



Título: Avaliação Comportamental na Doença de Huntington

Autor: Diana Leitão Montezuma Pego Felizardo

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Almirante Gago Coutinho, nº 27 5º esquerdo, 3030-326 Coimbr

ÍNDICE

RESUMO	3
OBJECTIVOS	5
MATERIAL E MÉTODOS	5
INTRODUÇÃO	6
DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS NA DH	18
DEPRESSÃO E SUICÍDIO	18
MANIA	21
DISTÚRBIOS PSICÓTICOS	21
APATIA	22
IRRITABILIDADE E AGRESSIVIDADE	23
ANSIEDADE E SINTOMATOLOGIA OBSESSIVO-COMPULSIVA	25
DISTÚRBIOS DA SEXUALIDADE	26
<i>INSIGHT</i>	27
NEUROPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO	28
INDIVÍDUOS “PRÉ-SINTOMÁTICOS” & ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS	32
Indivíduos “pré-sintomáticos”: Prevalência das alterações comportamentais	34
Sintomatologia comportamental nos indivíduos “pré-sintomáticos”: como avaliar?	36
Quais os sintomas comportamentais manifestados pelos indivíduos “pré-sintomáticos”?	38
Etiologia da sintomatologia comportamental na DH: disfunção neuronal, reacção a um prognóstico sombrio ou apenas coincidência?	43
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	45
ABREVIACÕES E ACRÓNIMOS	53
ANEXO 1 – UNIFIED HUNTINGTON’S DISEASE RATING SCALE (UHDRS)	55
ANEXO 2 – QUADRO DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE COREIA	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

RESUMO

A Doença de Huntington é uma afecção neurodegenerativa de transmissão autossómica dominante. A mutação genética responsável por esta doença, identificada pela primeira vez em 1993, está localizada no braço curto do cromossoma quatro, sendo responsável pela síntese de uma proteína (huntingtina) mutada. A Doença de Huntington caracteriza-se pela presença de distúrbios motores, cognitivos e comportamentais. Actualmente a doença é diagnosticada quando surgem sintomas motores evidentes. Contudo, também é sabido que alterações cognitivas e comportamentais podem preceder (em anos) as perturbações motoras. Os indivíduos portadores da mutação genética que ainda não manifestam sintomatologia motora evidente são designados portadores “pré-sintomáticos”. É objectivo deste trabalho efectuar uma exaustiva revisão da literatura existente no que diz respeito às alterações comportamentais na Doença de Huntington e também analisar os estudos originais mais recentes que abordam a sintomatologia comportamental em doentes “pré-sintomáticos”. Concluímos que os sintomas comportamentais são componente importante do espectro clínico da Doença de Huntington. As alterações comportamentais podem preceder os sinais motores da doença e causam impacto substancial no funcionamento diário dos doentes. Uma melhor compreensão da vertente comportamental da Doença de Huntington, nomeadamente em fases “pré-sintomáticas” da doença, permitirá a futura realização de ensaios clínicos de terapêuticas neuroprotectoras.

Palavras-chave: doença de Huntington, comportamento, pré-sintomáticos, sintomas psiquiátricos, neuroprotecção.

ABSTRACT

Huntington's disease is an autosomal dominant, neurodegenerative disease. The genetic mutation responsible for this disease, first identified in 1993, is located on the short arm of chromosome four. This mutation is responsible for the synthesis of a mutated protein (huntingtin). Huntington's disease is characterized by the presence of motor disorders, cognitive and behavioral changes. Currently, the disease is diagnosed when evident motor symptoms arise. However, it is also known that the cognitive and behavioral changes may precede (in years) the motor disturbances. Individuals carrying the genetic mutation who do not manifest motor symptoms are called "pre-symptomatic" carriers. The objective of this article is to provide a comprehensive literature review concerning behavioral changes in Huntington's Disease and also to examine the most recent original research that address behavioral symptoms in "pre-symptomatic" patients. We conclude that behavioral symptoms are important constituents of the clinical spectrum of Huntington's disease. Behavioral changes may precede motor signs of the disease and cause substantial impact on daily functioning. A further understanding of behavioral aspects, especially in "pre-symptomatic" stages of the disease, will facilitate and improve future neuroprotection trials.

Key Words: Huntington's disease, behavior, pre-symptomatic, psychiatric symptoms, neuroprotection.

OBJECTIVOS

Efectuar uma revisão bibliográfica da componente comportamental da Doença de Huntington.

Analisar os estudos mais recentes que abordam as alterações comportamentais manifestadas pelos indivíduos “pré-sintomáticos”.

Reflexão acerca da implicação das alterações do comportamento, nomeadamente na fase “pré-sintomática”, na clínica e na terapêutica da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa da literatura médica actual disponível em livros de texto de referência e em bases de dados creditadas de publicações médicas. Foi consultada a PubMed, e Cochrane. A pesquisa restringiu-se aos artigos em língua inglesa e com o limite temporal até Agosto de 2009. Foram incluídas publicações relevantes referenciadas nos artigos que resultaram desta pesquisa.

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma afecção neurodegenerativa progressiva de transmissão autossómica dominante. O nome da doença deve-se à notável descrição efectuada por George Huntington em 1872, baseada na observação de doentes residentes em East Hampton, Long Island (Huntington, 1872). A DH atinge 5 a 7 pessoas em 100.000, sendo a sua prevalência particularmente significativa em indivíduos caucasianos (Walker, 2007). A DH é caracterizada clinicamente por alterações motoras, comportamentais e deterioração cognitiva. Classicamente considera-se o início da doença na idade adulta, entre os 30 e os 50 anos, apesar de sabermos actualmente que podem existir alterações subtis (motoras, cognitivas e comportamentais) mais precocemente.

A DH é uma doença genética causada por uma mutação no braço curto do cromossoma 4 (4p16.3). Esta mutação consiste na expansão da repetição do trinucleótido CAG no gene (IT15) que codifica a proteína *huntingtina* (*htt*) (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). O número de repetições CAG está inversamente relacionado com a idade de início da doença, sendo que quanto maior o comprimento da repetição CAG, mais precoce será o início clínico da DH (Duyao *et al.*, 1993). No entanto, pessoas com o mesmo número de repetições CAG podem apresentar diferentes idades de início da doença, o que sugere que outros factores (genéticos e/ou ambientais) também influenciam o despoletar da doença. Na transmissão genética há instabilidade das repetições CAG, existindo uma tendência para o aumento da expansão destas repetições nas gerações sucessivas. Este facto é responsável pelo fenómeno de *antecipação*: de geração em geração, o início da doença ocorre sucessivamente em idades mais jovens, isto é, os filhos afectados manifestarão os sintomas em idades mais precoces relativamente ao progenitor afectado, sobretudo quando a doença se

transmite pela linhagem paterna (Durr, 2007). Isto acontece uma vez que a instabilidade é maior durante a espermatogénese do que durante a oogénese. A doença apresenta penetrância completa quando o número de repetições CAG é ≥ 40 , penetrância incompleta para repetições entre 36-39 e indivíduos com 35 ou menos repetições CAG são considerados normais. (McNeil *et al.*, 1997, Hendricks *et al.*, 2009). O número de repetições entre 27-35 é considerado por alguns autores como “normal elevado”, nomeadamente em portadores do sexo masculino, dado que, apesar dos portadores não serem afectados pela doença, existe a possibilidade de a transmitirem à sua descendência (Hendricks *et al.*, 2009). Isto acontece apenas na linhagem paterna, pois, durante a transmissão materna, só excepcionalmente existe expansão da repetição CAG, sendo mais provável que esta se mantenha estável ou mesmo que ocorra contracção do seu comprimento. (Kremer *et al.*, 1995).

A clínica da DH compreende uma tríade de sintomas: motores, cognitivos e comportamentais. De uma forma geral, os sintomas **motores** na fase inicial da doença traduzem-se por alterações subtis tais como inquietude generalizada, alterações dos movimentos oculares e diminuição da capacidade de execução de movimentos alternos rápidos. Com o evoluir do quadro a coreia evidente instala-se, sendo este o componente motor prevalente na maioria dos doentes (Jankovic, 2007). A coreia constitui a característica chave da doença, tendo sido, já em 1872, evidenciada por George Huntington. Inicialmente os doentes podem aparentar apenas alguma agitação e conseguem ainda controlar os movimentos involuntários (Durr, 2007) mas, com o evoluir da doença, surgem os movimentos coreiformes grosseiros. Com a posterior progressão da DH a coreia pode diminuir dando lugar a rigidez e distonia, particularmente relevantes em fases finais da doença (Quinn *et al.*, 2009). A coreia não está, contudo, presente em todos os doentes, nomeadamente nos doentes de início mais precoce. Os casos com início antes dos 20 anos de idade correspondem à chamada *Variante Juvenil da*

DH, que está associada a um maior número de repetições CAG (Rubinsztein, 2003). Muitos doentes afectados pela *Variante Juvenil da DH* exibem predominantemente rigidez e distonia e têm menor grau de coreia, podendo ainda apresentar crises epilépticas (Gambardella *et al.*, 2001) e ataxia cerebelosa. Ainda relativamente às alterações motoras na *DH*, as alterações dos movimentos oculares são outro dos aspectos mais marcantes desta afecção, estando sempre presentes (Leigh *et al.*, 1983). Estas alterações incluem dificuldade no início e lentificação das sacadas, sobretudo das verticais, bem como dificuldade na fixação do olhar. As alterações dos movimentos oculares existem mesmo antes do início clínico da *DH* (Kirkwood, 2000). Os doentes apresentam ainda dificuldade na marcha e instabilidade postural (Walker, 2007), sendo também comum a presença de disfagia e de disartria. A *impersistência motora* (incapacidade de manter um acto motor voluntário constante) é característica da doença, sendo típico o “milkmaid’s grip”, que ocorre devido à dificuldade de manter uma pressão estável durante o aperto de mão (Gordon *et al.*, 2000). Reilmann *et al.* (2001) afirmam que a *impersistência motora* poderá ser um marcador objectivo da progressão da *DH*, uma vez que evolui linearmente com a progressão desta.

O declínio **cognitivo** é outro dos elementos universais à *DH*. Inicialmente ocorrem pequenos esquecimentos e lentificação do pensamento (Januário, 2005), bem como dificuldades na atenção e concentração (Pillon, 1991). Com a evolução da doença há um défice executivo, envolvendo funções como planeamento, organização, aprendizagem, tomada de decisões e flexibilidade mental. A memória é também afectada na *DH* (Craufurd *et al.*, 2002). Os doentes têm dificuldade em iniciar tarefas espontaneamente e em executar múltiplas tarefas em simultâneo. A capacidade de organizar e planear o dia-a-dia diminui, bem como a competência para desempenhar uma profissão. A deterioração cognitiva é progressiva, piorando ao longo da evolução da doença (Walker, 2007). Tradicionalmente distingue-se a

demência “cortical” da doença de Alzheimer (DA) da demência “subcortical” presente na DH. Esta demência “subcortical” é caracterizada por lentificação cognitiva (bradifrenia), dificuldade na resolução de problemas complexos e distúrbios da personalidade (Paulsen *et al.*, 2005a). Este tipo de demência difere da demência “cortical” pois não existem tão frequentemente alterações como afasia, agnosia e apraxia e os défices de memória nunca são tão marcados (Paulsen *et al.*, 2005a). Apesar de existir esta distinção, útil de um ponto de vista académico, é também reconhecido que anomalias clínicas, imagiológicas e até algumas alterações anatomo-patológicas das demências designadas “corticais” podem ser encontradas nas doenças “subcorticais” e vice-versa (Turner, 2002).

Existem vários estudos acerca das alterações motoras e cognitivas que se verificam na DH, contudo pouco se sabe sobre as alterações do **comportamento** que se verificam nestes doentes. Ainda hoje se debate qual a real prevalência da sintomatologia comportamental, que instrumentos são válidos para quantificar e avaliar estes sintomas e que tratamentos serão os adequados. Assim, este trabalho visa a revisão das descrições existentes sobre as manifestações neuropsiquiátricas da, especificamente nos doentes “pré-sintomáticos”. Distúrbios como ansiedade, depressão e apatia são comuns nos doentes com DH (Durr, 2007). Irritabilidade, agressividade e comportamento anti-social constituem outros traços comuns à DH (Craufurd *et al.*, 2002). Menos frequentes são os distúrbios psicóticos, delírios ou alucinações.

Os doentes com DH revelam ainda distúrbios do sono, existindo disrupção do ciclo circadiano, com aumento da actividade diurna e diminuição do sono nocturno (Morton *et al.*, 2005). A DH, actualmente, é vista como uma doença que afecta todo o organismo e não apenas uma doença neurológica (van der Burg *et al.*, 2009). Um dos aspectos sistémicos da DH é a perda de peso verificada frequentemente na doença, cuja causa é desconhecida. Para

além da perda de peso e da atrofia muscular, os doentes podem ainda apresentar cardiopatia, alterações metabólicas como intolerância à glicose, e osteoporose.

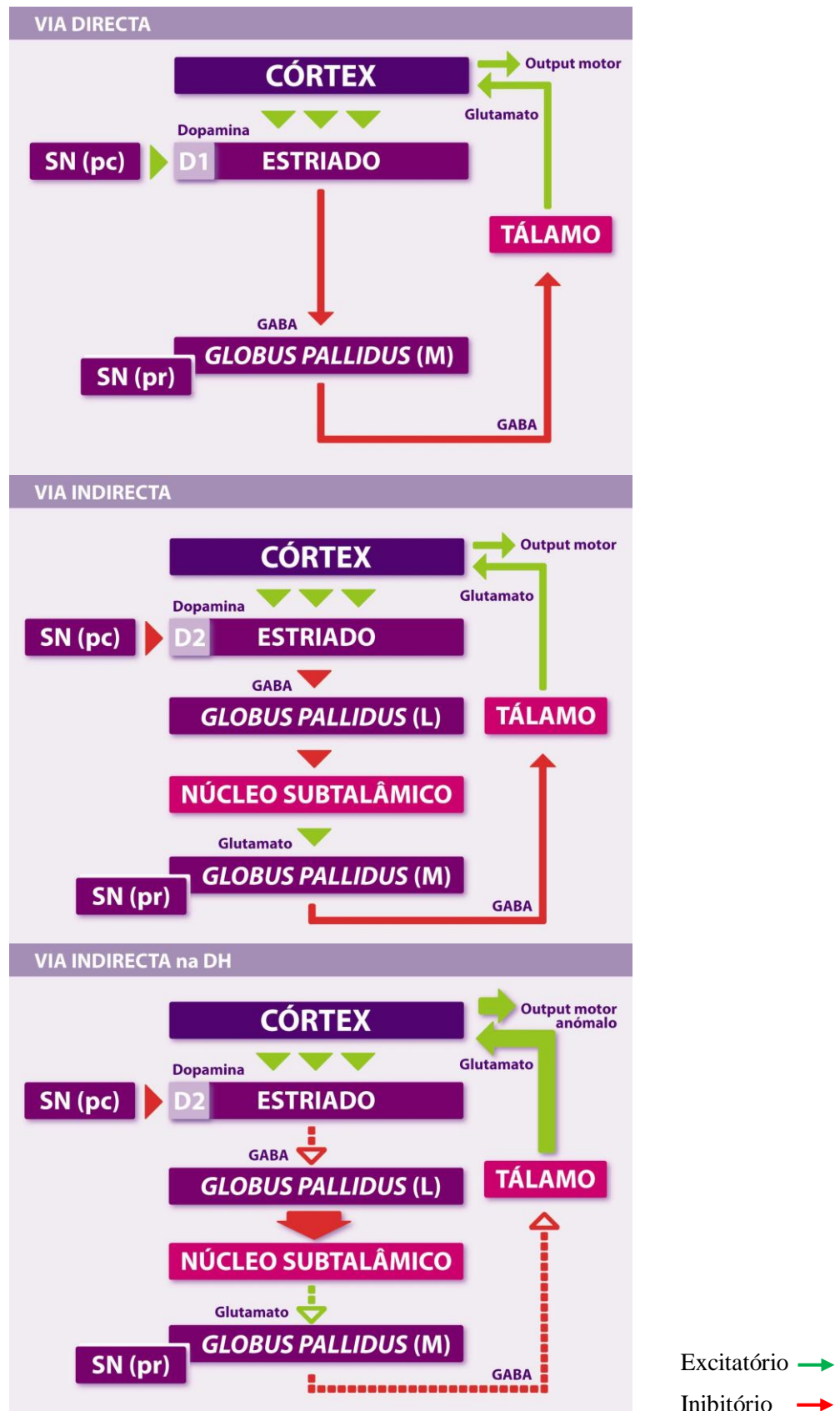
O **diagnóstico clínico** é efectuado quando surgem alterações motoras evidentes, consistentes com DH, e é confirmado pelo teste genético (Kremer, 2002). A clínica da DH é quantificada recorrendo à *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS), que consiste numa bateria de testes validados que avaliam quatro componentes fundamentais da doença: função motora, cognitiva, comportamental e capacidade funcional (Huntington Study Group (HSG), 1996). A UHDRS possibilita avaliar longitudinalmente a progressão da doença e permite quantificar alterações durante a realização de ensaios clínicos (HSG, 1996). Ver **Anexo 1**.

