

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

**Avaliação da fala e correlação com subtipos motores em pessoas com
Doença de Parkinson**

JULIANA COSTA DOS SANTOS

Porto Alegre

2022

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

**Avaliação da fala e correlação com subtipos motores em pessoas com
Doença de Parkinson**

JULIANA COSTA DOS SANTOS

Orientador: Prof^ª. Dra. Maira Rozenfeld Olchik

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

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Costa dos Santos, Juliana
Avaliação da fala e correlação com subtipos motores
em pessoas com Doença de Parkinson / Juliana Costa dos
Santos. -- 2022.
66 f.
Orientador: Maira Rozenfeld Olchik.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Doença de Parkinson. 2. Fenótipo. 3. Disartria.
4. Distúrbio da fala. I. Rozenfeld Olchik, Maira,
orient. II. Título.

Above all, I have been a sentient being, a thinking animal, on this beautiful planet, and that in itself has been an enormous privilege and adventure.”

— **Oliver Sacks, Gratitude**

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Maira Olchik, pela confiança, cumplicidade, incentivo, paciência e dedicação;

Às minhas colegas do grupo de pesquisa FONAD, pela parceria, amizade e auxílio nesta travessia;

À CAPES, pelo incentivo à educação;

Ao PPGCM, pela oportunidade;

À Dra. Marlise de Castro Ribeiro, por ter transformado meu diagnóstico em um novo caminho repleto de possibilidades;

À minha mãe, Rose, por ter acreditado quando eu mesma não acreditei;

Ao André, por ter mudado o sentido de tudo;

Aos pacientes, por tornarem esta pesquisa possível.

RESUMO

Base teórica: As alterações de fala são sintomas comuns da Doença de Parkinson, prejudicando a comunicação e causando impacto na qualidade de vida dos pacientes. O efeito dos diferentes subtipos motores da doença e sua relação com as alterações de fala ainda não é claro. **Objetivo:** Descrever as características de fala entre pacientes com DP com os subtipos motores instabilidade postural (PIGD), tremor dominante (TD), indeterminado (MT) e comparar com controles saudáveis. **Métodos:** Estudo transversal. Foram incluídas amostras de fala adquiridas de um total de 82 pacientes do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, divididos em 53 PIGD, 17 TD, 12 indeterminados (Stebbins et al., 2013) e 38 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Do total, 24 possuíam DBS. Os critérios de inclusão foram diagnóstico de DP idiopática. Os critérios de exclusão para DP e GC foram indivíduos com história de outros eventos neurológicos prévios, alterações sensoriais que impossibilita a coleta e compreensão das tarefas. A avaliação de fala incluiu: gravação da tarefa de fala, análise acústica e análise perceptiva-auditiva. Foram gravadas amostras de fala com tarefas correspondentes às cinco bases motoras da fala - fonação, respiração, articulação, ressonância e prosódia. A correlação entre os resultados e os dados clínicos foi feita por estatística não paramétrica. **Resultados:** Foram investigados um total de 120 indivíduos, sendo 82 pacientes de DP e 38 controles saudáveis, com idade média de 63.82 (\pm 11.15). Nenhuma correlação significativa foi encontrada na análise dos subtipos entre si. Entretanto, algumas correlações significativas foram encontradas na análise estatística quando comparado o GC com os subtipos: variável número de sílabas para a comparação dos subtipos indeterminado x GC ($p=0.033$), variável duração para os subtipos indeterminado x GC ($p=0.049$), variável número de pausas para os subtipos PIGD x GC ($p=0.013$), variável phonationrate para os subtipos PIGD x GC ($p=0.001$), variável speechrate para os subtipos PIGD x GC ($p=0.003$). Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre TD e GC. Quando analisada a correlação entre as variáveis clínicas e a análise acústica dos pacientes com DP, foi encontrada uma correlação negativa significativa entre o tempo de DBS e o número de pausas ($p=0.013$, $r=-$

0.449). **Conclusão:** Embora o subtipo PIGD tenha evolução motora diferente dos demais, em relação ao perfil articulatorio da fala dos pacientes, não houve diferença entre os subtipos, mostrando que, embora a disartria seja a produção motora da fala, não acompanha as alterações motoras dos pacientes.

Palavras chave: Doença de Parkinson, fenótipo, disartria, distúrbio da fala.

ABSTRACT

Background: Dysarthria is one of the most common symptoms of Parkinson's Disease, negatively impacting patients' quality of life. The impact of different motor subtypes of the disease on speech disorders such as dysarthria is still unclear.

Objectives: Compare speech characteristics between PD patients with the motor subtypes postural instability/gait difficulty (PIGD), tremor-dominant (TD) and mixed type (MT) and health controls.

Methods: Cross-sectional study. Were included speech samples acquired from a total of 82 patients from Movement Disorders Ambulatory of HCPA, divided between 53 PIGD, 17 TD, 12 indeterminate (Stebbins et al., 2013) and 38 healthy controls matched for gender and age. Of them all, 24 had DBS. The inclusion criteria were diagnosis of idiopathic DP, interested in participating and able to provide informed consent. The exclusion criteria for both groups were individuals with a history of other previous neurological events, any sensory or motor disorders that forbid the tests from being performed, systemic diseases and/or structural changes that affected the voice and/or speech. The speech assessment of both groups included: speech task recording, acoustic analysis and auditory-perceptual analysis. The correlation between the test results and clinical data was verified by non-parametric statistics.

Results: A total of 120 patients were investigated, 82 with PD and 38 healthy controls, with a mean age of 63.82 ± 11.15 . A statistical analysis was performed searching for correlation between the known subtypes and the GC. No significant correlation was found in the analysis of the subtypes among them. However, some significant correlations were found when comparing the GC with the subtypes: number of syllables: indeterminate x GC ($p=0.033$), duration: indeterminate x GC ($p=0.049$), number of pauses: PIGD x GC ($p=0.013$) phonationrate: PIGD x GC ($p=0.001$), speechnrate: PIGD x GC ($p=0.003$). No significant correlation was found between TD and GC. When analyzing the correlation between clinical variables and the acoustic analysis of patients with PD, a significant negative correlation was found between DBS time and the number of pauses ($p=0.013$, $r=-0.449$).

