

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Avaliação da fala em indivíduos pré-sintomáticos para doença de Huntington:  
revisão sistemática**

BRUNA GRACIELE SOUZA ALÓS

Porto Alegre  
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Avaliação da fala em indivíduos pré-sintomáticos para doença de Huntington:  
revisão sistemática**

BRUNA GRACIELE SOUZA ALÓS

Orientador: Prof. Dr. Raphael  
Machado de Castilhos.

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Maira  
Rozenfeld Olchik.

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

Porto Alegre  
2022

#### CIP - Catalogação na Publicação

Alós, Bruna Graciele Souza  
Avaliação da fala em indivíduos pré-sintomáticos  
para doença de Huntington: revisão sistemática / Bruna  
Graciele Souza Alós. -- 2022.  
47 f.  
Orientador: Raphael Machado de Castilhos.

Coorientadora: 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 Huntington. 2. fala. 3. análise  
acústica. 4. disartria. I. de Castilhos, Raphael  
Machado, orient. II. Olchik, Maira Rozenfeld,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Esta dissertação está estruturada de acordo com as normas do Programa de Pós Graduação: Ciências Médicas (PPGCM) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e resultou em um artigo de revisão sistemática, que está apresentado de acordo com as normas do PROSPERO e adequado às normas de publicação do periódico Arquivos de Neuropsiquiatria.

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, caracterizada por sintomas neurológicos, psiquiátricos e comportamentais. O principal sintoma de fala em indivíduos com DH é a disartria hipercinética, porém pouco se conhece sobre a fala de indivíduos pré-sintomáticos para DH. **Objetivo:** Apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA) a respeito da fala em indivíduos pré-sintomáticos para DH. **Materiais e Métodos:** Foram realizadas buscas de literatura sobre análise de fala em indivíduos pré-sintomáticos para DH nas seguintes bases de dados: PubMed, EMBASE e Web of Science por meio das palavras chaves "Presymptomatic Huntington", "Speech Disorder", "Dysarthria" "Articulation Disorders", "Speech", "Speech Production Measurement", "Speaking", "Phonological Impairment", "Phonology Impairment", "Disarticulation", "Misarticulation". A data limite da estratégia de busca compreendeu entre os anos de 1993 a 2022. Os critérios de inclusão compreenderam estudos que estivessem disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português e que apresentassem informações em relação ao objeto da pesquisa no resumo e/ou no corpo do artigo. Os artigos repetidos ou que tratavam de outra temática foram excluídos. **Resultado:** O número de sujeitos que participaram dos estudos totalizaram 150 indivíduos pré-sintomáticos para a DH, 132 com diagnóstico inicial e 119 controles saudáveis. O número de participantes dos grupos variou de 13 a 31, 14 a 87 e 15 a 30, respectivamente. Todos os indivíduos pré-sintomáticos para a DH possuíam testes genéticos preditivos com 36 repetições CAG ou mais, não apresentavam sintomas clínicos e foram avaliados pela escala *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS). Leitura, fala espontânea e produção sustentada de vogais foram as principais tarefas utilizadas pelos pesquisadores. Os subsistemas que mais apresentaram prejuízos foram: fonação, respiração e articulação. Dentre as diferenças percebidas, encontram-se menor produção de sílabas por segundo, imprecisão articulatória, tempo máximo de fonação diminuído e diferenças na velocidade de fala. **Conclusões:** Alterações nos parâmetros acústicos da fala, antes do início dos primeiros sintomas clínicos ou testes genéticos em indivíduos pré-sintomáticos para DH, foram relatados em todos os artigos que compõem essa revisão. Contudo, evidências mais fortes são necessárias para a compreensão de como essas alterações se estabelecem nessa população.

**Palavras chave:** Doença de Huntington, fala, análise acústica, disartria.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by neurological, psychiatric, and behavioral symptoms. The main characteristic of speech in individuals with HD is hyperkinetic dysarthria, but little is known about the speech of subjects pre-symptomatic for HD. **Objective:** To present scientific evidence based on a systematic review of the literature (PRISMA) regarding speech in individuals pre-symptomatic for HD. **Materials and Methods:** Literature searches on speech analysis in individuals pre-symptomatic for HD were carried out in the following databases: PubMed, EMBASE, and Web of Science using the keywords "Presymptomatic Huntington", "Speech Disorder", "Dysarthria" "Articulation Disorders", "Speech", "Speech Production Measurement", "Speaking", "Phonological Impairment", "Phonology Impairment", "Disarticulation", "Misarticulation". The deadline for the search strategy comprised between the years 1993 to 2022. The inclusion criteria included studies that were available in full, in English, Spanish and Portuguese, and that presented information regarding the research object in the abstract and/or in the body of the article. Articles that were repeated or dealt with another theme were excluded. **Result:** The number of subjects who participated in the studies totaled 150 individuals at risk for HD, 132 with the initial diagnosis, and 119 healthy controls. The number of participants in the groups ranged from 13 to 31, 14 to 87, and 15 to 30, respectively. All individuals pre-symptomatic for HD had predictive genetic tests with 36 CAG repeats or more, had no clinical symptoms, and were assessed using the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS). Reading, spontaneous speech, and sustained vowel production were the main tasks used in the research. The subsystems that presented the most damage were: phonation, breathing, and articulation. The differences were lower production of syllables per second, articulatory imprecision, reduced maximum phonation time and differences in speech rate. **Conclusions:** All articles in this review reported changes in acoustic speech parameters before the onset of the first clinical symptoms or genetic tests in individuals pre-symptomatic for HD. However, more robust evidence is needed to understand how these changes are established in this population. **Keywords:** Huntington's disease, speech, acoustic analysis, dysarthria.

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1** - Metodologia de busca aplicada por base de dados pesquisadas

**Figura 2** - Marco teórico

**Figura 3** - Estratégia de palavras-chave e termos de busca nas bases de dados.  
(anexo A)

**Figura 4** - Fluxograma contendo o processo de seleção, o número de artigos incluídos e excluídos e as razões para exclusão (anexo B)

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas dos pacientes e controles dos estudos incluídos (ANEXO C)

**Tabela 2** - Variáveis acústicas (ANEXO D)

**Tabela suplementar 1** - Artigos excluídos (ANEXO E)

**Tabela suplementar 2** - Descrição das tarefas, equipamentos e softwares utilizados em cada estudo incluído (ANEXO F)

**Tabela suplementar 3** - Subsistemas de fala analisados nos estudos incluídos (ANEXO G)



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAG - citosina-adenina-guanina

DH - doença de Huntington

RM - ressonância magnética

SNC - sistema nervoso central

SNP - sistema nervoso periférico

TMF - tempo máximo de fonação

UHDRS - *Unified Huntington's Disease Rating Scale*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações	11
2.2 Doença de Huntington	13
2.2.1 Aspectos clínicos	13
2.2.2 Aspectos genéticos	14
2.2.3 Epidemiologia da doença de Huntington	15
2.3 Alterações da fala em pacientes com DH	16
2.4 Alterações da fala no indivíduos pré-sintomáticos para DH	16
2.5 Análise perceptiva auditiva e objetiva dos parâmetros de fala	17
3. MARCO CONCEITUAL	19
4. JUSTIFICATIVA	20
5. OBJETIVO	20
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
7. ARTIGO ORIGINAL	26
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	38
10. ANEXOS	39
ANEXO A - Figura 3	39
ANEXO B - Figura 4	40
ANEXO C - Tabela 1	41
ANEXO D - Tabela 2	42
ANEXO E - Tabela suplementar 1	43
ANEXO F - Tabela suplementar 2	44
ANEXO G - Tabela suplementar 3	45
ANEXO H - PRISMA	46

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa autossômica dominante, caracterizada por sintomas neurológicos, psiquiátricos e comportamentais (1). As alterações neurológicas encontradas na DH afetam o sistema extrapiramidal, que possui importante desempenho nos movimentos motores e conseqüentemente, resultam em alterações na fala (2,3).

A disartria é uma alteração de fala resultante de comprometimento neurológico, envolvendo o sistema nervoso central (SNC) ou o sistema nervoso periférico (SNP), caracterizada pela diminuição da força muscular, da amplitude e/ou da coordenação do movimento. A disartria manifesta-se em um ou mais dos cinco subsistemas de produção da fala (respiração, fonação, ressonância, articulação e prosódia) (4). Com o avanço da DH, a fala modifica-se gradualmente em todos os seus subsistemas, comprometendo sua inteligibilidade. Estudos descreveram alterações como o aumento da variabilidade acústica, tempo para início da fala, prolongamento excessivo de vogais curtas, redução da velocidade da fala, entre outros.

A literatura indica que alterações sutis na fala de indivíduos pré-sintomáticos para a DH podem estar presentes, mesmo antes do início dos sintomas ou diagnóstico clínico (5,6,7). Nesse sentido, esse trabalho visa reportar os achados da literatura atual que contenham dados de análise de fala em indivíduos pré-sintomáticos para a DH.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações

Foi realizada uma busca de estudos sobre análise de fala em indivíduos pré-sintomáticos para DH nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science.

A busca pelos estudos na base PubMed compreendeu a seguinte estratégia: (Speech Disorders[mh:noexp] OR Articulation Disorders[mh] OR Speech[mh] OR Speech Production Measurement[mh] OR Speaking[tw] OR Speech\*[tw] OR Articulation Disorder\*[tw] OR Phonological Impairment\*[tw] OR Phonology

Impairment\*[tw] OR Disarticulation\*[tw] OR Misarticulation\*[tw] OR Dysarthria\*[tw]) AND (Huntington Disease[mh] OR Huntingtin Protein[mh] OR Huntington\*[tw] OR Huntingtin\*[tw]) AND (1993:2022[dp]) AND (Asymptomatic Diseases[mh:noexp] OR Asymptomatic[tw] OR Presymptomatic[tw] OR Premanifest[tw] OR Preclinical[tw]).