O **diagnóstico diferencial** faz-se sobretudo com outras causas de coreia, quer hereditárias, quer adquiridas. Nas causas de coreia hereditárias podemos destacar a neuroacantocitose, doença neurodegenerativa progressiva, diferenciada da DH pela presença de acantócitos no esfregaço sanguíneo, aumento da concentração da creatina-quinase e arreflexia (Walker, 2007); a coreia hereditária benigna (doença que tem início na maioria dos casos durante a infância e geralmente não está associada a alterações comportamentais e cognitivas) e a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (doença causada por expansão CAG no cromossoma 12, mais comum na população japonesa). Existem ainda fenocópias da DH, doenças *DH-like*, que são doenças provocadas por mutações genéticas mais raras, com clínica semelhante à da DH (Durr, 2007). No grupo das causas adquiridas de coreia, uma causa frequente é a discinésia tardia, associada ao consumo de neurolépticos. Alguns dos diagnósticos diferenciais perante um quadro de coreia são apresentados no **Anexo 2**.

Na DH as estruturas mais afectadas são os núcleos da base, existindo atrofia e destruição celular do caudado, *putamen* e *globus pallidus*. A nível do *striatum* (constituído pelo caudado e *putamen*) a perda celular ocorre predominantemente a nível dos neurónios espinhosos de tamanho médio (Walker, 2007). Os neurónios que contêm GABA e encefalina e projectam para o *globus pallidus* lateral são mais precocemente afectados do que os neurónios secretores de substância P com projecções para o *globus pallidus* medial (Fahn, 2000). A atrofia do *striatum* é evidente e significativa mesmo antes do início clínico da doença (9 a 11 anos antes) como mostrou Aylward *et al.* (2004). Também se verifica diminuição do volume do córtex (sobretudo nas lâminas 3, 5 e 6) e em casos mais avançados pode ocorrer rarefacção neuronal no tálamo, *substancia nigra (pars reticulata)* e núcleos subtalâmicos (Rubinsztein, 2003). Um dado importante é que a disfunção neuronal, que precede a neurodegenerescência, pode ser responsável pelas alterações precoces da doença. (Rubinsztein, 2003)

Para entender o mecanismo neuropatológico da DH é importante compreender a interacção entre os núcleos da base. Resumidamente, o *striatum* recebe fibras aferentes do córtex e da *substancia nigra (pars compacta)* e os seus eferentes projectam-se sobre o *globus pallidus*. O *globus pallidus* medial e a *pars reticulata* da *substancia nigra* funcionam como um todo, exercendo acção inibitória sobre o tálamo. Do tálamo saem fibras eferentes para as regiões motoras do córtex cerebral, influenciando os movimentos voluntários e involuntários. Estão conceptualizadas duas vias de conexão entre o *striatum* e o *globus pallidus* medial. A “via directa” que estabelece, como o nome indica, contacto directo entre fibras do *striatum* e o *globus pallidus* medial e a “via indirecta”, assim designada uma vez que o *striatum* exerce influência indirecta sobre o *globus pallidus* medial, através do *globus pallidus* lateral e do núcleo subtalâmico (Crossman, 2000). A via directa é facilitadora dos movimentos iniciados no córtex, enquanto a via indirecta é responsável por suprimir movimentos involuntários. Na DH está envolvida essencialmente a “via indirecta”, existindo diminuição do fluxo inibitório

GABAérgico do *striatum*, o que resulta em maior inibição do núcleo subtalâmico o que, por sua vez, provoca desinibição talâmica e maior actividade nos circuitos tálamo-corticais e, assim, um aumento dos movimentos involuntários, como a coreia. O reconhecimento destas duas vias (“directa” e “indirecta”) não explica todas as relações existentes entre os núcleos da base, servindo apenas como modelo para uma compreensão global da doença. A **figura 1** pretende esclarecer as vias de conexão aqui descritas.



[Figura 1.] Vias de conexão entre córtex, núcleos da base e tálamo. Adaptado de Gutkunst *et al.* (2002). D1, D2: receptores dopaminérgicos; GP (L): *globus pallidus* (porção lateral); GP (M): *globus pallidus* (porção medial); SN (pc): *Substantia nigra (pars compacta)*; SN (pr): *Substantia nigra (pars reticulata)*.

Já existe considerável informação sobre os mecanismos moleculares que estão na gênese da DH. Nesta doença, a expansão anómala de repetições CAG codifica uma extensão poliglutamínica (poliQ) no terminal-N da htt (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). A htt existe em todos os tecidos do organismo, mas a sua função não é ainda totalmente compreendida. Acredita-se que está envolvida em vários processos celulares, nomeadamente na transcrição de genes, na apoptose e transporte intracelular (Cattaneo *et al.*, 2005). Na DH, a htt mutada adquire um ganho de função que é tóxico para o organismo (Rubinzstein, 2003). Admite-se, actualmente, que a neurodegenerescência é causada não só pelo efeito tóxico da htt mutada, mas também pela perda da htt *wild-type* e das funções por ela normalmente desempenhadas (Cattaneo *et al.*, 2005). Num estudo efectuado por Zuccato *et al.* (2001) demonstrou-se que a perda de função desempenhada pela htt “selvagem” provoca a diminuição da produção do brain-derived neurotrophic factor (BDNF), que é um factor necessário à sobrevivência das células estriatais. Um marco patológico da DH é a formação de agregados insolúveis intra-celulares. A htt mutada é sujeita a clivagem proteolítica, gerando fragmentos que tendem a formar agregados (que se situam no núcleo e citoplasma) cuja toxicidade permanece controversa (Rubinzstein, 2003). Já o processo de clivagem da htt parece ter um papel importante na patogénese da DH: num estudo efectuado em ratinhos por Graham *et al.* (2006) introduziu-se uma mutação que impedia a clivagem da htt pela caspase-6 e, com isto, conseguiu-se evitar a neurodegenerescência estriatal. Assim, vários mecanismos têm sido propostos para explicar a patogénese da DH (desregulação do processo de transcrição, alterações na degradação proteica, disfunção mitocondrial, alterações no transporte intracelular, etc.). Apesar disso, ainda hoje a etiopatogenia da DH permanece obscura. A evolução da nossa compreensão sobre os mecanismos subjacentes à DH poderá revelar novos caminhos terapêuticos.

A **neuroimagemologia** tem um papel importante na DH. As técnicas convencionais de Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) mostram diminuição do volume do *striatum* e aumento de tamanho dos ventrículos laterais em indivíduos com doença clinicamente evidente (Stober *et al.*, 1984, citado por Walker, 2007). Os estudos imagiológicos permitem ainda avaliar a progressão da doença em indivíduos “pré-sintomáticos” (portadores da mutação mas ainda sem alterações motoras evidentes). Estudos com RM mostram que existe diminuição do volume do caudado, putamen e *globus pallidus* mesmo em indivíduos “pré-sintomáticos” (Aylward *et al.*, 2004). Assume particular interesse, em doentes “pré-sintomáticos”, a neuroimagemologia dinâmica, nomeadamente a RM funcional (RMf) e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET, *Positron Emission Tomography*). Estudos efectuados com RMF revelam que existe *disfunção* neuronal anteriormente à neurodegenerescência e ao início da DH clinicamente evidente (Reading *et al.*, 2004, Paulsen, 2009a). Também estudos efectuados com PET corroboram estes dados (Paulsen, 2009a). Num estudo efectuado por Paulsen *et al.* (2004) utilizando RMf mostrou-se que sujeitos “pré-sintomáticos” apresentavam diminuição na actividade do caudado e um aumento compensatório de regiões pré-frontais mediais (área motora pré-suplementar e córtex do cíngulo anterior) relativamente aos controlos. Este padrão de activação cerebral poderá ser um biomarcador precoce da disfunção neuronal que ocorre na DH. O recurso à imagiologia surge, assim, como um importante meio para prever o início clínico da doença e para controlar a progressão da doença, nomeadamente em ensaios clínicos.

Apesar de todos os avanços que se têm feito, nomeadamente na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à DH, ainda não existem **terapêuticas** que evitem ou retardem a sua progressão e a morte advém cerca de 20 anos após o início clínico da doença (Folstein, 1989, citado por Walker, 2007). Actualmente, a terapêutica da DH está limitada ao tratamento

sintomático e muitos dos medicamentos utilizados não possuem evidência científica que os valide (Bonelli *et al.*, 2007). No tratamento da coreia, os medicamentos mais utilizados são os fármacos depletors de dopamina (como a tetrabenazina) e os bloqueadores dos receptores da dopamina (em que se incluem os antipsicóticos “típicos”, como o haloperidol, e os antipsicóticos “atípicos”, de que é exemplo a risperidona). Os antipsicóticos “atípicos” têm como vantagem provocarem menos efeitos extra-piramidais como distonia, acatisia, parkinsonismo e discinésia tardia (Adam *et al.*, 2008). No entanto, também não são isentos de efeitos adversos, nomeadamente alterações metabólicas e aumento de peso. Apesar muito utilizados, a evidência que suporta o uso destes fármacos é ainda bastante pobre (Bonelli *et al.*, 2007). Outros fármacos estudados para o tratamento da coreia pertencem ao grupo dos antagonistas dos receptores-NMDA do glutamato (por exemplo, amantadina e remacemida), pois a neurodegenerescência na DH poderá estar relacionada com o excesso de neurotransmissores excitatórios como o glutamato (Difiglia, 1990, citado por Yohrling *et al.*, 2002). No entanto, nenhum destes fármacos mostrou eficácia relevante (Adam *et al.*, 2008). Também foram estudados os efeitos de fármacos agonistas dos receptores GABA, que, de uma forma global, também não se revelaram eficazes (Adam *et al.*, 2008). Nos casos de DH em que existe um predomínio da rigidez a levodopa é recomendada (Bonelli *et al.*, 2007). As alterações comportamentais podem ser tratadas activamente (Anderson *et al.*, 2005). O tratamento destas alterações compreende não só a terapêutica farmacológica mas também o acompanhamento psicológico/ psiquiátrico (Walker, 2007). Não existe, contudo, nenhum estudo randomizado para avaliar a eficácia dos fármacos sobre estas alterações (Bonelli *et al.*, 2007). Voltaremos a este assunto mais adiante no texto.

A deterioração cognitiva na HD, apesar de ser um aspecto cardinal, também carece de tratamento definitivo. Alguns estudos investigaram o papel da rivastigmina, mas apenas foi

demonstrada uma tendência para a melhoria da disfunção cognitiva e uma menor deterioração da capacidade funcional (Tommaso *et al.*, 2004).

No futuro espera-se que seja possível evitar a neurodegenerescência e não apenas tratar os sintomas, por isso dá-se especial ênfase à pesquisa de agentes *neuroprotectores*. Alguns exemplos são a coenzima Q10, ácidos gordos insaturados e o antibiótico minociclina. Um estudo efectuado pelo Huntington Study Group (2001) investigou a eficácia da remacemida e da coenzima Q10. Nenhuma diferença significativa na capacidade funcional foi encontrada, no entanto foi verificada uma tendência para a diminuição da velocidade de declínio da capacidade funcional no grupo tratado com coenzima Q10. Outras abordagens, para lá do tratamento farmacológico, têm também sido experimentadas. A estimulação cerebral profunda do *globus pallidus* medial mostrou alguns resultados positivos a curto prazo em casos clínicos seleccionados, mas estes resultados devem ser interpretados com cautela devido à limitada experiência e ao curto *follow up* dos doentes (Adam *et al.*, 2008). O transplante de células neuronais fetais é outra das hipóteses, contudo, foi já demonstrada a reduzida eficácia a longo prazo deste tratamento (Cichetti, 2009). Uma vez que se trata de procedimento com um perfil risco-benefício desfavorável, o interesse nesta opção tem vindo a diminuir. De acordo a concepção actual, a DH afecta não só o sistema nervoso central, mas todo o organismo. Assim, terapêuticas direccionadas a combater a perda de peso e de massa muscular podem ser altamente benéficas nestes doentes (van der Burg *et al.*, 2009).

DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS NA DH

As alterações comportamentais/psiquiátricas integram a tríade sintomática que caracteriza a DH. Estima-se que 30 a 70% dos indivíduos com DH sofram de patologia psiquiátrica (Anderson *et al.*, 2005). Esta contribui significativamente para o declínio funcional dos doentes e pode, mesmo em fases iniciais da doença, perturbar capacidades motoras e cognitivas que ainda poderiam estar preservadas (Hamilton *et al.*, 2003). A disfunção psiquiátrica é ainda uma causa importante de institucionalização dos doentes com DH. Ao contrário de outras manifestações da DH, a disfunção psiquiátrica pode ser tratada, resultando numa melhoria importante na qualidade de vida dos doentes e suas famílias (Anderson *et al.*, 2005).

DEPRESSÃO E SUICÍDIO

A descrição de 1872 de George Huntington já evidenciava uma “tendência para a insanidade e suicídio” nos doentes com DH. A depressão é um problema frequente nesta doença (Craufurd *et al.*, 2002). Numa revisão de vários estudos, Van Dujin *et al.* (2007) refere uma prevalência de sintomas depressivos entre 33 e 69%, sendo que um único destes estudos utilizou os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)* (American Psychiatric Association, 1994), tendo reportado uma prevalência de depressão major de 29% e 14% de depressão “não major” (que englobava depressão *minor*, distímia e distúrbios breves depressivos recorrentes) (Leroi *et al.*, 2002).