Conclusions: Although the PIGD subtype has a different evolution from the other subtypes, the articulatory profile does not differ, showing that, although dysarthria is the motor production of speech, it does

not go together with the patients' motor alterations.

Key words: Parkinson's disease, Phenotype, Dysarthria, Speech disorder

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.

Figura 2 – Marco conceitual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Bases motoras, tarefas realizadas e variáveis resultantes da avaliação acústica - PRAAT

Tabela 2 – Dados sociodemográficos dos subtipos da doença de Parkinson e grupo controle

Tabela 3 – Análise perceptiva auditiva por porcentagem de normalidade e alterado em cada subtipo da doença e no grupo controle

Tabela 4 - Descrição das médias das variáveis da análise acústica nas bases motoras fonação, respiração, ressonância e prosódia nos subtipos da DP

Tabela 5 - Comparação da análise acústica entre o grupo controle e os subtipos da doença na base motora articulação

Tabela 6 - Comparação da análise acústica entre os subtipos da doença na base motora articulação

Tabela 7 - Comparação da análise acústica entre o grupo controle e os pacientes com DP na base motora articulação

Tabela 8 - Correlação entre os dados clínicos dos pacientes com DP e as variáveis de articulação

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença de Parkinson
MDS	Movement Disorder Society
REM	Rapid Eye Movement
OMS	Organização Mundial da Saúde
TD	Tremor dominante
PIGD	Instabilidade postural/dificuldade de marcha
MT	Mixed type
UPDRS	Escala unificada de avaliação para doença de Parkinson
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
MDFT	Frequency vocal tremor
MDAT	Amplitude vocal tremor
GC	Grupo Controle
DBS	Deep Brain Stimulation
FF	Frequência fundamental
SD	Desvio padrão
HNR	Proporção harmônico-ruído
ASD	Average syllable duration
TMF	Tempo máximo de fonação
F2u	Formante do som U
F2i	Formante do som I
dB	Decibéis

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	13
2.2. Doença de Parkinson	15
2.3. Subtipos da Doença de Parkinson	16
2.4. Disartria e Doença de Parkinson	17
2.5. Subtipos Motores e Alterações de Fala	19
3. MARCO CONCEITUAL	21
4. JUSTIFICATIVA	22
5. OBJETIVOS	23
5.1 Objetivo primário	23
5.2 Objetivos secundários	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
7. ARTIGO	28
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	55
ANEXOS E/OU APÊNDICES	56
ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido	56
ANEXO B - Parecer consubstanciado do CEP	60
ANEXO C - STROBE Statement	64

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica e progressiva do sistema nervoso, caracterizada por sinais cardinais de rigidez, acinesia, bradicinesia, tremor e instabilidade postural [1-4]. Todas essas alterações em sistema nervoso que ocorrem na DP, acabam afetando as bases motoras responsáveis pela produção oral (respiração, ressonância, fonação, articulação e prosódia) e caracterizam a disartria (perturbação da fala resultante de um distúrbio no controle motor oral devido a lesão no sistema nervoso central ou periférico)[3,4].

A disartria hipocinética acomete em torno de 90% dos pacientes com DP durante o curso da doença. Definida como uma deficiência motora complexa da fala, é caracterizada principalmente por disfonia, articulação imprecisa e disprosódia (monopitch, monoloudness e várias anormalidades de tempo) com problemas respiratórios também presentes [5,6,7].

Pacientes com DP manifestam uma grande variabilidade na gravidade dos padrões disártricos e conseqüentemente nas bases motoras da fala. Anormalidades específicas da fala podem estar, assim, associadas a diferentes fenótipos clínicos dentro da DP. Em um esforço para avaliar melhor a heterogeneidade apresentada pelos pacientes com DP, subtipos baseados em agrupamentos de sintomas motores e não motores foram propostos [8-10]. Uma das classificações utilizadas é a classificação motora baseada pela Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS). Tal classificação geralmente envolve o agrupamento de indivíduos em tremor dominante (TD), instabilidade postural/dificuldade de marcha (PIGD) e indeterminado [11,12].

A literatura, até o momento, não apresenta um consenso entre os padrões motores da fala e sua relação com os subtipos motoras de DP [13-15], sendo assim, o objetivo deste estudo é comparar os padrões motores da fala entre portadores de DP com os fenótipos PIGD, TD e indeterminado, pareados com controles saudáveis.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão de literatura está focada nos aspectos relacionados à doença de Parkinson (DP), distúrbios de fala na DP e os diferentes subtipos da doença. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: Lilacs, Scielo, Pubmed, Biblioteca Cochrane e banco de teses da CAPES, em português e inglês. Foram realizadas buscas através dos termos “doença de Parkinson”, “distúrbio de fala”, “disartria”, “subtipos parkinson”, “disartria hipocinética”, “subtipo motor de Parkinson” e suas combinações apresentadas na Figura 1. Este é o resultado da busca das palavras-chave.

Na busca nas bases de dados, foram avaliados e selecionados apenas os estudos cujo título, resumo ou corpo do artigo apresentasse relação com o objeto do trabalho. Após a seleção dos resumos de estudos encontrados, pertinentes à questão proposta, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo. A partir dos artigos selecionados foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a literatura.

