ATXN3 não mutada e as consequências da mutação genética, ainda não há uma explicação total da patogénese da DMJ. Por esta razão, não existe uma terapêutica totalmente direcionada e eficazmente apta a curar esta doença.

Com base na revisão narrativa efetuada e, de acordo com os casos clínicos realizados e analisados, sugere-se que o tratamento subsiste sintomático, tendo uma maior incidência em fármacos antiparkinsónicos, antiespasmódicos e, ainda, na fisioterapia.

Entre as diferentes estratégias que vários investigadores mostraram ser promissoras para o tratamento desta doença, salientam-se aquelas que apontam fomentar a eliminação mais eficiente da proteína mutada mediante a ativação da autofagia. Entre as estratégias que promovem a autofagia também temos a restrição calórica e o resveratrol; permutar ou conservar as células degenerativas recorrendo a células estaminais; silenciar o gene mutado através de terapia génica, impossibilitando a produção da proteína responsável por esta doença (Dias, A. R. A., 2019).

Desta forma, tanto o teste pré-sintomático como o aconselhamento são as únicas vias disponíveis que permitem ao indivíduo em perigo idealizar uma gestão pessoal

fundamentada e, ainda, reduzir o impacto nas famílias afetadas por esta patologia (Rodrigues, J., 2012).

Em suma, os últimos anos desde a descoberta da origem desta mutação têm vindo a ser críticos para a compreensão da patofisiologia da DMJ, abrindo vias para o desenvolvimento de novas terapêuticas.

### **8.1 Perspetivas Futuras**

As terapêuticas que mostraram resultados positivos em ensaios pré-clínicos terão de ser testadas em contexto real, havendo assim uma necessidade crescente de se desenvolver mais os ensaios clínicos para esta doença. Como a DMJ é uma doença rara, tem-se como dificuldade encontrar o número de doentes necessários para estatísticas. Para isto os ensaios clínicos devem ser multicêntricos, de modo a que mais doentes sejam envolvidos, e resultados clinicamente significativos possam ser obtidos. Além disso, a diversidade da doença não é muitas vezes tida em conta nos ensaios clínicos. (Da Silva, J. D. et al., 2019).

Além disso, há uma necessidade crescente de encontrar biomarcadores que possam ser utilizados como marcadores de resposta ao tratamento em ensaios clínicos e que possam ajudar a prever a idade de início da doença. Ensaio recentes distinguiram o microRNA-704 e a cadeia neurofilamento-luz como potenciais biomarcadores, contudo ainda é necessária uma maior investigação para os avaliar (Hou, X., Gong, X., Zhang, L., Li, T., Yuan, H., Xie, Y., Peng, Y., Qiu, R., Xia, K., Tang, B., & Jiang, H., 2019; Li, Q. F., Dong, Y., Yang, L., Xie, J. J., Ma, Y., Du, Y. C., Cheng, H. L., Ni, W., & Wu, Z. Y., 2019).

### *Conclusão*

Embora a maioria das terapêuticas ainda se encontre em fases pré-clínicas, os resultados são encorajadores e a prevenção desta patologia está à vista.



## 9 Referências Bibliográficas

Alves, S., Nascimento-Ferreira, I., Auregan, G., Hassig, R., Dufour, N., Brouillet, E., Pedroso de Lima, M. C., Hantraye, P., Pereira de Almeida, L., & Déglon, N. (2008). Allele-specific RNA silencing of mutant ataxin-3 mediates neuroprotection in a rat model of Machado-Joseph disease. *PloS one*, 3(10), e3341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003341>

Alves, S., Nascimento-Ferreira, I., Dufour, N., Hassig, R., Auregan, G., Nóbrega, C., Brouillet, E., Hantraye, P., Pedroso de Lima, M. C., Déglon, N., & de Almeida, L. P. (2010). Silencing ataxin-3 mitigates degeneration in a rat model of Machado-Joseph disease: no role for wild-type ataxin-3?. *Human molecular genetics*, 19(12), 2380–2394. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq111>

Ashraf, N. S., Duarte-Silva, S., Shaw, E. D., Maciel, P., Paulson, H. L., Teixeira-Castro, A., & Costa, M. (2019). Citalopram Reduces Aggregation of ATXN3 in a YAC Transgenic Mouse Model of Machado-Joseph Disease. *Molecular neurobiology*, 56(5), 3690–3701. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1331-2>

Associação Atlântica de Apoio aos Doentes de Machado-Joseph. (2022) Disponível em: <https://www.aaadmj.com>

Averbuch-Heller, L., Tusa, R. J., Fuhry, L., Rottach, K. G., Ganser, G. L., Heide, W., Büttner, U., & Leigh, R. J. (1997). A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Annals of neurology*, 41(6), 818–825. <https://doi.org/10.1002/ana.410410620>

Banco da Saúde. (2014). *UMinho comprova eficácia de fármaco no tratamento da Doença Machado-Joseph*. Disponível em: <http://www.bancodasaude.com/noticias/uminho-comprova-eficacia-de-farmaco-no-tratamento-da-doenca-machado-joseph/>.