Para a base de dados EMBASE a estratégia foi: ('speech disorder'/exp OR 'speech'/exp OR 'speech analysis'/exp OR (Speaking OR Speech\* OR 'Articulation Disorder\*' OR 'Phonological Impairment\*' OR 'Phonology Impairment\*' OR Disarticulation\* OR Misarticulation\* OR Dysarthria\* OR Dysarthros\*)):ti,ab,kw) AND ('Huntington chorea'/exp OR 'huntingtin'/exp OR (Huntington\* OR Huntingtin\*)):ti,ab,kw) AND [1993-2022]/py AND ('asymptomatic disease'/exp OR ('At risk' OR Asymptomatic OR Presymptomatic OR Premanifest OR Preclinical):ti,ab,kw) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))

Para a base Web of Science os descritores selecionados foram: (TS=(Speaking OR Speech\* OR "Articulation Disorder\*" OR "Phonological Impairment\*" OR "Phonology Impairment\*" OR Disarticulation\* OR Misarticulation\* OR "Dysarthria\*")) AND TS=(Huntington\* OR Huntingtin\*) AND TS=("At risk" OR Asymptomatic OR Presymptomatic OR Premanifest OR Preclinical)) AND DOP=(1993-01-01/2022-06-08).

Os resultados obtidos através das estratégias descritas acima encontram-se na figura 1.

A data limite da estratégia de busca compreendeu entre os anos de 1993 a 2022. A escolha da data justifica-se pela descoberta do gene e a disponibilidade de testes genéticos a partir da data de 1993. Foram selecionados artigos que recrutassem indivíduos com a expansão do gene HD, independente do *status* clínicos pré-sintomáticos ou controles e que abrangesse análise de fala. Os artigos repetidos ou que tratavam de análises linguística, verbal ou outros tipos de análise foram excluídos.

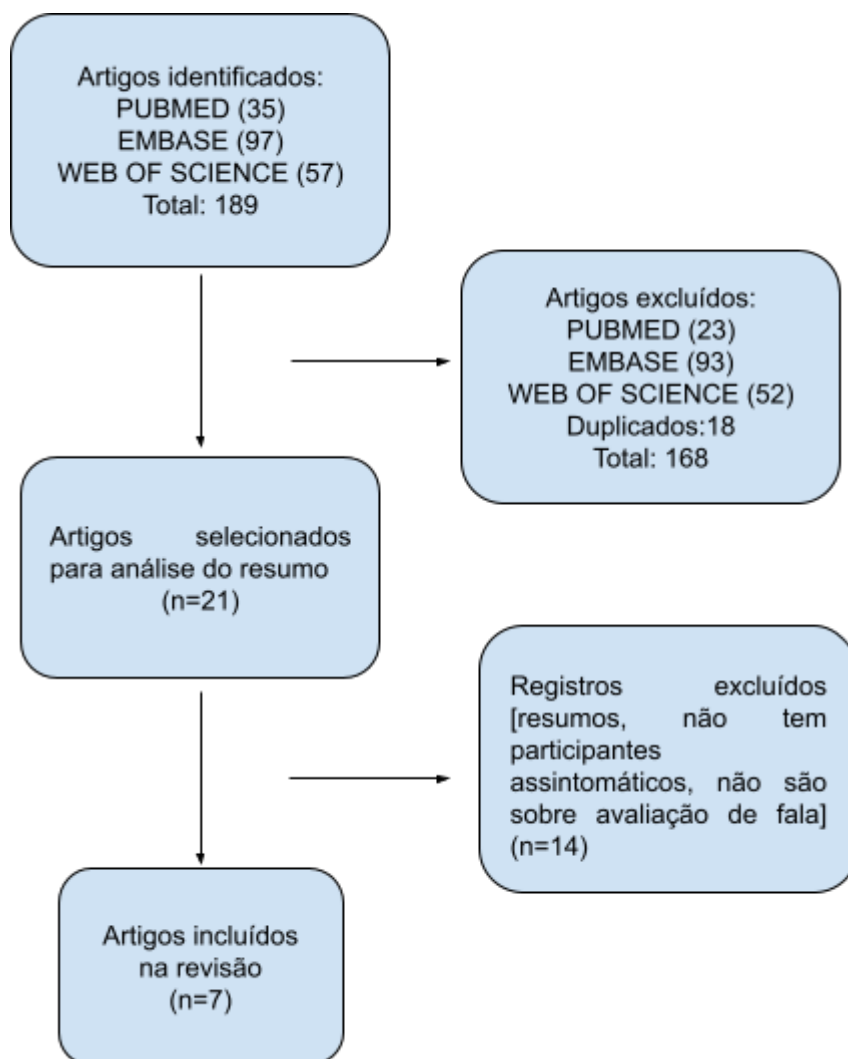


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Fonte: Elaborado pelo autor.

## 2.2 Doença de Huntington

A doença de Huntington (HD) é uma enfermidade neurodegenerativa autossômica dominante, caracterizada por uma constelação de sintomas neurológicos, psiquiátricos e comportamentais (1). A descrição inicial e o epônimo devem-se a George Huntington, médico norte-americano que em 1872 descreveu as principais características clínicas da doença, inclusive apontando o seu caráter hereditário (8). Até há algumas décadas, era conhecida como coréia de Huntington,

devido a esse distúrbio do movimento ser a manifestação clínica mais óbvia; contudo, já que outros sintomas e sinais (demência e alterações comportamentais) estão presentes na maioria dos pacientes e que a coreia pode mesmo não surgir em alguns casos, o termo doença de Huntington é mais apropriado (9).

A DH é um distúrbio neurodegenerativo raro de herança autossômica dominante que tipicamente inicia na quarta década de vida (10). Caracterizada por distúrbios motores, cognitivos e psiquiátricos, os sintomas iniciais consistem em discretas alterações da personalidade, cognição e controle motor (11,12). Com a progressão da doença, intensificam-se as manifestações cognitivas, como perda da capacidade de planejamento e memória. Depressão e ansiedade são frequentes e a taxa de suicídio é elevada entre indivíduos com DH (13). A coreia, distúrbio do movimento caracterizado por movimentos involuntários e randômicos dos membros e face é a manifestação clínica mais evidente, presente em aproximadamente 90% dos casos (1). À medida que a doença progride, outros sintomas motores surgem, como distonia, rigidez, bradicinesia, disfagia e disartria.

A progressão da DH ocorre de forma gradual e até o momento não existe tratamento clínico capaz de conter o avanço da doença. Dessa forma, a morte das pessoas acometidas pela doença ocorre aproximadamente 18 anos após o início da manifestação dos sintomas motores e cognitivos (14).

Na década de 90, a descoberta do gene proporcionou o início da testagem genética, que pode ser utilizada tanto para função preditiva, quanto para a função diagnóstica (15,16).

### 2.2.1 Aspectos clínicos

A idade de início é variável e depende em grande parte do número de repetições CAG. Os indivíduos portadores da mutação podem tornar-se sintomáticos em qualquer idade, mas a média varia entre 35-44 anos (17). A transição do período pré-sintomático para o sintomático é sutil; nesse período o indivíduo apresenta alterações discretas da personalidade, cognição e controle motor (18). Com a progressão da doença, as manifestações cognitivas, tais como perda da capacidade de planejamento, acentuam-se. Inicialmente a perda de memória não é a habilidade cognitiva mais comprometida, mas com a evolução, uma síndrome demencial subcortical por fim estabelece-se. Depressão e ansiedade

são frequentes e a taxa de suicídio é grande entre indivíduos com HD (19). Um estudo estimou que mais de 25% dos indivíduos com HD tentam o suicídio em algum momento da evolução da doença (20). Pessoas assintomáticas portadoras da mutação também apresentam risco maior de suicídio do que a população em geral (21).

Com a evolução da doença, as manifestações clínicas ficam mais evidentes. As alterações motoras comprometem tanto os movimentos involuntários como voluntários. A coreia é a manifestação mais óbvia e mais de 90% dos indivíduos apresentam esse distúrbio do movimento, apesar de ele não correlacionar-se bem com a progressão da doença (22). Com a evolução, outros distúrbios do movimento podem surgir, como distonia, rigidez e bradicinesia. Os movimentos voluntários são afetados de forma precoce, com perda do controle motor fino, instabilidade na marcha e impersistência motora. O controle oculomotor também está comprometido: dificuldade para iniciar as sacadas, sacadas hipométricas/lentas e problemas com a fixação. Além dessas manifestações, o indivíduo com HD apresenta outros achados, como perda de peso, alteração do ritmo circadiano e disfunção autonômica (17).

Nos indivíduos em quem a doença surge antes dos 20 anos (cerca de 5-10% dos casos), os sintomas iniciais podem ser atípicos. Nesses pacientes, a alteração motora mais frequente não é a coreia, mas uma síndrome parkinsoniana rígido-acinética. Alteração cognitiva e disfunção orofaríngea surgem precocemente e podem inclusive ser as manifestações iniciais (23). Além disso, crises convulsivas são frequentes quando a doença inicia na infância (17,24).

Com a evolução da doença, o indivíduo torna-se completamente dependente, mudo e incontinente. O tempo de sobrevivência médio é de 15-18 anos e a idade média de morte, 54-55 anos (17).

### 2.2.2 Aspectos genéticos

A DH é causada pela expansão de uma sequência repetitiva do trinucleotídeo CAG (citosina-adenina-guanina) no exon 1 do gene HTT, localizado no braço curto do cromossomo 4 (4p16.3) (15). Enquanto indivíduos normais apresentam sequências CAG entre 10 e 35 repetições, os afetados pela DH apresentam um

alelo com 36 a >60 repetições CAG (10,25). Como a DH tem herança autossômica dominante, basta a presença de um alelo com expansão CAG para a doença se manifestar. A expansão CAG introduz um segmento expandido de glutaminas (poliglutamina) próximo à extremidade 5' da proteína (huntingtina). A presença desse segmento de poliglutamina determina diversas alterações da conformação e atividade da proteína que por fim levam à neurodegeneração (26).

O número de repetições no CAGexp e a idade de início dos sintomas (assim como em outras poliglutaminopatias) estão inversamente relacionados; ou seja, repetições maiores determinam idades de início mais precoces (27). O tamanho do CAGexp é responsável por cerca de 60% da variação na idade de início, sendo o restante relacionado ao hipotético efeito de genes modificadores e do ambiente, embora muito pouco ainda se saiba a esse respeito (28). Há grande instabilidade do CAGexp durante a meiose, de forma que, especialmente na espermatogênese (27), ocorre o fenômeno chamado de antecipação: nas gerações subsequentes, há risco de expansão da repetição CAG e, com isso, o início dos sintomas ocorre em idade inferior ao do progenitor (29).