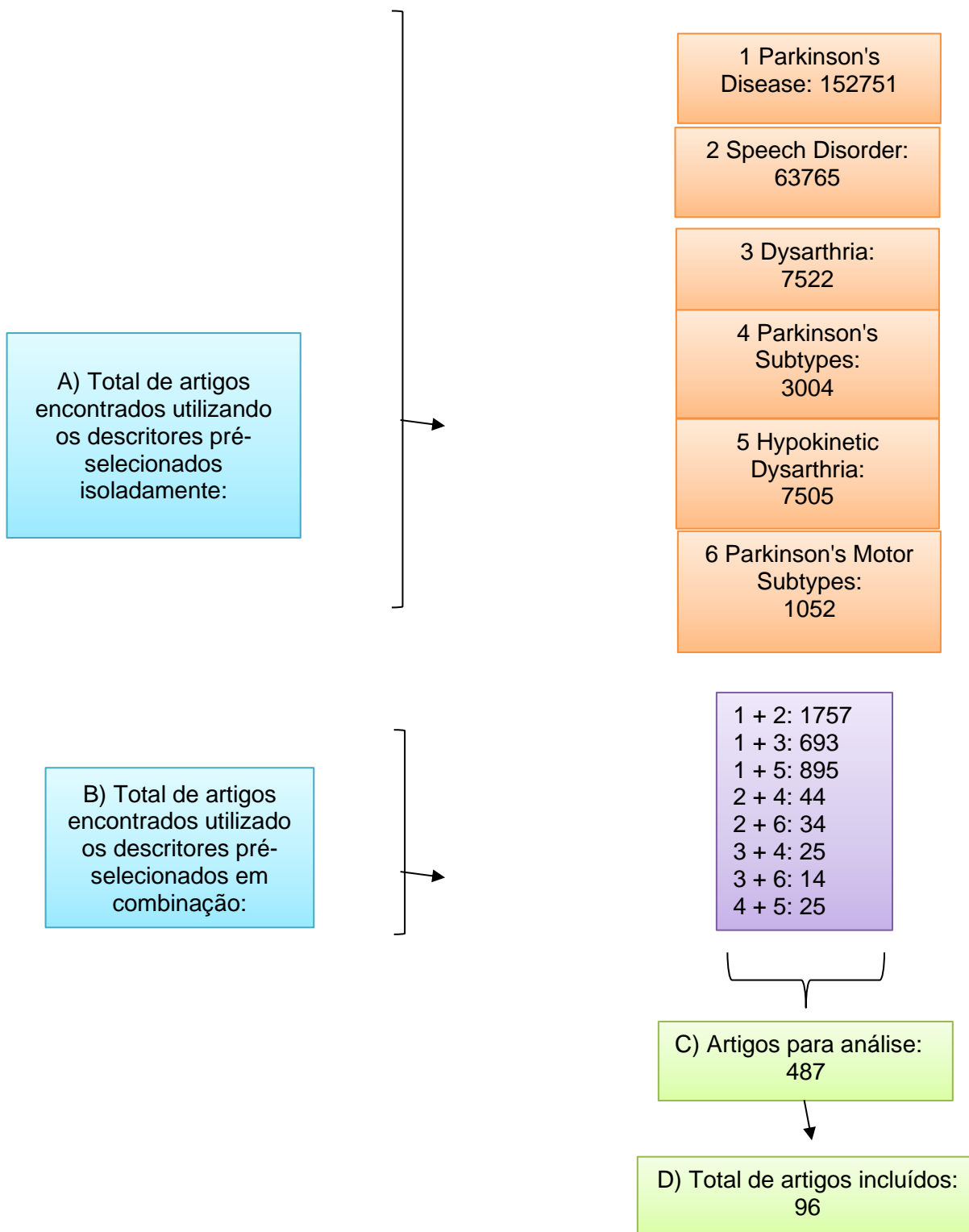


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Fonte: Elaborado pelo autor.

2.2. Doença de Parkinson

A DP foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, em seu trabalho intitulado *An Essay on the Shaking Palsy* (Parkinson, 1817). A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, com uma incidência mundial entre 1 e 20 a cada 1000 indivíduos/ano. É uma complexa doença neurodegenerativa com um vasto espectro de características motoras e não-motoras. Os principais sintomas característicos da DP são tremor, rigidez, instabilidade postural e bradicinesia/acinesia [9,11,16].

A DP é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos, em especial da substância negra do mesencéfalo, por corpos de inclusão intracelulares (Corpos de Lewy). As características da DP incluem perda neuronal em específicas áreas da substância negra e acumulação disseminada da proteína intracelular (α -sinucleína), a degeneração neuronal ocorre não apenas em certos tipos de neurônios, mas em regiões particulares do cérebro. No estágio inicial, a perda de neurônios dopaminérgicos é restrito à substância negra ventrolateral com preservação relativa de outros dopaminérgicos do mesencéfalo [1].

Os critérios para o diagnóstico da DP segundo o Movement Disorder Society (MDS) incluem um processo de duas etapas: primeiro identifica-se o parkinsonismo, que é definida como bradicinesia com fadiga, mais uma rigidez ou tremor de repouso. Em segundo lugar, a DP é determinada como a causa do parkinsonismo [17].

Sabe-se que a degeneração neuronal, na DP, começa, em muitos casos, muitos anos antes do diagnóstico, e apesar de inicialmente descrita como uma doença essencialmente motora, os sintomas não-motores são bastante prevalentes nestes indivíduos. Dentre os sintomas não-motores observa-se hiposmia, distúrbio do sono REM (*rapid eye movements*), fácies de máscara, alteração de voz, disartria, disfagia, sialorréia, disfunção sexual, câimbras, dores, parestesias, incontinência urinária, obstipação intestinal, alterações da escrita (micrografia), déficits cognitivos (evoluindo para demência em muitos casos) e quadros psiquiátricos depressivos e ansiosos [1,2,6,7,18].

Atualmente, utilizam-se os critérios estabelecidos pelo UK Parkinson's Disease Society Brain Bank para o diagnóstico clínico de DP, que são definidos em três passos: diagnóstico da síndrome parkinsoniana, que incluem sintomas como bradicinesia, instabilidade postural desde que não seja causada por distúrbios visuais,

vestibulares, cerebelares ou disfunção de propriocepção; critérios de exclusão para a DP, como histórico de derrames, histórico de traumatismo cranioencefálico, histórico de encefalites, entre outros; critérios positivos prospectivos de suporte para a DP, como tremor de repouso presente, excelente resposta ao levodopa, transtorno progressivo, entre outros [19].

A DP apresenta uma etiologia idiopática. Apesar da gama de estudos realizados nas últimas décadas, sua etiologia não está totalmente esclarecida [1,2,6,12]. Acredita-se que um conjunto de fatores genéticos e ambientais está associado ao surgimento da doença, podendo interagir e contribuir para o desenvolvimento neurodegenerativo da DP [12,18,20]. Além disso, verifica-se que processo de envelhecimento está intimamente interligado a esta afecção devido à aceleração da perda de neurônios dopaminérgicos com o passar dos anos [21,22,23].

