

TÍTULO: *Doença de Huntington: Diferentes Formas de Apresentação e de Evolução?*

AUTORA: Luísa Isabel Santa Bárbara de Almeida Rolim Simões da Cunha

AFILIAÇÃO: Estudante do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

CORREIO ELETRÓNICO: rolim.luisa@hotmail.com

ORIENTADORA: Professora Doutora Cristina Januário

AFILIAÇÃO: Chefe do *Serviço de Neurologia – Doenças do Movimento* do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Professora Auxiliar Convidada da cadeira de Neurologia da FMUC

A Meu Marido e ao Nosso Filho

A Meus Pais e Irmão

ÍNDICE

Lista de Tabelas	vi
Lista de Figuras	vii
Abreviaturas	viii
Resumo	ix
<i>Abstract</i>	x
1. Introdução	1
1.1. Localização cromossômica do gene causal	1
1.2. Modo e idade de início	2
1.3. Manifestações clínicas	3
1.3.1. Perturbação motora	4
1.3.2. Deterioração das capacidades cognitivas	5
1.3.3. Distúrbio comportamental	5
1.4. Formas de apresentação da doença	6
1.5. Diagnóstico	7
1.6. Terapêutica	8
2. Materiais e Métodos	10
2.1. Participantes: caracterização geral da amostra	10
2.2. Material: enumeração e caracterização das variáveis e instrumentos de avaliação	10
2.2.1. Variáveis sociodemográficas	10
2.2.2. Variáveis clínicas	11
2.2.2.1. Relativas à DH	11
2.2.2.2. Relativas à avaliação motora, cognitiva e comportamental	11
2.3. Modelo de investigação	13
2.4. Procedimentos usados na recolha de dados	14
2.5. Tratamento estatístico dos dados	14

3. Resultados	15
3.1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes	16
3.1.1. Amostra total	16
3.1.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas	17
3.1.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas	20
3.2. Avaliação motora dos participantes	23
3.2.1. Amostra total	23
3.2.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas	24
3.2.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas	24
3.3. Avaliação cognitiva dos participantes	25
3.3.1. Amostra total	25
3.3.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas	25
3.3.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas	27
3.4. Avaliação comportamental dos participantes	29
3.4.1. Amostra total	29
3.4.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas	30
3.4.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas	31
3.5. Análises discriminantes	33
3.5.1. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas	34
3.5.2. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas	35
4. Discussão	37
4.1. Caracterização clínica e genética dos participantes	37
4.2. Avaliação motora dos participantes	38
4.3. Avaliação cognitiva dos participantes	40
4.4. Avaliação comportamental dos participantes	43
4.5. Considerações metodológicas	47
5. Conclusões	48
6. Agradecimentos	51
7. Referências Bibliográficas	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos doentes com DH ($N = 60$) – Grupo 1 e Grupo 2	18
Tabela 2. Caracterização clínica e genética dos doentes com DH ($N = 60$) – Grupo 1 e Grupo 2	19
Tabela 3. Caracterização sociodemográfica dos doentes com DH ($N = 60$) – Grupo 3 e Grupo 4	21
Tabela 4. Caracterização clínica e genética dos doentes com DH ($N = 60$) – Grupo 3 e Grupo 4	22
Tabela 5. Testes t de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis motoras que diferenciam os Grupos 1 e 2 ($N = 60$)	24
Tabela 6. Testes t de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis cognitivas que diferenciam os Grupos 1 e 2 ($N = 60$)	26
Tabela 7. Testes t de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis cognitivas que diferenciam os Grupos 3 e 4 ($N = 60$)	27
Tabela 8. Testes t de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis comportamentais que diferenciam os Grupos 1 e 2 ($N = 60$)	30
Tabela 9. Testes t de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis comportamentais que diferenciam os Grupos 3 e 4 ($N = 60$)	31
Tabela 10. Matriz de intercorrelações de Pearson, r , e nível de significância (p), entre as variáveis comportamentais que diferenciam os Grupos 3 e 4 ($N = 60$)	33
Tabela 11. Análise discriminante: correlações com a função canónica discriminante e testes de igualdade das médias	34
Tabela 12. Análise discriminante dos Grupos 1 e 2: eficácia da classificação ($N = 60$)	35
Tabela 13. Análise discriminante: correlações com a função canónica discriminante e testes de igualdade das médias	35
Tabela 14. Análise discriminante dos Grupos 3 e 4: eficácia da classificação ($N = 60$)	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Idade de aparecimento do primeiro sintoma da doença em função do número de repetições CAG nos doentes ($N = 60$)17

Figura 2. Pontuações médias do total e de cada dimensão da Escala *UHDRS* Comportamental ($N = 60$)29

ABREVIATURAS

CAG	Citosina – Adenina – Guanina
<i>DBS</i>	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DH	Doença de Huntington
DP	Desvio-Padrão
<i>EHDN</i>	<i>European Huntington-Disease Network</i>
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina
<i>IT15</i>	<i>Interesting Transcript 15</i>
M	Média
<i>PCR</i>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<i>PET</i>	Tomografia por Emissão de Positrões
PoliQ	Poliglutamina
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computorizada
<i>UHDRS</i>	<i>Unified Huntington's Disease Rating Scale</i>

RESUMO

Introdução: A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa do adulto que afeta o movimento e conduz a défices cognitivos e a perturbações comportamentais. A doença é causada por uma mutação autossómica dominante no gene da proteína *Huntingtina*, que consiste numa expansão instável do triplete Citosina-Adenina-Guanina (CAG), e conduz a um processo de atrofia selectiva do corpo estriado e do córtex cerebral. Neste estudo, visámos definir e comparar o perfil motor, cognitivo e comportamental dos doentes, em função de dois indicadores quantitativos do curso da doença: a idade de eclosão das primeiras manifestações motoras e os anos de evolução das mesmas.

Métodos: Este estudo incluiu 60 doentes, da região centro de Portugal, com DH clinicamente diagnosticada e geneticamente confirmada, integrando um vasto estudo europeu observacional prospetivo (*REGISTRY - European Huntington-Disease Network*), examinados através de uma bateria de escalas de avaliação motora, cognitiva e comportamental – a *Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)*. Os participantes foram categorizados em quatro grupos: Grupo 1 = início dos sintomas na idade adulta ($n = 40$); Grupo 2 = início tardio, ≥ 51 anos ($n = 20$); Grupo 3 = ≤ 3 anos de evolução da doença ($n = 22$); Grupo 4 = > 3 anos ($n = 38$).

Resultados: As repetições CAG mais longas correlacionaram-se com uma idade mais jovem (Grupo 1) de aparecimento dos sintomas ($r = -.697, p < .001$). Foi notada a preponderância da transmissão materna (62,5%) em doentes com a forma de apresentação tardia (Grupo 2). Em 36,7% dos doentes, as perturbações emocionais, comportamentais e de personalidade precederam o declínio motor e cognitivo. Os doentes com a variante adulta (Grupo 1) e com DH avançada (Grupo 4) revelaram mais défices motores, que, nestes últimos, tiveram particular reflexo nos movimentos coreicos da face e de oposição indicador-polegar. O declínio cognitivo foi mais evidente nos doentes com início tardio (Grupo 2), nas provas de fluência verbal e de interferência, e nos doentes com mais tempo de evolução da doença (Grupo 4), cujos défices abrangeram, também, as séries de nomeação de cores, de leitura de palavras e de modalidades símbolos-dígitos. Ao contrário da sintomatologia depressiva, mais manifesta em doentes com início na idade adulta (Grupo 1) e DH recente (Grupo 3), foi a apatia que marcou as vivências dos doentes com DH avançada (Grupo 4).

Conclusão: Os doentes que mais cedo iniciaram os sintomas experienciaram mais manifestações depressivas e apresentaram um estatuto cognitivo melhor preservado. Os doentes com mais tempo de evolução dos sintomas foram acometidos por mais défices motores e cognitivos. Os nossos resultados reforçam a importância de elucidar a sintomatologia motora e neuropsiquiátrica dos doentes com as formas adulta e tardia da DH e sugerem que esta não se desenvolve uniformemente, assumindo, antes, considerável variabilidade.

Palavras-Chave

Doença de Huntington; CAG; início tardio/idade adulta; *European Huntington Disease Network*; *REGISTRY*; *Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)*.