A depressão na DH parece resultar da interacção de múltiplos factores. Por um lado, a reacção do doente à sintomatologia inerente à doença e à progressiva incapacidade por ela desencadeada. Por outro, existe evidência que a depressão na DH tem também um substrato

“orgânico”, resultando das alterações neuropatológicas que ocorrem nos doentes com DH. Mayberg *et al.* (1992) relatam a existência de hipometabolismo no córtex pré-frontal orbitofrontal em doentes deprimidos com DH, relativamente a doentes com DH sem depressão. Ou seja, existe disfunção específica e objectivável, a nível do lobo frontal, que está implicada na génese dos distúrbios afectivos na DH. Outro estudo, efectuado por Mindham *et al.* (1985), comparou doentes com DA com doentes com DH e descobriu que existia uma prevalência duas vezes superior de depressão na DH. Estes dados mostram que os distúrbios afectivos na DH não são explicados apenas pelo acaso, nem são apenas uma manifestação prodrómica da demência, existindo uma relação específica entre DH e depressão.

Um estudo efectuado para avaliar a relação dos sintomas depressivos com a progressão da doença, concluiu que estes sintomas aumentam durante a fase inicial e atingem o pico no estadio 2 da doença, diminuindo depois nas fases mais tardias da doença (os estadios são baseados na escala de capacidade funcional total da UHDRS, cujos resultados variam de 0 a 13, sendo que o *score* mais elevado significa maior independência e capacidade funcional. Ver **anexo 1.**) (Paulsen *et al.*, 2005b). O aumento da sintomatologia depressiva durante as fases iniciais da doença é possivelmente explicado pela limitação progressiva e aumento da dependência que atinge estes doentes, uma vez que há maior incapacidade no estadio 2 da doença relativamente ao estadio 1. A diminuição dos sintomas depressivos que parece existir em fases mais tardias tem várias justificações possíveis: os doentes, cada vez mais debilitados, têm dificuldade em comunicar; as alterações comportamentais nestes doentes vão sendo progressivamente menos avaliadas; os doentes podem acabar por aceitar a sua doença; ou a falta de *insight* (auto-percepção) pode impedir os doentes de se aperceberem das suas reais limitações.

A escolha farmacológica para a depressão na DH é feita pela experiência do clínico, uma vez que não existem estudos randomizados e com grupo-controlo que atestem o uso de

determinados fármacos (Rosenblatt *et al.*, 2000). Os antidepressivos geralmente recomendados são os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*) (Durr, 2007). Estes possuem menores efeitos adversos que os antidepressivos tricíclicos, nomeadamente sedação, disfunção cognitiva mediada por anticolinérgicos e aumento do risco de quedas (efeitos particularmente nefastos na população com DH). Para além disso, os SSRI têm a um papel benéfico na disfunção frontal, possivelmente melhorando sintomas como irritabilidade, apatia e obsessão (Rosenblatt *et al.*, 2000).

As pessoas com DH têm maior tendência, relativamente à população normal, para cometer suicídio (Craufurd *et al.*, 2002). Num estudo com 4171 indivíduos, Paulsen *et al.* (2005c) descrevem uma prevalência de ideação suicida de 9,1% das pessoas em risco de contrair DH, mas ainda sem sintomas. Segundo este estudo, existem dois períodos cruciais, com elevado risco de suicídio: um acontece logo antes do indivíduo em risco receber o diagnóstico definitivo da DH e o outro acontece já depois do diagnóstico, quando se inicia o declínio funcional. Paulsen *et al.* contradizem a ideia generalizada de que um diagnóstico definitivo aumenta a ideação suicida, afirmando, pelo contrário, que a certeza do diagnóstico pode mesmo reduzir a ansiedade causada pela incerteza e reduzir o risco de suicídio nestes doentes. É apontada a relevância de conhecer estes períodos de risco para prever e evitar eventuais tentativas suicidas.

MANIA

Apesar de menos frequente que os sintomas depressivos, os doentes com DH podem apresentar mania, hipomania e até distúrbio bipolar. É difícil saber a prevalência deste distúrbio na DH, uma vez que são utilizadas diferentes definições de “mania” nos estudos efectuados sobre este tema (Craufurd *et al.*, 2002). Mendez *et al.* (1994, citado por Naarding *et al.*, 2001) efectuou uma revisão de sete estudos e estimou a prevalência dos “episódios de mania” em 4,8%. Já Craufurd *et al.* (2002) afirma que possivelmente o distúrbio bipolar não é mais frequente nos doentes com DH relativamente à população em geral. Curioso é o facto que os doentes com DH e mania apresentam uma má resposta à terapêutica com lítio, devendo ser prescritos fármacos como a carbamazepina ou valproato de sódio (Rosenblatt, 2000). Isto poderá acontecer porque os doentes, mais vulneráveis ao *delirium* e desidratação, são mais sensíveis aos efeitos adversos do lítio; porque algum aspecto desencadeado pela doença em si dificulta a acção do fármaco ou mesmo porque estarão, eventualmente, envolvidos diferentes mecanismos fisiopatológicos nos doentes com DH, relativamente aos doentes com distúrbio bipolar idiopático.

DISTÚRBIOS PSICÓTICOS

A prevalência de sintomas psicóticos na DH, de acordo com estudos recentes, varia entre 3 e 11% (van Duijn *et al.*, 2007). Estudos mais antigos apontavam para frequências mais elevadas, possivelmente porque utilizavam como amostra doentes internados ou se baseavam somente nos relatórios médicos, não fazendo uma avaliação individual dos doentes. Alguns estudos recentes recorreram a critérios standardizados, como a DSM-IV, o que também restringe os diagnósticos (De Marchi *et al.*, 2000). De qualquer modo, a prevalência da sintomatologia psicótica é superior nos doentes com DH relativamente à população em geral

(Craufurd *et al.*, 2002). Os sintomas psicóticos mais prevalentes serão possivelmente os delírios de perseguição (Anderson *et al.*, 2005). Paulsen *et al.* (2001) encontrou uma associação entre os sintomas psicóticos e a idade dos doentes, afirmando que, possivelmente, doentes mais jovens têm maior probabilidade de apresentar este tipo de sintomas.

As causas subjacentes à ocorrência de distúrbios psicóticos são ainda desconhecidas. Uma das causas apontada é a o aumento relativo da dopamina, uma vez que existe diminuição de outros neurotransmissores, nomeadamente de GABA. Esta hipótese surge pela reconhecida associação entre estados hiperdopaminérgicos e patologia psicótica (De Marchi *et al.*, 2000).

Como para outros sintomas psiquiátricos, não existem estudos randomizados com grupo controlo para avaliar o tratamento dos distúrbios psicóticos, mas, de uma forma geral, os doentes respondem à terapêutica standard com antipsicóticos.

APATIA

A apatia é umas alterações da personalidade mais comuns na DH. A sua prevalência está estimada entre 34 a 76% nos doentes com DH (van Duijn *et al.*, 2007).

A apatia consiste na diminuição da motivação, estando preservada a consciência e na ausência de disfunção cognitiva ou de distúrbios emocionais (Marin, 1990). Os indivíduos com apatia apresentam-se letárgicos, indiferentes ao que os rodeia e têm dificuldade em iniciar tarefas. Por vezes confunde-se apatia com depressão, mas estas são duas entidades psiquiátricas independentes, que devem ser avaliadas separadamente (Levy *et al.*, 1998). Thompson *et al.* (2002) encontrou uma correlação significativa entre apatia e a progressão da disfunção motora e cognitiva na DH, o que não se verificou para outros distúrbios psiquiátricos, nomeadamente irritabilidade e depressão. Assim, os indivíduos com pior *status* cognitivo e motor mostram também maior prevalência de apatia, o que sugere um mecanismo etiopatogénico comum a

estes distúrbios. Foi hipotetizado que a disrupção dos circuitos frontoestriatais que ocorre na DH poderá ser o substrato comum à apatia e às disfunções motoras e cognitivas. Ao contrário da apatia, outras alterações do comportamento, como a depressão e a irritabilidade, apresentam-se de forma mais heterogénea e não progridem necessariamente com o agravamento da doença. Descobriu-se ainda uma forte correlação entre apatia e a incapacidade funcional dos doentes, o que significa que a avaliação da apatia nos doentes com DH permite aferir a severidade da doença (Thompson *et al.*, 2002).

O “tratamento” da apatia consiste sobretudo em alertar a família do doente e desenvolver com ela estratégias para lidar com este sintoma (Anderson *et al.*, 2005). Por exemplo, os familiares podem criar e indicar tarefas para o doente realizar, ou seja, “iniciam” as tarefas pelo doente. Isto permite ao doente tomar parte de actividades variadas e satisfatórias, com melhoria da sua qualidade de vida. A terapêutica farmacológica é ineficaz na apatia (Anderson *et al.*, 2005).

IRRITABILIDADE E AGRESSIVIDADE

Irritabilidade define-se como uma diminuição no controlo do humor, que pode resultar em explosões verbais ou comportamentais (Snaith *et al.*, 1985, citado por van Duijn *et al.*, 2007). Os doentes com DH apresentam frequentemente irritabilidade e comportamento agressivo, provavelmente causados pela disfunção do lobo frontal (Naarding *et al.*, 2001). Também a prevalência da irritabilidade é difícil de avaliar, uma vez que existem várias definições para este distúrbio. Uma análise de vários estudos originais revela que a prevalência da irritabilidade varia de 38 a 73% dos casos (van Duijn *et al.*, 2007). Um estudo mostrou que doentes com DH exibem maior prevalência de agressividade quando comparados com doentes com DA (Burns *et al.*, 1990). Neste estudo, a prevalência de apatia e irritabilidade foi semelhante nos dois grupos de doentes. Chatterjee *et al.* (2005) comparou a auto-avaliação de

sintomas psiquiátricos pelos doentes com DH com a avaliação dos mesmos sintomas efectuada pelos seus prestadores de cuidados. Os doentes reportaram menor prevalência de irritabilidade relativamente à prevalência declarada pelos seus prestadores de cuidados. Este facto foi explicado pelos autores como uma possível diminuição do *insight* relativamente a este sintoma (Chatterjee *et al.*, 2005).

Uma das causas apontadas para a ocorrência da irritabilidade/agressividade na DH é o desenvolvimento de pensamento “rígido” por estes doentes (Rosenblatt *et al.*, 2000). Os doentes apresentam menor flexibilidade nos seus esquemas mentais, perseverando no mesmo pensamento ou ideia durante longos períodos e reagem inadequadamente às frustrações. Esta alteração do comportamento é um dos problemas que mais afecta os familiares dos doentes com DH. As várias frustrações do dia-a-dia acumulam-se e resultam num comportamento agressivo por parte dos doentes relativamente aos seus familiares e amigos. Adicionalmente, quando o comportamento agressivo é dirigido contra estranhos pode acarretar, entre outras, consequências legais relevantes (Craufurd *et al.*, 2002). Jensen *et al.* (1998) estudou a prevalência de actos criminosos na população com DH e concluiu que os indivíduos com DH do sexo masculino apresentavam significativamente maior taxa de criminalidade, relativamente a familiares em primeiro grau e ao grupo controlo. A maior prevalência de actos criminosos foi relacionada com as alterações do comportamento da população de doentes, nomeadamente agressividade, irritabilidade e impulsividade.

Assim, estes sintomas devem ser eficazmente detectados e tratados. Parte do tratamento consiste em preparar a família para lidar com esta situação, ensiná-la a prevenir situações que desencadeiam “explosões” de comportamento agressivo e a evitar os confrontos (Paulsen, 1999). Existem também tratamentos farmacológicos disponíveis para controlar estes sintomas. Alguns estudos revelam um papel benéfico de baixas doses de β -bloqueantes como o propranolol (Stewart *et al.*, 1987, citado por Rosenblatt *et al.*, 2000), apesar do efeito oposto

também já ter sido relatado (Stewart, 1987b citado por Rosenblatt *et al.*, 2000). Outros fármacos úteis para controlar os sintomas agressivos e a irritabilidade são os SSRI, os estabilizadores do humor e os anti-psicóticos (Craufurd *et al.*, 2002).

ANSIEDADE E SINTOMATOLOGIA OBSESSIVO-COMPULSIVA

Definidas no DSM-IV, obsessões são pensamentos/imagens recorrentes e persistentes, sentidos pelo indivíduo como intrusivos e inapropriados e que causam ansiedade e mal-estar. Compulsões são acções repetitivas, intencionais, desempenhadas para neutralizar as obsessões.

Dependendo da escala de avaliação utilizada, a prevalência de ansiedade nos doentes com DH situa-se entre os 34 e os 61%, o que significa que esta é outra das alterações comportamentais mais frequentes nos doentes com DH (van Duijn *et al.*, 2007). Muitos doentes apresentam-se nervosos e apreensivos, podendo mesmo manifestar alterações somáticas como taquicardia, taquipneia, sudorese, etc (Paulsen, 1999).

A presença de sintomas obsessivo-compulsivos (OC) e mesmo de perturbação obsessivo-compulsiva (POC) foi também documentada na população com DH (Marder *et al.*, 2000; Scicutella, 2000; Anderson *et al.*, 2001; Rico *et al.*, 2003; Beglinger *et al.*, 2007). A sintomatologia OC é, contudo, menos frequente na DH do que outras alterações psiquiátricas como depressão, irritabilidade e agressividade (Beglinger *et al.*, 2007).

A maior prevalência de sintomas OC nos doentes com DH, relativamente à população em geral, não surpreende, uma vez que estes sintomas partilham provavelmente o mesmo substrato neuropatológico com a DH: disfunção dos gânglios da base e dos circuitos fronto-estriatais (Maia *et al.*, 1999). Estudos neuroimagingológicos suportam o papel dos gânglios da base na fisiopatologia dos sintomas OC (Tekin *et al.*, 2002). Estudos com PET, por exemplo,

revelam a existência de hipermetabolismo no córtex orbitofrontal e caudado, em doentes com POC (Baxter *et al.*, 1987, Baxter *et al.*, 1988, citados por Tekin *et al.*, 2002). A sintomatologia OC é também observada noutras patologias que afectam os gânglios da base, como a Síndrome de Tourette e a Coreia de Sydenham, o que corrobora a implicação destas estruturas na fisiopatologia dos sintomas obsessivo-compulsivos (Maia *et al.*, 1999). Anderson *et al.* (2001) analisou um grupo de 27 doentes com DH, em que 52% exibia sintomas OC, sendo que as 2 obsessões mais comuns eram obsessões de agressividade e de contaminação e a compulsão mais comum era a de verificação (*checking*).

Com a progressão da doença, aumenta a probabilidade de os doentes exibirem sintomatologia OC (Beglinger *et al.*, 2007). Os antidepressivos SSRI são o tratamento de primeira linha dos sintomas obsessivo-compulsivos nos doentes com DH, podendo a psicoterapia também ser útil em alguns casos (Rosenblatt *et al.*, 2000).

DISTÚRBIOS DA SEXUALIDADE

Estão documentadas alterações do comportamento sexual na DH. Aliás, já em 1872, George Huntington descrevia dois homens, casados, “*who are always making love to some young lady, not seeming to be aware that there is any impropriety in it... They are men of about 50 years of age, but never let an opportunity to flirt with a girl go past unimproved*”. De acordo com um estudo de revisão efectuado por Schmidt *et al.* (2008), a hiposexualidade é a principal disfunção sexual manifestada pelos doentes com DH. Outras alterações frequentes nestes doentes são a hipersexualidade e parafilias. Num estudo, de 1970, são enunciados vários exemplos de aberrações sexuais presentes nesta população: exibição indecente, incesto, *voyeurismo*, promiscuidade, etc. (Dewhurst *et al.*, 1970, citado por Schmidt *et al.*, 2008). Fedoroff *et al.* (1994, citado por Schmidt *et al.*, 2008) entrevistou 39 doentes com DH e os

seus respectivos parceiros, para investigar a prevalência de disfunções sexuais na DH, utilizando os critérios diagnósticos da DSM-III-R. A hiposexualidade foi o diagnóstico mais comum neste grupo de doentes, em ambos os sexos. A inibição do orgasmo correspondeu ao segundo diagnóstico mais frequente, também em ambos os sexos. Apesar da diminuição do desejo sexual ser mais prevalente, a hipersexualidade acarreta também problemas significativos, sobretudo se associada a um comportamento agressivo (Craufurd *et al.*, 2002). Como para outros distúrbios psiquiátricos, não existem estudos randomizados sobre o tratamento das alterações do comportamento sexual na DH. A escolha do fármaco deve ser baseada nos sintomas de apresentação, comorbilidades, e consoante a história psicosexual e médica do paciente (Schmidt *et al.*, 2008). O tratamento de outros problemas psiquiátricos, com antidepressivos ou antipsicóticos, poderá ser benéfico em alguns doentes (Rosenblatt *et al.*, 2000).