No Brasil, apenas estimativas da epidemiologia da DP são possíveis por ser uma doença que a notificação não é compulsória [21]. Segundo a OMS, estima-se que 220 mil pacientes possuem a DP e alguns estudos sugerem uma possibilidade de mais de 400 mil até 2030 [24]. Segundo pesquisa feita em Bambuí, interior de Minas Gerais (MG), o número de pacientes acometidos pela DP era de 3.3% da população com idade acima de 65 anos [25]. Em um cenário em que extrapolam-se esses dados, é possível, então, inferir que no Brasil existem mais de 600 mil portadores da DP.

2.3. Subtipos da Doença de Parkinson

Devido a cronicidade ampla e progressiva da natureza da DP, existem muitas formas de definir os subtipos [26]. Em nosso estudo, optamos por dividir os pacientes de acordo com seus subtipos motores, uma vez que a fala é a organização motora da comunicação [19]. Ademais, a divisão por subtipos motores vem sendo descrita na literatura desde os anos noventa e é uma divisão amplamente utilizada nas pesquisas de DP [6,12,27].

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), publicada em 1987, foi desenvolvida para fornecer um instrumento abrangente para a avaliação de deficiências e incapacidades relacionadas à DP. O desenvolvimento desta escala “unificada” teve como objetivo fornecer uma escala única para que os resultados entre os diferentes ensaios clínicos pudessem ser comparados diretamente [28].

Em 2002, a Movement Disorder Society, patrocinada pela Task Force for Rating Scales in PD, realizou uma revisão da UPDRS. Vários pontos fracos, incluindo ambiguidades na redação, a ausência de instruções uniformes para os avaliadores, algumas falhas métricas e a falta de avaliações para muitos sintomas não motores importantes eram evidentes. Assim, uma nova UPDRS, denominada Movement Disorder Society-UPDRS (MDS-UPDRS), foi proposta para melhorar as deficiências identificadas [29]. Em 2008, a versão oficial do MDS-UPDRS em inglês foi publicada com resultados clinimétricos satisfatórios sobre seu desempenho em uma série de mais de 800 pacientes e avaliadores nativos de língua inglesa [30].

Em 1990, Jankovic et al., classificou os pacientes com DP pela primeira vez em tremor dominante (TD) e instabilidade postural e dificuldade de marcha (PIGD) [12]. Em avaliações clínicas, os subtipos foram classificados de acordo com os critérios pré-especificados que foram baseados nas características clínicas predominantes, idade de início e taxa de progressão [8]. Subtipos possuem implicações para o diagnóstico, prognóstico e resposta esperada para o tratamento. Inicialmente, os subtipos eram focados apenas em características motoras, mas recentemente as categorizações também começaram a utilizar métodos de agrupamento para identificá-los [26,31].

Em 2013, Stebbins et al., compara as classificações do MDS-UPDRS com o UPDRS, em um artigo determinando como identificar os subtipos TD e PIGD na nova escala e introduzindo o subtipo indeterminado, onde as novas relações representaram uma área significativa sob a curva em comparação com a classificação UPDRS. A partir de então, obtém-se uma comparação e pontuação para PIGD e TD advindas do MDS-UPDRS, fornecendo, assim, um método claro para médicos e pesquisadores, ajudando-os na transição do UPDRS para o MDS-UPDRS na categorização de pacientes com diferentes fenótipos [11].

Utilizando a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) e a MDS-UPDRS, uma pontuação média global do tremor e uma pontuação média para o PIGD pode ser determinada, e então os pacientes podem ser divididos entre TD, PIGD ou Indeterminado, com base na proporção dessas pontuações [16].

2.4. Disartria e Doença de Parkinson

A disartria é um nome dado para as alterações de fala resultantes de distúrbios

no controle de seu mecanismo, devido a danos no sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP) e é definida como problemas na comunicação oral devido à paralisia, fraqueza ou incoordenação da musculatura da fala. Um déficit na produção da fala acaba ocorrendo em função dos danos no SNC ou SNP, afetando então um ou várias das cinco bases motoras da fala: respiração, fonação, ressonância, articulação e prosódia [32,33]. A classificação das disartrias caracterizadas em flácida, espástica, hipocinética, hipercinética, atáxica e mista foram propostas por Darley, Aronson e Brown [20,34,35].

Dependendo da localização da lesão neurológica ocorrem manifestações na fala diferentes tanto em graus como nas bases motoras da fala. Os distúrbios neurológicos da fala podem ser definidos de acordo com o nível anatômico afetado: transtornos do neurônio motor superior (esclerose lateral amiotrófica – ELA – disartria mista e paralisia pseudobulbar – disartria espástica); transtornos do neurônio motor inferior (ELA – disartria mista e paralisia bulbar – disartria flácida); transtornos do sistema extrapiramidal (doença de Parkinson – disartria hipocinética, distonia – disartria hipercinética lenta e Coréia – disartria hipercinética rápida); transtornos do cerebelo (doença cerebelar degenerativa – disartria atáxica, ataxia hereditária, transtornos metabólicos tóxicos, lesões vasculares e esclerose múltipla – disartria mista, espástica e atáxica); transtornos da junção neuromuscular e transtornos mistos (disfonia espástica) [35,36].

A avaliação da função fonatória e das alterações em bases motoras nas disartrias é de suma importância. Os distúrbios fonatórios podem exercer um papel de destaque no estabelecimento do diagnóstico diferencial em determinadas patologias. Uma fonação que funcione de forma correta e adequada requer um controle motor extremamente preciso [20]. Qualquer fraqueza, lentidão ou incoordenação nas bases motoras da fala podem ser percebidas através de alterações da comunicação oral do paciente. A identificação desses sinais e sintomas, portanto, pode auxiliar no diagnóstico diferencial precoce de algumas doenças. Nos casos mais severos dos distúrbios neurológicos, o exame das características fonatórias pode revelar informações importantes sobre a neuropatologia subjacente [6,20,34].

Aproximadamente 90% dos pacientes com DP desenvolvem algum tipo de transtorno de fala durante o curso da doença [25]. Esses transtornos possuem efeitos na comunicação, saúde, bem estar psicológico e qualidade de vida [22]. A fala

representa a mais complexa função quantitativa motora e é sensível a qualquer dano em estruturas neurais [23]. Há mais de 50 anos, estudos apontaram que a maior parte dos pacientes de DP desenvolviam disartria hipocinética, caracterizada principalmente por dois sintomas chamados monopitch e monoloudness [23]. A disartria hipocinética é uma deficiência multidimensional que afeta todos os principais subsistemas da fala com padrões variáveis e gravidade em pacientes individuais com DP [12]. Tremores vocais também representam outra característica clínica bastante frequente de diferentes desordens neurológicas [16].