ABSTRACT

Introduction: Huntington disease (HD) is an adult neurodegenerative disorder which affects mobility, thus leading to a cognitive deficit and behavioural disturbance. This disease is caused by an autosomic dominant mutation in the Huntingtin protein gene, consisting in the triplet Cytosine-Adenine-Guanine (CAG) unstable expansion causing a selective atrophy of the striated body and cerebral cortex. As for this study, our aims are to define and to compare the motor, cognitive and behavioural profile of the subjects, according to two quantitative indicators of the disease course: the emergence of the first motor symptoms and the subsequent evolution years.

Methods: This study included 60 patients from Portugal central region, all of them with clinically diagnosed and genetically confirmed HD, integrating a vast European prospective observational study (REGISTRY - European Huntington-Disease Network), examined through a battery of motor, cognitive and behavioural evaluation scales – the Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS). The participants have been classified into four groups: Group 1 = adult onset (n = 40); Group 2 = late onset, ≥ 51 years (n = 20); Group 3 = ≤ 3 years of disease evolution (n = 22); Group 4 = > 3 years (n = 38).

Results: In the present sample, the longest CAG repeats were related to the beginning of symptoms at a younger age (Group 1) ($r = -.697$, $p < .001$). The preponderance of maternal transmission (62,5%) was noticed in patients with the late presentation (Group 2). In 36,7% of the patients, emotional, behavioural and personality disturbances have preceded the motor and cognitive decline. Patients with the adult onset (Group 1) and advanced HD (Group 4) revealed more motor deficits, which in the latter have had a particular reflex in the choreic movements of the face and in the opposition index finger – thumb. Cognitive decline was more evident in subjects with a late onset (Group 2) in the proofs of verbal fluency and interference, as well as in subjects with more time of disease progression (Group 4), whose deficits have also included sequences of colour naming, word reading and digit-symbols modalities. In opposition to depression symptomatology, more evident in patients with adult onset (Group 1) and recent HD (Group 3), it was apathy which has determined advanced HD patients (Group 4) personal experience.

Conclusion: In comparison to patients with HD late onset, the ones with earlier symptoms have experienced depressive manifestations and presented a better preserved cognitive status. On the other hand, patients with more time of disease progression have been assailed by more motor and cognitive deficits. Our results reinforce the importance of enlightening the motor and neuropsychiatric symptomatology of patients with adult and late onset HD and simultaneously suggest that this disease does not develop in a uniform way but may assume a considerable variability.

Key-Words

Huntington disease; CAG; adult/late onset; European Huntington Disease Network; REGISTRY; Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS).

1. Introdução

A doença de Huntington (DH) é uma doença degenerativa e progressiva do Sistema Nervoso Central, que foi identificada, em 1872, por George Huntington (1850 - 1916), um médico norte-americano, que, então, a caracterizou como uma doença de natureza hereditária, manifestando-se, usualmente, na idade adulta, e conduzindo à *insanidade* e ao suicídio.¹

Apesar de rara, a DH representa a mais comum das doenças autossómicas dominantes do adulto, estimando-se que existam, na Europa, entre 30,000 a 40,000 doentes, e cerca de 3 vezes mais o número de pessoas em risco.² Em Portugal, calcula-se que a prevalência da DH seja de 4 a 10 doentes por 100,000 habitantes e que existam cerca de 1200 doentes.³

1.1. Localização cromossómica do gene causal

O gene responsável pelo fenótipo da doença (conhecido como gene *HD* - *Huntington's Disease*, ou *IT15* - *Interesting Transcript 15*) localiza-se no braço curto do cromossoma 4 – 4p16.3.⁴ Em 1993, o *Huntington's Disease Collaborative Research Group* viria a identificar uma expansão instável do triplete CAG (Citosina-Adenina-Guanina) na região codificante (exão 1) do gene *HD*, que resulta numa forma mutante da proteína *Huntingtina*. Esta caracteriza-se pelo alongamento de um homopolímero de glutaminas (conhecido como *poliglutamin tract* ou *poliQ tract*), isto é, por resíduos consecutivos poliglutamínicos localizados no seu terminal NH₂, sendo, por isto, a DH incluída no grupo de doenças *poliQ*.^{5,6} A proteína mutada expressa-se, de forma ubíqua, em todo o organismo, sendo responsável pela disfunção e morte neuronal, particularmente, no corpo estriado e no córtex.

O número de repetições CAG é fundamental para o diagnóstico da doença⁷: as repetições contêm 6 a 26 CAG's em alelos normais e estáveis (classe 1); abrangem 27 a 35 CAG's em alelos normais grandes (*intermédios*), especialmente, em casos de transmissão paterna (classe 2); contêm 36 a 39 CAG's em alelos expandidos de reduzida (ou incompleta) penetrância (classe 3) e compreendem ≥ 40 CAG's em alelos altamente penetrantes ou com penetrância completa (classe 4). A doença manifesta-se e transmite-se, de geração em geração, na presença de expansões CAG com número igual ou superior a 36 repetições (classes 3 e 4).

É possível estabelecer uma correlação negativa (em 50% a 65% dos casos) entre o número de repetições CAG e a idade de início da DH, tendendo esta a ser tanto mais precoce quanto maior o comprimento da expansão.^{8,9} Por outro lado, as expansões tendem a ser mais frequentes em alelos de origem paterna, o que poderá explicar que, com maior probabilidade, os doentes com maior número de repetições tenham o pai afetado.¹⁰

1.2. Modo e idade de início

A DH é uma doença de manifestação tardia, em média entre os 35 e os 50 anos de idade¹¹, podendo iniciar-se entre os 3 e os 70 anos. Têm sido descritas três formas da doença: a variante juvenil (sintomas presentes antes dos 20 anos), a adulta e a de início tardio. Relativamente a esta última forma, não é consensual se se refere a sintomatologia presente após os 50 ou os 60 anos.¹² A DH juvenil representa cerca de 10% dos casos¹³ e outros 10% dos doentes exibem os primeiros sinais motores após os 60 anos.¹⁴

A idade de início da doença está relacionada com o sexo do progenitor afetado, pois filhos de pais afetados apresentam os primeiros sintomas, em média, 3 a 4 anos antes de filhos de mães com DH. A maioria dos casos de início juvenil herdou a doença do pai, em contraste com os de início tardio, cuja transmissão genética é, preponderantemente, materna.¹⁵

Apesar de, em mais de metade dos doentes, as primeiras manifestações da doença serem de natureza psiquiátrica,¹⁶ estas não são reconhecidas como tal, sendo o diagnóstico clínico, usualmente, baseado em sinais motores,¹⁷ o que pode justificar, de acordo com Ribai *et al.*,¹⁸ o considerável atraso no diagnóstico da doença.

A duração média da doença, até à morte, é de 8 anos, nas crianças com menos de 10 anos, e de, aproximadamente, 15 anos, nos adultos.¹ Pode dizer-se que, em média, as pessoas afetadas têm uma sobrevida de 15 a 20 anos, após o início dos sintomas.^{19,20}

1.3. Manifestações clínicas

As características clínicas da DH decorrem, em grande medida, de mudanças neuropatológicas (perda neuronal) nos gânglios basais do cérebro, afetando, particularmente, o núcleo sub-cortical caudado implicado no controlo motor, e, em menor escala, o córtex cerebral.¹⁶ A neuropatologia da doença envolve, também, a atrofia cerebral das regiões frontal e temporal e a perda de 20 a 30% da massa cerebral, sobretudo, nos casos juvenis.²¹ Em estadios avançados da doença, a atrofia mais proeminente é observada no corpo estriado.²² As alterações ocorridas nas conexões neuronais entre o corpo estriado e os lobos frontais explicam a deterioração progressiva, a nível motor (desorganização do movimento voluntário e ocorrência de movimentos involuntários), cognitivo e psiquiátrico, observada nos doentes.

1.3.1. Perturbação motora

Enquanto principal sinal motor da DH, presente em mais de 90% dos doentes,²³ a coreia é uma perturbação hipercinética, caracterizada por movimentos involuntários excessivos, súbitos e frequentes do tronco, das extremidades dos membros e da cabeça, que aumentam de frequência com a ansiedade, são exacerbados durante a marcha e desaparecem durante o sono.¹ Estes movimentos têm início distal e progridem para outros segmentos proximais e axiais.