INSIGHT

Um outro aspecto característico da DH é a falta de *insight* (auto-percepção) dos doentes relativamente aos défices causados pela doença, o que se denomina *anosognosia*. Muitas vezes os doentes não estão conscientes das suas limitações e podem mesmo não entender porque já não lhes é possível efectuar certas tarefas, como trabalhar ou desempenhar funções que anteriormente realizavam sem esforço. Os doentes ficam frustrados, podendo até culpar os outros elementos da família pelas suas limitações. Outro problema é o facto de os doentes se poderem colocar em situações potencialmente perigosas, uma vez que não têm consciência da sua inaptidão para determinadas tarefas. (Paulsen, 1999) Um estudo, utilizando o *Dysexecutive Questionnaire* (DEX), comparou a auto-avaliação feita pelos doentes com a avaliação efectuada pelos seus prestadores de cuidados (Ho *et al.*, 2006). Este estudo revelou

que os doentes subvalorizavam significativamente os seus défices (em cerca de 26% relativamente à avaliação prestada pelos zeladores). No entanto, a avaliação dos doentes sobre terceiros mantinha-se adequada. Este estudo mostrou também que existe um défice na auto-avaliação *absoluta*, podendo os doentes não reconhecer a sua incapacidade para a execução de certas tarefas, mas que a auto-avaliação *relativa* se mantém, isto é, os doentes conseguem ordenar as suas limitações (as respostas dos doentes eram concordantes com as dos prestadores de cuidados, relativamente a quais as dificuldades que os afectavam em maior e menor grau). A *anosognosia*, por outro lado, pode também ser vantajosa, uma vez que permite ao paciente continuar motivado a desempenhar várias tarefas e a desfrutar da sua vida em pleno.

NEUROLOGIA DAS ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO

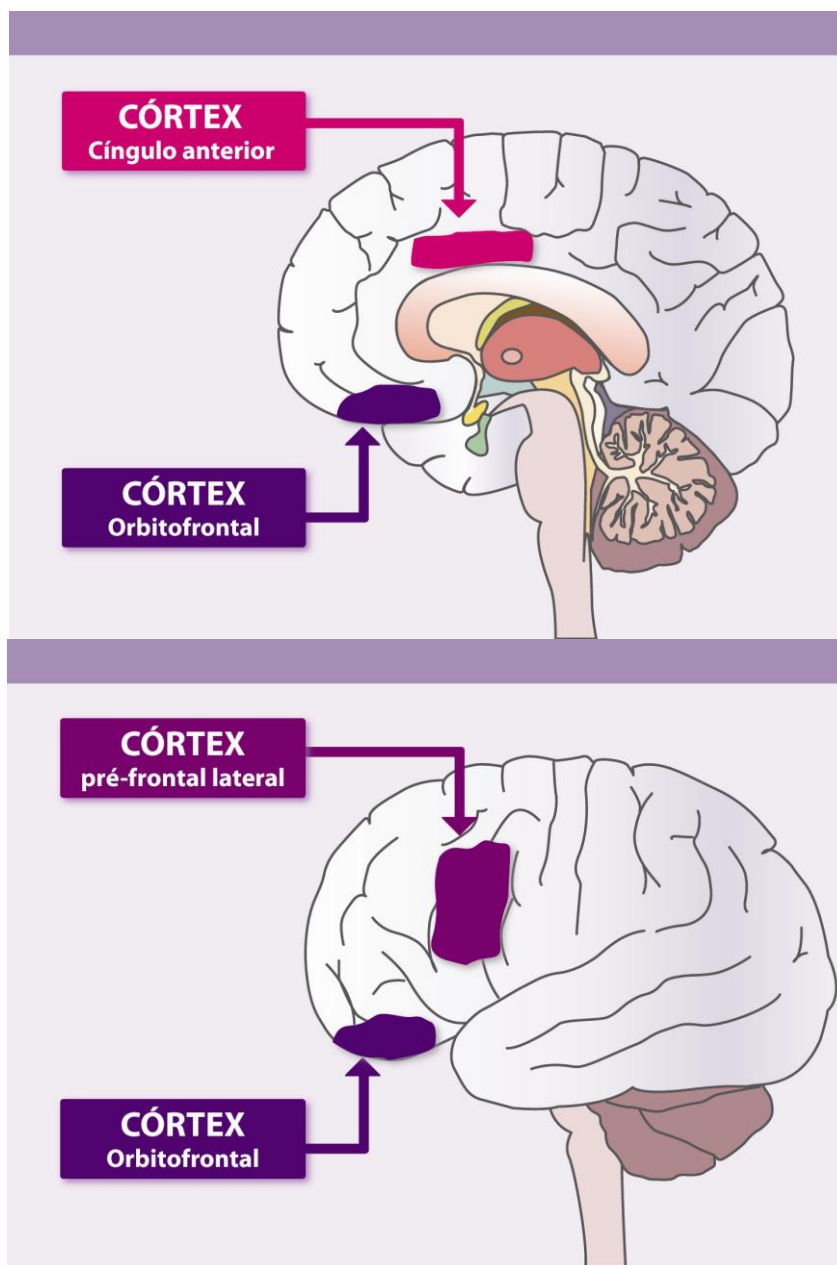
Os lobos frontais estão envolvidos na motricidade voluntária, na cognição e têm um papel crucial no comportamento humano. O córtex pré-frontal é responsável pelas funções executivas (como planeamento, memória de trabalho, raciocínio abstracto, iniciativa, etc.) e possibilita a tomada de decisão pelo indivíduo, processo que necessita da integração da cognição com a emoção. Lesões no córtex pré-frontal deterioram o raciocínio abstracto, a formulação de hipóteses, a flexibilidade mental, a capacidade de inibir respostas inapropriadas, a racionalidade, etc. e estão associadas a vários síndromes neuropsiquiátricos. É interessante verificar que a disfunção de estruturas subcorticais (nomeadamente os gânglios da base) pode provocar sintomatologia neuropsiquiátrica análoga à causada por lesão do córtex pré-frontal (Tekin *et al.*, 2002). Isto pode ser explicado uma vez que estão definidos vários circuitos paralelos que estabelecem a conexão entre o córtex frontal e o *striatum* (Alexander *et al.*, 1986) Existe, assim, uma rede que integra o córtex e estruturas subcorticais

e coordena a actividade motora e o comportamento humano (Tekin *et al.*, 2002). Desta forma, é fácil compreender que o envolvimento dos circuitos fronto-estriatais que ocorre na DH está subjacente, muito provavelmente, a muitas das alterações comportamentais manifestadas pelos doentes.

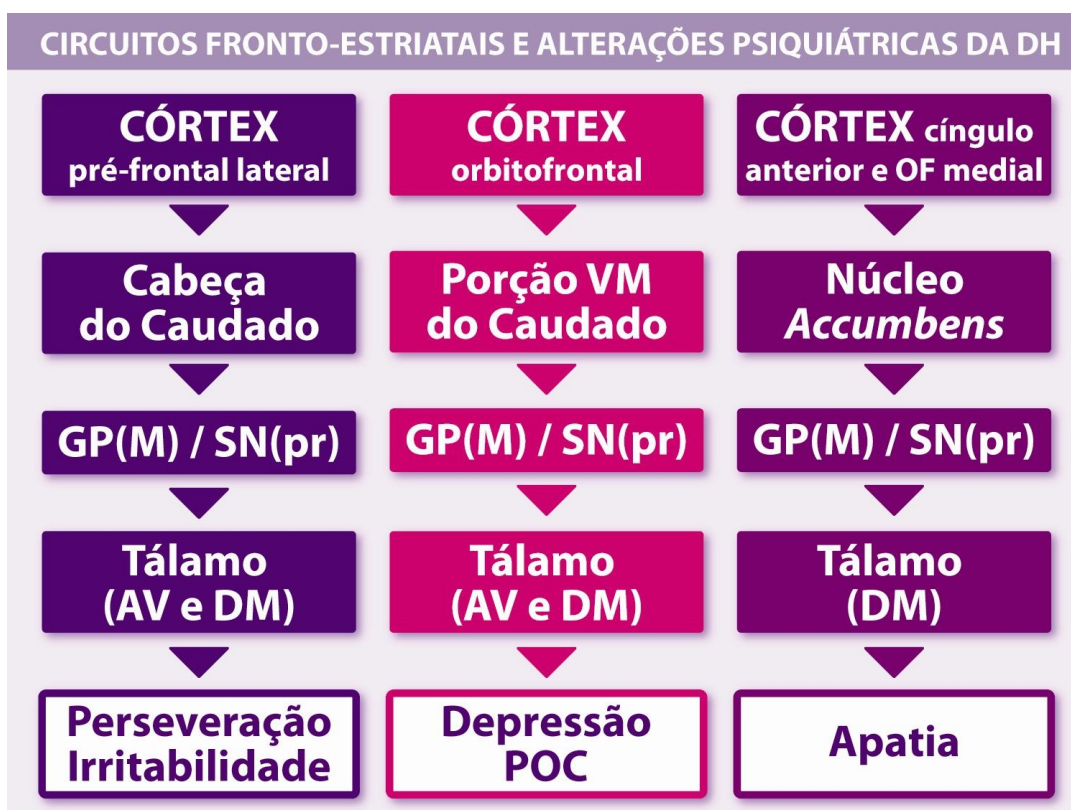
Foram descritos por Alexander *et al.* (1986) cinco circuitos paralelos que ligam o córtex ao *striatum*, *globus pallidus* e tálamo. Dois circuitos estão envolvidos na função motora: circuito motor e óculo-motor. Os circuitos pré-frontal lateral, orbitofrontal e do cíngulo anterior estão envolvidos no comportamento e processo cognitivo. Cada circuito compreende duas vias, a via directa, que liga o *striatum* ao complexo *globus pallidus* interno (GPi) / substância nigra, e a via indirecta, que liga o *striatum* à parte externa do *globus pallidus* e daqui conecta-se ao núcleo subtalâmico e só depois ao complexo GPi/ *substancia nigra* (Tekin *et al.*, 2002).

Paulsen *et al.* (2001) descrevem e relacionam estes circuitos com sintomas psiquiátricos específicos da DH. O circuito pré-frontal dorsolateral, com origem nas áreas de Brodmann 9 e 10, envia fibras para a cabeça do caudado. Daqui projecta, através do complexo formado pelo GPi e *substancia nigra (pars reticulata)*, para os núcleos ântero-ventral e dorsomedial do tálamo. Este circuito está relacionado com funções executivas como planeamento, memória de trabalho e flexibilidade mental. Assim, indivíduos com disfunção no circuito pré-frontal lateral mostram-se perseverantes, o que pode desencadear sentimentos de frustração (sempre que as suas necessidades não são imediatamente atendidas) e culminar em irritabilidade e agitação. O circuito orbitofrontal (lateral) origina-se nas áreas de Brodmann 10 e 11 e projecta para a porção medial do caudado e, seguidamente, para o GPi e *substancia nigra (pars reticulata)*. Finalmente são enviadas fibras para os núcleos ântero-ventral e dorsomedial do tálamo. Este circuito foi associado com patologias como a depressão e o distúrbio obsessivo-compulsivo. O circuito pré-frontal medial (que associa o circuito do cíngulo anterior a um outro circuito que se inicia na porção orbitofrontal medial do córtex) origina-se em áreas

corticais paralímbicas (córtex orbitofrontal posteromedial e cíngulo anterior) e projecta, através do núcleo accumbens, para o núcleo dorsomedial do tálamo. Este circuito coordena a motivação e a sua disfunção provoca apatia, que é outra das alterações comportamentais observadas nos doentes com DH. Para melhor compreender estes conceitos, ver **figuras 2 e 3**.



[Figura 2.] Representação de áreas do córtex envolvidas nos distúrbios psiquiátricos da DH. (Imagem [adaptada] elaborada utilizando *Servier Medical Art*, utilizada com permissão).



[Figura 3.] Esquema dos circuitos fronto-estriatais cuja disfunção está implicada nos distúrbios comportamentais da DH. (Baseado no trabalho de Paulsen *et al.*, 2001). OF: Orbitofrontal; GP (M): *Globus pallidus* (medial); SN (pr): *Substantia Nigra (pars reticulata)*; AV: Núcleo Ântero-ventral; DM: Núcleo Dorsomedial; POC: Perturbação Obsessivo-Compulsiva.

INDIVÍDUOS “PRÉ-SINTOMÁTICOS” & ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS

Desde a descoberta da mutação genética associada à DH, é possível oferecer à população em risco um teste que permite efectuar o diagnóstico definitivo da doença, mesmo em indivíduos aparentemente ainda não afectados. Estes indivíduos, portadores da mutação mas ainda sem sintomatologia motora evidente, são designados indivíduos “assintomáticos” ou “pré-sintomáticos”. Actualmente, acredita-se que estes indivíduos, na verdade, apresentam já alterações subtis a nível cognitivo, comportamental e motor (Duff *et al.*, 2007; Paulsen *et al.*, 2008; Tabrizi *et al.*, 2009). Com a divulgação dos testes genéticos e o consequente diagnóstico precoce da DH, aumentou o interesse nas alterações inaugurais da doença e suas implicações (Beglinger *et al.*, 2008).

Os aspectos comportamentais da DH têm sido pouco investigados e a literatura acerca destas alterações em indivíduos “pré-sintomáticos” é ainda mais escassa (Beglinger *et al.*, 2008).

O objectivo deste trabalho é analisar os estudos originais, efectuados nos últimos 5 anos, sobre a prevalência e implicação das alterações comportamentais observadas em indivíduos “pré-sintomáticos” (**Tabela I**). Estes estudos tentam responder a questões como:

- Os indivíduos “pré-sintomáticos” manifestam alterações comportamentais?
- Como avaliar a sintomatologia comportamental em fases precoces da DH?
- Quais os sintomas comportamentais específicos dos doentes “pré-sintomáticos”?
- Qual a etiologia das alterações do comportamento na DH: disfunção neurológica, reacção a um prognóstico sombrio ou apenas coincidência?

Estas e outras questões permanecem alvos de debate, pelo que é importante analisar os estudos mais recentes, na tentativa de compreender as manifestações comportamentais da DH e, assim, actuar de forma mais significativa na vida dos doentes.