2.5. Subtipos Motores e Alterações de Fala

A variabilidade na expressão clínica da doença de Parkinson (DP) sugere a existência de subgrupos dentro da DP com padrões clínicos distintos e talvez mecanismos patogênicos diferentes. Dessa variabilidade surgiu o interesse em estudar a fala de acordo com diferentes subtipos da DP [26,27]. Entretanto, durante a revisão da literatura encontrou-se apenas dois estudos que dissertam sobre a ligação entre os subtipos motores e alterações de fala, assim, os resultados desses estudos são trazidos abaixo.

Tykalová et al. (2020) , traz a hipótese de que o PIGD manifesta uma alteração mais severa na fala, enquanto que o subtipo TD seria caracterizado por uma ocorrência mais frequente e maior gravidade de tremor vocal, porém, os dados e as análises demonstraram que, embora o subtipo TD tenha um tremor vocal levemente mais grave, a hipótese de que o PIGD manifesta uma alteração mais severa na fala não pôde ser provada [14].

Para o subtipo PIGD, encontrou-se alterações significativas, comparado ao grupo controle, em todas as dimensões menos no tremor vocal. Quando analisado o grupo TD, as alterações mostraram-se presentes apenas na articulação (diadococinesia) e na prosódia. Na análise do tremor vocal, não houve alteração significativa para o subtipo PIGD, foram analisadas duas características acústicas: MDFT (frequency vocal tremor) e MDAT (amplitude vocal tremor), ambas são modulações da profundidade frequência do tremor e podem ser interpretadas como a perda do controle muscular levando à oscilações involuntárias e movimentos na garganta, o que causam as flutuações rítmicas ou quase rítmicas em um tom

percebido como tremor de voz. Era esperado, pelo estudo, que houvesse alteração nessa análise para o subtipo TD.

Na análise da diadococinesia, as características escolhidas para análise foram a taxa de diadococinesia e a regularidade do diadococinesia, a taxa diadococinesia é definida como o número de sílabas vocalizadas por segundo e a regularidade do diadococinesia é definida como o desvio padrão das distâncias entre os núcleos das sílabas seguintes. No caso da taxa diadococinesia, seria a hipocinesia do aparelho de fala tornando os movimentos articuladores mais lentos e no caso da regularidade da diadococinesia podemos interpretar como a hipocinesia causando déficit na regulação do tempo de fala.

Na análise da prosódia foi avaliado o desvio padrão do F0 e o desvio padrão da intensidade. Uma redução no desvio padrão do F0 pode estar associado a hipocinesia causando redução da amplitude dos movimentos das cordas vocais, levando à incompetência glótica, enquanto que no da intensidade seria a diminuição da amplitude dos movimentos respiratórios e músculos tireoaritenóideos. Além disso, o estudo não encontrou significância estatística para o tremor de frequência ou amplitude. O que pode ser concluído do estudo de Tykalová et al., segundo os autores, da maior gravidade e padrão diferente de alterações de fala no PIGD quando comparado com o TD.

No trabalho de Katherine e Spencer, os pacientes foram separados em dois grupos: PIGD e TD, comparando os dois subtipos diretamente, foi usada uma análise de covariância para determinar a presença de diferença no desempenho entre os subtipos TD e PIGD para cada parâmetro vocal. Nenhuma diferença estatística entre os grupos foi encontrada. Além disso, os pacientes também foram classificados pelas suas características perceptivas de fala, no subtipo PIGD a característica mais marcante do grupo foi a de imprecisão enquanto que no subtipo TD foi o de estresse reduzido [13].

3. MARCO CONCEITUAL

Para a identificação das possíveis alterações de fala na DP, amostras de fala são coletadas e analisadas, em busca de possíveis características diferenciadas entre os distúrbios adquiridos na DP, como a disartria. Para isso foram utilizados protocolos de avaliação válidos e confiáveis como avaliação acústica da fala e análise perceptivo-auditiva, que serviram de base para um diagnóstico preciso das alterações de fala.