A coreia associa-se, frequentemente, a outras perturbações motoras, como a distonia. Posteriormente, a bradicinesia e a rigidez tornam-se os sinais hipocinéticos proeminentes. Nas fases mais avançadas da doença, ocorre o aumento do tónus muscular e a rigidez, em substituição da hipercinésia.

Ao longo da doença tende a haver um impedimento progressivo do controlo motor voluntário, sendo dignas de nota as seguintes alterações: a instabilidade postural, a perturbação da marcha, a disartria, a disfagia e os problemas oculomotores, como o pestanejar frequente para quebrar a fixação, a dificuldade em fixar objectos em movimento, a incapacidade em movimentar os olhos sem mexer a cabeça, a lentificação dos movimentos sacádicos voluntários, a exploração ocular incompleta e o aumento da latência entre o comando para refixar e a resposta sacádica.^{22,24}

1.3.2. Deterioração das capacidades cognitivas

Os domínios cognitivos afetados, consistentes com a disrupção da integridade funcional do circuito frontoestriado na DH,²⁵ englobam a velocidade psicomotora, a linguagem, a memória, as funções executivas e, mais tarde, as aptidões visuoespaciais.

A deterioração cognitiva pode ser dividida em 3 fases, de acordo com o progresso da DH²⁶: (1) *fase prodrômica, pré-clínica* ou *pré-sintomática* (pontuada por défices nas funções executivas, sobretudo, na flexibilidade, raciocínio e fluência verbal, e, desde muito cedo, pela falta de raciocínio lógico e por dificuldades na iniciativa, atenção e planeamento); (2) *fase clínica* (dominada pela redução nas aptidões de pensamento abstrato, julgamento, discriminação, planeamento, pelo declínio das memórias de trabalho, episódica e prospetiva e por notórias dificuldades visuoespaciais); (3) *fase demencial* (caracterizada pelo agravamento em todas as funções intelectuais, com crescente lentidão semântica, limitação das capacidades linguísticas e de discurso ao ponto do mutismo, e, na fase final, pela demência grave).

1.3.3. Distúrbio comportamental

Podemos considerar, de acordo com a proposta de Rosenblatt,^{27,28} três categorias para as manifestações psiquiátricas da DH: (1) *condições semelhantes à patologia idiopática* (e.g., depressão, mania, fobia, psicose, neurose obsessivo-compulsiva); (2) *condições psiquiátricas específicas à DH ou a outras doenças fronto-subcorticais* (síndrome de disfunção executiva ou dis-executivo que aglutina sintomas de desinibição, como perseveração, irritabilidade, impulsividade, e de défice, como apatia, indiferença, ausência de cuidado pessoal, bloqueio

emocional); (3) *condições psiquiátricas inespecíficas na DH* (e.g., delírio, transtornos do foro sexual, perturbações do sono).

Em cerca de metade dos casos de DH, a depressão, a ansiedade e o comportamento agressivo sinalizam o início das manifestações clínicas desta doença.^{29,30,31}

Os sintomas depressivos, designadamente, ideações e atos suicidas são relativamente habituais, sendo estes últimos mais frequentes que na população em geral,^{10,32} particularmente nos estádios iniciais da doença e nos portadores assintomáticos.³³ Tal fato pode ser reflexo, em parte, do desejo de não deixar prolongar a vida até à fase terminal da doença, embora, em alguns doentes, esteja associado à perturbação endógena do seu estado de humor e às alterações de personalidade que propiciam a desinibição e o comportamento impulsivo.²⁸ Alguns doentes desenvolvem um quadro psicótico, com conteúdo delirante.³⁴

1.4. Formas de apresentação da doença

Na forma de apresentação juvenil da DH, a gravidade do envolvimento neuropatológico e o grau de perturbação funcional são superiores. Nestes doentes, os défices cognitivos e comportamentais são precoces, sendo frequente a rigidez progressiva, a distonia, a bradicinesia, por vezes os tremores e as convulsões, e menos ocasionalmente a coreia.¹⁴

A DH de início na idade adulta é a forma mais comum desta afeção e apresenta um quadro clínico típico, cujos sintomas de apresentação abrangem a irritabilidade, a depressão, pequenos movimentos coreicos involuntários, a diminuição da coordenação motora e dificuldades na aprendizagem de nova informação e na tomada de decisões. À medida que a doença avança, a coreia vai-se tornando mais pronunciada e incapacitante e as aptidões

cognitivas tendem a decair. Entre os principais défices cognitivos destes doentes contam-se os problemas de atenção, de sequenciação, de planeamento, de aprendizagem, de memória a curto-prazo e de perceção visuoespacial.^{35,36}

Doentes que manifestam a DH em idades mais tardias, podem evidenciar menos perturbações funcionais e uma evolução mais benigna da doença.^{15,37,38,39}

Quando a DH surge tardiamente, a presença de história familiar da doença, as subtis alterações do controlo motor e os défices cognitivos característicos da doença são fulcrais para um diagnóstico correto³⁴ e a sua diferenciação da coreia senil e da doença de Alzheimer.¹⁵ Assim sendo, é frequente, na população idosa, que a DH seja sub-diagnosticada¹² – por vezes, com um atraso de seis anos até ao correto diagnóstico¹⁵ – ou mal diagnosticada – com cerca de 50% dos doentes a receberem o diagnóstico de coreia senil.⁴⁰ De referir que, no caso das demências (Alzheimer, Parkinson, corpos de Lewy, vascular) e pseudo-demências (síndrome confusional), os sinais motores característicos da DH não estão presentes, havendo manifestação de outros sinais distintos (*e.g.*, amnésia, apraxia, agnosia) e/ou alterações mais graves da linguagem.⁴¹

1.5. Diagnóstico

A história familiar e a clínica são imprescindíveis ao diagnóstico da DH,^{42,43} o qual pode ser complementado por alguns exames não invasivos, de fácil execução e correlacionados com vários parâmetros clínicos, como é o caso do eletroencefalograma (que evidenciará anomalias difusas),¹³ dos estudos eletrofisiológicos (como os potenciais evocados somatossensoriais corticais e o reflexo do pestanejo),⁴⁴ da Tomografia Computorizada (TC),

da Ressonância Magnética (RM) (estas últimas revelando a degenerescência do núcleo caudado, e, em estados avançados, a atrofia do córtex, do *putamen* e do *pallidum*),²⁴ e da Tomografia por Emissão de Positrões (PET) com fluorodeoxiglicose (hipometabolismo no caudado e *putamen*).

Graças à descoberta da mutação causal responsável pela DH, a partir de Setembro de 1993, o *Canadian Collaborative Study on Predictive Testing* começou a desenvolver testes moleculares diretos para o diagnóstico genético, numa fase pré-sintomática ou no período pré-natal. Estes são testes genéticos, realizados por *PCR (Polymerase Chain Reaction)*, que detetam o número exato de repetições CAG no gene IT15 e permitem a identificação de doentes (mais de 39 repetições), portadores (34-39 repetições) e pessoas saudáveis (menos de 34 repetições).

1.6. Terapêutica

Atualmente, a DH não dispõe de cura, nem de métodos que permitam a sua prevenção ou atrasem o seu inexorável desenvolvimento. A medicação existente tem um efeito, unicamente, sintomático, e é selecionada em função da manifestação clínica mais invalidante, seja para a redução dos movimentos coreicos e/ou o controlo dos sintomas emocionais.^{12,36}

A terapêutica dirigida ao controlo das perturbações do movimento na DH engloba fármacos que interferem com a inibição dopaminérgica do estriado, como os bloqueadores de receptores D₂ (*e.g.*, *haloperidol*, *clorpromazina*, *risperidona*) ou os agentes depletos de dopamina nas terminações nervosas (*e.g.*, *reserpina* ou *tetrabenazina*). Os antagonistas do

glutamato e os anti-epiléticos podem ser usados, também, para tratamento sintomático da doença.