Bandini, F., Castello, E., Mazzella, L., Mancardi, G. L., & Solaro, C. (2001). Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis?. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 71(1), 107–110. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.1.107>

Bernaus, A., Blanco, S., & Sevilla, A. (2020). Glia Crosstalk in Neuroinflammatory Diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*, *14*, 209. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00209>

Berntsson, S. G., Gauffin, H., Melberg, A., Holtz, A., & Landtblom, A. M. (2019). Inherited Ataxia and Intrathecal Baclofen for the Treatment of Spasticity and Painful Spasms. *Stereotactic and functional neurosurgery*, *97*(1), 18–23. <https://doi.org/10.1159/000497165>

Bettencourt, C., & Lima, M. (2011). Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet journal of rare diseases*, *6*, 35. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-35>

Bichelmeier, U., Schmidt, T., Hübener, J., Boy, J., Rüttiger, L., Häbig, K., Poths, S., Bonin, M., Knipper, M., Schmidt, W. J., Wilbertz, J., Wolburg, H., Laccone, F., & Riess, O. (2007). Nuclear localization of ataxin-3 is required for the manifestation of symptoms in SCA3: in vivo evidence. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(28), 7418–7428. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4540-06.2007>

Blomstedt, P., Sandvik, U., & Tisch, S. (2010). Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *25*(10), 1350–1356. <https://doi.org/10.1002/mds.22758>

Bloom, H. G., Ahmed, I., Alessi, C. A., Ancoli-Israel, S., Buysse, D. J., Kryger, M. H., Phillips, B. A., Thorpy, M. J., Vitiello, M. V., & Zee, P. C. (2009). Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(5), 761–789. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02220.x>

Burke, R. E., Fahn, S., & Marsden, C. D. (1986). Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*, *36*(2), 160–164. <https://doi.org/10.1212/wnl.36.2.160>

Castro, P. A. A. M. (2018). *Caracterização genética e fenotípica das famílias com Doença de Machado Joseph na região Centro* (Artigo Científico). Faculdade de

Medicina da Universidade de Coimbra. 2-5. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/81994>.

Cecchin, C. R., Pires, A. P., Rieder, C. R., Monte, T. L., Silveira, I., Carvalho, T., Saraiva-Pereira, M. L., Sequeiros, J., & Jardim, L. B. (2007). Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community genetics*, 10(1), 19–26. <https://doi.org/10.1159/000096276>

Chen, X., Tang, T. S., Tu, H., Nelson, O., Pook, M., Hammer, R., Nukina, N., & Bezprozvanny, I. (2008). Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 3. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(48), 12713–12724. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3909-08.2008>

Corrêa, S. M., Felix, V. N., Gurgel, J. L., Sallum, R. A., & Ceconello, I. (2010). Clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia in Machado-Joseph disease. *Arquivos de gastroenterologia*, 47(4), 334–338. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032010000400003>

Coutinho, P. (1992). *Doença de Machado-Joseph-Tentativa de Definição*. 16-209. Disponível: <http://hdl.handle.net/10216/10229>

Coutinho, P. & Sequeiros, J. *Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph*. *J Genet Hum*. 1981 Sep;29(3):203-9. French. PMID: 6950024.

Coutinho, P. *Doença de Machado-Joseph: estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa*. Porto: Bial; 1994. P. 25-178.

Coutinho, P., Calheiros, J. M., Andrade, C. (1977) *Sobre uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossómico dominante e afectando famílias originárias dos Açores*. Nota prévia. "O Médico", 1977; LXXXII, sep. 1333: 1-3. Disponível em:

Cummings, C. J., & Zoghbi, H. Y. (2000). Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. *Annual review of genomics and human genetics*, 1, 281–328. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.281>

Curatolo, M., & Bogduk, N. (2001). Pharmacologic pain treatment of musculoskeletal disorders: current perspectives and future prospects. *The Clinical journal of pain*, 17(1), 25–32. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00005>

D'Abreu, A., França, M. C., Jr, Paulson, H. L., & Lopes-Cendes, I. (2010). Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism & related disorders*, 16(1), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.012>

Da Silva, J. D., Teixeira-Castro, A., & Maciel, P. (2019). From Pathogenesis to Novel Therapeutics for Spinocerebellar Ataxia Type 3: Evading Pot holes on the Way to Translation. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 16(4), 1009–1031. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00798-1>

Damásio J, Barros J (2018). *Neurological news from Portugal IV – Machado-Joseph Disease: from past to future*. Disponível em: <https://www.eanpages.org/2018/04/01/neurological-news-from-portugal-iv-machado-joseph-disease-from-past-to-future/>