### 2.2.3 Epidemiologia da doença de Huntington

A prevalência e incidência da HD, assim com muitas doenças genéticas, está baseada em estimativas realizadas a partir de serviços terciários (30), com exceção somente de um estudo que avaliou a prevalência de HD a partir da busca ativa de indivíduos sintomáticos na comunidade (Assuit, Egito - 42.000 indivíduos avaliados). Embora a prevalência nessa localidade ter sido elevada (21/100.000), os métodos de avaliação e os critérios para definir HD foram pouco claros (30).

No Brasil e em outros países da América Latina (exceto Venezuela), até o momento não foram realizados estudos de avaliação da prevalência ou incidência de HD. Apesar da descendência européia (especialmente portuguesa e espanhola), a frequência da HD nesses países não necessariamente é a mesma da Europa, já que houve intensa miscigenação com a população indígena autóctone e os escravos negros africanos. Na Venezuela, a HD está concentrada em algumas regiões (especialmente próximo ao lago Maracaibo) que possuem prevalência elevada; em outras partes do país a frequência é mais baixa (0,5:100.000) (31).



### **2.3 Alterações da fala em pacientes com DH**

As manifestações motoras da DH podem influenciar na produção da fala dificultando a comunicação destes indivíduos. O tipo de disartria comumente encontrada na DH é denominada hipercinética. Suas principais características compreendem hipernasalidade, qualidade vocal tensa ou áspera, soprosidade, imprecisões articulatórias e variações de volume. Podem se manifestar em qualquer uma das bases motoras da fala, mas muitas vezes têm efeitos proeminentes na prosódia e ritmo. Suas características de fala desviantes são o resultantes de movimentos involuntários anormais, rítmicos ou irregulares e imprevisíveis, que podem ser rápidos ou lentos (32).

Hertrich e Ackermann, realizaram avaliação acústica em 13 indivíduos com DH (a maioria em fases mais avançadas) e 12 controles; os indivíduos DH mostraram aumento da variabilidade acústica e do tempo para início da fala (voice-onset-time), além de prolongamento excessivo de vogais curtas. Os autores interpretaram estes achados como decorrentes da doença avançada, o que foi congruente com a literatura para patologias degenerativas cerebelares (33).

Skodda e colaboradores avaliaram 21 indivíduos DH (5 anos de duração em média) e 21 controles. Os autores encontraram um padrão de alteração na fala com redução da velocidade da fala (taxa de articulação), aumento das pausas e grande incapacidade na geração de sílabas únicas (34).

Rusz e colaboradores avaliaram 34 indivíduos DH com duração média da doença de 5,9 anos e 34 controles. Os autores encontraram flutuação irregular nos tons, interrupção na fonação súbita e articulações mal realizadas. Neste estudo os autores observaram moderada correlação ( $r = - 0,48$ ) entre interrupção súbita da fonação e componentes voluntários da escala UHDRS (35).

### **2.4 Alterações da fala no indivíduos pré-sintomáticos para DH**

Os estudos que descrevem alterações de fala em indivíduos pré-sintomáticos para DH são escassos, focados apenas em alguns subsistemas da fala e em sua maioria, do tipo caso-controle e/ou transversais.

Em 2014, Rusz e colaboradores analisaram a ocorrência de alterações no subsistema de fonação em 28 indivíduos pré-sintomáticos e 28 indivíduos

saudáveis. Utilizou-se apenas como tarefa a fonação da vogal sustentada /a/. Os resultados foram avaliados em correlação com a função motora global, escore cognitivo, escore de carga da doença e anos estimados para o início da doença. Como resultados, foram observadas alterações no subsistema fonação presentes nos estágios pré-motores da DH (5).

No mesmo ano de 2014 Skodda e colaboradores avaliaram o tempo de fala de 28 indivíduos pré-sintomáticos e 28 controles, ambos pareados por idade e sexo. Foram realizadas tarefas de leitura, repetições de sílabas e vogal /a/ sustentada. Observaram-se alterações na regularidade e na velocidade da fala nos indivíduos pré-sintomáticos. O estudo ainda descreve que estas medidas podem vir a servir como uma ferramenta útil para o monitoramento clínico da incapacidade funcional destes indivíduos (6).

Hinzen e colaboradores procuraram determinar o perfil linguístico sistemático que caracterize a fala narrativa espontânea em indivíduos pré-sintomáticos e sintomáticos e como ela está relacionada à degeneração do estriado e aos perfis neuropsicológicos. Vinte e oito indivíduos portadores de um alelo *HTT* expandido (19 sintomáticos e 9 pré-sintomáticos), pareados com 28 controles, participaram de uma tarefa de contar histórias. A fala foi cegamente pontuada por avaliadores independentes de acordo com variáveis linguísticas distribuídas em 5 domínios (Quantitativo, Fluência, Referência, Conectividade e Concordância). Em todos estes domínios houve diferenças significativas entre os grupos. Déficits de referência (problemas no uso referencial da linguagem, como identificar, em uma história, os personagens e os objetivos) e conectividade (identificar com as orações estão inter-relacionadas) foram observados no estágio pré-sintomático e alterações em medidas quantitativas (número de palavras por minuto) nos sintomáticos. Os resultados mostram também que os portadores da expansão CAG apresentam deficiências linguísticas sistemáticas que levam a disfluências e desorganizações nos domínios centrais da organização gramatical (36).

## **2.5 Análise perceptiva auditiva e objetiva dos parâmetros de fala**

A avaliação clínica da disartria tem sido realizada através da análise de parâmetros de fala por meio da percepção auditiva, em um método conhecido como avaliação perceptivo-auditiva da fala. Provas de repetição de palavras e frases, de

análise do discurso e de produções orais pré-estabelecidas são algumas das tarefas utilizadas na prática clínica, sem que isso pressuponha a aplicação de protocolo específico (37,38).

A avaliação por meio de um instrumento objetivo, por outro lado, permite a obtenção de dados quantitativos de diversos parâmetros da fala, como fonação, ressonância, articulação, respiração e prosódia, informações que seriam de outra forma inacessíveis através de métodos auditivo-perceptuais. Essas informações podem favorecer o diagnóstico, a comparação entre desempenhos de diferentes pacientes, além de possibilitar a avaliação da evolução de um mesmo paciente (39,40). Além disso, a avaliação acústica da fala através de instrumentos objetivos é de fácil realização, é não invasiva e tem custo muito baixo (41).

Para complementar a avaliação perceptivo-auditiva, os dados objetivos da avaliação acústica vocal computadorizada tornaram-se opção ao oferecerem informações não percebidas pelo ouvido humano (42). Na possibilidade da voz disártrica ser um sinal menos periódico, a seleção de medidas relacionadas à frequência fundamental mostra-se uma boa opção de análise (43). A frequência fundamental é o parâmetro mais resistente aos diferentes sistemas de análise acústica (44) e o menos sensível aos meios de gravação (45). Para a avaliação do subsistema laríngeo, alguns autores utilizaram medidas relacionadas à frequência fundamental (média, moda, extensão, desvio-padrão, etc), medidas de perturbação (*jitter* – sensação psicoacústica da frequência fundamental, e *shimmer* - sensação psicoacústica da intensidade), de ruído e de tremor (46). Outra medida utilizada na caracterização de transtornos neurológicos é a variabilidade da frequência fundamental, em semitons (44), que, além de corroborar a análise perceptivo-auditiva, em estudo com distonia laríngea e tremor essencial vocal, apresentou-se distinta nas diversas disartrias avaliadas (47).

Medidas específicas para as disartrias, como as relacionadas ao tremor (magnitude da amplitude e frequência do tremor, por exemplo) e transição do segundo formante (habilidade em repetir duas vogais combinadas, com transição rápida e rítmica dos pontos articulatórios, avaliando assim a mobilidade articulatória), foram propostas em estudos anteriores e o sistema para analisá-las foi considerado confiável para as alterações de fala (48). A análise do segundo

formante tem mostrado alta correlação com a percepção da inteligibilidade das vocalizações. Tais medidas foram consideradas indicadores sensíveis do comportamento motor da fala (49).

Além das medidas tradicionais da análise acústica (frequência fundamental e suas variações, medidas de perturbação e ruído), a tarefa de diadococinesia tem se mostrado eficaz para a caracterização da disartria e pode oferecer dados úteis para a compreensão de processos fisiopatológicos (48).

A avaliação acústica e objetiva das diversas bases motoras da fala pode, além de servir como método diagnóstico e acompanhamento evolutivo, pode fornecer informações que sirvam como potenciais biomarcadores de progressão da doença, tanto em fases sintomáticas de doenças neurodegenerativas, como em fases pré-sintomáticas (34,41).

### 3. MARCO CONCEITUAL

Alterações da fala podem estar presentes em estágios muito precoces da doença, mesmo antes das manifestações mais características da doença. A literatura tem levantado que a análise da fala em indivíduos em risco de desenvolver DH pode detectar alterações antes do diagnóstico clínico ou sintomas motores.

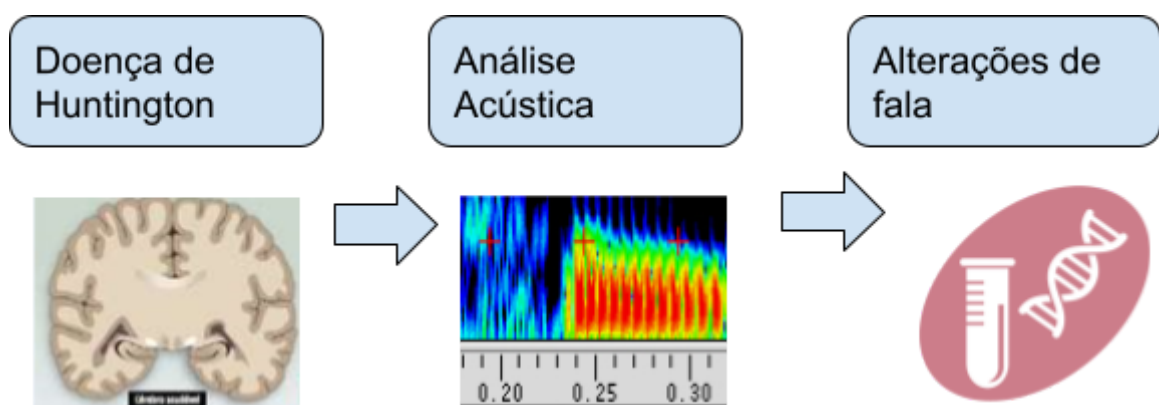


Figura 2. Esquema para marco teórico. Fonte: Elaborado pelo autor.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

As alterações na fala de indivíduos com DH são comuns, entretanto poucos estudos avaliaram essa função em indivíduos pré-sintomáticos. Apesar da ausência de padrão entre os métodos utilizados em estudos que avaliam a fala de pacientes com DH pré-sintomáticos, há consenso de que traçar um perfil de fala destes indivíduos poderá trazer novas abordagens no que diz respeito a diagnóstico e reabilitação precoces, ocasionando uma melhor qualidade de vida. Além disso, a avaliação da fala poderá servir como preditor de progressão da doença, com possível utilização em estudos clínicos de drogas com potencial para modificar a história natural da doença.