Uma larga percentagem de doentes apresenta perturbações depressivas e responde à medicação anti-depressiva comum.²² Por razões de segurança e de tolerabilidade, o tratamento da depressão é, geralmente, iniciado com doses baixas de inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), tais como a *fluoxetina*, a *sertralina*, a *paroxetina*, o *citalopram* ou o *escitalopram*, os quais parecem ser, igualmente, úteis no controlo da irritabilidade, da ansiedade e dos sintomas comportamentais dis-executivos.²⁸

Atualmente, a investigação terapêutica experimental centra-se na abordagem de receptores da adenosina e canabinóides, de substâncias com propriedades anti-oxidantes, anti-glutamatérgicas e anti-inflamatórias.^{3,45} Em fase experimental encontram-se, igualmente, estratégias terapêuticas baseadas na estimulação cerebral profunda – *DBS*,⁴⁶ no transplante de células fetais (*stem-cells*) para o *putamen* e o núcleo caudado⁴⁷ e na estimulação magnética transcortical.⁴⁸

Neste contexto, o presente estudo foi orientado pelos seguintes objetivos nucleares:

- (1) Caracterizar, em termos sociodemográficos, uma amostra de doentes afetados pela DH, acompanhados na *Consulta de Doenças Neurodegenerativas* do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).
- (2) Traçar o perfil motor e neuropsiquiátrico destes doentes, através de um conjunto de escalas desenvolvidas, validadas e utilizadas para o efeito, pelos investigadores do *REGISTRY* (*European Huntington Disease Network - Euro-HD*), estudo observacional internacional em cuja base de dados estes doentes estão registados.

(3) Comparar as características motoras, cognitivas e comportamentais entre doentes categorizados em função da idade de início da doença e do seu tempo de evolução.

(4) Determinar quais as manifestações mais precoces desta afeção, em cada um daqueles grupos, e apurar qual a sua variabilidade nas formas adulta/tardia e recente/avançada da DH.

2. Materiais e Métodos

2.1. Participantes: caracterização geral da amostra

A amostra integrada nesta investigação foi constituída por 60 doentes, da zona centro de Portugal, com diagnóstico clínico e confirmação genética de DH, seguidos na *Consulta de Doenças Neurogenéticas* do Serviço de Neurologia do CHUC, entre 02 de Março de 2009 e 02 de Dezembro de 2013, avaliados com base no protocolo de avaliação, definido pelo *REGISTRY*, um estudo observacional prospetivo da *European Huntington-Disease Network (EHDN)*, e integrados na respetiva base de dados.

2.2. Material: enumeração e caracterização das variáveis e instrumentos de avaliação

2.2.1. Variáveis sociodemográficas

Para a caracterização sociodemográfica das amostras foram recolhidas informações quanto ao sexo, à data de nascimento, ao estado civil, aos anos de escolaridade e à profissão.

2.2.2. Variáveis clínicas

2.2.2.1. Relativas à DH

As variáveis especificamente relacionadas com a doença, conforme o protocolo do *REGISTRY*, foram: (1) o diagnóstico genético (número de repetições do trinucleótido CAG no alelo maior); (2) a idade de início dos primeiros sinais motores e os anos de evolução da doença; (3) a história familiar (hereditariedade paterna ou materna; idade de início da doença no progenitor afetado); (4) a natureza dos sintomas iniciais e (5) a história farmacológica.

2.2.2.2. Relativas à avaliação motora, cognitiva e comportamental

Com vista à avaliação clínica das componentes motora, cognitiva e comportamental da DH, recorreremos à *Unified Huntington's Disease Rating Scale – UHDRS*,⁴⁹ uma bateria de escalas, de comprovadas fiabilidade, validade e adaptabilidade, que engloba, também, a avaliação funcional (independência e capacidades).

A pontuação motora resulta do somatório da pontuação de 31 itens (classificados de 0 = ausência de défice a 4 = défice grave) que abarcam diferentes sinais motores da doença, designadamente, os movimentos oculares de perseguição (verticais e horizontais), a iniciação e velocidade das sacadas oculares (verticais e horizontais), a disartria, a protusão da língua, os movimentos dos dedos, os movimentos de pronação e de supinação das mãos, o teste de Luria (sequência punho-mão-palma), a rigidez dos braços, a bradicinesia, a distonia do tronco e membros, a coreia da face, peribucal e dos membros, a marcha e o teste de retropulsão. A

pontuação varia entre 0 e 124 pontos, sendo tanto mais elevada quanto maior for o compromisso motor.

A avaliação cognitiva é realizada através de uma bateria neuropsicológica curta que integra o *Teste de Fluência Verbal* (Letras e Categorias), o *Teste de Stroop* (Leitura de Palavras, Nomeação de Cores e Interferência), e o *Teste de Modalidades Símbolos-Dígitos*. Em qualquer um destes testes cognitivos, pontuações elevadas relacionam-se com melhor capacidade cognitiva e são influenciadas pelo nível de escolaridade do doente. Especificamente:

- O *Teste de Fluência Verbal Literal* requer que o doente emita o maior número de palavras começadas pelas letras *P*, *M* e *R*, em 60 segundos, sendo a pontuação total o resultado da soma do número de palavras que o doente conseguiu dizer para as três letras. Este teste avalia a fluência verbal fonémica, a capacidade para estabelecer associações verbais e as estratégias para evocar palavras que correspondem à letra pedida.

- O *Teste de Fluência Verbal Categorical* engloba a tarefa de nomear o maior número de animais, no espaço de 1 minuto, sendo a pontuação total (i.é, o número de respostas admissíveis num minuto) dividida, igualmente, em intervalos de 15 segundos.

- O *Teste de Stroop* perfaz três elementos: (1) um teste de leitura de palavras, em que se quantifica o número de palavras que o doente consegue ler num intervalo de 45 segundos; (2) um teste de nomeação de cores (azul, vermelho, verde), durante o mesmo período de tempo; (3) um teste de interferência, em que o doente deve, em 45 segundos, nomear as cores de palavras com um estímulo ambíguo (por exemplo, a palavra azul está impressa a vermelho, pelo que o doente terá de inibir a leitura da palavra e dizer o nome da cor em que está escrita). Em cada sub-prova, a pontuação resulta do somatório do número de itens que o doente

consegue ler/dizer. Este teste tem o intuito de avaliar as funções executivas, a atenção selectiva, a flexibilidade cognitiva e a velocidade de processamento de informação, e pressupõe que o grau de deterioração cognitiva seja tanto maior, quanto menor o número de palavras, cores, e cor da palavra referidas em 45 segundos.

- O *Teste Símbolos-Dígitos* contempla uma grelha com algarismos, devendo o doente fazer a correspondência entre algarismo/símbolo (patente na chave de codificação), num total de 90 segundos. A pontuação total, nesta prova, é de 125 pontos, correspondendo ao número de algarismos corretamente preenchidos. O objetivo deste teste é avaliar a velocidade de processamento visuo-motor, a aprendizagem, a atenção e a concentração, que se espera que vá diminuindo com a progressão da doença.

Finalmente, a avaliação comportamental regista a frequência e gravidade (em escalas de 0 a 4 pontos, em que os valores mais baixos indicam menor frequência e gravidade) de 11 sintomas psiquiátricos: humor deprimido, baixa auto-estima/culpa, ansiedade, pensamentos suicidas, comportamento perturbador/agressivo, comportamento irritável, pensamento obsessivo/perseverante, comportamento compulsivo, delírio, alucinações e apatia. No final, é obtida a pontuação da avaliação comportamental e as sub-pontuações correspondentes à depressão, à função executiva, à irritabilidade/agressividade e à psicose.

2.3. Modelo de investigação

O presente estudo seguiu um modelo de investigação prospetivo observacional de tipo transversal, que intentou comparar os mesmos doentes, em relação às variáveis tidas como relevantes para a sua caracterização motora e neuropsiquiátrica, quando diferenciados em

função: (a) da idade de início da DH – *Grupo 1* = início na idade adulta (24 - 50 anos) e *Grupo 2* = início tardio da DH (≥ 51 anos); e (b) do tempo de evolução da DH – *Grupo 3* = doença recente (≤ 3 anos de evolução) e *Grupo 4* = doença avançada (> 3 anos de evolução).