Dias, A. R. A. (2019). *Doença de Machado-Joseph: do laboratório para a sociedade Desenvolvimento de estratégias inovadoras de envolvimento de público e comunicação de ciência para promover a investigação de novas terapias avançadas* (Tese de Mestrado). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 120-122. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/86437>

Duarte-Silva, S., Neves-Carvalho, A., Soares-Cunha, C., Silva, J. M., Teixeira-Castro, A., Vieira, R., Silva-Fernandes, A., & Maciel, P. (2018). Neuroprotective Effects of Creatine in the CMVMJD135 Mouse Model of Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(5), 815–826. <https://doi.org/10.1002/mds.27292>

Erkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(4), a033118. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>

Esteves, S., Oliveira, S., Duarte-Silva, S., Cunha-Garcia, D., Teixeira-Castro, A., & Maciel, P. (2019). Preclinical Evidence Supporting Early Initiation of Citalopram

Treatment in Machado-Joseph Disease. *Molecular neurobiology*, 56(5), 3626–3637. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1332-1>

European Medicines Agency. (2016) Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rilutek-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rilutek-epar-product-information_pt.pdf)

Fonteyn, E. M., Keus, S. H., Verstappen, C. C., Schöls, L., de Groot, I. J., & van de Warrenburg, B. P. (2014). The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *Journal of neurology*, 261(2), 251–258. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6910-6>

Ford, B., Greene, P., Louis, E. D., Petzinger, G., Bressman, S. B., Goodman, R., Brin, M. F., Sadiq, S., & Fahn, S. (1996). Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Archives of neurology*, 53(12), 1241–1246. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550120049016>

Fowler H. L. (1984). Machado-Joseph-Azorean disease. A ten-year study. *Archives of neurology*, 41(9), 921–925. <https://doi.org/10.1001/archneur.1984.04050200027013>

França, M. C., Jr, D'Abreu, A., Nucci, A., & Lopes-Cendes, I. (2008). Muscle excitability abnormalities in Machado-Joseph disease. *Archives of neurology*, 65(4), 525–529. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.4.525>

Friedman, J. H., & Amick, M. M. (2008). Fatigue and daytime somnolence in Machado Joseph Disease (spinocerebellar ataxia type 3). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(9), 1323–1324. <https://doi.org/10.1002/mds.22122>

Gallegos, C., Brito-de la Fuente, E., Clavé, P., Costa, A., & Assegehegn, G. (2017). Nutritional Aspects of Dysphagia Management. *Advances in food and nutrition research*, 81, 271–318. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.11.008>

Gan, S. R., Shi, S. S., Wu, J. J., Wang, N., Zhao, G. X., Weng, S. T., Murong, S. X., Lu, C. Z., & Wu, Z. Y. (2010). High frequency of Machado-Joseph disease identified in southeastern Chinese kindreds with spinocerebellar ataxia. *BMC medical genetics*, 11, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-47>

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Neurology*, 16(11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)

Gilron, I., Baron, R., & Jensen, T. (2015). Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 90(4), 532–545. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018>

Gordon, C. R., Joffe, V., Vainstein, G., & Gadoth, N. (2003). Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74(10), 1403–1406. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.10.1403>

Gwinn-Hardy, K., Singleton, A., O'Suilleabhain, P., Boss, M., Nicholl, D., Adam, A., Hussey, J., Critchley, P., Hardy, J., & Farrer, M. (2001). Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. *Archives of neurology*, 58(2), 296–299. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.2.296>

Hirano, S., Shinotoh, H., Arai, K., Aotsuka, A., Yasuno, F., Tanaka, N., Ota, T., Sato, K., Fukushi, K., Tanada, S., Hattori, T., & Irie, T. (2008). PET study of brain acetylcholinesterase in cerebellar degenerative disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(8), 1154–1160. <https://doi.org/10.1002/mds.22056>

Horta Antunes, T. (2014). Oligonucleótidos Antisense no Tratamento de Doenças do Sistema Nervoso Central (Monografia). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 8–9.

Hou, X., Gong, X., Zhang, L., Li, T., Yuan, H., Xie, Y., Peng, Y., Qiu, R., Xia, K., Tang, B., & Jiang, H. (2019). Identification of a potential exosomal biomarker in spinocerebellar ataxia Type 3/Machado-Joseph disease. *Epigenomics*, 11(9), 1037–1056. <https://doi.org/10.2217/epi-2019-0081>

Hwang, W. J., Calne, D. B., Tsui, J. K., & de la Fuente-Fernández, R. (2001). The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism & related disorders*, 8(1), 1–5. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(00\)00084-5](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(00)00084-5)

Iderberg, H., McCreary, A. C., Varney, M. A., Kleven, M. S., Koek, W., Bardin, L., Depoortère, R., Cenci, M. A., & Newman-Tancredi, A. (2015). NLX-112, a novel 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia: Behavioral and neurochemical profile in rat. *Experimental neurology*, 271, 335–350. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.05.021>