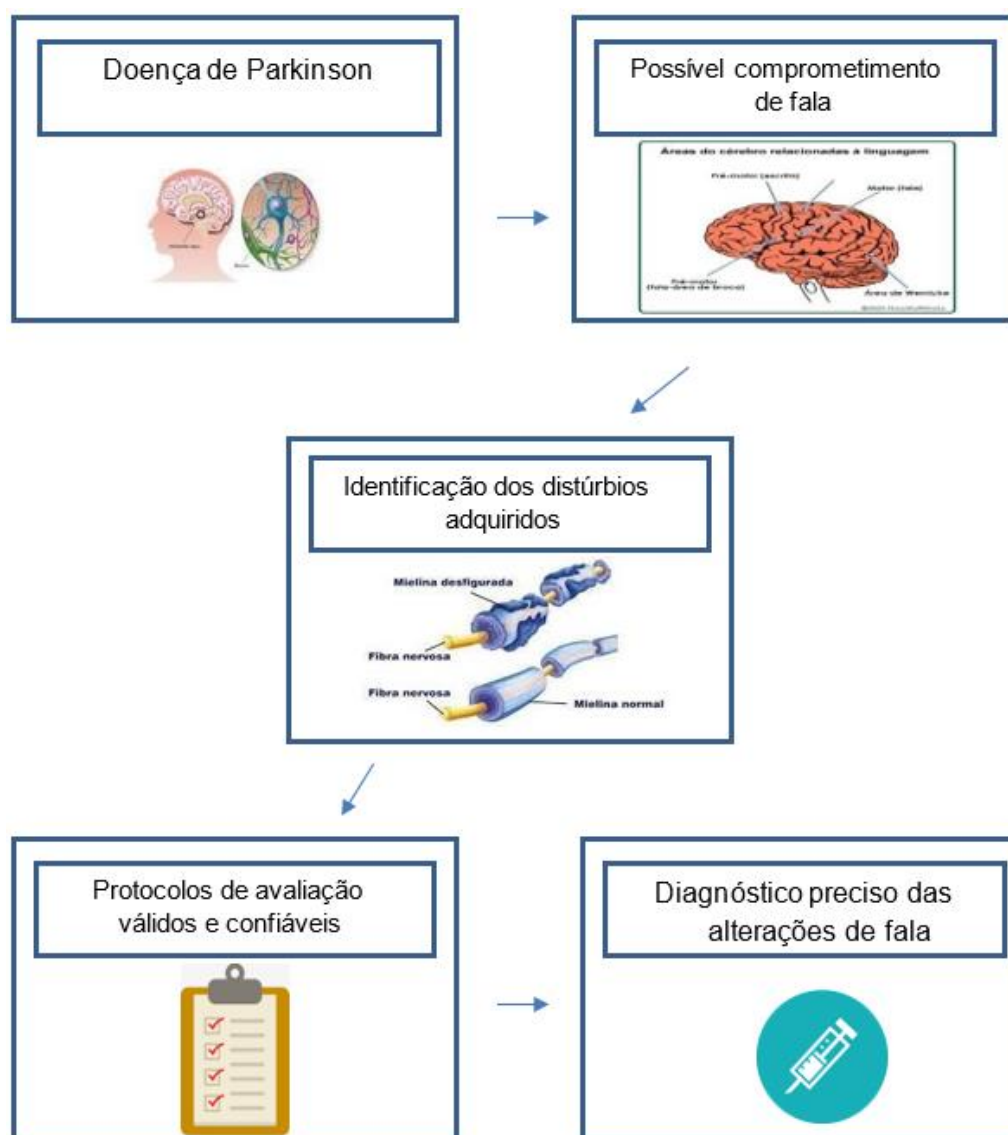


Figura 2. Esquema de marco conceitual DP e disartria. Fonte: elaborado pelo autor.

4. JUSTIFICATIVA

As alterações na fala de indivíduos com DP são comuns, porém tais alterações relacionadas com os subtipos motores da DP ainda são pouco estudadas e não existe um consenso dessa relação. Compreender a fisiopatologia da fala em pacientes com DP, seus impactos e desfechos é contribuir para diagnóstico precoce e compreensão da fala como um possível biomarcador prodromático da doença de Parkinson, bem como [22,37]. Além disso, a avaliação padronizada da fala também poderá servir como preditor de progressão de doença, com possível utilização em estudos clínicos com potencial para modificar a história natural da doença, a partir do uso da fala como marcador em ensaios clínicos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

- Comparar a produção de fala entre os diferentes subtipos motores da DP e comparar com controlos saudáveis

5.2 Objetivos secundários

- Relacionar a produção de fala com idade, sexo e tempo de doença;
- Comparar a avaliação perceptiva auditiva da fala entre os diferentes subtipos motores da DP;
- Comparar a análise acústica da fala entre os diferentes subtipos motores da DP.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] POEWE, Werner et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, v. 3, n. 1, p. 1-21, 2017.
- [2] BALESTRINO, Roberta; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. *European journal of neurology*, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020.
- [3] SAPIR, Shimon. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, v. 57, n. 4, p. 1330-1343, 2014.
- [4] SAPIR, Shimon; RAMIG, Lorraine; FOX, Cynthia. Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, v. 16, n. 3, p. 205-210, 2008.
- [5] ALMEIDA, Jefferson S. et al. Detecting Parkinson's disease with sustained phonation and speech signals using machine learning techniques. *Pattern Recognition Letters*, v. 125, p. 55-62, 2019.
- [6] LANCHEROS, M.; JOUEN, A. L.; LAGANARO, M. Neural dynamics of speech and non-speech motor planning. *Brain and Language*, v. 203, p. 104742, 2020.
- [7] SMITH, Kara M.; CAPLAN, David N. Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain and language*, v. 185, p. 38-46, 2018.
- [8] FERESHTEHNEJAD, Seyed-Mohammad; POSTUMA, Ronald B. Subtypes of Parkinson's disease: what do they tell us about disease progression? *Current neurology and neuroscience reports*, v. 17, n. 4, p. 1-10, 2017.
- [9] EGGERS, Carsten et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. 2012.
- [10] DE PABLO-FERNÁNDEZ, Eduardo et al. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. *JAMA neurology*, v. 76, n. 4, p. 470-479, 2019.
- [11] STEBBINS, Glenn T. et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale.

Movement Disorders, v. 28, n. 5, p. 668-670, 2013.

[12] JANKOVIC, Joseph et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. *Neurology*, v. 40, n. 10, p. 1529-1529, 1990.

[13] BROWN, Katherine A.; SPENCER, Kristie A. The Relationship Between Speech Characteristics and Motor Subtypes of Parkinson's Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, v. 29, n. 4, p. 2145-2154, 2020.

[14] TYKALOVÁ, Tereza et al. Speech disorder and vocal tremor in postural instability/gait difficulty and tremor dominant subtypes of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, v. 127, n. 9, p. 1295-1304, 2020.

[15] RUSZ, Jan et al. Automated speech analysis in early untreated Parkinson's disease: relation to gender and dopaminergic transporter imaging. *European Journal of Neurology*, v. 29, n. 1, p. 81-90, 2022.

[16] THENGANATT, Mary Ann; JANKOVIC, Joseph. Parkinson disease subtypes. *JAMA neurology*, v. 71, n. 4, p. 499-504, 2014.

[17] POSTUMA, Ronald B. et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 33, n. 10, p. 1601-1608, 2018.

[18] POSTUMA, Ronald B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

[19] HUGHES, Andrew J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.

[20] KENT, Ray D. et al. Clinicoanatomic studies in Dysarthria. 2001.

[21] DORSEY, ERlet al et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, v. 68, n. 5, p. 384-386, 2007.

[22] LIRANI-SILVA, Camila; MOURÃO, Lúcia Figueiredo; GOBBI, Lilian Teresa Bucken. Disartria e Qualidade de Vida em idosos neurologicamente sadios e pacientes com doença de Parkinson. In: CoDAS. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2015. p. 248-254.

[23] SANVITO WL. Doença de Parkinson e Síndromes Parkinsonianas. In: Síndromes Neurológicas. São Paulo: Atheneu, 1997, p. 382. 11- Adams DR, Victor M, Ropper AH. O Cerebelo. In: Neurologia. Rio de Janeiro: Mc Graw Hiell, 1997, p. 46 - 52.