2.4. Procedimentos usados na recolha de dados

Os dados aqui apresentados dizem respeito à primeira visita (linha-de-base) dos doentes, na qual, após darem o seu consentimento informado, cederam informação de natureza demográfica, familiar, clínica, motora, comportamental e cognitiva. Cada avaliação durou entre 30 minutos e 2,5 horas. Foi-lhes pedido, igualmente, consentimento para aceder a informação clínica prévia ao ingresso no *REGISTRY* (dados clínicos retrospectivos).⁵⁰ Este trabalho realizou-se no estrito cumprimento das normas éticas em vigor.

2.5. Tratamento estatístico dos dados

Para a análise estatística dos dados obtidos foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 21.0, para PC, sistema *Windows 2007*.

Após verificarmos a correspondência à normalidade das distribuições das variáveis estudadas, através do teste não paramétrico de *Kolmogorov-Smirnov (D)*, com correção de Lilliefors, procedemos a análises estatísticas univariadas, para determinação de frequências simples, aplicação de estatísticas descritivas de tendência central e de medidas de dispersão. A existência de relações de dependência entre as variáveis foi testada através de análises bivariadas, designadamente pelo cálculo dos coeficientes de correlação de *Pearson (r)*.

Os testes inferenciais usados foram: - testes de *Qui-Quadrado* (χ^2) de Pearson, com a correção de continuidade de Yates; - testes *t* de *Student* para comparar as médias de uma variável de tipo quantitativo, em dois grupos independentes; - teste não paramétrico *U* de *Mann-Whitney*, em alternativa ao teste *t* de *Student*, quando as variáveis não apresentavam distribuição normal.

Os estudos multivariados incluíram as análises discriminantes, as quais foram orientadas por objetivos explicativos e por fins preditivos, a fim de determinar a capacidade, das variáveis em estudo, para prever a que grupo pertencia cada participante, examinando a percentagem de casos qualificados, corretamente, através da função discriminante obtida.

3. Resultados

Procurámos seguir um plano geral na apresentação dos resultados: (1) estudos descritivos, para a caracterização sociodemográfica, clínica, motora, cognitiva e comportamental do total de participantes; (2) estudos comparativos, para análise das diferenças, nas variáveis apontadas, entre os grupos distinguidos em função da idade de início dos sintomas e dos anos de evolução dos mesmos; (3) estudos multivariados, englobando as análises discriminantes. Daremos ênfase, apenas, aos resultados estatisticamente significativos das análises inferenciais e multivariadas.

3.1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes

3.1.1. Amostra total

A amostra total mostrou ser composta pela mesma percentagem de homens e de mulheres (50%). Os doentes tinham, em média, 52,62 anos ($DP = 15,538$; 25 - 88 anos), sendo a maioria casada (68,3%). A escolaridade da amostra total revelou ser, em média, de 8,17 anos de escolaridade ($DP = 4,495$; 03 - 17 anos), encontrando-se 81,7% dos doentes sem ocupação e numa situação de reforma.

O número médio de repetições CAG, na amostra em estudo, foi de $44,04 \pm 3,532$ (38 - 55). Em média, os doentes apresentavam 45,8 anos ($DP = 14,839$; 24 - 81 anos) quando emergiram os primeiros sinais motores da doença, a qual tinha um curso médio de 7,38 anos ($DP = 5,811$; 01 - 25 anos) até ao momento do presente estudo.

A transmissão da doença ocorreu, praticamente na mesma percentagem, por via materna (46,7%) ou paterna (45%), e, em média, o progenitor do sexo feminino ostentava 44 anos ($DP = 13,606$; 24 - 75 anos) e o do sexo masculino 47,44 anos ($DP = 10,634$; 30 - 72 anos), aquando do surgimento das primeiras manifestações clínicas.

Em 36,7% ($n = 22$) dos doentes, os sintomas inaugurais foram de natureza psiquiátrica, muito embora, 35% ($n = 21$) tenham começado por apresentar manifestações de cariz misto.

Relativamente à história farmacológica, 35% dos doentes encontravam-se sob terapêutica neuroléptica, sendo, desta classe de fármacos, os anti-psicóticos típicos (sobretudo, o *haloperidol*) os mais utilizados. De acrescentar que 21,7% dos doentes tomava anti-depressivos (fundamentalmente, ISRS) e/ou ansiolíticos.

Neste estudo, verificou-se que um maior número de repetições CAG (no maior alelo) se correlacionava com uma idade mais jovem de aparecimento da doença ($r = -,697, p < ,001$), conforme ilustrado pela Figura 1:

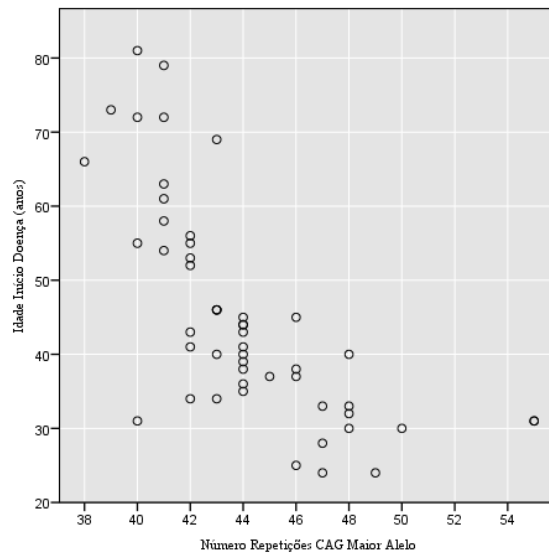


Figura 1. Idade de aparecimento do primeiro sintoma da doença em função do número de repetições CAG nos doentes ($N = 60$)

3.1.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas

As Tabelas 1 e 2 caracterizam, em termos sociodemográficos e clínicos, respectivamente, os Grupos 1 e 2 em estudo.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos doentes com DH (N = 60) – Grupo 1 e Grupo 2

Variáveis	Grupo 1 ^a		Grupo 2 ^b		Estatística	gl	p (bilateral)
	(n = 40)		(n = 20)				
	n	%	n	%			
Sexo					$\chi^2 = 1,200$	1	,273
<i>Feminino</i>	18	45,0	12	60,0			
<i>Masculino</i>	22	55,5	08	40,0			
Idade (Anos)^c					$U = 10,500^{***}$,000
<i>Média ± DP (Mín. – Máx.)</i>	43,55 ± 8,858 (25 – 65)		70,75 ± 8,334 (56 – 88)				
Estado Civil					$\chi^2 = 14,561^{d**}$	3	,002
<i>Solteiro</i>	07	17,5	00	00,0			
<i>Casado</i>	23	57,5	18	90,0			
<i>Divorciado</i>	10	25,0	00	00,0			
<i>Viúvo</i>	00	00,0	02	10,0			
Escolaridade (Anos)^c							
<i>Média</i>	08,25		08,75		$U = 242,000^*$,012
<i>Desvio-Padrão</i>	04,38		05,26				
<i>Mín. – Máx.</i>	01 – 18		03 – 17				
Ocupação							
<i>Trabalha</i>	10	25,0	01	05,0	$\chi^2 = 3,562^e$	1	,059
<i>Não Trabalha</i>	30	75,0	19	95,0			
<i>Baixa Médica</i>	01	03,2	01	05,3			
<i>Reforma</i>	22	71,0	15	78,9			
<i>Trabalho Doméstico</i>	01	03,2	02	10,5			
<i>Desemprego</i>	06	19,4	01	05,3			
<i>Em Form. Académica</i>	01	03,2	00	00,0			

Nota.

^aGrupo 1 (doentes com início da DH na idade adulta, [24 - 50 A]). ^bGrupo 2 (doentes com início tardio da DH, ≥ 51 A). ^cA variável não apresentou distribuição normal nos Grupos 1 e 2. ^d5 células apresentaram frequências de respostas esperadas inferiores a 5. ^e1 célula apresentou frequências de respostas esperadas inferiores a 5.

* $p < ,050$. ** $p < ,010$. *** $p < ,001$.

Como explicitado na Tabela 1, as diferenças entre os Grupos 1 e 2 tiveram expressão nas variáveis idade, estado civil e anos de instrução. Os doentes com início tardio da DH eram, consideravelmente, mais velhos ($M = 70,75$, $DP = 8,334$), sendo, a quase totalidade (90%), casada. A média de anos de escolaridade cifrou-se em 8,25 anos ($DP = 4,38$), no

grupo de doentes com início na idade adulta, tendo sido, ligeiramente, superior ($M = 8,75$ anos, $DP = 5,26$) entre os doentes do Grupo 2. Em ambos os grupos, a maioria dos doentes encontrava-se reformada, por invalidez (Grupo 1 – 100%) ou pela idade (Grupo 2 – 53,6%).