Ilg, W., Synofzik, M., Brötz, D., Burkard, S., Giese, M. A., & Schöls, L. (2009). Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology*, 73(22), 1823–1830. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c33adf>

Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde, Universidade do Minho. (2019). Disponível em: <https://www.icvs.uminho.pt/science-society/news/645ab80b2ba349a7ab9e69d87b1ade73-4373>

Jankovic J. (1982). Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Annals of neurology*, 11(1), 41–47. <https://doi.org/10.1002/ana.410110108>

Kanai, K., Kuwabara, S., Arai, K., Sung, J. Y., Ogawara, K., & Hattori, T. (2003). Muscle cramp in Machado-Joseph disease: altered motor axonal excitability properties and mexiletine treatment. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 4), 965–973. <https://doi.org/10.1093/brain/awg073>

Katzberg H. D. (2015). Neurogenic muscle cramps. *Journal of neurology*, 262(8), 1814–1821. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7659-x>

Kieling, C., Rieder, C. R., Silva, A. C., Saute, J. A., Cecchin, C. R., Monte, T. L., & Jardim, L. B. (2008). A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *European journal of neurology*, 15(4), 371–376. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02078.x>

Klein P. (1989). Cerebellar ataxia. *Archives of neurology*, 46(11), 1166. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520470016011>

Klippel, M., Durante, G. (1892). Contribution à l'étude des affections nerveuses familiales et héréditaires. *Rev Méd (Paris)*; 12: 745-785.

Kourkouta, E., Weij, R., González-Barriga, A., Mulder, M., Verheul, R., Bosgra, S., Groenendaal, B., Puoliväli, J., Toivanen, J., van Deutekom, J., & Datson, N. A. (2019). Suppression of Mutant Protein Expression in SCA3 and SCA1 Mice Using a CAG Repeat-Targeting Antisense Oligonucleotide. *Molecular therapy. Nucleic acids*, *17*, 601–614. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.07.004>

Lei, L. F., Yang, G. P., Wang, J. L., Chuang, D. M., Song, W. H., Tang, B. S., & Jiang, H. (2016). Safety and efficacy of valproic acid treatment in SCA3/MJD patients. *Parkinsonism & related disorders*, *26*, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.005>

Li, Q. F., Dong, Y., Yang, L., Xie, J. J., Ma, Y., Du, Y. C., Cheng, H. L., Ni, W., & Wu, Z. Y. (2019). Neurofilament light chain is a promising serum biomarker in spinocerebellar ataxia type 3. *Molecular neurodegeneration*, *14*(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0338-0>

Lima, L., & Coutinho, P. (1980). Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorena Portuguese family. *Neurology*, *30*(3), 319–322. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.3.319>

Lima, M., Smith, M. T., Silva, C., Abade, A., Mayer, F. M., & Coutinho, P. (2001). Natural selection at the MJD locus: phenotypic diversity, survival and fertility among Machado-Joseph Disease patients from the Azores. *Journal of biosocial science*, *33*(3), 361–373. <https://doi.org/10.1017/s0021932001003613>

Lui, J., Sarai, M., & Mills, P. B. (2015). Chemodenervation for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal cord*, *53*(4), 252–264. <https://doi.org/10.1038/sc.2014.241>

Maas, E., Robin, D. A., Austermann Hula, S. N., Freedman, S. E., Wulf, G., Ballard, K. J., & Schmidt, R. A. (2008). Principles of motor learning in treatment of motor speech disorders. *American journal of speech-language pathology*, *17*(3), 277–298. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2008/025\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2008/025))

Marcelo, A., Brito, F., Carmo-Silva, S., Matos, C. A., Alves-Cruzeiro, J., Vasconcelos-Ferreira, A., Koppenol, R., Mendonça, L., de Almeida, L. P., & Nóbrega, C. (2019). Cordycepin activates autophagy through AMPK phosphorylation

to reduce abnormalities in Machado-Joseph disease models. *Human molecular genetics*, 28(1), 51–63. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy328>

Margolis R. L. (2002). The spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. *Current neurology and neuroscience reports*, 2(5), 447–456. <https://doi.org/10.1007/s11910-002-0072-8>

Martinez-Vicente, M., & Cuervo, A. M. (2007). Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike. *The Lancet. Neurology*, 6(4), 352–361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70076-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70076-5)

Martins, S., & Sequeiros, J. (2018). Origins and Spread of Machado-Joseph Disease Ancestral Mutations Events. *Advances in experimental medicine and biology*, 1049, 243–254. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_12)