#### **5. OBJETIVO**

##### **5.1 Objetivo primário**

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre alterações da fala em indivíduos pré-sintomáticos para doença de Huntington.

## 6. REFERÊNCIAS

1. HAYDEN, Michael R. Huntington's Chorea. [S. l.: s. n.], 1981. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-1308-9>.
2. BATES, Gillian P. *et al.* Huntington disease. Nature reviews. Disease primers, [s. l.], v. 1, p. 15005, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188817/>.
3. MORAES, R. M. B. P. *et al.* "Huntington's Disease: An Up-to-Date". EC Neurology 12.5 (2020): 12-26. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/340630374\\_Huntington's\\_Disease\\_An\\_Up-to-Date](https://www.researchgate.net/publication/340630374_Huntington's_Disease_An_Up-to-Date).
4. MILER N. LOWIT A. MOTOR SPEECH DISORDERS. [S. l.], 2016. Disponível em: <https://www.mwuclinics.com/illinois/services/specialty/speech-language/motor-speech-disorders>.
5. RUSZ, Jan *et al.* Phonatory dysfunction as a preclinical symptom of Huntington disease. PloS one, [s. l.], v. 9, n. 11, p. e113412, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25409322/>.
6. SKODDA, Sabine *et al.* Two different phenomena in basic motor speech performance in premanifest Huntington disease. Neurology, [s. l.], v. 86, n. 14, p. 1329–1335, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962067/>
7. HINZEN, W. *et al.* A systematic linguistic profile of spontaneous narrative speech in pre-symptomatic and early stage Huntington's disease. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, [s. l.], v. 100, p. 71–83, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.022>.
8. Huntington G. On chorea. Med Surg Rep 1872;26:317–321.
9. FAHN, Stanley; JANKOVIC, Joseph; HALLETT, Mark. Principles and Practice of Movement Disorders E-Book. [S. l.]: Elsevier Health Sciences, 2011.
10. CARON, Nicholas S.; WRIGHT, Galen E. B.; HAYDEN, Michael R. Huntington Disease. *Em: GENEREVIEWS® [INTERNET]*. [S. l.]: University of Washington, Seattle, 2020. *E-book*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>.
11. MCCUSKER, Elizabeth A. *et al.* Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. Neurology, [s. l.], v. 81, n. 13, p. 1141–1147, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3795599/>.

12. PAULSEN, Jane S. *et al.* Cognitive decline in prodromal Huntington Disease: implications for clinical trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, [s. l.], v. 84, n. 11, p. 1233–1239, 2013.
13. HUBERS, Anna A. M. *et al.* Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. [S. l.: s. n.], 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.001>.
14. Souza, Aline Francielle Damo. Avaliação de fatores genéticos como potenciais modificadores da idade de início da doença de Huntington. 2013. - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/152887>.
15. A NOVEL GENE CONTAINING A TRINUCLEOTIDE REPEAT THAT IS EXPANDED AND UNSTABLE ON HUNTINGTON'S DISEASE CHROMOSOMES. The huntington's disease collaborative research group. *Cell*, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 971–983, 1993.
16. CARVALHO, Pedro Manzke de. Caracterização clínica da doença de Huntington e avaliação do nível sérico de endocanabinoides. 2019. - Universidade de São Paulo, [s. l.], 2019. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17140/tde-11022020-142128/>.
17. CARON, Nicholas S.; WRIGHT, Galen E. B.; HAYDEN, Michael R. Huntington Disease. *Em: GENEREVIEWS® [INTERNET]*. [S. l.]: University of Washington, Seattle, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>.
18. PAULSEN, J. S. *et al.* Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, [s. l.], v. 79, n. 8, p. 874–880, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096682/>.
19. WETZEL, Heather H. *et al.* Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. *Psychiatry research*, [s. l.], v. 188, n. 3, p. 372–376, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3790459/>.
20. FARRER, L. A. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *American journal of medical genetics*, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 305–311, 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2940862/>.
21. PAULSEN, Jane S. *et al.* Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *The American journal of psychiatry*, [s. l.], v. 162, n. 4, p. 725–731, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15800145/>.

22. MAHANT, N. *et al.* Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology*, [s. l.], v. 61, n. 8, p. 1085–1092, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14581669/>.
23. GONZALEZ-ALEGRE P; AFIFI AK. Clinical Characteristics of Childhood-Onset (Juvenile) Huntington Disease: Report of 12 Patients and Review of the Literature. *Journal of Child Neurology* 2006;21:223-229. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16901424/>.
24. GAMBARDELLA, A. *et al.* Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. *Neurology*, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 708–711, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11524486/>.
25. ANDREW, S. E. *et al.* Huntington Disease without CAG Expansion: Phenocopies or Errors in Assignment?. *American journal of human genetics*, [s. l.], v. 54, n. 5, p. 852, 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1918249/>.
26. ROSS, Christopher A.; TABRIZI, Sarah J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet neurology*, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 83–98, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21163446/>.
27. DUYAO, M. *et al.* Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nature genetics*, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 387–392, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8401587/>.
28. WEXLER, Nancy S. *et al.* Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, [s. l.], v. 101, n. 10, p. 3498–3503, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993615/>.
29. LANGBEHN, D. R. *et al.* A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical genetics*, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 267–277, 2004. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/8674868\\_International\\_Huntington's\\_Disease\\_Collaborative\\_Group\\_A\\_new\\_model\\_for\\_prediction\\_of\\_the\\_age\\_of\\_onset\\_and\\_penetrance\\_for\\_Huntington's\\_disease\\_based\\_on\\_CAG\\_length](https://www.researchgate.net/publication/8674868_International_Huntington's_Disease_Collaborative_Group_A_new_model_for_prediction_of_the_age_of_onset_and_penetrance_for_Huntington's_disease_based_on_CAG_length).
30. PRINGSHEIM, Tamara *et al.* The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 1083–1091, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22692795/>.



31. PARADISI, Irene; HERNÁNDEZ, Alba; ARIAS, Sergio. Huntington disease mutation in Venezuela: age of onset, haplotype analyses and geographic aggregation. *Journal of human genetics*, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 127–135, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18157708/>.
32. DUFF, J. R. *Motor Speech Disorders. Hyperkinetic Dysarthrias*. 3 edition. Elsevier, 2013.
33. HERTRICH, I.; ACKERMANN, H. Acoustic analysis of speech timing in Huntington's disease. *Brain and language*, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 182–196, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7953613/>.
34. SKODDA, Sabine *et al.* Impaired motor speech performance in Huntington's disease. *Journal of neural transmission*, [s. l.], v. 121, n. 4, p. 399–407, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24221215/#:~:text=Dysarthria%20is%20a%20common%20symptom,and%20neuropsychological%20symptoms%20are%20sparse>.
35. RUSZ, Jan *et al.* Objective Acoustic Quantification of Phonatory Dysfunction in Huntington's Disease. *PloS one*, [s. l.], v. 8, n. 6, p. e65881, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065881>.
36. HINZEN, Wolfram *et al.* A systematic linguistic profile of spontaneous narrative speech in pre-symptomatic and early stage Huntington's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, [s. l.], v. 100, p. 71–83, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.022>.
37. ERGUN, A.; ODER, W. Oral diadochokinesis and velocity of narrative speech: a prognostic parameter for the outcome of diffuse axonal injury in severe head trauma. *Brain injury: [BI]*, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 773–779, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18787987/>.
38. MILLER, Nick *et al.* Assessment of speech in neurological disorders: development of a Swahili screening test. *The South African journal of communication disorders. Die Suid-Afrikaanse tydskrif vir Kommunikasieafwykings*, [s. l.], v. 59, p. 27–33, 2012. Disponível em: <http://www.sajcd.org.za/index.php/SAJCD/article/view/86>.
39. KENT, Ray D.; KIM, Y. J. Toward an acoustic typology of motor speech disorders. *Clinical linguistics & phonetics*, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 427–445, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14564830/>.

40. CARRILLO, Luciane; ORTIZ, Karin Zazo. [Vocal analysis (auditory - perceptual and acoustic) in dysarthrias]. *Pro-fono: revista de atualizacão científica*, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 381–386, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pfono/a/RxSggsgfXBQJVsZnBwhtC5K/?lang=pt#:~:text=A%20an%C3%A1lise%20ac%C3%BAstica%2C%20sempre%20complementar,vocal%20e%20tipo%20de%20disartria>.
41. KENT, R. D. *et al.* Voice dysfunction in dysarthria: application of the Multi-Dimensional Voice Program. *Journal of communication disorders*, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 281–306, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12837587/>.
42. TITZE, I. R. *et al.* Comparison between clinician-assisted and fully automated procedures for obtaining a voice range profile. *Journal of speech and hearing research*, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 526–535, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7674644/>.
43. KENT, R. D. *et al.* Ataxic dysarthria. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 1275–1289, 2000. Disponível em: <https://pubs.asha.org/doi/10.1044/jslhr.4305.1275>.
44. BEHLAU, Mara. *Voz: o livro do especialista*. [S. l.: s. n.], 2005.
45. Yamasaki R, Leão SHS, Madazio G, Padovani M, Azevedo R. Análise perpeptivo-auditiva de vozes normais e alteradas: Escala analógica visual. 15º Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia. Gramado, 2007.
46. KENT, R. D. *et al.* Acoustic studies of dysarthric speech: methods, progress, and potential. *Journal of communication disorders*, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 141–180, 183–186; quiz 181–183, 187–189, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10382143/>.
47. PADOVANI M, MORAES M, MADAZIO G, LORENZON P, KORN G, DE BIASE N. Variability of fundamental frequency in the differentiatinal of neurological dysphonia. Final Programme and Abstracts 28th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP). Athens, Greece: August 2010: 33.
48. CHENASKY, Karen; MACAUSLAN, Joel; GOLDHOR, Richard. Acoustic Analysis of PD Speech. *Parkinson's disease*, [s. l.], v. 2011, p. 435232, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21977333/>.
49. DELIYSKI, Dimitar D. *et al.* Regression tree approach to studying factors influencing acoustic voice analysis. *Folia phoniatrica et logopaedica: official organ of*

the International Association of Logopedics and Phoniatics, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 274–288, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16825780/>.