Tabela 2. Caracterização clínica e genética dos doentes com DH ($N = 60$) – Grupo 1 e Grupo 2

Variáveis	Grupo 1 ^a		Grupo 2 ^b		Estatística	gl	p (bilateral)
	(n = 40)		(n = 20)				
	n	%	n	%			
Nº Repetições CAG^c					$U = 24,000^{d***}$,000
<i>Média ± DP</i>	45,49 ± 3,284		40,88 ± 1,258				
<i>(Mín. – Máx.)</i>	(40 - 55)		(38 - 43)				
Idade Início Doença (Anos)^e					$U = ,000^{***}$,000
<i>Média ± DP</i>	36,75 ± 6,426		63,90 ± 9,037				
<i>(Mín. – Máx.)</i>	(24 - 46)		(52 - 81)				
Tempo Evolução Doença (Anos)^f					$t = ,171$	58	,865
<i>Média ± DP (Mín. – Máx.)</i>	07,48 ± 6,251		07,20 ± 4,959				
	(01 - 25)		(01 - 18)				
1º Sintoma Doença					$\chi^2 = 1,602$	4	,808
<i>Motor</i>	08	20,0	05	25,0			
<i>Cognitivo</i>	01	02,5	01	05,0			
<i>Comportamental</i>	14	35,0	08	40,0			
<i>Misto</i>	16	40,0	05	25,0			
Progenitor Afetado					$\chi^2 = 1,213$	1	,271
<i>Mãe</i>	18	46,2	10	62,5			
<i>Pai</i>	21	53,8	06	37,5			
Idade Início Doença Progenitor (Anos)^g							
<i>Média ± DP</i>							
<i>(Mín. – Máx.)</i>							
<i>Mãe</i>	40,18 ± 9,819		53,29 ± 17,623		$t = -2,346^*$	22	,028
	(24 - 61)		(25 - 75)				
<i>Pai</i>	46,48 ± 10,764		52,50 ± 9,574		$t = -1,040$	23	,309
	(30 - 72)		(40 - 60)				

Nota.

^aGrupo 1 (doentes com início da DH na idade adulta, [24 - 50 A]). ^bGrupo 2 (doentes com início tardio da DH, ≥ 51 A). ^cNúmero de repetições CAG no maior alelo, após realização do teste genético. ^dA variável não apresentou distribuição normal nos Grupos 1 e 2. ^eAnos de evolução da doença, a partir do aparecimento dos primeiros sinais motores. ^fIdade de aparecimento dos primeiros sinais motores, no progenitor afetado.

* $p < ,050$. *** $p < ,001$.

Entre as características clínicas e genéticas sumariadas na Tabela 2, registaram-se valores estatisticamente superiores no comprimento das repetições CAG (Grupo 1 – $M = 45,49 \pm 3,284$), na idade de aparecimento dos primeiros sinais motores da DH (Grupo 2 – $M = 63,90 \pm 9,037$) e na idade de início da doença no progenitor materno (Grupo 2 – $M = 53,29 \pm 17,623$).

De referir, ainda, que as manifestações inaugurais da DH foram de natureza mista, em 40% dos doentes com início na idade adulta, e de tipo comportamental, em 40% dos doentes com início tardio.

3.1.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas

Tal como ilustrado na Tabela 3, as variáveis sociodemográficas que diferenciaram, significativamente, os grupos de doentes com menos e com mais tempo de evolução da DH, foram a idade e os anos de instrução. Assim, os doentes mais novos ($M = 45,27 \pm 15,462$) e os mais instruídos ($M = 9,86 \pm 4,72$) pertenciam ao Grupo 3. Em ambos os grupos, a maioria dos doentes não tinha ocupação, encontrando-se aposentados devido à doença (Grupo 3 – 71,4%; Grupo 4 – 76,7%).

Tabela 3. Caracterização sociodemográfica dos doentes com DH (N = 60) – Grupo 3 e Grupo 4

Variáveis	Grupo 3 ^a		Grupo 4 ^b		Estatística	gl	p (bilateral)
	(n = 22)		(n = 38)				
	n	%	n	%			
Sexo					$\chi^2 = 2,584$	1	,108
<i>Feminino</i>	14	63,6	16	42,1			
<i>Masculino</i>	08	36,4	22	57,9			
Idade (Anos)^c					$U = 214,000^{**}$,002
<i>Média ± DP (Mín. – Máx.)</i>	45,27 ± 15,462 (25 - 75)		56,87 ± 14,095 (33 - 88)				
Estado Civil					$\chi^2 = 6,532^d$	3	,088
<i>Solteiro</i>	05	22,7	02	05,3			
<i>Casado</i>	12	54,5	29	76,3			
<i>Divorciado</i>	05	22,7	05	13,2			
<i>Viúvo</i>	00	00,0	02	05,3			
Escolaridade (Anos)							
<i>Média</i>	9,86		7,18		$t = 2,305^*$	58	,025
<i>Desvio-Padrão</i>	4,72		4,11				
<i>Mín. – Máx.</i>	04 - 17		03 - 16				
Ocupação							
<i>Trabalha</i>	08	36,4	03	07,9	$\chi^2 = 7,542^{c**}$	1	,006
<i>Não Trabalha</i>	14	63,6	35	92,1			
<i>Baixa Médica</i>	02	14,3	00	00,0			
<i>Reforma</i>	06	42,9	31	86,1			
<i>Trabalho Doméstico</i>	02	14,3	01	02,8			
<i>Desemprego</i>	04	28,6	03	08,3			
<i>Em Form. Académica</i>	00	00,0	01	02,8			

Nota.

^aGrupo 3 (doentes com ≤ 3 anos de evolução da DH). ^bGrupo 4 (doentes com > 3 anos de evolução da DH). ^cA variável não apresentou distribuição normal nos Grupos 3 e 4. ^d5 células apresentaram frequências de respostas esperadas inferiores a 5. ^e1 célula apresentou frequências de respostas esperadas inferiores a 5.

* $p < ,050$. ** $p < ,010$.

Na Tabela 4, condensámos a informação clínica e genética que passamos a descrever. O número de repetições CAG, no maior alelo, após realização do teste genético, oscilou entre 38 e 55 ($M = 45,25 \pm 5,119$), no Grupo 3, e entre 40 e 49 ($M = 43,49 \pm 2,406$), no Grupo 4, sem que tenham sido detetadas diferenças significativas entre estes grupos. Os primeiros sintomas

surgiram, em média, por volta dos 44,27 anos (Grupo 3) e dos 46,68 anos (Grupo 4), não assumindo estas diferenças significância estatística. Como seria de esperar, registou-se um gradiente significativo nos anos de evolução da doença, do Grupo 3 ($M = 01,91 \pm ,811$) para o Grupo 4 ($M = 10,55 \pm 5,033$), $t(40,251) = -10,356$, $p < ,001$. Em ambos os grupos, os sintomas comportamentais ou de natureza mista anunciaram o aparecimento da doença, para a maioria dos participantes. A transmissão da doença ocorreu por via materna em 65% dos doentes com menos anos de progressão da doença e por via paterna em 57,1% dos doentes com mais tempo de evolução da doença. Em relação ao progenitor afetado, a idade média da mãe foi de 42,85 e a do pai foi de 52,43, no Grupo 3, e de 45,36 e 45,50, respetivamente, no Grupo 4.