Martins, S., Calafell, F., Gaspar, C., Wong, V. C., Silveira, I., Nicholson, G. A., Brunt, E. R., Tranebjaerg, L., Stevanin, G., Hsieh, M., Soong, B. W., Loureiro, L., Dürr, A., Tsuji, S., Watanabe, M., Jardim, L. B., Giunti, P., Riess, O., Ranum, L. P., Brice, A., ... Sequeiros, J. (2007). Asian origin for the worldwide-spread mutational event in Machado-Joseph disease. *Archives of neurology*, 64(10), 1502–1508. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1502>

Matos, C. A., de Almeida, L. P., & Nóbrega, C. (2019). Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3: lessons from disease pathogenesis and clues into therapy. *Journal of neurochemistry*, 148(1), 8–28. <https://doi.org/10.1111/jnc.14541>

McLoughlin, H. S., Moore, L. R., Chopra, R., Komlo, R., McKenzie, M., Blumenstein, K. G., Zhao, H., Kordasiewicz, H. B., Shakkottai, V. G., & Paulson, H. L. (2018). Oligonucleotide therapy mitigates disease in spinocerebellar ataxia type 3 mice. *Annals of neurology*, 84(1), 64–77. <https://doi.org/10.1002/ana.25264>

Menzies, F. M., Huebener, J., Renna, M., Bonin, M., Riess, O., & Rubinsztein, D. C. (2010). Autophagy induction reduces mutant ataxin-3 levels and toxicity in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 3. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 1), 93–104. <https://doi.org/10.1093/brain/awp292>

Mitchelson, F. (1992). Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs*, 43(3), 295–315. <https://doi.org/10.2165/00003495-199243030-00002>

Miyai, I., Ito, M., Hattori, N., Mihara, M., Hatakenaka, M., Yagura, H., Sobue, G., Nishizawa, M., & Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trialists Collaboration (2012). Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(5), 515–522. <https://doi.org/10.1177/1545968311425918>

Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., & Klionsky, D. J. (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 451(7182), 1069–1075. <https://doi.org/10.1038/nature06639>

MJD Foundation. (2016). Disponível em: <https://mjd.org.au>.

Moeini-Naghani, I., Hashemi-Zonouz, T., & Jabbari, B. (2016). Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Seminars in neurology*, 36(1), 64–72. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571847>

Moore, C. B., Guthrie, E. H., Huang, M. T., & Taxman, D. J. (2010). Short hairpin RNA (shRNA): design, delivery, and assessment of gene knockdown. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 629, 141–158. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-657-3\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-657-3_10)

Morgenthaler, T. I., Kapur, V. K., Brown, T., Swick, T. J., Alessi, C., Aurora, R. N., Boehlecke, B., Chesson, A. L., Jr, Friedman, L., Maganti, R., Owens, J., Pancer, J., Zak, R., & Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine (2007). Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*, 30(12), 1705–1711. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1705>

Münchau, A., Dressler, D., Bhatia, K. P., Vogel, P., & Zühlke, C. (1999). Machado-Joseph disease presenting as severe generalised dystonia in a German patient. *Journal of neurology*, 246(9), 840–842. <https://doi.org/10.1007/s004150050465>

Nahm, N. J., Graham, H. K., Gormley, M. E., Jr, & Georgiadis, A. G. (2018). Management of hypertonia in cerebral palsy. *Current opinion in pediatrics*, 30(1), 57–64. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000567>

Nakamori, M., Panigrahi, G. B., Lanni, S., Gall-Duncan, T., Hayakawa, H., Tanaka, H., Luo, J., Otabe, T., Li, J., Sakata, A., Caron, M. C., Joshi, N., Prasolava, T., Chiang, K., Masson, J. Y., Wold, M. S., Wang, X., Lee, M., Huddleston, J., Munson, K. M., ... Pearson, C. E. (2020). A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo. *Nature genetics*, 52(2), 146–159. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0575-8>

Nakano, K. K., Dawson, D. M., & Spence, A. (1972). Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology*, 22(1), 49–55. <https://doi.org/10.1212/wnl.22.1.49>

Nandagopal, R., & Moorthy, S. G. (2004). Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3. *Postgraduate medical journal*, 80(944), 363–365. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.015297>

Nandi, D., Tahiliani, P., Kumar, A. and Chandu, D. (2006) 'The ubiquitin-proteasome system', *J Biosci*, 31(1), pp. 137-55.