[24] BOVOLENTA, Tânia Maria; FELÍCIO, André Carvalho. O doente de Parkinson no contexto das Políticas Públicas de Saúde no Brasil. *Einstein (São Paulo)*, v. 14, p. 7-9,

2016.

[25] BARBOSA, Maira Tonidandel et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Movement Disorders*, v. 21, n. 6, p. 800-808, 2006.

[26] MARRAS, Connie; LANG, Anthony. Parkinson's disease subtypes: lost in translation?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 84, n. 4, p. 409-415, 2013.

[27] QIAN, Elizabeth; HUANG, Yue. Subtyping of Parkinson's disease-where are we up to?. *Aging and disease*, v. 10, n. 5, p. 1130, 2019.

[28] FAHN, S. R. L. E. Members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, v. 2, p. 293-304, 1987.

[29] MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*, v. 18, n. 7, p. 738-750, 2003.

[30] GOETZ, Christopher G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, v. 23, n. 15, p. 2129-2170, 2008.

[31] ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.

[32] DARLEY, Frederic L.; ARONSON, Arnold E.; BROWN, Joe R. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of speech and hearing research*, v. 12, n. 2, p. 246-269, 1969.

[33] ENDERBY, Pam. Disorders of communication: dysarthria. *Handbook of clinical neurology*, v. 110, p. 273-281, 2013.

[34] KIM, Yunjung; KENT, Raymond D.; WEISMER, Gary. An acoustic study of the relationships among neurologic disease, dysarthria type, and severity of dysarthria. 2011.

[35] DARLEY, Frederic L.; ARONSON, Arnold E.; BROWN, Joe R. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of speech and hearing research*, v. 12, n. 2, p. 246-269, 1969.

[36] ORTIZ, Karin Zazo; CARRILLO, Luciane. Comparação entre as análises auditiva e

acústica nas disartrias. Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, v. 13, n. 4, p. 325-331, 2008.

[37] HILBIGB, Arlete. Aspectos fonoaudiológicos e qualidade de vida na Doença de Parkinson: estudos de Casos. Geriatria & Gerontologia, p. 116, 2014.

7. ARTIGO

AVALIAÇÃO DA FALA DE DIFERENTES SUBTIPOS MOTORES DAS DOENÇAS DE PARKINSON

Abstract

Background: Dysarthria is one of the most common symptoms of Parkinson's Disease, negatively impacting patients' quality of life. The impact of different motor subtypes of the disease on speech disorders such as dysarthria is still unclear. **Objectives:** Compare speech characteristics between PD patients with the motor subtypes postural instability/gait difficulty (PIGD), tremor-dominant (TD) and mixed type (MT) and health controls. **Methods:** Cross-sectional study. Were included speech samples acquired from a total of 82 patients from Movement Disorders Ambulatory of HCPA, divided between 53 PIGD, 17 TD, 12 indeterminate (Stebbins et al., 2013) and 38 healthy controls matched for gender and age. The inclusion criteria were diagnosis of idiopathic DP, interested in participating and able to provide informed consent. The exclusion criteria for both groups were individuals with a history of other previous neurological events, any sensory or motor disorders that forbid the tests from being performed, systemic diseases and/or structural changes that affected the voice and/or speech. The speech assessment of both groups included: speech task recording, acoustic analysis and auditory-perceptual analysis. The correlation between the test results and clinical data was verified by non-parametric statistics. **Results:** A total of 120 patients were investigated, 82 with PD and 38 healthy controls, with a mean age of 63.82 ± 11.15 . A statistical analysis was performed searching for correlation between the known subtypes and the GC. No significant correlation was found in the analysis of the subtypes among them. However, some significant correlations were found when comparing the GC with the subtypes: number of syllables: indeterminate x GC ($p=0.033$), duration: indeterminate x GC ($p=0.049$), number of pauses: PIGD x GC ($p=0.013$) phonationrate: PIGD x GC ($p=0.001$), speechrate: PIGD x GC ($p=0.003$). No significant correlation was found between TD and GC. When analyzing the correlation between clinical variables and the acoustic analysis of patients with PD, a significant negative correlation was found between DBS time and the number of pauses ($p=0.013$,

$r=-0.449$). **Conclusions:** Although the PIGD subtype has a different evolution from the other subtypes, the articulatory profile does not differ, showing that, although dysarthria is the motor production of speech, it does not go together with the patients' motor alterations.

Key words: Parkinson's disease, phenotype, dysarthria, speech disorder

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos de fala já vêm sendo desenvolvidos há alguns anos. A disartria na DP mais descrita é hipocinética, porém novas informações em relação à fala vem sendo estudadas, não só para entender o tipo de disartria, mas também como os aspectos motores e a disartria estão correlacionados. Entender essa relação auxilia a pensar nas possibilidades da fala como um biomarcador de alterações prodrômicas da DP, mas também como um potencial marcador no diagnóstico precoce e futuramente, utilizando a fala como um biomarcador para estudos clínicos.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Mais estudos nesta área são necessários e as perspectivas futuras deveriam incluir estudos longitudinais, estudos com outras alterações características da DP, como distúrbios do sono REM e sua inter relações com a fala.

ANEXOS E/OU APÊNDICES

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA FALA EM PACIENTES COM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar as alterações de fala em pacientes com DP, Esclerose Lateral Amiotrófica, Esclerose Múltipla e Ataxias cerebelares. Você está sendo convidado porque já possui o diagnóstico de alguma dessas doenças e realiza o acompanhamento no Ambulatório do HCPA. Esta pesquisa será realizada pelo Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, será realizada uma avaliação de fala e aplicação de questionários de qualidade de vida, sintomas depressivos e rastreio cognitivo. Além disso, serão retiradas informações do prontuário médico, a saber: idade de início da doença, tempo de doença, estadiamento da doença e medicações utilizadas.

O protocolo de avaliação incluirá questionário sócio-demográfico (sexo, idade, escolaridade, estado civil), questionário de auto percepção , avaliação perceptivo-auditiva da fala (serão socilitadas tarefas respiração, fonação, ressonância, articulação e prosódia), avaliação acústica da fala

(será utilizada a mesma gravação da avaliação perceptivo-auditiva da fala não sendo necessário realizar nenhuma tarefa), questionários de qualidade de vida, questionários de rastreio cognitivo (que verifica habilidades como memória e compreensão) e questionários sobre sintomas depressivos.