Tabela 4. Caracterização clínica e genética dos doentes com DH ($N = 60$) - Grupo 3 e Grupo 4

Variáveis	Grupo 3 ^a		Grupo 4 ^b		Estatística	gl	p (bilateral)
	(n = 22)		(n = 38)				
	n	%	n	%			
Nº Repetições CAG^c					$t = 1,314^d$	18,100	,205
<i>Média ± DP (Mín. - Máx.)</i>	45,25 ± 5,119 (38 - 55)		43,49 ± 2,406 (40 - 49)				
Idade Início Doença					$t = -,603$	58	,549
<i>Média ± DP (Mín. - Máx.)</i>	44,27 ± 15,29 (24 - 73)		46,68 ± 14,70 (24 - 81)				
Tempo Evolução Doença (Anos)^e					$t = -10,356^{d***}$	40,251	,000
<i>Média ± DP (Mín. - Máx.)</i>	01,91 ± ,811 (01 - 03)		10,55 ± 5,033 (04 - 25)				
1º Sintoma Doença					$\chi^2 = 4,661$	4	,324
<i>Motor</i>	03	13,6	10	26,3			
<i>Cognitivo</i>	01	04,5	01	02,6			
<i>Comportamental</i>	08	36,4	14	36,8			
<i>Misto</i>	08	36,4	13	34,2			
Progenitor Afetado					$\chi^2 = 2,497$	1	,114
<i>Mãe</i>	13	65,0	15	42,9			
<i>Pai</i>	07	35,0	20	57,1			

Tabela 4. Caracterização clínica e genética dos doentes com DH ($N = 60$) - Grupo 3 e Grupo 4 (Cont.)

Variáveis	Grupo 3 ^a		Grupo 4 ^b		Estatística	gl	p (bilateral)
	(n = 22)		(n = 38)				
	n	%	n	%			
Idade Início Doença Progenitor (Anos)^f							
<i>Média ± DP (Mín. - Máx.)</i>							
<i>Mãe</i>	42,85 ± 11,488 (24 - 61)		45,36 ± 16,237 (25 - 75)		$t = -,444$	22	,662
<i>Pai</i>	52,43 ± 12,109 (40 - 72)		45,50 ± 9,679 (30 - 60)		$t = 1,500$	23	,147

Nota.

^aGrupo 3 (doentes com ≤ 3 anos de evolução da DH). ^bGrupo 4 (doentes com > 3 anos de evolução da DH). ^cNúmero de repetições CAG no maior alelo, após realização do teste genético. ^dDado que o nível de significância do teste de Levene é inferior a ,050, rejeitou-se a hipótese da igualdade das variâncias e assumiu-se o valor do teste t (e respetivos graus de liberdade) para variâncias não homogêneas. ^eAnos de evolução da doença, a partir do aparecimento dos primeiros sinais motores. ^fIdade de aparecimento dos primeiros sinais motores, no progenitor afetado.

*** $p < ,001$.

3.2. Avaliação motora dos participantes

3.2.1. Amostra total

A maior parte dos sinais motores assumiu pontuações inferiores a 2 (escala de gravidade de 0 a 4), à exceção dos movimentos oculares, correspondentes à iniciação das sacadas horizontais ($M = 2,36$, $DP = 1,180$) e verticais ($M = 2,29$, $DP = 1,200$), à velocidade das sacadas horizontais ($M = 2,24$, $DP = 1,275$) e verticais ($M = 2,26$, $DP = 1,332$), e do Luria ($M = 2,39$, $DP = 1,427$). De referir, ainda, que a pontuação motora média foi de 45,04 ($DP = 28,807$, 0 - 116), o que sugere que, na sua globalidade, os participantes revelavam um moderado compromisso motor.

3.2.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas

Os doentes que manifestaram sintomas entre os 24 e os 50 anos (Grupo 1) destacaram-se dos doentes com início tardio (Grupo 2) ao evidenciar um padrão motor caracterizado por disartria ($t(57) = 2,173, p < ,050$) e bradicinesia ($t(57) = 1,758, p < ,050$) mais evidentes, tal como patente na Tabela 5.

Tabela 5. Testes t de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis motoras que permitiram diferenciar os Grupos 1 e 2 ($N = 60$)

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	t	gl	p (bilateral)	d^c
Disartria			2,173*	57	,034	,576
Grupo 1 ^a	1,83	1,375				
Grupo 2 ^b	1,05	1,026				
Bradicinesia			1,758*	57	,043	,466
Grupo 1	1,18	1,357				
Grupo 2	,58	,838				

Nota.

^aGrupo 1 (doentes com início da DH na idade adulta, [24 - 50 A]). ^bGrupo 2 (doentes com início tardio da DH, ≥ 51 A). ^cMagnitude do efeito, d de Cohen, calculado através da fórmula $d = 2t / \sqrt{gl}$, em que t = valor do teste t de Student, para amostras independentes, e gl = graus de liberdade.

* $p < ,050$.

3.2.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas

A comparação dos vários itens da escala motora, permitiu concluir que os participantes que apresentavam a doença há mais tempo (Grupo 4) revelaram um maior compromisso motor global ($t(53,945) = -5,542, p < ,001; d = -1,509$), em todas as provas e, sobretudo, nas

que implicam: (a) pinçar dedos da mão esquerda – $t(56,993) = -6,623, p < ,001 (d = -1,740)$, (b) da mão direita – $t(55,999) = -5,765, p < ,001 (d = -1,540)$; (c) pronação/supinação da mão esquerda – $t(56,991) = -5,803, p < ,001 (d = -1,537)$; (d) marcha em linha reta – $t(55,391) = -5,196, p < ,001 (d = -1,396)$; (e) velocidade das sacadas verticais – $t(56) = -4,994, p < ,001 (d = -1,335)$.

3.3. Avaliação cognitiva dos participantes

3.3.1. Amostra total

Da análise descritiva do desempenho cognitivo do total de participantes, destacamos as seguintes pontuações mais baixas e mais elevadas, respetivamente: - no *Teste de Fluência Verbal Literal*, o número de palavras iniciadas pela letra R, no intervalo de 46-60 segundos ($M = ,56 \pm ,808$), e o total de palavras acertadas iniciadas pela letra P ($M = 5,49 \pm 3,854$) ao fim dos primeiros 60 segundos; - no *Teste de Stroop*, os totais de respostas corretas na série de interferência ($M = 18,94 \pm 11,712$) e na série de leitura de palavras ($M = 45,42 \pm 21,583$).

3.3.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas

O Grupo 1 exibiu um desempenho cognitivo significativamente superior ao do Grupo 2 no *Teste de Fluência Verbal* e no *Teste de Interferência*, nas dimensões expostas na Tabela 6.

Tabela 6. Testes *t* de Student (e respectivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis cognitivas que permitiram diferenciar os Grupos 1 e 2 (*N* = 60)

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> (bilateral)	<i>d^e</i>
Teste Fluência Verbal (Letras)						
<u>Letra 1 - Total Correto (0-15 seg.)</u>						
Grupo 1 ^a	3,37	1,864	2,041*	39	,048	,654
Grupo 2 ^b	2,14	1,748				
<u>Letra 2 - Total Correto (46-60 seg.)</u>						
Grupo 1	,85	,907	2,254 ^{d*}	38,805	,030	,724
Grupo 2	,36	,497				
<u>Letra 2 - Total Correto (0-60 seg.)</u>						
Grupo 1	5,22	3,501	2,476 ^{d*}	38,908	,018	,794
Grupo 2	3,14	1,875				
Teste Interferência (Stroop)						
<u>Total Respostas Corretas</u>						
Grupo 1	21,44	11,051	2,173*	46	,035	,641
Grupo 2	13,94	11,722				

Nota.

^aGrupo 1 (doentes com início da DH na idade adulta, [24 - 50 A]). ^bGrupo 2 (doentes com início tardio da DH, ≥ 51 A). ^cMagnitude do efeito, *d* de Cohen, calculado através da fórmula $d = 2t / \sqrt{gl}$, em que *t* = valor do teste *t* de Student, para amostras independentes, e *gl* = graus de liberdade. ^dDado que o nível de significância do teste de Levene é inferior a ,050, rejeitou-se a hipótese da igualdade das variâncias e assumiu-se o valor do teste *t* (e respetivos graus de liberdade) para variâncias não homogêneas.

**p* < ,050.

Foram detetadas, igualmente, relações positivas, moderadas e estatisticamente significativas os anos de escolaridade dos participantes e estas dimensões, com particular realce para o total de palavras certas, iniciadas pela letra *M*, ao fim de 1 minuto ($r = ,441$, $p < ,010$).

3.3.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas

Os doentes com menos tempo de progressão da doença (Grupo 3) foram melhor sucedidos nas provas cognitivas listadas na Tabela 7.