Otero-Romero, S., Sastre-Garriga, J., Comi, G., Hartung, H. P., Soelberg Sørensen, P., Thompson, A. J., Vermersch, P., Gold, R., & Montalban, X. (2016). Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(11), 1386–1396. <https://doi.org/10.1177/1352458516643600>

Ouyang, S., Xie, Y., Xiong, Z., Yang, Y., Xian, Y., Ou, Z., Song, B., Chen, Y., Xie, Y., Li, H., & Sun, X. (2018). CRISPR/Cas9-Targeted Deletion of Polyglutamine in Spinocerebellar Ataxia Type 3-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem cells and development*, 27(11), 756–770. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0209>

Park, J. Y., Kang, Y. W., & Cho, W. G. (2019). Inflammasome-Mediated Inflammation in Neurodegenerative Diseases. *The Open Neurology Journal*, 13(1), 55–62. <https://doi.org/10.2174/1874205x01913010055>

Paulson, H. (2012). Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Handbook of clinical neurology*, 103, 437–449. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00027-9>

Paulson, H., & Shakkottai, V. (1998). Spinocerebellar Ataxia Type 3. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301375/>

Pirker, W., Back, C., Gerschlager, W., Laccone, F., & Alesch, F. (2003). Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 18(2), 222–225. <https://doi.org/10.1002/mds.10192>

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, Delgado, M. R., Hirtz, D., Aisen, M., Ashwal, S., Fehlings, D. L., McLaughlin, J., Morrison, L. A., Shrader, M. W., Tilton, A., & Vargus-Adams, J. (2010). Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 74(4), 336–343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f>

Reina, C. P., Nabet, B. Y., Young, P. D. and Pittman, R. N. (2012) 'Basal and stress-induced Hsp70 are modulated by ataxin-3', *Cell Stress Chaperones*, 17(6), pp. 729-42.

Riess, O., Rüb, U., Pastore, A., Bauer, P., & Schöls, L. (2008). SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum (London, England)*, 7(2), 125–137. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0013-4>

Rodrigues, J. (2012). *Doença de Machado-Joseph: da teoria à prática clínica A propósito de um caso clínico* (Tese de Mestrado). Universidade da Beira Interior.

Romanul, F. C., Fowler, H. L., Radvany, J., Feldman, R. G., & Feingold, M. (1977). Azorean disease of the nervous system. *The New England journal of medicine*, 296(26), 1505–1508. <https://doi.org/10.1056/NEJM197706302962606>

- Rosenberg, R. N., Nyhan, W. L., Bay, C., & Shore, P. (1976). Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology*, 26(8), 703–714. <https://doi.org/10.1212/wnl.26.8.703>
- Ross, C. A. (1995). When more is less: pathogenesis of glutamine repeat neurodegenerative diseases. *Neuron*, 15(3), 493–496. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90138-8](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90138-8)
- Rüb, U., Brunt, E. R., & Deller, T. (2008). New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *Current opinion in neurology*, 21(2), 111–116. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f7673d>
- Sakai, T., & Kawakami, H. (1996). Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology*, 46(3), 846–847.
- Sakakibara, R., Panicker, J., Finazzi-Agro, E., Iacovelli, V., Bruschini, H., & Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society (2016). A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourology and urodynamics*, 35(5), 551–563. <https://doi.org/10.1002/nau.22764>
- Saute, J. A., de Castilhos, R. M., Monte, T. L., Schumacher-Schuh, A. F., Donis, K. C., D'Ávila, R., Souza, G. N., Russo, A. D., Furtado, G. V., Gheno, T. C., de Souza, D. O., Portela, L. V., Saraiva-Pereira, M. L., Camey, S. A., Torman, V. B., de Mello Rieder, C. R., & Jardim, L. B. (2014). A randomized, phase 2 clinical trial of lithium carbonate in Machado-Joseph disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(4), 568–573. <https://doi.org/10.1002/mds.25803>
- Schmidt, T., Landwehrmeyer, G. B., Schmitt, I., Trottier, Y., Auburger, G., Laccone, F., Klockgether, T., Völpel, M., Epplen, J. T., Schöls, L. and Riess, O. (1998) 'An isoform of ataxin-3 accumulates in the nucleus of neuronal cells in affected brain regions of SCA3 patients', *Brain Pathol*, 8(4), pp. 669-79.

Schmitt, I., Linden, M., Khazneh, H., Evert, B. O., Breuer, P., Klockgether, T., & Wuellner, U. (2007). Inactivation of the mouse Atxn3 (ataxin-3) gene increases protein ubiquitination. *Biochemical and biophysical research communications*, 362(3), 734–739. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.062>

Schmitz-Hübsch, T., Coudert, M., Bauer, P., Giunti, P., Globas, C., Baliko, L., Filla, A., Mariotti, C., Rakowicz, M., Charles, P., Ribai, P., Szymanski, S., Infante, J., van de Warrenburg, B. P., Dürr, A., Timmann, D., Boesch, S., Fancellu, R., Rola, R., Depondt, C., ... Klockgether, T. (2008). Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*, 71(13), 982–989. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325057.33666.72>

Seidel, K., Siswanto, S., Brunt, E. R., den Dunnen, W., Korf, H. W., & Rüb, U. (2012). Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta neuropathologica*, 124(1), 1–21. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1000-x>

Sequeiros, J. (1996). General protocol of the national program of predictive testing and genetic counselling in Machado Joseph disease. *UnIGENE-IBMC* ;33-48.