Ano	Autor	N	Escala(s) utilizada(s)	Distúrbios/ Sintomas Investigados
2009	Gargiulo <i>et al.</i>	119	Auto-questionários MINI	Sintomatologia após realização de teste genético (Depressão, Ansiedade, ...)
2009	Tabrizi <i>et al.</i>	366	PBA	Apatia, Depressão, Irritabilidade
2008	Beglinger <i>et al.</i>	408	SCOPI	Sintomatologia OC
2008	Jurgens <i>et al.</i>	30	BDI UHDRS	Depressão, avaliação global do comportamento
2008	van Duijn <i>et al.</i>	210	CIDI	Depressão, Mania, Ansiedade, POC, Psicose
2007	Beglinger <i>et al.</i>	3964	UHDRS	Sintomatologia OC
2007	Duff <i>et al.</i>	681	SCL-90-R	Sintomas depressivos, Hostilidade, Sintomas OC, Ansiedade, Sensibilidade Interpessoal, Ansiedade Fóbica, Psicoticismo, Somatização, Ideação Paranóide
2007	Julien <i>et al.</i>	204	CIDI	Perturbações de ansiedade, Perturbações do humor, POC, Esquizofrenia, Distúrbios Alimentares, Abuso de Substâncias
2007	Kingma <i>et al.</i>	208	PBA	Apatia, Depressão, Irritabilidade
2007	Marshall <i>et al.</i>	254	CES-D SCL-90-R	Sintomas depressivos, Hostilidade, Sintomas OC, Ansiedade, Sensibilidade Interpessoal, Psicoticismo, Somatização, Ideação Paranóide
2007	Vassos <i>et al.</i>	64	HDHQ MOCI SCID SCL-90-R SIS	Hostilidade/ Irritabilidade, sintomatologia OC

[Tabela I.] Estudos recentes sobre a prevalência da sintomatologia comportamental em indivíduos “pré-sintomáticos”. BDI: *Beck Depression Inventory*; CES-D: *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*; CIDI: *Composite International Diagnostic Interview*; HDHQ: *Hostility and Direction of Hostility Questionnaire*; MINI: *Mini International Neuropsychiatric Inventory*; MOCI: *Maudsley Obsessive Compulsive Inventory*; OC: obsessivo-compulsiva; PBA: *Problem Behaviour Assesment*; POC: Perturbação obsessivo-compulsiva; SCID: *Structured Clinical Interview for DSM-IV*; SCOPI: *Schedule of Compulsions, Obsessions, and Pathologic Impulses*; SCL-90-R: *Symptom Checklist 90*; UHDRS: *Unified Huntington’s Disease Rating Scale*.

Indivíduos “pré-sintomáticos”: Prevalência das alterações comportamentais.

Como referido, o estudo das alterações comportamentais tem sido pouco valorizado na investigação sobre as manifestações precoces da DH e os resultados têm sido controversos. No entanto, estudos mais recentes comprovam que indivíduos considerados clinicamente “assintomáticos” já revelavam, na verdade, alterações do comportamento. A maioria destes estudos, ao contrário de estudos prévios (Shiwach *et al.*, 1994; Kirkwood *et al.*, 2002; Soliveri *et al.*, 2002), encontrou uma diferença *significativa* entre indivíduos “pré-sintomáticos” (portadores do gene da DH) e não portadores, com maior prevalência de sintomas comportamentais na população portadora da mutação (Duff *et al.*, 2007; Julien *et al.*, 2007; Marshall *et al.*, 2007; Vassos *et al.*, 2007; Beglinger *et al.*, 2008; Kingma *et al.*, 2008; Gargiulo *et al.*, 2009, Tabrizi *et al.*, 2009). Nomeadamente, o estudo efectuado por Duff *et al.* (2007) revelou um predomínio de sintomatologia comportamental em indivíduos “pré-sintomáticos”, ainda muito distantes do diagnóstico clínico (estimado) da DH. O início clínico da doença foi estimado com base no comprimento das repetições CAG e na idade dos doentes, através da fórmula de Langbehn *et al.* (2004, citado por Duff *et al.*, 2007). Este estudo contou com uma amostra extensa (n = 681) e utilizou, como grupo controlo, indivíduos em risco mas não portadores da mutação, isto é, indivíduos com um parente em 1º grau com DH, mas que após teste genético se comprovou serem saudáveis. Este tipo de grupo controlo permite que seja feita uma comparação entre indivíduos sujeitos a *stress* psicológico e ambiente familiar semelhantes e, assim, as diferenças encontradas (entre portadores e não portadores da mutação) são, muito provavelmente, causadas pelo processo neurodegenerativo subjacente à doença.

Apesar da maioria dos estudos revelar uma prevalência aumentada de distúrbios psiquiátricos nos indivíduos com DH, mesmo na fase “pré-sintomática”, alguns dos estudos recentes, contudo, não encontraram diferença *significativa* entre portadores “pré-sintomáticos” e não

portadores da mutação (Jurgens *et al.*, 2008; van Duijin *et al.*, 2008). A diferença nas escalas aplicadas e na concepção do estudo pode explicar esta discrepância. O estudo efectuado por Jurgens *et al.* (2008), que não encontrou diferenças significativas (motoras, cognitivas ou comportamentais) entre portadores e não portadores, não teve como objectivo principal a avaliação destas alterações e contou com a participação de apenas 30 indivíduos (somente 16 eram portadores da mutação). O estudo de van Duijin *et al.* (2008) investigou a prevalência de distúrbios psiquiátricos diagnosticados formalmente recorrendo à *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)*, que classifica os distúrbios de acordo com a DSM-IV. Este estudo encontrou maior prevalência de distúrbios psiquiátricos nos portadores da mutação “pré-sintomáticos” relativamente a familiares em primeiro grau não portadores, contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa. Poderá ter contribuído para este resultado o facto de as amostras serem relativamente reduzidas (apenas 55 indivíduos “pré-sintomáticos”) e a reduzida taxa de psicopatologia presente na amostra. Outra explicação é que, embora presentes, as alterações comportamentais são insuficientes para preencher os critérios diagnósticos formais da DSM-IV. Esta hipótese está de acordo com outro estudo, que relata a maior prevalência (estatisticamente significativa) de sintomas depressivos na população “pré-sintomática” portadora do gene mutado (em relação a indivíduos aparentados não portadores da mutação e também à população em geral), mas que não encontrou diferença significativa quando comparou a prevalência, nestas populações, de distúrbios psiquiátricos (depressão *major*, distúrbio bipolar, etc.) diagnosticados de acordo com critérios formais (Julien *et al.*, 2007).

É importante, contudo, reafirmar que, no estudo anteriormente mencionado (van Duijin *et al.*, 2008), apesar de a diferença encontrada entre portadores da mutação e seus familiares em risco não ter sido estatisticamente *significativa*, a prevalência de distúrbios psiquiátricos foi superior nos portadores da mutação. Para além disso, foi encontrado predomínio significativo

de distúrbios psiquiátricos nos indivíduos “pré-sintomáticos” relativamente à população em geral, o que não se verificou para os parentes em risco não portadores da mutação (isto é, a prevalência psicopatologia nos “não portadores” era semelhante à da população em geral). Em conjunto, estes factos remetem para a mesma conclusão dos outros estudos, ou seja, que existe mais psicopatologia nos indivíduos “pré-sintomáticos” portadores da DH e sugere também que as alterações psiquiátricas não são devidas somente à reacção psicológica perante um ambiente *stressante*, mas sim às alterações neurodegenerativas que ocorrem na DH.

Sintomatologia comportamental nos indivíduos “pré-sintomáticos”: como avaliar?

Os resultados, por vezes contraditórios, sobre a sintomatologia psiquiátrica nos indivíduos “pré-sintomáticos” remete-nos para a reflexão sobre qual a melhor forma de avaliar as alterações comportamentais na DH. Actualmente, pretende-se o recurso a uma abordagem dimensional, por oposição à tradicional abordagem categorial, na avaliação das alterações comportamentais em indivíduos pré-sintomáticos (Berrios *et al.*, 2002; Naarding *et al.*, 2003; Duff *et al.*, 2007). A abordagem categorial é redutora, uma vez que determinado distúrbio está “presente” ou “ausente” consoante são preenchidos, ou não, todos os critérios diagnósticos. É preferível optar por uma abordagem dimensional, em que as alterações comportamentais são vistas como um *continuum* e não como entidades diagnósticas bem delimitadas. Assim, valorizam-se alterações que, embora insuficientes para o estabelecimento do diagnóstico formal de doença psiquiátrica, contribuem para a deterioração da qualidade de vida do doente. Exemplos de escalas que permitem efectuar uma abordagem dimensional da psicopatologia na DH são a *Symptom Checklist 90 Revised* (SCL-90-R) (Derogatis, 1975, citado por Duff *et al.*, 2007) e o *Problem Behaviours Assessment* (PBA) (Craufurd *et al.*, 2001, citado por Thompson *et al.*, 2002) e a escala de avaliação comportamental da UHDRS.

A SCL-90-R consiste num auto-questionário, de 90 itens, que compreende três índices globais (índice global de sintomas – IGS, total de sintomas positivos – TSP e o índice de sintomas positivos – ISP) e avalia nove dimensões de sintomatologia (somatização, obsessões compulsões, sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, hostilidade, ansiedade fóbica, ideação paranóide e psicoticismo). Cada item é classificado numa escala de 1 (*not at all*) a 5 (*extremely*).

O PBA consiste numa entrevista especificamente concebida para detectar sintomatologia comportamental na DH. É composto por 40 itens e aborda uma grande variedade de sintomas. A classificação é baseada na bateria comportamental da UHDRS, logo cada item é classificado em relação a severidade (0 a 4) e frequência (0 a 4). O PBA contém uma avaliação mais extensa dos sintomas comportamentais do que a breve avaliação da UHDRS. Craufurd *et al.* (2001, citado por Thompson *et al.*, 2002) distinguiram três subescalas do PBA: apatia (redução da actividade e iniciativa, perseveração, negligência, julgamento alterado, etc.), irritabilidade (rigidez, preocupações excessivas, mau controlo do temperamento e agressividade) e depressão (humor deprimido, ansiedade, ideação suicida).

Como contra-exemplo, Kikwood *et al.* (2002) recorreu à utilização de uma escala categorial para avaliar a prevalência de sintomas psicológicos em indivíduos “pré-sintomáticos”. O método utilizado consistiu numa abreviação adaptada do *Minnesota multiphasic personality inventory* (MMPI) e foram avaliados parâmetros como hipocondria, depressão, irritabilidade, etc. O estudo contou com uma amostra expressiva (n= 538, sendo 149 indivíduos “pré-sintomáticos” portadores da mutação da DH) mas não encontrou diferença *significativa* na prevalência de sintomas comportamentais na população “pré-sintomática”. Os autores referem, entre outras hipóteses, que a falta de significância encontrada pode ser devida ao facto de a escala utilizada não ser suficientemente sensível para apreciar os sintomas subtis presentes nas fases precoces da DH. Os autores sugerem mesmo outras escalas que devem ser

utilizadas para avaliar a psicopatologia na DH, nomeadamente a SCL-90-R, o PBA e a parte comportamental da UHDRS. A abordagem dimensional é, então, mais sensível para detectar os problemas comportamentais na DH.

Quais os sintomas comportamentais manifestados pelos indivíduos “pré-sintomáticos”?

Um estudo interessante identificou sintomatologia comportamental específica nos indivíduos “pré-sintomáticos” (Marshall *et al.*, 2007). Foi avaliada uma amostra extensa (n = 254) em que o grupo controlo era formado por indivíduos em risco não portadores da mutação. Foi utilizada a SCL-90-R e uma escala de depressão (*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*) como instrumentos para avaliar as diferentes dimensões comportamentais. Os autores encontraram um aumento significativo da prevalência de sintomas comportamentais na população portadora da mutação da DH, ainda antes de surgirem sintomas motores, relativamente ao grupo controlo. Ansiedade, ideação paranóide e psicoticismo foram os sintomas manifestados especificamente nesta população. Foi também avaliado separadamente um subgrupo de portadores “pré-sintomáticos” que revelavam já alguns sintomas motores subtis (sintomas ainda insuficientes para permitir o diagnóstico clínico de DH). Foi encontrada diferença significativa em cinco das nove dimensões sintomatológicas da SCL-90-R, entre este grupo e o grupo controlo: obsessão-compulsão, sensibilidade interpessoal, ansiedade, ideação paranóide e psicoticismo. De acordo com estes resultados, é deduzido que as alterações comportamentais estão presentes precocemente na doença e que, com a sua progressão, surgem manifestações psiquiátricas adicionais.

Duff *et al.* (2007) também recorreram à SCL-90-R e encontraram um aumento significativo em sete dos nove parâmetros avaliadas pela escala: obsessão-compulsão, sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, hostilidade, ansiedade fóbica e psicoticismo.

Curiosamente, contrariamente ao estudo anterior (Marshall *et al.*, 2007) a prevalência de ideação paranóide era semelhante entre portadores e não portadores da mutação. O mesmo foi verificado para a somatização.

No entanto, o estudo efectuado por Vassos *et al.* (2007) não encontrou diferenças a nível comportamental com a utilização da SCL-90-R. Poderá ter contribuído para este resultado o facto de amostra apenas contar com 64 indivíduos (29 portadores da mutação). Este estudo, contudo, encontrou predomínio (estatisticamente significativo) da hostilidade (*extroverted hostility*), medida pelo *Hostility and Direction of hostility Questionnaire* (HDHQ), nos indivíduos “pré-sintomáticos”.

Dois estudos utilizaram outra escala, o PBA, para aferir as manifestações comportamentais precoces da DH. Tabrizi *et al.* (2009) avaliaram 366 indivíduos e descobriram uma prevalência significativamente superior de apatia e irritabilidade em “pré-sintomáticos” relativamente aos controlos (parceiros dos doentes ou familiares sem a mutação). Não foi encontrada diferença significativa na escala de depressão. Também neste estudo se verificou o agravamento da sintomatologia comportamental com a progressão da doença. Os indivíduos “pré-sintomáticos” mais próximos do início clínico estimado da doença apresentavam maior prevalência de apatia e irritabilidade (mas não de depressão) em relação aos indivíduos mais afastados do início da doença. Outro estudo que recorreu ao PBA (Kingma *et al.*, 2008) encontrou predomínio dos três domínios avaliados (apatia, irritabilidade e depressão) nos indivíduos “pré-sintomáticos” relativamente a não portadores da mutação. Também aqui se demonstrou uma progressão da sintomatologia comportamental com o evoluir da doença, mesmo em fases iniciais, uma vez que os sujeitos “sintomáticos iniciais” (indivíduos com discretos sintomas motores e avaliação motora da UHDRS inferior a 40) apresentavam maior frequência de apatia que os indivíduos “pré-sintomáticos”.