Na avaliação de fala o participante será submetido a uma avaliação por uma fonoaudióloga que irá gravar a fala (somente a voz será gravada, não será realizada gravação de vídeo). A avaliação consiste em realizar movimentos do rosto, repetir palavras e frases. As gravações serão guardadas pelo pesquisador por 5 (cinco) anos após o encerramento do estudo e depois deste período serão desgravadas. As tarefas serão simples, rápidas e indolores, a fim de não lhe trazer desconforto.

Os testes serão realizados no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA. Serão realizados três encontros onde serão respondidos todos os questionários, sendo realizados com intervalo de um ano entre eles. O tempo de cada encontro deverá ser em média de 1 (uma) hora.

Os possíveis riscos e possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: tempo necessário para a participação no estudo e desconforto ao responder aos questionários, ou falar de questões pessoais.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas poderá possibilitar a proposição de novas abordagens terapêuticas que poderão melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

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

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a

assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

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

peçoal. Aqueles pacientes que apresentarem alterações em algumas das habilidades de de fala avaliadas serão encaminhados ao ambulatório Fonoaudiologia Adulto Degenerativo (FDG), ambulatório de Serviço de Neurologia que atende pacientes com alterações de fala, realizando gerenciamento e reabilitação da fala. Caso seja verificado algum resultado nas escalas que necessite de uma avaliação mais completa, iremos passar esta informação para o seu médico assistente, caso você esteja de acordo, para que ele possa realizar o encaminhamento devido. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Maira Rozenfeld Olchik (molchik@hcpa.edu.br), telefone (51) 33598520 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

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

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

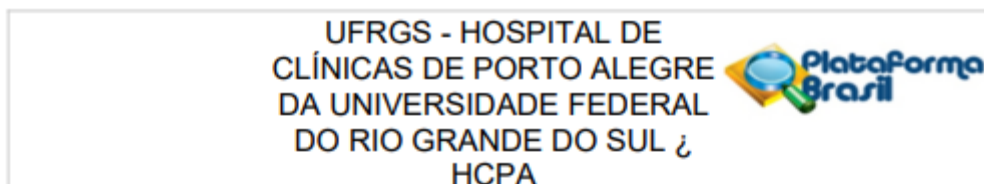
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data:

ANEXO B - Parecer consubstanciado do CEP

Aprovação do Comitê de Ética da UFRGS – HCPA



Continuação do Parecer: 4.012.239

Objetivos secundários

- Caracterizar o padrão de fala de pacientes com diagnóstico de DP através da análise perceptivo-auditiva e acústica da fala;
- Caracterizar o padrão de fala de pacientes com diagnóstico de ELA através da análise perceptivo-auditiva e acústica da fala;
- Caracterizar o padrão de fala de pacientes com diagnóstico de EM através da análise perceptivo-auditiva e acústica da fala;
- Caracterizar o padrão de fala de pacientes com diagnóstico de ataxias espinocerebelares através da análise perceptivo-auditiva e acústica da fala;
- Comparar o desempenho dos pacientes na avaliação perceptivo-auditiva e acústica da fala;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com DP, ELA, EM e SCAs e correlacioná-la com os achados de disartria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo as autoras da pesquisa, os riscos são mínimos, decorrentes do tempo necessário para a participação no estudo e desconforto ao responder aos questionários.

Os benefícios serão diretos aos participantes, mas o estudo poderá possibilitar a proposição de novas abordagens terapêuticas que poderão melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico por DP, ELA, EM e Ataxias Cerebelares, nos ambulatórios do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Será utilizado o processo de amostragem por conveniência. Todos os pacientes que atenderem aos critérios de inclusão serão convidados a participar do estudo.

Crítérios de inclusão

Possuir diagnóstico confirmado de Doenças Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica, Esclerose Múltipla ou Ataxias Espinocerebelares.

Aceitar participar do estudo.

Idade superior a 18 anos.

Crítérios de exclusão

Outras doenças neurológicas associadas.

Diagnóstico de doença sistêmica que cause disartria.

Portadores de deficiência auditiva grave.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 4.012.239

Serão realizadas avaliações auto-perceptiva e acústica da fala. Estes procedimentos serão realizados em três encontros com intervalo de 12 meses entre eles.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLE.

Recomendações:

* Na versão final do TCLE adicionar o número CAAE ou GPPG do projeto;

* Lembramos que em razão da recente pandemia de COVID-19 as atividades de pesquisa possuem algumas restrições. Em caso de dúvidas, consultar o Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) para mais informações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.981.172 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 23/04/2020. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (Projeto versão de 23/04/2020, TCLE versão de 23/04/2020 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 62 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA**



Continuação do Parecer: 4.012.239

- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1524855.pdf	23/04/2020 18:23:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VERSAO_2_GPPG.docx	23/04/2020 18:23:11	Juliana Costa dos Santos	Aceito
Outros	PROJETO_PB_ATUALIZADO_VERSAO_2.docx	23/04/2020 18:20:29	Juliana Costa dos Santos	Aceito
Outros	Carta_pendencias_PB.docx	23/04/2020 17:58:33	Juliana Costa dos Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Delegacao_projeto.pdf	06/04/2020 10:22:02	Juliana Costa dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PB_ATUALIZADO.pdf	06/04/2020 10:21:47	Juliana Costa dos Santos	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	25/03/2020 11:57:03	Juliana Costa dos Santos	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	25/03/2020 11:53:37	Juliana Costa dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_PB.pdf	25/03/2020 11:52:32	Juliana Costa dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PB.pdf	25/03/2020 11:51:42	Juliana Costa dos Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 4.012.239

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 06 de Maio de 2020

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

ANEXO C - STROBE Statement

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

	Item No	Recommendation	Reported on page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	28/29
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	28/29
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	30
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	30/31
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	31
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	31/32
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	31
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	NA
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	31/32
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	NA
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	33
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	32/32
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	33-35
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	NA
		(e) Describe any sensitivity analyses	NA

Continued on next page

Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	33
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	NA
		(c) Consider use of a flow diagram	NA
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	33
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	NA
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	NA
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	NA
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	33-35
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	33-35
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	33/34
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	36/37
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	38
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	35-38
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	NA
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	NA

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.