Sequeiros, J., & Coutinho, P. (1993). Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Advances in neurology*, 61, 139–153.

Shao, J., & Diamond, M. I. (2007). Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Human molecular genetics*, 16 Spec No. 2, R115–R123. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm213>

Silva-Fernandes, A., Duarte-Silva, S., Neves-Carvalho, A., Amorim, M., Soares-Cunha, C., Oliveira, P., Thirstrup, K., Teixeira-Castro, A., & Maciel, P. (2014). Chronic treatment with 17-DMAG improves balance and coordination in a new mouse model of Machado-Joseph disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 11(2), 433–449. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0255-9>

Silva, A. C., Lobo, D. D., Martins, I. M., Lopes, S. M., Henriques, C., Duarte, S. P., Dodart, J. C., Nobre, R. J., & Pereira de Almeida, L. (2020). Antisense oligonucleotide therapeutics in neurodegenerative diseases: the case of polyglutamine

disorders. *Brain : a journal of neurology*, 143(2), 407–429. <https://doi.org/10.1093/brain/awz328>

Silva, R. C., Saute, J. A., Silva, A. C., Coutinho, A. C., Saraiva-Pereira, M. L., & Jardim, L. B. (2010). Occupational therapy in spinocerebellar ataxia type 3: an open-label trial. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 43(6), 537–542. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010005000009>

Simões, A. T., Gonçalves, N., Koeppen, A., Déglon, N., Kügler, S., Duarte, C. B., & Pereira de Almeida, L. (2012). Calpastatin-mediated inhibition of calpains in the mouse brain prevents mutant ataxin 3 proteolysis, nuclear localization and aggregation, relieving Machado-Joseph disease. *Brain : a journal of neurology*, 135(Pt 8), 2428–2439. <https://doi.org/10.1093/brain/aws177>

Simpson, D. M., Hallett, M., Ashman, E. J., Comella, C. L., Green, M. W., Gronseth, G. S., Armstrong, M. J., Gloss, D., Potrebic, S., Jankovic, J., Karp, B. P., Naumann, M., So, Y. T., & Yablon, S. A. (2016). Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 86(19), 1818–1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>.

Soto, E., Vega, R., & Seseña, E. (2013). Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 23(3), 119–137. <https://doi.org/10.3233/VES-130494>

Southwell, A. L., Skotte, N. H., Bennett, C. F., & Hayden, M. R. (2012). Antisense oligonucleotide therapeutics for inherited neurodegenerative diseases. *Trends in molecular medicine*, 18(11), 634–643. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.09.001>

Storey E. (2014). Genetic cerebellar ataxias. *Seminars in neurology*, 34(3), 280–292. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1386766>

Sudarsky, L., Corwin, L., & Dawson, D. M. (1992). Machado-Joseph disease in New England: clinical description and distinction from the olivopontocerebellar atrophies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 7(3), 204–208. <https://doi.org/10.1002/mds.870070303>

Suite, N. D., Sequeiros, J., & McKhann, G. M. (1986). Machado-Joseph disease in a Sicilian-American family. *Journal of neurogenetics*, 3(3), 177–182. <https://doi.org/10.3109/01677068609106847>

Sukkay, S. (2016). Multidisciplinary Procedures for Designing Housing Adaptations for People with Mobility Disabilities. *Studies in health technology and informatics*, 229, 355–362. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534326/>

Takiyama, Y., Oyanagi, S., Kawashima, S., Sakamoto, H., Saito, K., Yoshida, M., Tsuji, S., Mizuno, Y., & Nishizawa, M. (1994). A clinical and pathologic study of a large Japanese family with Machado-Joseph disease tightly linked to the DNA markers on chromosome 14q. *Neurology*, 44(7), 1302–1308. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.7.1302>

Taniwaki, T., Sakai, T., Kobayashi, T., Kuwabara, Y., Otsuka, M., Ichiya, Y., Masuda, K., & Goto, I. (1997). Positron emission tomography (PET) in Machado-Joseph disease. *Journal of the neurological sciences*, 145(1), 63–67. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00242-0](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00242-0)

Tarnopolsky, M. A., & Beal, M. F. (2001). Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurological disorders. *Annals of neurology*, 49(5), 561–574.

Taroni, F., & DiDonato, S. (2004). Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(8), 641–655. <https://doi.org/10.1038/nrn1474>

Toh Yoon, E. W., Hirao, J., & Minoda, N. (2016). Outcome of Rehabilitation and Swallowing Therapy after Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Dysphagia Patients. *Dysphagia*, 31(6), 730–736. <https://doi.org/10.1007/s00455-016-9717-7>

Tuite, P. J., Rogaeva, E. A., St George-Hyslop, P. H., & Lang, A. E. (1995). Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Annals of neurology*, 38(4), 684–687. <https://doi.org/10.1002/ana.410380422>

Universidade de Coimbra. (2016). *Redução de calorias ou resveratrol poderão travar Doença de Machado-Joseph*. Disponível em: <https://noticias.uc.pt/artigos/reducao-de-calorias-ou-resveratrol-poderao-travar-doenca-de-machado-joseph/>.