A sintomatologia obsessivo-compulsiva foi o foco de alguns estudos recentes sobre indivíduos “pré-sintomáticos” (Beglinger *et al.*, 2007; Vassos *et al.*, 2007; Beglinger *et al.*, 2008). A probabilidade de manifestar sintomatologia obsessivo-compulsiva aumenta com o grau de incapacidade funcional e com a gravidade da doença (Beglinger *et al.*, 2007). No entanto, mesmo em fases “pré-sintomáticas” da doença, a presença de sintomas obsessivo-compulsivos é superior à demonstrada na população em geral. Um dos estudos (Beglinger *et al.*, 2008) avaliou 408 indivíduos em risco (300 “pré-sintomáticos” e 108 “não portadores”) utilizando o Schedule of Compulsions, Obsessions and Pathologic Impulses (SCOPI). O SCOPI é um auto-inquérito que avalia 5 sub-dimensões da patologia obsessivo-compulsiva: verificação (*checking*) (inclui itens que avaliam a presença de pensamentos intrusivos ou recorrentes, enumeração, etc.); limpeza (afere a preocupação com germes e contaminação); rituais compulsivos (avalia a necessidade do doente efectuar certas tarefas de uma forma determinada, fixa); colecionismo (inclui itens como “tenho dificuldade em deitar coisas fora, mesmo quando não necessito delas”) e impulsos patológicos (inclui itens como “por vezes tenho a necessidade súbita de roubar alguma coisa”). Este estudo concluiu que existia predomínio de sintomatologia subclínica obsessivo-compulsiva nos indivíduos “pré-sintomáticos” relativamente aos controlos, nomeadamente nas subescalas que avaliam a verificação obsessiva (*checking*) e os impulsos patológicos. Os indivíduos “pré-sintomáticos” foram divididos em três subgrupos: “próximos do início clínico” (indivíduos a menos de 9 anos do diagnóstico formal da DH); “afastados do início clínico” (mais de 15 anos até ao início clínico estimado) e um grupo “intermédio” (9-15 anos até início clínico estimado). O grupo de “não portadores” apresentou a menor prevalência de sintomas OC, seguidos pelo grupo de doentes “afastados do início clínico” e depois pelo grupo “intermédio”, onde se verificou a maior prevalência de sintomatologia OC. O grupo “próximo do início clínico” apresentou níveis de prevalência de sintomas OC semelhantes aos “não portadores” ou até

inferiores. Várias explicações foram dadas pelos autores para compreender a razão desta baixa prevalência neste grupo. Uma hipótese é que os transtornos psiquiátricos sejam causados por alterações neuroanatómicas e que a sua apresentação em diferentes fases da doença depende das estruturas envolvidas. Outra explicação é que este grupo de doentes (“próximos do início clínico”) pode apresentar alterações cognitivas e anosognosia, o que explicaria a diminuição de sintomas OC reportados por si.

O estudo efectuado por Vassos *et al.* (2007), pelo contrário, não encontrou diferença significativa na prevalência de sintomatologia OC entre portadores e não portadores da mutação. Poderá ter contribuído para este resultado, segundo os autores, o facto de a escala utilizada (*Maudsley Obsessive Compulsive Inventory, MOCI*) não ser suficientemente sensível.

Os vários estudos efectuados reportam, então, diversas alterações comportamentais que estão presentes nas fases “pré-sintomáticas” da doença, nomeadamente apatia, irritabilidade, depressão, sintomatologia OC, ansiedade e psicose. Assim, apesar destes estudos, é ainda difícil definir quais os sintomas mais específicos da doença na sua fase mais precoce. A **Tabela II** mostra a sintomatologia mais frequentemente encontrada na população “pré-sintomática”.

Ano	Autor	N	Escala(s) utilizada(s)	Sintomatologia mais prevalente nos indivíduos “pré-sintomáticos”
2009	Gargiulo <i>et al.</i>	119	Auto-questionários MINI	Depressão
2009	Tabrizi <i>et al.</i>	366	PBA	Apatia Irritabilidade
2008	Beglinger <i>et al.</i>	408	SCOPI	Sintomas OC
2008	Jurgens <i>et al.</i>	30	UHDRS BDI	<i>Não encontrou diferenças significativas</i>
2008	van Duijn <i>et al.</i>	210	CIDI	Depressão, Distúrbio Ansiedade Generalizada, POC
2007	Beglinger <i>et al.</i>	3964	UHDRS	Sintomas OC
2007	Duff <i>et al.</i>	681	SCL-90-R	Sintomas OC, sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, hostilidade, ansiedade fóbica e psicoticismo
2007	Julien <i>et al.</i>	204	CIDI	Sintomatologia depressiva; Mania (irritabilidade)
2007	Kingma <i>et al.</i>	208	PBA	Apatia, depressão, irritabilidade
2007	Marshall <i>et al.</i>	254	SCL-90-R CES-D	Ansiedade, Ideação Paranóide e Psicoticismo, Sintomas OC, Sensibilidade interpessoal, Sintomas depressivos
2007	Vassos <i>et al.</i>	64	HDHQ MOCI SCID SCL-90-R SIS	Hostilidade

[Tabela II.] Alterações do comportamento prevalentes nos indivíduos “pré-sintomáticos”, de acordo com a análise dos estudos referidos no texto.

Etiologia da sintomatologia comportamental na DH: disfunção neuronal, reacção a um prognóstico sombrio ou apenas coincidência?

O elevado predomínio de alterações do comportamento na DH (98%, Paulsen *et al.*, 2001) torna pouco provável a hipótese de a associação entre a psicopatologia e a DH ser mera coincidência. Para além disso, quando comparados doentes com DA com doentes com DH, existe uma prevalência duas vezes superior de depressão na DH, o que sugere também que os distúrbios afectivos na DH não são explicados apenas pelo acaso, existindo uma relação específica entre DH e depressão (Mindham *et al.*, 1985).

No entanto, a etiologia da sintomatologia comportamental na DH permanece incerta (Julien *et al.*, 2007). Os investigadores especulam, actualmente, se estes sintomas se devem às alterações neuropatológicas intrínsecas ou se surgem como reacção perante a doença. Sabe-se que os circuitos fronto-estriatais, afectados mesmo em fases precoces da DH, estão envolvidos no funcionamento psiquiátrico e emocional e, assim, as elevadas taxas de psicopatologia encontradas não são surpreendentes (Tekin *et al.*, 2002). Para além disso, distúrbios do comportamento também são frequentes noutras doenças neurodegenerativas (Marshall *et al.*, 2007). Estudos imagiológicos correlacionaram a diminuição do metabolismo de glicose em regiões do córtex pré-frontal com a depressão encontrada na DH (Mayberg *et al.*, 1992). Em conjunto, estes dados apontam para a existência de associação entre a disfunção/degeneração neuronal que ocorre na DH e a sintomatologia psiquiátrica que afecta estes doentes. Para além disso, estudos mais recentes demonstraram uma maior prevalência de sintomatologia comportamental em indivíduos “pré-sintomáticos”, quando comparados com indivíduos aparentados, em risco, mas não portadores da mutação (Duff *et al.*, 2007; Julien *et al.*, 2007; Marshall *et al.*, 2007; Vassos *et al.*, 2007; Beglinger *et al.*, 2008; Kingma *et al.*, 2008; van Duijn *et al.*, 2008, Gargiulo *et al.*, 2009, Tabrizi *et al.*, 2009). Estes dados são importantes, uma vez que são comparados indivíduos sujeitos ao mesmo *stress* ambiental (por

exemplo, habitar com um progenitor afectado pela doença; viver durante anos como indivíduo “em risco”; etc.) e, assim, as diferenças encontradas serão causadas directamente por mecanismos neuropatológicos.

Por outro lado, o estudo efectuado por Gargiulo *et al.* (2009), sobre os efeitos psicológicos da realização do teste genético, encontrou maior taxa de depressão tanto em indivíduos “pré-sintomáticos”, como em indivíduos em risco não portadores da mutação (58% e 24%, respectivamente), relativamente à população em geral (6,7%). Isto sugere que também aspectos ambientais, contribuem para a forma como doentes e não doentes encaram o resultado do teste genético diagnóstico e que factores psicossociais estão também implicados na manifestação de sintomatologia comportamental. Segundo este estudo, a probabilidade de existir depressão após o resultado do teste genético depende sobretudo de três factores: ser portador da mutação; história de depressão anterior e realização do teste por outros motivos que não o de projecto parental futuro. Os autores alertam que após realização do teste genético é necessário fornecer apoio psicológico também aos indivíduos não portadores da mutação.

Assim, alguns investigadores sugerem que a etiologia da sintomatologia psiquiátrica na DH é complexa, estando implicado um substracto neuropatológico, mas que também factores ambientais contribuem para o fenótipo expresso por estes doentes (Kingma *et al.*, 2007).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

I. Sintomatologia comportamental nos indivíduos “pré-sintomáticos”.

Segundo os estudos analisados, as alterações do comportamento são frequentes em fases “pré-sintomáticas” da DH, podendo mesmo ser as manifestações mais precoces da doença (Duff *et al.*, 2007; Julien *et al.*, 2007; Marshall *et al.*, 2007; Vassos *et al.*, 2007; Beglinger *et al.*, 2008; Kingma *et al.*, 2008; van Duijin *et al.*, 2008, Gargiulo *et al.*, 2009, Tabrizi *et al.*, 2009). Sintomatologia depressiva, apatia, irritabilidade, sintomas OC, ansiedade e distúrbios psicóticos constituem as alterações comportamentais mais prevalentes nos indivíduos “pré-sintomáticos”. A avaliação destas alterações em indivíduos “pré-sintomáticos” deve utilizar instrumentos que permitam uma abordagem dimensional, nomeadamente o PBA ou a SCL-90-R. Os factores ambientais e as alterações neurobiológicas subjacentes à doença são responsáveis pela sintomatologia comportamental nesta doença. Segundo Tabrizi *et al.* (2009) sintomas como irritabilidade e apatia correlacionam-se com o substracto neurobiológico.

II. Porquê avaliar as alterações comportamentais nos indivíduos “pré-sintomáticos”?

Foi descrito que as alterações comportamentais influenciam negativamente a capacidade funcional, mesmo em indivíduos “pré-sintomáticos”, o que demonstra a importância destes sintomas na prática clínica e no dia-a-dia de indivíduos que não preenchem ainda os critérios de diagnóstico da doença (Duff *et al.*, 2007; Kingma *et al.*, 2008). Estes sintomas podem ser tratados eficazmente, pelo que é necessário o seu reconhecimento, mesmo em fases precoces da DH, pelos profissionais de saúde e familiares, para minimizar o impacto negativo que têm no desempenho destes doentes. Os profissionais de saúde devem também estar atentos, uma vez que estes sintomas podem preceder as manifestações motoras da DH, dificultando o seu

diagnóstico. Por outro lado, os doentes podem beneficiar com uma abordagem multidisciplinar (Kingma *et al.*, 2008).

Outro aspecto crucial é que a identificação precoce da sintomatologia comportamental poderá permitir, no futuro, a avaliação de intervenções terapêuticas nomeadamente neuroprotectoras, que permitam atrasar ou impedir a progressão para fases sintomáticas da doença.

III. Correlação entre sintomatologia comportamental e alterações cognitivas.

Thompson *et al.* (2002) sugeriram subdividir as alterações comportamentais da DH em alterações relacionadas com disfunção cognitiva e alterações independentes da deterioração cognitiva. Neste estudo, foi encontrada uma correlação significativa entre apatia e a progressão da disfunção motora e cognitiva, o que não se verificou para alterações afectivas, nomeadamente para a depressão. Está, assim, também explicado o motivo pelo qual noutros estudos (como o de Zappacosta *et al.*, 1996) não foi encontrada qualquer associação entre sintomas comportamentais e alterações cognitivas, uma vez que estes estudos se focaram na sintomatologia afectiva, como depressão e ansiedade.

Alguns estudos em “pré-sintomáticos” (Nehl *et al.*, 2001; Duff *et al.*, 2007) encontraram pior performance cognitiva em indivíduos com maior sintomatologia comportamental.

Podemos afirmar que as alterações a nível cognitivo e comportamental se influenciam mutuamente. Por um lado, os défices executivos (como incapacidade de planeamento, etc.) contribuem para a morbilidade psiquiátrica, uma vez que existe menor flexibilidade, o que compromete a adaptação do comportamento perante novas situações (Anderson *et al.*, 2005). Por outro lado, foi já demonstrado que a depressão poderá contribuir para o declínio cognitivo (Shah *et al.*, 1999, citado por Nehl *et al.*, 2001).

IV. Correlação entre sintomas comportamentais e sintomas motores.

No estudo efectuado por Thompson *et al.* (2002) também se demonstrou a correlação entre apatia e a progressão dos distúrbios motores, o que não se verificava para a sintomatologia depressiva e irritabilidade (independentes da deterioração motora).

Em relação aos indivíduos “pré-sintomáticos”, Duff *et al.* (2007) relatam que aqueles com mais sintomas motores e mais próximos do diagnóstico clínico reportam também mais sintomas comportamentais. Também van Duijn *et al.* (2008) afirmam que indivíduos “pré-sintomáticos” com algum distúrbio psiquiátrico apresentam valores superiores no *score* motor da UHDRS quando comparados com indivíduos “pré-sintomáticos” sem psicopatologia.

Trabalhos mais antigos descreveram que a principal alteração comportamental na forma rígida da DH consistia em sintomatologia depressivo-ansiosa (Dewhurst *et al.*, 1969, citado por Anderson *et al.*, 2005).

Assim, apesar de os sintomas comportamentais não apresentarem uma progressão linear com o evoluir da sintomatologia motora, é possível que um maior atingimento motor esteja associado a maior comorbilidade psiquiátrica.

V. Correlação genótipo-fenótipo.

De acordo com a maioria dos estudos, a presença de sintomas comportamentais, bem como o seu início, não está relacionada com a extensão de repetições CAG (Zappacosta *et al.*, 1996, Berrios *et al.*, 2001). Contudo, também foi já encontrada uma débil associação entre a extensão das repetições CAG e a sintomatologia psiquiátrica (Duff *et al.*, 2007).

VI. Neuroimagemologia e Sintomatologia Psiquiátrica.

Existem poucos estudos neuroimagiológicos que avaliem as alterações comportamentais da DH. Mayberg *et al.* (1992), recorrendo à PET, descreveu uma menor actividade metabólica em regiões orbitofrontais pré-frontais em doentes com DH e depressão. Kuwert *et al.* (1989, citado por Anderson *et al.*, 2005) relataram menor metabolismo em regiões do córtex pré-frontal em doentes com DH e sintomatologia psicótica. Existem ainda estudos imagiológicos que sugerem o envolvimento dos gânglios da base na sintomatologia obsessivo-compulsiva (Maia *et al.*, 1999), o que poderá ocorrer também na DH.

Podemos concluir que existem alterações objectiváveis, nomeadamente recorrendo a imagiologia funcional, relacionadas com o distúrbio comportamental, demonstrando, uma vez mais, um possível substrato “orgânico” subjacente.

VII. A importância da sintomatologia comportamental no diagnóstico diferencial. O

facto de os doentes poderem apresentar como quadro inicial sintomatologia psiquiátrica coloca o diagnóstico diferencial com diversos distúrbios psiquiátricos primários, nomeadamente esquizofrenia ou depressão. Um caso paradigmático é o de Woody Guthrie, o famoso cantor *folk* afectado com DH, cujas alterações do comportamento levaram a múltiplos tratamentos para distúrbios como alcoolismo e esquizofrenia e só passados vários anos foi diagnosticada a doença.

VI. O papel dos cuidadores dos doentes com DH.

Os cuidadores são todos os indivíduos (família, amigos, profissionais de saúde, ...) que auxiliam e prestam cuidados aos indivíduos com DH (Paulsen, 1999). Os cuidadores desempenham um papel essencial para uma abordagem eficaz da psicopatologia destes doentes. O desenvolvimento de várias estratégias com os familiares/amigos dos doentes

permite reduzir os conflitos e o *stress*, bem como aumentar a auto-estima, a participação e a motivação dos indivíduos com DH. Alguns exemplos são o estabelecimento de rotinas; limitar o número de actividades desempenhadas em simultâneo; evitar ambientes ruidosos; evitar confrontos; evitar tarefas que causem ansiedade; planear com antecedência alterações à rotina; etc. (Paulsen, 1999).

Muitas informações não são fornecidas pelos doentes, possivelmente devido à diminuição do *insight* que estes manifestam, e, assim, os cuidadores têm um papel importante, permitindo a recolha de informações clínicas relevantes (Williams *et al.*, 2007). Por outro lado, o acto de tomar conta de doentes com DH pode ser emocional e fisicamente desgastante. Os cuidadores poderão mesmo sentir-se sobrecarregados, deprimidos e exaustos. Assim é também essencial desenvolver estratégias que evitem a exaustão do cuidador. (Paulsen, 1999; Williams *et al.*, 2007).