## 7. ARTIGO ORIGINAL

Article to be submitted to Arquivos de Neuropsiquiatria.

### **Speech assessment in individuals pre-symptomatic for Huntington's disease: a systematic review.**

Bruna Graciele Souza Alós <sup>1</sup>, Maira Rozenfeld Olchik <sup>1,2,3</sup>, Raphael Machado Castilhos <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

<sup>2</sup> Speech Pathology Course, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

<sup>3</sup> Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

#### **Abstract**

**Introduction:** Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disease, characterized by neurological, psychiatric and behavioral symptoms. The main characteristic of speech in individuals with HD is hyperkinetic dysarthria, but little is known about the speech of subjects pre-symptomatic for HD. **Objective:** To present scientific evidence based on a systematic review of the literature (PRISMA) regarding speech in individuals pre-symptomatic for HD. **Materials and Methods:** Literature searches on speech analysis in individuals pre-symptomatic for HD were carried out in the following databases: PubMed, EMBASE and Web of Science using the keywords "Presymptomatic Huntington", "Speech Disorder", "Dysarthria" " Articulation

Disorders”, “Speech”, “Speech Production Measurement”, “Speaking”, “Phonological Impairment”, “Phonology Impairment”, “Disarticulation”, “Misarticulation”. The deadline for the search strategy comprised between the years 1993 to 2022. The inclusion criteria included studies that were available completed, in English, Spanish and Portuguese and that presented information regarding the research object in the abstract and/or in the body of the article. Articles that were repeated or dealt with another theme were excluded. **Result:** The number of subjects who participated in the studies totaled 150 individuals at risk for HD, 132 with initial diagnosis and 119 healthy controls. The number of participants in the groups ranged from 13 to 31, 14 to 87 and 15 to 30, respectively. All individuals pre-symptomatic for HD had predictive genetic tests with 36 CAG repeats or more, had no clinical symptoms, and were assessed using the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS). Reading tasks, spontaneous speech and sustained vowel production were the main tasks used in the research. The subsystems that presented the most damage were: phonation, breathing and articulation. The differences were lower production of syllables per second, articulatory imprecision, reduced maximum phonation time and differences in speech rate. **Conclusions:** Changes in acoustic speech parameters, before the onset of the first clinical symptoms or genetic tests in individuals at risk for HD, were reported in all articles that make up this review. However, stronger evidence is needed to understand how these changes are established in this population.

**Keywords:** Huntington's disease, speech, presymptomatic.

## Introduction

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder characterized by neurological, psychiatric and behavioral manifestations (1). It is caused by the expansion of a repetitive sequence of the trinucleotide CAG (cytosine-adenine-guanine) in exon 1 of the *HTT* gene, located on the short arm of chromosome 4 (4p16.3) (2,3). Normal individuals have CAG sequences below 35 and those symptomatic, above 36 repeats.

Dysarthria is a speech disorder resulting from neurological impairment, both in the central or peripheral nervous system, and characterized by decreased muscle strength, amplitude and/or coordination of movement. Clinical manifestations of

dysarthria are within the five subsystems of speech production (breathing, phonation, resonance, articulation and prosody) (4). In HD several speech impairments have already been described. As the disease progresses, changes in all subsystems may occur. Previous studies have described changes such as increased variability and in time to start speaking, excessive prolongation of short vowels and reduced speech rate (5,6).

The beginning of the symptomatic phase of HD is usually considered when motor and behavioral signs and symptoms appear. However, subtle clinical or even subclinical manifestations may occur before the more obvious onset of the disease, such as cognitive decline, eye movement changes and weight loss (7,8). In addition, subtle alterations in the speech may also occur, usually detected only through acoustic measurements, i.e. imperceptible to conventional speech analysis (8,9,10,11). Therefore, our aim is to perform a systematic review of speech disorders in asymptomatic carriers for HD.

## **Methods**

A search for studies on speech analysis in asymptomatic carriers for HD was performed in the PubMed, EMBASE and Web of Science databases. This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (12). We included studies from the years 1993, when the gene that causes HD was discovered. We selected articles that performed acoustic analysis in asymptomatic carriers (Pre-symptomatic HD) and also in controls. Articles that dealt with linguistic, verbal or other types of analysis were excluded. To organize and select the articles found we used the Rayyan Application (14). The articles were reviewed by two authors independently and duplicates, abstracts and reviews were excluded. This study is registered on the PROSPERO platform (13) under the number 340533. Figure 3 presents the keywords and search terms strategy in the databases.

## **Results**

The search performed in the databases resulted in 189 articles. Figure 4 shows the flow diagram of studies found. After initial selection, 21 studies were

pre-selected. Of these, 7 were included for review and data extraction. The articles excluded after full reading and the reasons for exclusions were shown in the Supplementary Table 1.

The subjects who participated in the studies totaled 150 individuals pre-symptomatic for HD, 132 with the initial diagnosis, and 119 healthy controls. The number of participants in the groups ranged from 13 to 31, 14 to 87, and 15 to 30, respectively. All individuals pre-symptomatic for HD had predictive genetic tests with 36 CAG repeats or more, had no clinical symptoms, and were assessed using the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS).

Table 1 presents the findings with the characterization of the sample. Despite the heterogeneity of the selected articles and insufficient information, whenever possible, we extracted relevant information about the participants, including age, sex, and UHDRS scale motor score.

Reading, spontaneous speech, and sustained vowel production were the main tasks used in the research. Supplementary Table 2 describes the reading tasks and equipment used for data collection in the selected articles. The subsystems that presented the most damage were: phonation, breathing, and articulation. The differences were lower production of syllables per second, articulatory imprecision, reduced maximum phonation time and differences in speech rate. Table 2 presents the acoustic variables, and supplementary table 3 presents the speech subsystems found in the studies.

## **Discussion**

All articles included in this review suggest that changes in speech, even if subtle, appear before the genetic diagnosis or motor symptoms of HD, and the parameters extracted through acoustic analysis can be potential findings for clinical markers in subjects at pre-symptomatic for HD (29,30,31,32,33,34,35).

Studies indicate neuronal degeneration years before the clinical diagnosis, and possible changes in speech appear along with this degeneration (32,33). Despite most articles (29,31,33,34) addressing the advantage that different languages do not influence acoustic analyzes, Riad et al, warn about the need to validate the methods, especially for each disease and investigation of interest. In

addition, different recording devices, acoustic analysis software, and other factors contribute to the mixed methodology and variability of results (30).

All selected studies have, as inclusion criteria, participants pre-symptomatic for HD with predictive genetic tests with 36 CAG repeats or more. Three studies involved subjects pre-symptomatic for HD matched to age-matched, neurologically healthy controls (32,33,35). Two studies evaluated changes in subjects pre-symptomatic, with overt HD and neurologically healthy controls (29,34). Finally, two studies evaluated subjects pre-symptomatic for HD and subjects with early-stage HD. One study used machine learning technology (30).

Regarding the acoustic analysis of speech, the articulation subsystem was evaluated in five articles (30,31,32,34,35), phonation in four (29,33,34,35), prosody was described in three studies (29,34,35) breathing in two articles (32,35) resonance in one study (29) and auditory perceptual assessment (APA), despite being considered the gold standard (36) was performed in only one study (29).

The first article citing speech disorders in subjects pre-symptomatic for HD, analyzed the speech of 18 individuals pre-symptomatic for HD and 18 controls through the following tasks: diadochokinesis, repetition of sentences, and production of the sustained vowel /a/. The variables were categorized into three acoustic measures: speech production speed, maximum phonation time, and variability in speech and voice (35).

In diadochokinesia, the features analyzed were: the average number of syllables, the average duration of the syllable, and the coefficient of variation of the duration of syllables per sentence.

In the task of repetition of phrases with different intonations, the duration of the utterance, time of the beginning of vocalization, and average time of the beginning of vocalization were verified. The sustained vowel task /a/ verified the maximum phonation time (MPT).

The data obtained in this study showed that individuals pre-symptomatic for HD had a lower number of syllables per breath, more significant variability in syllable duration, changes in jitter, shimmer, and harmonic signal-to-noise (HNR) measurements, and a reduced maximum phonation time in comparison with the controls, showing this difference in the phonation, breathing and articulation subsystems.

The second study analyzed speech samples from 30 individuals with the mutant HTT gene (13 individuals at risk for HD and 17 overt HD matched by 15 healthy controls) (34). Participants were asked to produce a monologue, 1 minute, reading a phonetically balanced text and automatic speech with the days of the week. The articulation and phonation subsystems showed differences between the groups, which corroborates the previous study (35). In this study, the authors also pointed out changes in the prosody subsystem.

For these speech subsystems, the analyzed variables pointed to a slower rhythm (both of the word and the speech) and more extended periods of silence between words and even during evocation, in comparison with healthy controls, thus showing a lack of coordination between breath and speech, characteristic of hyperkinetic dysarthria (36).

The data obtained in this study showed that individuals pre-symptomatic for HD had a lower number of syllables per breath, more significant variability in syllable duration, changes in jitter, shimmer, and harmonic signal-to-noise (HNR) measurements, and a reduced maximum phonation time in comparison with the controls, showing this difference in the phonation, breathing and articulation subsystems.

In this study, the differences between the groups were in the spontaneous speech and reading tasks and not in the automatic speech task. There may be a relationship between cognitive function and the motor production of speech (37). Tasks that require an increase in cognitive demand, such as spontaneous speech, generate difficulties initiating motor action (apraxias) (38). In contrast, tasks with greater automaticity (such as directed speech and sentences) tend to present less impairment. The authors highlighted the data presented parameters between the performance of controls and early-stage HD.