Vogel, A. P., Folker, J., & Poole, M. L. (2014). Treatment for speech disorder in Friedreich ataxia and other hereditary ataxia syndromes. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10), CD008953. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008953.pub2>

Walsh, T., & Petrie, H. (2016). Understanding the Lived Experience of Five Individuals with Mobility Aids. *Studies in health technology and informatics*, 229, 582–593.

Wang, R. Y., Huang, F. Y., Soong, B. W., Huang, S. F., & Yang, Y. R. (2018). A randomized controlled pilot trial of game-based training in individuals with spinocerebellar ataxia type 3. *Scientific reports*, 8(1), 7816. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26109-w>

Warrick, J. M., Morabito, L. M., Bilen, J., Gordesky-Gold, B., Faust, L. Z., Paulson, H. L. and Bonini, N. M. (2005) 'Ataxin-3 suppresses polyglutamine neurodegeneration in Drosophila by a ubiquitin-associated mechanism', *Mol Cell*, 18(1), pp. 37-48.

Woods, B. T., & Schaumburg, H. H. (1972). Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *Journal of the neurological sciences*, 17(2), 149–166. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(72\)90137-2](https://doi.org/10.1016/0022-510x(72)90137-2)

Yeh, T. H., Lu, C. S., Chou, Y. H., Chong, C. C., Wu, T., Han, N. H., & Chen, R. S. (2005). Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. *Archives of neurology*, 62(4), 630–636. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.4.630>

Yen, T. C., Tzen, K. Y., Chen, M. C., Chou, Y. H., Chen, R. S., Chen, C. J., Wey, S. P., Ting, G., & Lu, C. S. (2002). Dopamine transporter concentration is reduced in asymptomatic Machado-Joseph disease gene carriers. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 43(2), 153–159. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11850478/>

Zamergrad, M. V., & Morozova, S. V. (2021). Modern approaches to drug treatment for vestibular vertigo. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 13(1), 101–106. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-101-106>

Zesiewicz, T. A., Greenstein, P. E., Sullivan, K. L., Wecker, L., Miller, A., Jahan, I., Chen, R., & Perlman, S. L. (2012). A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology*, 78(8), 545–550. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318247cc7a>

Zhou, J., Lei, L., Liao, X., Wang, J., Jiang, H., Tang, B., & Shen, L. (2011). Related factors of ICARS and SARA scores on spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, 36(6), 498–503. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7347.2011.06.005>

10 ANEXO

<p><b>1) Gait</b></p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)  1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem  2 Clearly abnormal, tandem walking &gt;10 steps not possible  3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support  4 Marked staggering, intermittent support of the wall required  5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required  6 Walking &gt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)  7 Walking &lt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)  8 Unable to walk, even supported</p>	<p><b>2) Stance</b></p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for &gt; 10 s  1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for &gt; 10s  2 Able to stand with feet together for &gt; 10 s, but only with sway  3 Able to stand for &gt; 10 s without support in natural position, but not with feet together  4 Able to stand for &gt;10 s in natural position only with intermittent support  5 Able to stand &gt; 10 s in natural position only with constant support of one arm  6 Unable to stand for &gt; 10 s even with constant support of one arm</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>
<p><b>3) Sitting</b></p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting &gt; 10 sec  1 Slight difficulties, intermittent sway  2 Constant sway, but able to sit &gt; 10 s without support  3 Able to sit for &gt; 10 s only with intermittent support  4 Unable to sit for &gt;10 s without continuous support</p>	<p><b>4) Speech disturbance</b></p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal  1 Suggestion of speech disturbance  2 Impaired speech, but easy to understand  3 Occasional words difficult to understand  4 Many words difficult to understand  5 Only single words understandable  6 Speech unintelligible / anarthria</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>
<p><b>5) Finger chase</b></p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.</p> <p>0 No dysmetria  1 Dysmetria, under/ overshooting target &lt;5 cm  2 Dysmetria, under/ overshooting target &lt; 15 cm  3 Dysmetria, under/ overshooting target &gt; 15 cm  4 Unable to perform 5 pointing movements</p>	<p><b>6) Nose-finger test</b></p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.</p> <p>0 No tremor  1 Tremor with an amplitude &lt; 2 cm  2 Tremor with an amplitude &lt; 5 cm  3 Tremor with an amplitude &gt; 5 cm  4 Unable to perform 5 pointing movements</p>

Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
<b>7) Fast alternating hand movements</b> <b>Rated separately for each side</b> Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.  0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			<b>8) Heel-shin slide</b> <b>Rated separately for each side</b> Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.  0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		