VII. As alterações comportamentais e os marcadores clínicos e biológicos da DH.

A identificação de alterações precoces, que sirvam de marcadores, em fases “pré-sintomáticas” da DH, irá permitir uma abordagem inteiramente diferente da que tem sido efectuada até agora, uma vez que será possível testar terapêuticas neuroprotectoras, com a finalidade de travar a progressão da doença.

Kirkwood *et al.* (2002) afirmam que é pouco provável que as alterações comportamentais possam funcionar como marcadores clínicos da doença, ao contrário das alterações motoras e cognitivas, uma vez que a sintomatologia comportamental não é consistente, variando de pessoa para pessoa. No entanto, este estudo recorreu à avaliação do comportamento através de uma abordagem categorial, que é actualmente preterida em favor de uma abordagem dimensional. Estudos mais recentes, nomeadamente o de Tabrizi *et al.* (2009), afirmam que determinadas alterações do comportamento (a *apatia* e a *irritabilidade*) são marcadores

sensíveis tanto antes, como após o diagnóstico formal da doença. Paulsen (2009b), valorizando a conclusão do estudo de Tabrizi *et al.* (2009), vai mais longe, afirmando que a descoberta de marcadores da doença como a irritabilidade é a chave para a estratégia dos futuros ensaios clínicos.

Da análise dos vários estudos sobre a fase prodrómica da DH, ao longo deste trabalho, verificamos que, actualmente, ainda não estão definidos os instrumentos para avaliar a sintomatologia na fase mais precoce da doença. Para além disso, os sintomas encontrados na população “pré-sintomática” variam de acordo com o estudo efectuado e a sua metodologia. Assim, podemos afirmar que são necessários mais estudos, nomeadamente estudos longitudinais, que permitam utilizar a avaliação comportamental para seguir a progressão da doença e a instituição de terapêuticas, nomeadamente neuroprotectoras. De grande relevo são os estudos recentes, especificamente o de Tabrizi *et al.* (2009), que demonstram que determinados sintomas comportamentais (apatia e irritabilidade) poderão, eventualmente, no futuro, vir a ser utilizados como marcadores da doença, que nos permitam monitorizar a evolução da DH e a resposta a novas terapêuticas. Outros marcadores precoces da DH têm sido objecto de investigação e interesse, nomeadamente imagiológicos, como a volumetria do caudado (Paulsen, 2009b; Tabrizi *et al.*, 2009).

VIII. “Pré-sintomáticos”?

Actualmente há um interesse crescente na investigação da fase “pré-sintomática” da DH, uma vez que corresponde ao período óptimo para instituir uma intervenção terapêutica que permita alterar o seu curso. Existe, hoje em dia, uma colaboração multinacional e multidisciplinar na investigação da doença, tendo sido formados grupos de colaboração, tais como a *European Huntington’s Disease Network*, o *Huntington Study Group*, *Huntington Society of Canada* e a *International Huntington Association* (Paulsen, 2009b). Esta colaboração de múltiplos

investigadores, em múltiplas localizações, é muito vantajosa pois permite obter uma base de dados consistente numa afecção rara e, assim, fazer avançar o conhecimento científico sobre a doença.

Vários estudos têm sido realizados para investigar especificamente as alterações que ocorrem na fase “pré-sintomática” da doença. O estudo PREDICT-HD (*Neurobiological Predictors of Huntington’s Disease*) (Paulsen *et al.*, 2008) avaliou 438 indivíduos “pré-sintomáticos” com o objectivo de encontrar sinais clínicos ou imagiológicos que fossem marcadores precoces da DH. Este estudo mostrou que indivíduos mais próximos do início clínico da doença, estimado com base na extensão das repetições CAG, apresentavam menores volumes do *striatum*, bem como pior *performance* motora e cognitiva. Os indivíduos revelavam alterações detectáveis uma a duas décadas antes do início previsto da doença. Os autores sugerem vários marcadores que poderão ser sensíveis para monitorizar tratamentos preventivos, nomeadamente as alterações do volume do *striatum*. Outro estudo, o PHAROS (*Prospective Huntington At Risk Observational Study*), pretende encontrar indicadores inequívocos para o diagnóstico da DH, recorrendo a uma amostra de 1001 indivíduos em risco. Espera-se que este estudo esteja concluído em 2010. Efectuado por Tabrizi *et al.* (2009) o TRACK-HD é outro estudo que também incide sobre as alterações precoces da DH. Este estudo analisou dados de 366 indivíduos (123 controlos saudáveis, 120 “pré-sintomáticos e 123 com DH “precoce”) e encontrou alterações, clínicas e imagiológicas, significativas na população “pré-sintomática”. Estes achados poderão contribuir para a estratégia de novos ensaios clínicos no futuro breve.

Assim, vários estudos demonstram que ainda antes da sintomatologia motora evidente, os indivíduos designados “pré-sintomáticos” manifestam diversas alterações subtis, nomeadamente cognitivas, motoras, óculomotoras, imagiológicas, neuropatológicas e comportamentais (Paulsen *et al.*, 2008; Tabrizi *et al.*, 2009). Por tudo o exposto, podemos concluir, tal como Tabrizi *et al.* (2009), que “a convenção actual, que define o início clínico

da DH aquando o início do distúrbio motor, não faz justiça ao amplo espectro de apresentações desta condição heterogénea”. A designação “pré-sintomáticos” esconde, na verdade, as múltiplas alterações que se encontram presentes desde logo na doença.

É, então, importante caminharmos para uma compreensão global destas manifestações precoces, conscientes que a designação de “pré-sintomáticos” é inadequada, perante uma população de indivíduos que já revela alterações (motoras, cognitivas e comportamentais) com impacto na sua vida.

ABREVIACÕES E ACRÓNIMOS

BDI – *Beck Depression Inventory*

CES-D – *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*

CIDI – *Composite International Diagnostic Interview*

DA – Doença de Alzheimer

DH – Doença de Huntington

DSM – III - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Third Edition*

DSM – IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*

GP – *Globus pallidus*

htt – *huntingtina*

HDHQ: *Hostility and Direction of Hostility Questionnaire*

HSG – *Huntington Study Group*

MINI – *Mini International Neuropsychiatric Inventory*

MMPI – *Minnesota multiphasic personality inventory*

MOCI: *Maudsley Obsessive Compulsive Inventory*

OC – Obsessivo-compulsivo(s)

PBA – *Problem Behaviour Assessment*

PET – Tomografia de emissão de positrões (*Positron Emission Tomography*)

POC – Perturbação obsessivo-compulsiva

RM – Ressonância Magnética

RMf – Ressonância Magnética funcional

SCID: *Structured Clinical Interview for DSM-IV*

SCL-90-R – *Symptom Checklist 90 Revised*

SCOPI – *Schedule of Compulsions, Obsessions, and Pathologic Impulses*

SSRI – Inibidores selectivos da recaptação da serotonina (*Selective serotonin reuptake inhibitors*)

TC – Tomografia computadorizada

UHDRS – *Unified Huntington's Disease Rating Scale*

ANEXO 1 – UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE (UHDRS)**AVALIAÇÃO MOTORA****PERSEGUIÇÃO OCULAR**

0 = complete; 1 = com abalos; 2 = interrupções/ amplitude completa;
3 = amplitude incompleta; 4 = incapaz

INÍCIO DO MOVIMENTO SACÁDICO

0 = normal; 1 = aumento da latência; 2 = piscar ou movimentos cefálicos suprimíveis; 3 = movimentos não suprimíveis; 4 = não consegue iniciar

VELOCIDADE DO MOVIMENTO SACÁDICO

0 = normal; 1 = leve atraso; 2 = moderado atraso; 3 = grave atraso, amplitude normal; 4 = amplitude afectada

DISARTRIA

0 = ausente; 1 = discurso pouco claro, sem repetir; 2 = precisa de repetir; 3 = incompreensível; 4 = mudo

PROTUSÃO COMPLETA DA LÍNGUA

0 = normal (10s); 1 = protusão < 10s; 2 = protusão < 5 s; 3 = protusão incompleta; 4 = não faz protusão além dos lábios

MOVIMENTO DE DEDOS (MSD e MSE)

0 = normal ($\geq 15/5$ s); 1 = redução da amplitude/velocidade; 2 = lenta, fadiga precoce, interrupções ocasionais; 3 = muito lenta, hesitações ou interrupções; 4 = muita dificuldade ($\leq 2/5$ s)

MOVIMENTOS ALTERNOS (MSD e MSE)

0 = normal; 1 = discreta lentificação ou irregularidade; 2 = moderada lentificação e irregularidade; 3 = acentuada lentificação e irregularidade; 4 = não executa

MANOBRA DE LURIA

0 = $\geq 4/10$ s, sem dica; 1 = < 4/10 s, sem dica; 2 = $\geq 4/10$ s, com dica;
3 = < 4/10 s, com dica; 4 = não consegue executar

RIGIDEZ MS

0 = ausente; 1 = leve / presente após movimento; 2 = leva a moderada;
3 = acentuada, amplitude normal; 4 = grave, limitação amplitude

BRADICINÉSIA CORPORAL

0 = ausente; 1 = discreta lentidão; 2 = discreta lentidão, claramente anormal; 3 = moderada lentidão; 4 = acentuada lentidão

DISTONIA TRONCO E MEMBROS

0 = ausente; 1 = leve/ intermitente; 2 = leve/ constante ou moderada/ intermitente; 3 = moderada/comum; 4 = acentuada/ prolongada

COREIA

0 = ausente; 1 = leve/ intermitente; 2 = leve/ constante ou moderada/ intermitente; 3 = moderada/comum; 4 = acentuada/ prolongada

MARCHA

0 = normal; 1 = base alargada e/ou lenta; 2 = base alargada e com dificuldade; 3 = anda com auxílio; 4 = não consegue andar

MARCHA PÉ-ANTE-PÉ

0 = normal até 10 passos; 1 = 1 a 3 desvios; 2 = >3 desvios; 3 = não consegue completar o percurso; 4 = não inicia o percurso

ESTABILIDADE POSTURAL

0 = normal; 1 = recupera espontaneamente; 2 = pode cair se sem amparo; 3 = cai espontaneamente; 4 = não permanece em pé

AVALIAÇÃO COGNITIVA

Teste de Fluência Verbal (Benton, 1978)

Teste de Modalidade de Dígitos (Smith, 1973)

Teste de Interferência de Stroop: nomeação de cores, leitura de palavras e interferência
(Stroop, 1935)

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

Tristeza/humor (Sente-se triste? Chora?)
Apatia (Perdeu o interesse nas coisas?)
Baixa auto-estima/ culpa (Tem sensação de culpa ou fracasso?)
Ansiedade (Espera o pior? Sente medo?)
Ideação suicida (Pensa ou planeia o suicídio?)
Comportamento agressivo (Tem explosões verbais ou físicas? Fala em tom agressivo?)
Comportamento intolerante (É exigente ou inflexível?)
Obsessões (Tem ideias ou imagens recorrentes?)
Compulsões (Faz as mesmas coisas vezes sem conta?)
Delírios (Tem pensamentos irrealis?)
Alucinações (Vê, ouve, sente, cheira ou saboreia sensações que não existem?)

Gravidade	Frequência
0 = ausente	0 = nunca
1 = leve, questionável	1 = raramente
2 = leve, inquestionável	2 = às vezes
3 = moderada	3 = frequentemente
4 = acentuada	4 = quase sempre

AVALIAÇÃO FUNCIONAL

O doente pode...

-
- Trabalhar no seu ramo habitual de emprego?
 - Trabalhar num serviço remunerado?
 - Trabalhar em qualquer tipo de serviço, remunerado ou não?
 - Cuidar das suas finanças, sem ajuda?
 - Comprar mantimentos sozinho?
 - Lidar com o troco numa compra, sem ajuda?
 - Cuidar de crianças sozinho?
 - Conduzir com segurança e de forma independente?
 - Realizar as tarefas domésticas sem ajuda?
 - Tratar das suas roupas (lavar/secar/passar) sozinho?
 - Preparar as suas refeições sem ajuda?
 - Usar o telefone sem ajuda?
 - Tomar a sua medicação sem ajuda?
 - Alimentar-se sozinho?
 - Vestir-se sozinho?
 - Tomar banho sozinho?
 - Andar de transportes públicos sozinho?
 - Caminhar até locais próximos de sua casa sem ajuda?
 - Anda sem cair?
 - Anda sem auxiliares da marcha?
 - Pentear-se sozinho?
 - Trocar de cadeira sem ajuda?
 - Deitar e levantar-se sem ajuda?
 - Usar a casa de banho sozinho?
 - Ser cuidado em casa?
-

CAPACIDADE FUNCIONAL

Ocupação

0 = incapaz

1 = apenas trabalho marginal

2 = capacidade diminuída de desempenhar a profissão habitual

3 = normal

Finanças

0 = incapaz

1 = necessita de muita ajuda

2 = necessita de pouca ajuda

3 = normal

Tarefas domésticas

0 = incapaz

1 = alguma diminuição da capacidade

2 = normal

Actividades da Vida Diária

0 = necessita de cuidados totais

1 = só efectua tarefas simples

2 = afecção leve

3 = normal

Nível de cuidados

0 = necessita de uma enfermeira a tempo inteiro

1 = necessita de cuidados domiciliários ou crónicos

2 = está em casa

ESCALA DE INDEPENDÊNCIA

100% - Não necessita de cuidados especiais

90% - Não precisa de ajuda, excepto em actividades físicas difíceis

80% - Não pode trabalhar como dantes; pode precisar de ajuda com as finanças

70% - independente para o banho, limitação nas tarefas domésticas; não conduz; não lida com as finanças

60% - Necessita de auxílio para se vestir, higiene e banho. A comida tem que ser cortada

50% - Necessita de total supervisão; precisa de auxílio para o banho, higiene e alimentação

40% - Necessita de cuidados especializados; alimentação limitada; dieta liquidificada

30% - Colabora pouco na alimentação, banho ou higiene

20% - Não fala, precisa de ser alimentado

10% - Alimentado por sonda, acamado

ANEXO 2 – QUADRO DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE COREIA

(Adaptado de Quinn *et al.*, 2009)

Causas Hereditárias de Coreia	Causas Adquiridas de Coreia
Doença de Huntington	Patologia Focal:
Neuroacantocitose	- AVC
Síndrome McLeod	- Lesões ocupadoras de espaço
Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana	Induzidas por drogas/fármacos
Coreia hereditária benigna	Causas Metabólicas
Ataxia espinhocerebelosa tipo 1,2, 3 e 17	- Coreia <i>gravidarum</i>
Distúrbios mitocondriais	- Disfunção tiróide
Doença hereditária dos priões	- etc.
Condições DH-like	Lupus Eritematoso Sistémico/ Síndrome antifosfolípidos
Doença de Wilson	Pós-infecciosa:
Ataxia de Friedreich	- Coreia de Sydenham
Ataxia telangiectasia	- Distúrbios auto-imunes pediátricos
Neuroferritinopatia	associados com infeções por <i>streptococcus</i>
Distúrbios de acumulação lisossómica	- Encefalite por <i>Herpes simplex</i>
Distúrbios do metabolismo de aminoácidos	Policitémia Vera
Esclerose tuberosa	Infecciosa
	- SIDA
	- Doença de Creutzfeld-Jakob

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Ann. Rev. Neurosci* 9: 357-81.