The third study analyzed the speech of 28 subjects pre-symptomatic for HD and 28 healthy controls (33). Of the 15 phonatory measures found in this study, the variables related to vocal quality showed the most significant impairment between the two groups. In subjects pre-symptomatic for HD, alterations occurred mainly in NVB and DUV measurements, and increased noise (HNR and DFA) compared to controls. 68% of these subjects had at least one altered acoustic variable in the phonation subsystem. Differing from other studies, where the findings for the same phonation subsystem showed alterations in the MPT, pitch, and noise variables, the



authors concluded that possibly the alterations continue to appear as the motor worsens (14,30).

In 2016, Skodda evaluated 28 subjects at risk for HD and compared them to the control group (32). Acoustic analysis was correlated with clinical and magnetic resonance imaging (MRI) data. For the reading task, subjects at risk for HD showed increased speech rate (NSR) as well as in the syllable repetition task (maxSylRep) and repetition duration (IntDur), where the increase was also observed. Thus, subjects at risk for HD showed greater articulatory imprecision and greater speech variability (in diadochokinesis and reading tasks) compared to controls, showing greater variability in speech and time, with worsening in participants closer to the onset of the disease. At the same time that the NSR increases, a decline in articulatory precision is observed.

Speech rate showed correlations with the volume of brain areas, the genetic load score of the disease, its probability of onset, and estimated years. These findings differ from the data found by Klapoun and Vogel, in which, according to the authors, there was no report of increased speed or repetition of syllables in subjects at risk for HD (34.35).

In 2020, Ramona analyzed samples from 31 subjects at risk for HD and 31 subjects with overt HD (31). A set of filtered vowel measures (FVDM) were extracted from sustained /a/ vowel tasks and a phonetically balanced text. The authors found a correlation between the DFA measurement and the manifestation of HD. Measures extracted from vowels corroborate the findings by Rusz, where the analyzed data obtained statistical significance for the same measure of vocal alteration (DFA) (33). In this study, the authors warn of the damage that may occur due to the limitation of the acoustic analysis without considering the changes resulting from coarticulation, suggesting that vowel distortion is more prominent in a speech during reading than in isolation.

Riad, in a multicenter prospective study, developed a machine-learning model with 126 speech samples from 103 individuals (16 individuals at risk and 87 individuals with HD) (30). Similar speech characteristics were obtained separately from the progressive counting tasks (1 to 20) and regressive with dual attention tasks (20 to 1 with hands up and eyes closed).

The speech subsystems that showed more significant impairment included articulation and phonation. A relationship between the mean duration and standard

deviation of silences with striatum atrophy in the group of individuals at risk for HD was also reported in this study. Changes in rhythmic characteristics and articulatory imprecision were susceptible to disease progression. In addition, speech production measures, according to the authors, accurately point clinical measures in HD to functional, motor, and cognitive UHDRS.

Recently in 2022, Chan analyzed the speech characteristics of 60 individuals (16 at risk for HD, 14 with early-stage HD, and 30 controls) (29). Through auditory perceptual analysis (APA), the evaluators described articulatory imprecision, changes in speech rate, reduced pitch and loudness, and hypernasality in the subjects at risk for HD. The APA that observed slow speech rate agreed with the objective findings of speech timing from the acoustic analysis described in this study.

Despite the alterations in speech subsystems in this study, the data were insufficient to diagnose individuals as dysarthric. These findings corroborate the study by Vogel, in which the authors reported intermediate parameters of change between the at-risk and early-stage HD groups (34). Although changes in speech subsystems in subjects at risk for HD did not show statistical significance, both studies agree that the performance of issues at risk for HD appears intermediate between individuals with HD in the initial stage and the control group.

In addition to speech production in complex waveforms, effective communication is influenced by other elements such as intonation, rhythm and utterance timing involving various linguistic processes such as lexical access, syntax system and processing and encoding of speech sounds. Cognitive decline, especially working memory, can directly compromise these linguistic elements, impairing speech performance (29,32).

Another review study pointed out the altered prosody function before the clinical diagnosis of HD (39) The authors indicated a reduction in speech agility, reduced control of the vocal folds and varied speaking time. However, they highlight the need for changes in this subsystem to be influenced by cognitive and linguistic changes. Altered speech rate suggests inefficient oral motor control and/or cognitive deficits, suggesting that speech rate decreases as cognitive changes advance, however, there is no information on how these data are related (29,32,39). Considering motor alterations and that cognitive performance for oral tasks is independent of this factor, but can be influenced by it, its effect should be analyzed in future research.

## Conclusion

Before the onset of the first clinical symptoms or genetic tests in individuals at risk for HD, changes in acoustic speech parameters were reported in all articles that make up this review. However, more robust evidence is needed to understand how these changes are established in this population.

## References

1. Beighton P, Hayden MR. Huntington's chorea. *S Afr Med J*. 1981 Feb 21;59(8):250. PMID: 6451036.
2. Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. 1998 Oct 23 [Updated 2020 Jun 11]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
3. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Squitieri F, Theilmann J, Zeisler J, Telenius H, Adam S, Almquist E, Anvret M, et al. Huntington disease without CAG expansion: phenocopies or errors in assignment? *Am J Hum Genet*. 1994 May;54(5):852-63. PMID: 8178825; PMCID: PMC1918249.
4. Midwestern University Clinics [Internet]. MOTOR SPEECH DISORDERS. Disponível em: <https://www.mwuclinics.com/illinois/services/specialty/speech-language/motor-speech-disorders>.
5. Hertrich I, Ackermann H. Acoustic analysis of speech timing in Huntington's disease. *Brain Lang*. 1994 Aug;47(2):182-96. doi: 10.1006/brln.1994.1048. PMID: 7953613.
6. Skodda S, Schlegel U, Hoffmann R, Saft C. Impaired motor speech performance in Huntington's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Apr;121(4):399-407. doi: 10.1007/s00702-013-1115-9. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24221215.
7. Ruzs J, Klempíř J, Baborová E, Tykalová T, Majerová V, et al. Objective acoustic quantification of phonatory dysfunction in Huntington's disease. *PLoS one*. 2013 Sep;8(6): e65881. doi: 10.1371/annotation/a1ee87ea-1fdb-4baa-a8b0-62a44342f3cc.

8. McCusker EA, Gunn DG, Epping EA, Loy CT, Radford K, Griffith J, Mills JA, Long JD, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. *Neurology*. 2013 Sep 24;81(13):1141-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a55f05. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23966256; PMCID: PMC3795599.
9. Rusz J, Saft C, Schlegel U, Hoffman R, Skodda S. Phonatory dysfunction as a preclinical symptom of Huntington disease. *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e113412. doi: 10.1371/journal.pone.0113412. PMID: 25409322; PMCID: PMC4237453.
10. Skodda S, Grönheit W, Lukas C, Bellenberg B, von Hein SM, Hoffmann R, Saft C. Two different phenomena in basic motor speech performance in premanifest Huntington disease. *Neurology*. 2016 Apr 5;86(14):1329-1335. doi: 10.1212/WNL.0000000000002550. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26962067.
11. Hinzen W, Rosselló J, Morey C, Camara E, Garcia-Gorro C, Salvador R, de Diego-Balaguer R. A systematic linguistic profile of spontaneous narrative speech in pre-symptomatic and early stage Huntington's disease. *Cortex*. 2018 Mar;100:71-83. doi: 10.1016/j.cortex.2017.07.022. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28859906; PMCID: PMC5845634.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
13. PROSPERO [Internet]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.
14. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
15. Carlozzi NE, Boileau NR, Roberts A, Dayalu P, Hanifan DL, Miner JA, Claassen D, Provost EM. Understanding speech and swallowing difficulties in individuals with Huntington disease: Validation of the HDQLIFE Speech Difficulties and Swallowing Difficulties Item Banks. *Qual Life Res*. 2021 Jan;30(1):251-265. doi: 10.1007/s11136-020-02608-0. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839864; PMCID: PMC7854808.
16. Schumann-Werner B, Dogan I, Mirzazade S, Mall B, Overbeck R, Honrath P, Schulz JB, Reetz K, Werner CJ. Clinical predictors and neural correlates for compromised swallowing safety in Huntington disease. *Eur J Neurol*. 2021 Sep;28(9):2855-2862. doi: 10.1111/ene.14953. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34077591.

17. Tovar A, Garí Soler A, Ruiz-Idiago J, Mareca Viladrich C, Pomarol-Clotet E, Rosselló J, Hinzen W. Language disintegration in spontaneous speech in Huntington's disease: a more fine-grained analysis. *J Commun Disord*. 2020 Jan-Feb;83:105970. doi: 10.1016/j.jcomdis.2019.105970. Epub 2019 Dec 5. PMID: 32062158.
18. Anderson DG, Walker RH, Connor M, Carr J, Margolis RL, Krause A. A Systematic Review of the Huntington Disease-Like 2 Phenotype. *J Huntingtons Dis*. 2017;6(1):37-46. doi: 10.3233/JHD-160232. PMID: 28339400.
19. Carlozzi NE, Schilling S, Kratz AL, Paulsen JS, Frank S, Stout JC. Understanding patient-reported outcome measures in Huntington disease: at what point is cognitive impairment related to poor measurement reliability? *Qual Life Res*. 2018 Oct;27(10):2541-2555. doi: 10.1007/s11136-018-1912-6. Epub 2018 Jun 16. PMID: 29909483; PMCID: PMC6295362.
20. Rieke L, Schubert R, Matheis T, Muratori LM, Motlik J, Schramke S, Fels M, Kemper N, Schuldenzucker V, Reilmann R. Vocalisation as a Viable Assessment for Phenotyping Minipigs Transgenic for the Huntington Gene? *J Huntingtons Dis*. 2018;7(3):269-278. doi: 10.3233/JHD-170284. PMID: 30103340.
21. Zarotti N, Simpson J, Fletcher I, Squitieri F, Migliore S. Exploring emotion regulation and emotion recognition in people with presymptomatic Huntington's disease: The role of emotional awareness. *Neuropsychologia*. 2018 Apr;112:1-9. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.030. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510181.
22. Hinzen W, Rosselló J, Morey C, Camara E, Garcia-Gorro C, Salvador R, de Diego-Balaguer R. A systematic linguistic profile of spontaneous narrative speech in pre-symptomatic and early stage Huntington's disease. *Cortex*. 2018 Mar;100:71-83. doi: 10.1016/j.cortex.2017.07.022. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28859906; PMCID: PMC5845634.
23. de Diego-Balaguer R, Schramm C, Rebeix I, Dupoux E, Durr A, Brice A, Charles P, Cleret de Langavant L, Youssov K, Verny C, Damotte V, Azulay JP, Goizet C, Simonin C, Tranchant C, Maison P, Rialland A, Schmitz D, Jacquemot C, Fontaine B, Bachoud-Lévi AC; French Speaking Huntington Group. COMT Val158Met Polymorphism Modulates Huntington's Disease Progression. *PLoS One*. 2016 Sep 22;11(9):e0161106. doi: 10.1371/journal.pone.0161106. PMID: 27657697; PMCID: PMC5033325.
24. Panegyres PK, Goh JG. The neurology and natural history of patients with indeterminate CAG repeat length mutations of the Huntington disease gene. *J Neurol Sci*. 2011 Feb 15;301(1-2):14-20. doi: 10.1016/j.jns.2010.11.015. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21147489.

25. De Diego-Balaguer R, Couette M, Dolbeau G, Dürr A, Youssov K, Bachoud-Lévi AC. Striatal degeneration impairs language learning: evidence from Huntington's disease. *Brain*. 2008 Nov;131(Pt 11):2870-81. doi: 10.1093/brain/awn242. Epub 2008 Oct 7. PMID: 18842608; PMCID: PMC2773249.
26. Hamilton JM, Wolfson T, Peavy GM, Jacobson MW, Corey-Bloom J; Huntington Study Group. Rate and correlates of weight change in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Feb;75(2):209-12. doi: 10.1136/jnnp.2003.017822. PMID: 14742590; PMCID: PMC1738924.
27. Sprengelmeyer R, Schroeder U, Young AW, Epplen JT. Disgust in pre-clinical Huntington's disease: a longitudinal study. *Neuropsychologia*. 2006;44(4):518-33. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.003. Epub 2005 Aug 11. PMID: 16098998.
28. Haskins BA, Harrison MB. Huntington's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2000 May;2(3):243-262. doi: 10.1007/s11940-000-0007-0. PMID: 11096752.
29. Chan JCS, Stout JC, Shirbin CA, Vogel AP. Listener Detection of Objectively Validated Acoustic Features of Speech in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2022;11(1):71-79. doi: 10.3233/JHD-210501. PMID: 34974436.
30. Riad R, Lunven M, Titeux H, Cao XN, Hamet Bagnou J, Lemoine L, Montillot J, Sliwinski A, Youssov K, Cleret de Langavant L, Dupoux E, Bachoud-Lévi AC. Predicting clinical scores in Huntington's disease: a lightweight speech test. *J Neurol*. 2022 Sep;269(9):5008-5021. doi: 10.1007/s00415-022-11148-1. Epub 2022 May 14. PMID: 35567614; PMCID: PMC9363375.
31. Romana A, Bandon J, Carlozzi N, Roberts A, Provost EM. Classification of Manifest Huntington Disease using Vowel Distortion Measures. *Interspeech*. 2020 Oct;2020:4966-4970. doi: 10.21437/interspeech.2020-2724. PMID: 33244474; PMCID: PMC7685306.
32. Skodda S, Grönheit W, Lukas C, Bellenberg B, von Hein SM, Hoffmann R, Saft C. Two different phenomena in basic motor speech performance in premanifest Huntington disease. *Neurology*. 2016 Apr 5;86(14):1329-1335. doi: 10.1212/WNL.0000000000002550. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26962067.
33. Rusz J, Saft C, Schlegel U, Hoffman R, Skodda S. Phonatory dysfunction as a preclinical symptom of Huntington disease. *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e113412. doi: 10.1371/journal.pone.0113412. PMID: 25409322; PMCID: PMC4237453.
34. Vogel AP, Shirbin C, Churchyard AJ, Stout JC. Speech acoustic markers of early stage and prodromal Huntington's disease: a marker of disease onset?

Neuropsychologia. 2012 Dec;50(14):3273-8. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.011. Epub 2012 Sep 14. PMID: 22982606.

35. Kaploun, L. R., Saxman, J. H., Wasserman, P., & Marder, K. (2011). Acoustic analysis of voice and speech characteristics in presymptomatic gene carriers of Huntington's disease: Biomarkers for preclinical sign onset? *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 19(2), 49–63.

36. Duff JR. *Motor Speech Disorders. Hyperkinetic Dysarthrias*. 3 edition. Elsevier, 2013.

37. Duff K, Paulsen J, Mills J, Beglinger LJ, Moser DJ, Smith MM, Langbehn D, Stout J, Queller S, Harrington DL; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*. 2010 Aug 10;75(6):500-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eccfa2. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20610833; PMCID: PMC2918475.

38. Van Beers RJ, Baraduc P, Wolpert DM. Role of uncertainty in sensorimotor control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002 Aug 29;357(1424):1137-45. doi: 10.1098/rstb.2002.1101. PMID: 12217180; PMCID: PMC1693018.

39. J.C.S. Chan, et al. Speech in prodromal and symptomatic Huntington's disease as a model of measuring onset and progression in dominantly inherited neurodegenerative diseases. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 107 (2019) 450-460. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.009>.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alterações sutis na fala são observadas na fase pré-sintomática da DH por meio de análise acústica, apontando ser um potencial biomarcador para a doença. Usar a fala como material para avaliação, uma vez que os dados são de fácil coleta, possuem custo de execução relativamente baixo e fornecem dados robustos tornam-se interessantes para os pesquisadores.

Apesar de serem necessárias evidências mais fortes para estabelecer essa relação, os achados reforçam a necessidade de estudos com um número maior de indivíduos, com protocolos e softwares padronizados, além de estudos que avaliem de forma longitudinal indivíduos com essa condição.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Alterações na fala são frequentes em indivíduos portadores pré-sintomáticos para DH, demonstrando ser um potencial achado como biomarcador para a doença. Porém, para estabelecer essa relação, estudos que contemplem um número maior de participantes, a correlação dos dados com testes cognitivos e de imagem e estudos longitudinais são necessários para consolidar essa relação.

## 10. ANEXOS

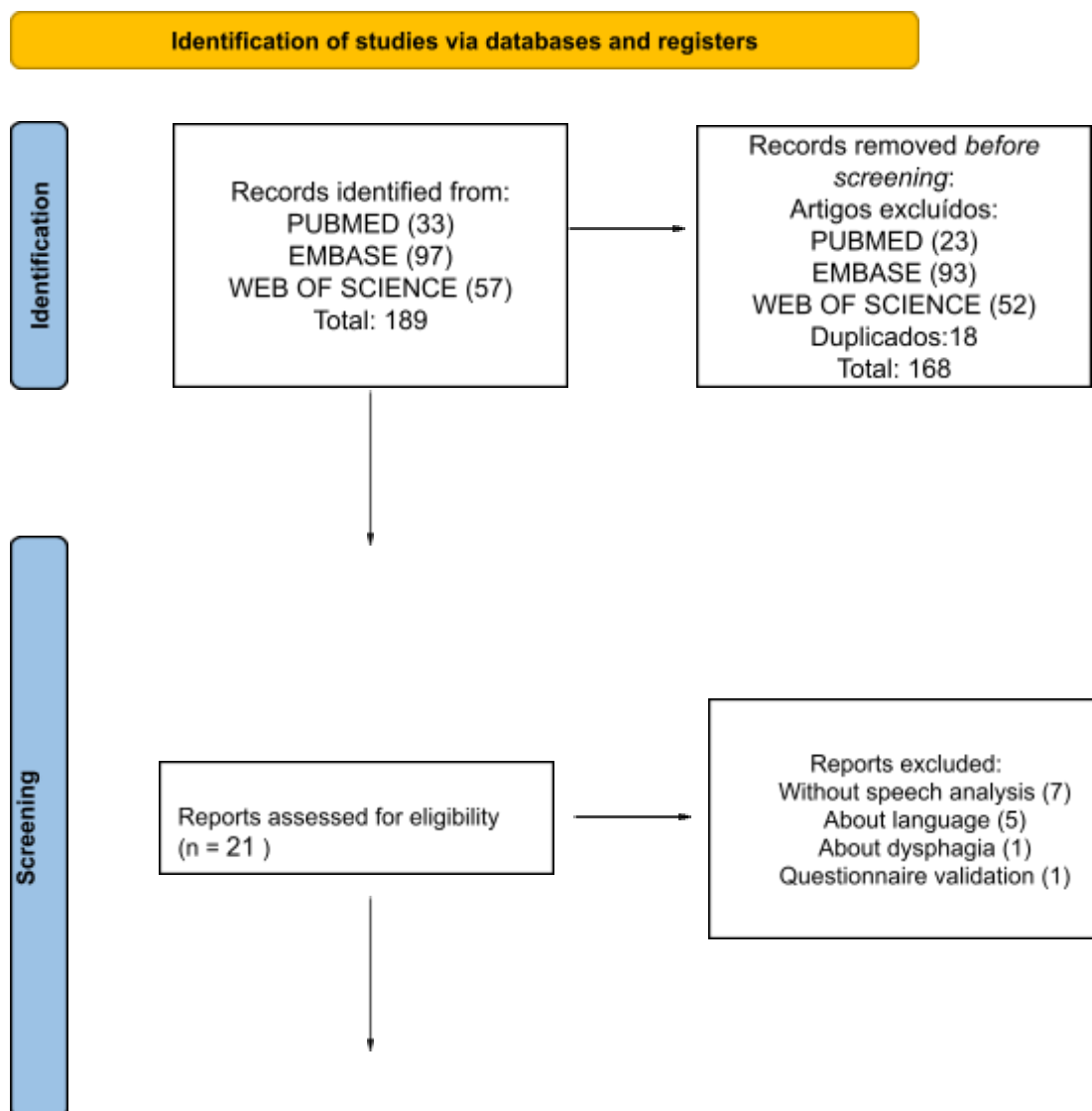
### Anexo A - Figure 3. Keywords and search terms strategy in the databases.