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition. Washington DC.

Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS (2001) Cognitive Correlates of Obsessive and Compulsive Symptoms in Huntington's Disease. *Am J Psychiatry* 158: 799-801.

Anderson KE, Marshall FJ (2005) Behavioral Symptoms Associated with Huntington's Disease. *Adv Neurol* 96:197-208.

Adam OR, Jankovic J (2008) Symptomatic Treatment of Huntington's Disease. *Neurotherapeutics* 5(2): 181-97.

Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A *et al.* (2004) Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington's disease. *Neurology* 63(1): 66-72.

Beglinger LJ, Langbehn DR, Duff K, Stierman L, Black DW, Nehl C *et al.* (2007) Probability of Obsessive and Compulsive Symptoms in Huntington's Disease. *Biol Psychiatry* 61: 415-418.

Beglinger LJ, Paulsen JS, Watson DB, Wang C, Duff K, Langbehn DR *et al.* (2008) Obsessive and Compulsive Symptoms in Prediagnosed Huntington's Disease. *J Clin Psychiatry* 69: 1758-1765.

Berrios GE, Wagle AC, Marková IS, Wagle SA, Ho LW, Rubinsztein DC *et al.* (2001) Psychiatric symptoms and CAG repeats in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Psychiatry Res* 102(3): 217-225.

Berrios GE, Wagle AC, Marková IS, Wagle SA, Rosser A, Hodges JR *et al.* (2002) Psychiatric symptoms in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers: a comparison with gene negative at risk subjects. *Acta Psychiatr Scand* 105: 224-30.

Bonelli RM, Hofmann P (2007) A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother* 8(2): 141-53.

Burns A, Folstein S, Brandt J, Folstein M (1990) Clinical Assessment of Irritability, Aggression, and Apathy in Huntington and Alzheimer Disease. *J Nerv Ment Dis* 178: 20-6.

Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M (2005) Normal Huntingtin Function: an alternative approach to Huntington's Disease. *Nat Rev Neurosci* 6: 919-30.

Cicchetti F, Saporta S, Hauser RA, Parent M, Sanberg PR, Li XJ, *et al.* (2009) Neural transplants in patients with Huntington's disease undergo disease-like neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 106(30): 12483-12488.

Chatterjee A, Anderson KE, Moskowitz CB, Hauser WA, Marder KS (2005) A Comparison of Self-Report and Caregiver Assessment of Depression, Apathy, and Irritability in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17: 378-383.

Craufurd D, Snowden J (2002) Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In: *Huntington's disease 3rd Edition* (Bates G, Harper P, Jones L, eds), pp 62-95. New York: Oxford UP.

Crossman AR (2000) Functional anatomy of movement disorders. *J. Anat.* 196: 519-525.

De Marchi N, Mennella R (2000) Huntington's Disease and Its Association with Psychopathology. *Harvard Rev Psychiatry* 7: 278-289.

Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Stout JC *et al.* (2007) Psychiatric Symptoms in Huntington's Disease before Diagnosis: The Predict-HD Study. *Biol Psychiatry* 62: 1341-1346.

Durr A (2007) Huntington's Disease. In: *Parkinson's Disease & Movement Disorders*, 5th Edition (Jankovic J, Tolosa E, eds), pp225-235. Lippincott Williams & Wilkins Publishers.

Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M *et al.* (1993) Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 4: 387-392.

Fahn S (2000) Chapter 108: Huntington Disease. In: Merritt's Neurology 10th Edition (Merritt HH, ed, Rowland LP, ed, Rowland R, ed), pp 497-499. Lippincott Williams & Wilkins Publishers.

Gambardella A, Muglia M, Labate A, Magariello A, *et al.* (2001) Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. *Neurology* 57: 708-711.

Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy M-L, Lahou-Laforet K, Faudet A, Cohen *et al.* (2009) Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 17: 165-71.

Gordon AM, Quinn L, Reilmann R, Marders K (2000) Coordination of Prehensile Forces during Precision Grip in Huntington's Disease. *Exp Neurol* 163(1): 136-48.

Graham RK, Deng Y, Slow EJ, Haigh B, Bissada N, Lu G, *et al.* (2006) Cleavage at the Caspase-6 Site Is Required for Neuronal Dysfunction and Degeneration Due to Mutant Huntingtin. *Cell* 125: 1179-1191.

Gutkunst C-A, Norflus F, Hersh SM (2003) The neuropathology of Huntington's disease. In: Huntington's disease 3rd Edition (Bates G, Harper P, Jones L, eds), pp 251-275. New York: Oxford UP.

Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, Gamst A *et al.* (2003) Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74: 120-122.

Hendricks AE, Latourelle JC, Lunetta KL, Cupples LA, Wheeler V, MacDonald ME, *et al.* (2009) Estimating the Probability of de novo HD cases from Transmissions of Expanded Penetrance CAG Alleles in the Huntington Disease Gene from Male Carriers of High Normal Alleles (27 – 35 CAG). *Am J Med Genet A* 149A(7): 1375-1381.

Ho AK, Robbins AO, Barker RA (2006) Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Mov Disord* 21: 385-9.

Huntington G (1872) On chorea. *Med Surg Rep* 26:317-321

Huntington Study Group (1996) Unified Huntington's Disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 11: 136 – 142

Huntington Study Group (2001) A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 57: 397-404.

Jankovic J (2007) Chapter 34: Movement Disorders: Hyperkinetic movement disorders – Huntington's disease. In: *Textbook of clinical neurology 3rd Edition* (Goetz CG,ed), pp 735-764. Philadelphia: Saunders Elsevier.

Januário C (2005) Demência nas Doenças do Movimento. In: *Demência (s) – Manual para Médicos* (Santana I, Cunha L), pp 95-105. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Jensen P, Fenger K, Bolwig TG, Sorensen SA (1998) Crime in Huntington's disease: a study of registered offences among patients, relatives, and controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 467-471.

Julien CL, Thompson JC, Wild S, Yardumian P, Snowden JS, Turner G *et al.* (2007) Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 939-943.

Jurgens CK, van de Wiel L, van Es AC, Grimbergen YM, Witjes-Ané MN, van der Grond J *et al.* (2008) Basal ganglia volume and clinical correlates in 'preclinical' Huntington's disease. *J Neurol* 255: 1785-91.

Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Ross RA (2007) Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry* 30: 155-61.

Kirkwood S C, Siemers E, Hodes M E, Conneally P M, Christian J C, Foroud T (2000) Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:773-779

Kirkwood S C, Siemers E, Viken RJ, Hodes M E, Conneally P M, Christian J C, Foroud T (2002) Evaluation of psychological symptoms among presymptomatic HD gene carriers as measured by selected MMPI scales. *J Psychiatr Res* 36: 377-82.

Kremer B, Almqvist E, Theilmann J, Spence N, Telenius H, Goldberg YP, Hayden MR. (1995) Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet* 57: 343–50.

Kremer B (2002) Clinical neurology of Huntington's disease. In: *Huntington's disease 3rd Edition* (Bates G, Harper P, Jones L, eds), pp 62-95. New York: Oxford UP.

Kunig G, Leenders KL, Sanchez-Pernaute R, Antonini A, Vontobel P, Verhagen A, Gunther I (2000) Benzodiazepine Receptor Binding in Huntington's Disease: [¹¹C] Flumazenil Uptake Measured Using Positron Emission Tomography. *Ann Neurol* 47: 644-648.

Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA (1983) Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 33: 1268-1275.

Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, Lyketsos CG, Rosenblatt A, Ross CA, Brandt J, Margolis R (2002) Psychopathology in Patients With Degenerative Cerebellar Diseases: A Comparison to Huntington's Disease. *Am J Psychiatry* 159: 1306–1314.

Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I (1998) Apathy is not Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:314-319.

Lovestone S, Hodgson S, Sham P, Differ AM, Levy R (1996) Familial psychiatric presentation of Huntington's disease. *J Med Genet* 33: 128-131.

Maia ASSF, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel Filho EC (1999) Relationship between obsessive-compulsive disorders and diseases affecting primarily the Basal Ganglia. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 54: 213-221.

Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kieburtz K *et al.* (2000) Rates of functional decline in Huntington's disease. *Neurology* 54: 452-458.

Marin RS (1990) Differential Diagnosis and Classification of Apathy. *Am J Psychiatry* 147: 22-30.

Marshall J, White K, Weaver M, Wetherill LF, Hui S, Stout JC *et al.* (2007) Specific Psychiatric Manifestations Among Preclinical Huntington Disease Mutation Carriers. *Arch Neurol* 64: 116-121.

Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE, Brandt J, Dannals RF, Folstein SE (1992) Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology* 42: 1791-1797.

McNeil SM, Noveletto A, Srinidhi J, Barnes G, Kombluth I, Altherr MR, *et al.* (1997) Reduced penetrance of the Huntington's disease mutation. *Hum Mol Gen* 6: 775-779.

Mindham RHS, Steele C, Folstein MF, Lucas J (1985) A comparison of the frequency of major affective disorder in Huntington's disease and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48(11): 1172-1174.

Morton AJ, Wood NI, Hastings MH, Hurelbrink C, Barker RA, Maywood ES (2005) Disintegration of the Sleep – Wake Cycle and Circadian Timing in Huntington’s Disease. *J Neurosci* 25(1): 157-63.

Naarding P, Kremer HPH, Zitman FG (2001) Huntington’s disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 16: 437-445.

Naarding P, Janzing JGE (2003) The neuropsychiatric manifestations of Huntington’s disease. *Curr Opin Psychiatry* 16: 337-340.

Nehl C, Ready R, Hamilton J, Paulsen JS (2001) Effects of Depression on Working Memory in Presymptomatic Huntington’s Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 342-346.

Paulsen JS (1999) *Understanding Behavior in Huntington’s disease* 2nd Edition. New York: Huntington’s Disease Society of America.

Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL (2001) Neuropsychiatric aspects of Huntington’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 310-314.

Paulsen JS, Zimelman JN, Hinton SC, Langbehn DR, Leveroni CL, Benjamin ML *et al.* (2004) fMRI Biomarker of Early Neuronal Dysfunction in Presymptomatic Huntington’s Disease. *AM J Neuroradiol* 25: 1715-1721.

Paulsen JS, Conybeare RA (2005a) Cognitive Changes in Huntington’s Disease. *Adv Neurol* 96: 209-225.

Paulsen JS, Nehl C, Ferneuhough K, Kanz J, Benjamin M, Conybeare R, McDowell B, Turner B, HSG (2005b) Depression and Stages of Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17: 496-502.

Paulsen JS, Ferneuhough K, Nehl K, Stierman L, HSG (2005c) Critical Periods of Suicide Risk in Huntington's Disease. *Am J Psychiatry* 2005 162: 725-731.

Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross AC, Nance M, *et al.* (2008) Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the PREDICT-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 874-80.

Paulsen JS (2009a) Functional imaging in Huntington's disease. *Exp Neurol* 216: 272-7.

Paulsen JS (2009b) Biomarkers to predict and track diseases. *Lancet Neurol* 8: 776-7.

Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y (1991) Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and Progressive Supranuclear palsy. *Neurology* 41: 634-43.

Quinn N, Bhatia K, Brown P, Cordivari C, Hariz M, Lees A, Limousin P, Robertson M, Schrag A, Tabrizi S (2009) Chapter 5: Movement Disorders. In: *Neurology: A Queen Square Textbook* 1st edition (Clarke C, Shorvon S, Howard R, Rossor M, eds), pp155-189. Chichester: Wiley-Blackwell.

Reading SA, Dziorny AC, Petoutka LA, Schreiber M, Gourley LM, Yallapragada *et al.* (2004) Functional Brain Changes in Presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 55: 879-883.

Reilmann R, Kirsten F, Quinn L, Henningsen H, Marder K, Gordon AM (2001) Objective assessment of progression in Huntington's disease: A 3-year follow-up study. *Neurology* 57: 920-924.

Rico AR, Verona JAG, Fernandez JAM (2003) A case of obsessive symptoms in Huntington's disease. *Actas Esp Psiquiatr* 31: 367-370.

Rosenblatt A, Leroi I (2000) Neuropsychiatry of Huntington's Disease and Other Basal Ganglia Disorders. *Psychosomatics* 41(1): 24-30.

Rubinsztein DC (2003) Molecular biology of Huntington's disease (HD) and HD-like disorders. In: *Genetics of movement disorders* (Pulst, S, ed), pp365-377. California: Academic Press.

Schmidt EZ, Bonelli RM (2008) Sexuality in Huntington's disease. *Wien Med Wochenschr* 158: 78-83.

Scicutella A (2000) Late-life obsessive-compulsive disorder and Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 288-289.

Shiwach RS, Norbury CG (1994) A controlled Psychiatric Study of Individuals at Risk for Huntington Disease. *Br J Psychiatry* 165: 500-505.

Soliveri P, Monza D, Piacentini S, Paridi D, Nespolo C, Gellera C, *et al.* (2002) Cognitive and psychiatric characterization of patients with Huntington's disease and their at-risk relatives. *Neurol Sci* 23: S105-106.

Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Ross RA, Durr A, Craufurd D *et al.* (2009) Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 8: 791-801.

Tekin S, Cummings JL (2002) Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *J Psychosom Res* 53: 647-54.

The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:971–983.

The Huntington Study Group PHAROS Investigators (2006) At Risk for Huntington Disease. The PHAROS (Prospective Huntington At Risk Observational Study) Cohort Enrolled. *Arch Neurol* 63: 991-998.

Thompson JC, Snowden JS, Craufurd D, Neary D (2002) Behavior in Huntington's Disease Dissociating Cognition-Based and Mood-Based Changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 37-43.

Tommaso M, Specchio N, Sciruicchio V, Difruscolo O, Specchio LM (2004) Effects of Rivastigmine on Motor and Cognitive Impairment in Huntington's Disease. *Mov Disord* 19: 1516-8.

Turner MA, Moran NF & Kopelman MD (2002) Subcortical dementia. *Br J Psychiatry* 180:148-51.

Walker FO (2007) Huntington's disease. *Lancet* 369: 218-228.

Williams JK, Hamilton R, Nehl K, McGonigal-Kenney M, Schutte DL, Sparbel K *et al.* (2007) "No One Else Sees The Difference:" Family Members Perceptions of Changes in Persons with Preclinical Huntington Disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B: 636-41.

van der Burg JMM, Bjorkqvist M, Brundin P (2009) Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 8: 765-74

van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC (2007) Psychopathology in Verified Huntington's Disease Gene Carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19(4): 441-8.

van Duijn E, Kingma EM, Timman R, Zitman FG, Tibben A, Roos RAC *et al.* (2008) Cross-Sectional Study on Prevalences of Psychiatric Disorders in Mutation Carriers of Huntington's Disease Compared With Mutation-Negative First-Degree Relatives. *J Neurol Psychiatry* 69: 1804-1810.

Vassos E, Panas M, Kladi A, Vassipoulos D (2007) Higher Levels of Extroverted Hostility Detected in Gene Carriers at Risk for Huntington's Disease. *Biol Psychiatry* 62: 1347-1352.

Yohrling GJ, Cha JJ (2002) Neurochemistry of Huntington's disease. In: *Huntington's disease* 3rd Edition (Bates G, Harper P, Jones L, eds), pp 62-95. New York: Oxford UP.

Zappacosta B, Monza D, Meoni C, Austoni L, *et al.* (1996) Psychiatric Symptoms Do Not Correlate with Cognitive Decline, Motor Symptoms, or CAG Repeat Length in Huntington's Disease. *Arch Neurol* 53: 493-497.

Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, *et al.* (2001) Loss of Huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 293: 493-498.