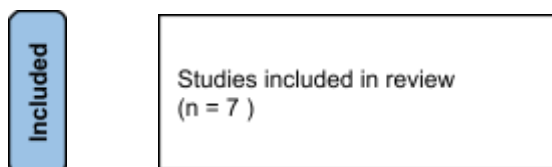
PubMed
(Speech Disorders[mh:noexp] OR Articulation Disorders[mh] OR Speech[mh] OR Speech Production Measurement[mh] OR Speaking[tw] OR Speech*[tw] OR Articulation Disorder*[tw] OR Phonological Impairment*[tw] OR Phonology Impairment*[tw] OR Disarticulation*[tw] OR Misarticulation*[tw] OR Dysarthria*[tw]) AND (Huntington Disease[mh] OR Huntingtin Protein[mh] OR Huntington*[tw] OR Huntingtin*[tw]) AND (Asymptomatic Diseases[mh:noexp] OR Asymptomatic[tw] OR Presymptomatic[tw] OR Premanifest[tw] OR Preclinical[tw]).
Embase
('speech disorder'/exp OR 'speech'/exp OR 'speech analysis'/exp OR (Speaking OR Speech* OR 'Articulation Disorder*' OR 'Phonological Impairment*' OR 'Phonology Impairment*' OR Disarticulation* OR Misarticulation* OR Dysarthria* OR Dysarthros*):ti,ab,kw) AND ('Huntington chorea'/exp OR 'huntingtin'/exp OR (Huntington* OR Huntingtin*):ti,ab,kw) AND [1993-2022]/py AND ('asymptomatic disease'/exp OR ('At risk' OR Asymptomatic OR Presymptomatic OR Premanifest OR Preclinical):ti,ab,kw) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))
Web of science



Para a base Web of Science os descritores selecionados foram: (TS=(Speaking OR Speech\* OR "Articulation Disorder\*" OR "Phonological Impairment\*" OR "Phonology Impairment\*" OR Disarticulation\* OR Misarticulation\* OR "Dysarthria\*") AND TS=(Huntington\* OR Huntingtin\*) AND TS=("At risk" OR Asymptomatic OR Presymptomatic OR Premanifest OR Preclinical)) AND DOP=(1993-01-01/2022-06-08).

**Anexo B - Figure 4. Flow diagram of the articles searching. Montar por último para não desconfigurar**





**Anexo C - Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients and controls of the studies included.**

	Pre-symptomatic				Symptomatic				Controls		
	n	Age mean (sd)	Male (%)	UHDR S-TM S	n	Age mean (sd)	Male (%)	UHDR S-TM S	n	Age	Male (%)
Chan et al. 2022	16	42.1 (11.5)	37,5%	5.6 (7.2)	14				30		
Riad et al. 2022	16				87	47,0 (9,1)	36,11 %				
Romana et al. 2020	31				31						
Skodda et al. 2016	28	37.8 (8.6)	50%						28	40.82 (8.86)	
Rusz et al. 2014	28	37.1 (9.3)	50%	2.2 (2.4)					28	39.7 (9.3)	
Vogel et al. 2012	13	38.4 (8.1)	38,46 %	3.39 (4.82)					15	57.9 (12.2)	53%
Kaploun et al. 2011	18	39,14 (NR)	38,88 %						18	39,57	

UHDRS: Unified Huntington Disease Rating Scale - Total Motor Score

**Anexo D - Table 2. Description of the acoustic variables**

	n	control HD mean	control HD mean (SD)	n	PreHD mean	PreHD mean (SD)	Reference
<b>Articulation Diadochokinetic</b>							
AMR (sy/s) /pa/ repetition	18	5.49	0.54	18	4.98	0.71	Kaploun, 2011
AMR (sy/s) /ta/ repetition	18	5.22	0.69	18	4.69	0.70	Kaploun, 2011
Average AMR capacity	18	5,36	0,63	18	4.48	0.71	Kaploun, 2011
SMR (sy/s) /pata/ repetition	18	2.81	0.53	18	2.35	0.36	Kaploun, 2011
SMR (sy/s) /pataka/ repetition	18	1.91	0.31	18	1.63	0.26	Kaploun, 2011
Stability of repetition pace single syllable (CoV1)	28	0.98	0.31	28	1.61	0.54	Skodda, 2016
Stability of repetition pace pared syllabe (CoV2)	28	1.31	1.21	28	2.24	0.86	Skodda, 2016
<b>Respiratory</b>							
MPT (s) sustained vowel /a/	18	19.12	7.26	18	14.12	5.99	Kaploun, 2011
MPT (s) sustained vowel /a/	28	14.1	4.3	28	16.9	7.6	Rusz, 2014
MPT (s) sustained vowel /a/	28	16.5	8.3	28	17.0	7.2	Skodda, 2016
<b>Phonation</b>							
Sustained vowel F0 SD (st)	28	0.30	0.13	28	0.30	0.16	Rusz, 2014
Sustained vowel Jitter (%)	28	0.61	0.29	28	0.80	0.55	Rusz, 2014
Sustained vowel Shimmer(%)	18	2.31	0.88	18	3.31	0.96	Kaploun, 2011
Sustained vowel Shimmer(%)	28	3.18	1.42	18	3.69	1.25	Rusz, 2014
Sustained vowel HNR (dB)	28	22.3	4.0	28	19.0	4.1	Rusz, 2014
Sustained vowel NHR Pitch breaks (%)	18	0.12	0.01	18	0.13	0.01	Kaploun, 2011
Sustained vowel NHR Voice breaks (%)	28	0.04	0.19	28	1.11	2.04	Rusz, 2014
Sustained vowel Vocal arrest (%)	28	0	0	28	0.09	0.27	Rusz, 2014
<b>Prosody-Speech Timing</b>							
Total speech time (s) Automated	15	3.81	0.71	13	04.05	0.88	Vogel, 2012
Total speech time (s) Reading	15	35.58	3.5	13	36.91	6.55	Vogel, 2012
Total speech time (s) Monologue	15	31.47	2.68	13	30.94	3.71	Vogel, 2012
Total silence time (s) Automated speech	15	0.4	0.49	13	0.65	0.79	Vogel, 2012
Total silence time (s) Reading	15	9.69	3.14	13	9.3	2.38	Vogel, 2012
Total silence time (s) Monologue	15	8.23	2.41	13	8.52	3.26	Vogel, 2012
Silence ratio (%) Automated speech	15	8.7	8.01	13	11.53	9.67	Vogel, 2012
Silence ratio (%) Reading speech	28	14.20	6.09	28	14.18	3.34	Skodda, 2016
Silence ratio (%) Monologue speech	15	21.2	5.85	13	20.16	4.54	Vogel, 2012
Silence ratio (%) Monologue	15	20.75	6.08	13	21.65	8.21	Vogel, 2012
Speech rate (syl/s) Automated speech	15	3.74	0.82	13	3.44	0.9	Vogel, 2012
Speech rate (syl/s) Reading	28	5.33	0.61	28	6.05	0.62	Skodda, 2016
Speech rate (syl/s) Reading	15	3.9	0.39	13	3.88	0.67	Vogel, 2012

MD = mean difference; SD = standard deviations; sy/s = syllable/second; AMR = alternating motion rate; SMR = sequential

motion rate; MPT = maximum phonation time; F0 = fundamental frequency; dB = decibel; HNR = harmonics to noise ratio;

**Anexo E - Supplementary Table 1. Articles excluded after full reading and reasons for exclusion**

References	Reasons for exclusion
Carlozi et al. 2021	Questionnaire validation
Schumann-Werner et al. 2021	About dysphagia
Tovar et al. 2020	About language
Carlozzi et al. 2018	Without speech analysis
Rieke et al. 2018	Without speech analysis
Zarotti et al. 2018	Without speech analysis
Hinzen et al. 2017	About language
Diego-Balaguer et al. 2016	Without speech analysis
Penegyres et al 2011	Without speech analysis
Diego-Balaguer er al. 2008	About language
Sprengelmeyer et al. 2005	Without speech analysis
Hamilton et al. 2003	Without speech analysis
Haskins et al. 2000	Without speech analysis

**Anexo F - Supplementary Table 2. Description of the tasks, equipment and software used in each included study**

<b>Study</b>	<b>Task</b>	<b>Recording equipment</b>	<b>Software</b>
Chan et al. 2022	- sustained vowel /a/ - reading a phonetically balanced text - production of monologue	laptop, microphone	Audacity
Riad et al. 2022 *	- progressive count from 1 to 20 - countdown from 1 to 20	Telephone	Praat Seshat platform
Romana et al. 2020	- sustained vowel /a/ - reading a phonetically balanced text	laptop, microphone	NR
Skodda et al. 2016	- sustained vowel - reading a phonetically balanced text - maximum syllable repetition capacity	laptop, microphone	Steinberg WaveLab
Rusz et al. 2014	- sustained vowel	laptop, microphone	Steinberg WaveLab
Vogel et al. 2012	- reading a phonetically balanced text - days of the week	laptop, microphone	Praat
Kaploun et al. 2011	- sustained vowel - maximum syllable repetition capacity - repetition of phrases	Microphone and recorder	NR

\* In this study, when performing the countdown task, participants were asked to keep their hands up and their eyes closed (double attention).

NR: not reported

**Anexo G - Supplementary Table 3. Speech subsystems analyzed in the included studies**

	Phonation	Articulation	Resonance	Breathing	Prosody
Chan et al. 2022	x		x		x
Riad et al. 2022		x			
Romana et al. 2020		x			
Skodda et al. 2016		x		x	x
Rusz et al. 2014	x				
Vogel et al. 2012	x	x			x
Kaploun et al. 2011	x	x		x	

## ANEXO H - PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Yes (Pag.1)
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Yes (P.3)
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Yes (P.21)
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Yes (P.21)
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Yes
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Yes (P.11)
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Yes (P.11)
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Yes (P.11)
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Yes (P.11)
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Yes (P.29)
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	No
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	No
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	No

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	Yes (P.29)
----------------------	----	---	------------

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	No
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NA
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Yes, (P. 39)
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Yes, (P. 40)
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	NA
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	NA
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	NA
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	NA
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NA
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	NA
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	NA
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	NA
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	NA