Tabela 7. Testes *t* de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis cognitivas que permitiram diferenciar os Grupos 3 e 4 (*N* = 60)

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> (bilateral)	<i>d^e</i>
Teste Fluência Verbal (Letras)						
<u>Letra 1 - Total Correto (16-30 seg.)</u>						
Grupo 3 ^a	1,75	1,410	2,883**	39	,006	,923
Grupo 4 ^b	,67	,966				
<u>Letra 1 - Total Correto (0-60 seg.)</u>						
Grupo 3	6,80	4,287	2,231*	39	,032	,714
Grupo 4	4,24	2,982				
<u>Letra 2 - Total Correto (46-60 seg.)</u>						
Grupo 3	,95	,945	2,123*	39	,040	,679
Grupo 4	,43	,598				
Subtotais						
<u>Total Correto (16-30 seg.)</u>						
Grupo 3	4,15	2,720	2,552*	39	,015	,817
Grupo 4	2,14	2,308				
<u>Total Correto (03 min.)</u>						
Grupo 3	17,64	10,210	2,379*	47	,021	,694
Grupo 4	11,52	7,792				
Teste Leitura Palavras (Stroop)						
<u>Total Respostas Corretas</u>						
Grupo 3	54,82	19,602	3,004**	46	,004	,886
Grupo 4	37,46	20,233				

Tabela 7. Testes *t* de Student (e respectivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis cognitivas que permitiram diferenciar os Grupos 3 e 4 (*N* = 60) (Cont.)

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> (bilateral)	<i>d</i> ^c
Teste Nomeação Cores (Stroop)						
<u>Total Respostas Corretas</u>			3,532**	47	,001	1,030
Grupo 3	42,09	14,979				
Grupo 4	27,74	13,432				
Teste Interferência (Stroop)						
<u>Total Respostas Corretas</u>			2,976**	46	,005	,877
Grupo 3	24,00	11,393				
Grupo 4	14,65	10,354				
Teste Modalidades Símbolos-Dígitos						
<u>Total Respostas Corretas</u>			2,709*	40	,010	,857
Grupo 3	24,75	13,486				
Grupo 4	15,23	9,055				
<u>Total Erros</u>			2,268*	34	,030	,778
Grupo 3	1,58	1,865				
Grupo 4	,47	,800				

Nota.

^aGrupo 3 (doentes com ≤ 3 anos de evolução da DH). ^bGrupo 4 (doentes com > 3 anos de evolução da DH). ^cMagnitude do efeito, *d* de Cohen, calculado através da fórmula $d = 2t / \sqrt{(gl)}$, em que *t* = valor do teste *t* de Student, para amostras independentes, e *gl* = graus de liberdade.

p* < ,050. *p* < ,010.

Foi possível constatar a predominância de correlações positivas, moderadas e estatisticamente significativas entre a escolaridade e todas as dimensões cognitivas, à exceção da *Letra I - Total Correto* (16-30 seg.) no *Teste de Fluência Verbal*, e do *Total de Erros* no *Teste de Modalidades Símbolos-Dígitos*. A correlação mais elevada e mais significativa foi observada com o *Total de Respostas Corretas* no *Teste de Leitura de Palavras* do Stroop ($r = ,487, p < ,001$).

3.4. Avaliação comportamental dos participantes

3.4.1. Amostra total

Como é possível observar na Figura 2, os valores médios mais elevados, na nossa amostra, foram registados no domínio da sintomatologia depressiva, e os mais baixos no da psicose.

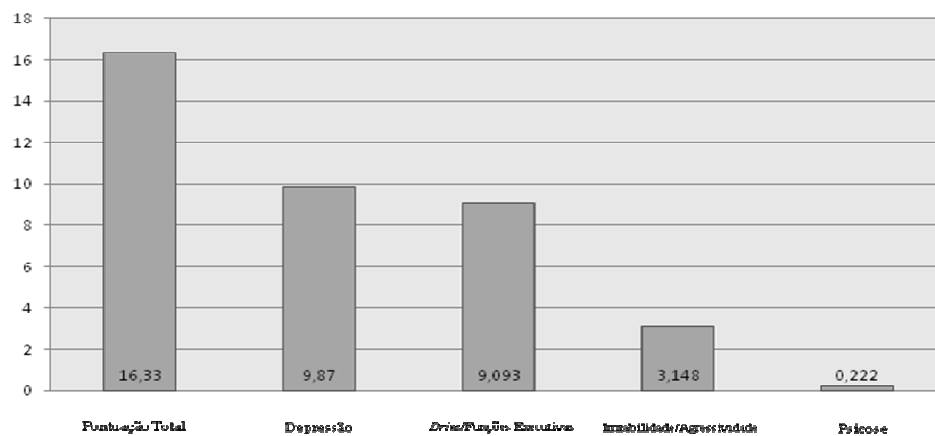


Figura 2. Pontuações médias do total e de cada dimensão da Escala UHDRS Comportamental (N = 60)

Refira-se, ainda, que os sintomas comportamentais mais frequentes (e graves) foram a apatia ($M = 1,833 \pm 1,748$), a ansiedade ($M = 1,633 \pm 1,340$), o humor deprimido ($M = 1,317 \pm 1,321$) e o comportamento irritável ($M = 1,050 \pm 1,241$). Os restantes foram menos registados, entre os quais salientamos a baixa prevalência de pensamentos suicidas ($M = ,083 \pm ,424$), ou estiveram ausentes, como foi o caso do delírio.

3.4.2. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas

A Tabela 8 sumariza as variáveis psicológicas que se associaram, significativamente, aos grupos definidos pela idade em que principiaram as manifestações motoras da DH.

Tabela 8. Testes *t* de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis comportamentais que permitiram diferenciar os Grupos 1 e 2 (*N* = 60)

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> (bilateral)	<i>d^F</i>
<i>Humor Deprimido</i>						
<u><i>Frequência</i></u>			2,688**	58	,009	,706
<i>Grupo 1^a</i>	1,625	1,314				
<i>Grupo 2^b</i>	,700	1,128				
<i>Baixa Auto-Estima/Culpa</i>						
<u><i>Frequência</i></u>			2,441 ^{d*}	47,437	,018	,709
<i>Grupo 1</i>	1,050	1,131				
<i>Grupo 2</i>	,400	,882				
<u><i>Gravidade</i></u>			2,441 ^{d*}	47,437	,018	,709
<i>Grupo 1</i>	1,050	1,131				
<i>Grupo 2</i>	,400	,882				
<i>Sub-Pontuação</i>						
<u><i>Depressão</i></u>			2,113*	52	,039	,586
<i>Grupo 1</i>	11,829	10,048				
<i>Grupo 2</i>	6,263	7,482				

Nota.

^aGrupo 1 (doentes com início da DH na idade adulta, [24 - 50 A]). ^bGrupo 2 (doentes com início tardio da DH, ≥ 51 A). ^cMagnitude do efeito, *d* de Cohen, calculado através da fórmula $d = 2t / \sqrt{gl}$, em que *t* = valor do teste *t* de Student, para amostras independentes, e *gl* = graus de liberdade. ^dDado que o nível de significância do teste de Levene é inferior a ,050, rejeitou-se a hipótese da igualdade das variâncias e assumiu-se o valor do teste *t* (e respetivos graus de liberdade) para variâncias não homogêneas.

p* < ,050. *p* < ,010.

A conjugação da informação quanto à probabilidade de significância (p) e à magnitude de efeito do teste t de Student permitiu apurar, por esta ordem, o predomínio da frequência e gravidade da baixa auto-estima/culpa, da frequência de humor deprimido e respetiva sub-pontuação, no grupo de doentes que começaram a manifestar os sintomas na idade adulta.

Foi possível apurar a existência de correlações positivas, fortes e muito significativas ($p < ,001$) entre todas as variáveis comportamentais atrás referidas.

3.4.3. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas

A Tabela 9 assinala os sintomas comportamentais que, pela sua frequência e/ou gravidade, fizeram divergir, significativamente, os participantes, categorizados em função do tempo de evolução da DH. O humor deprimido, a baixa auto-estima/culpa e a ansiedade foram mais acentuados nos doentes com menor duração da doença (Grupo 3), ao contrário da apatia, que foi mais notória nos doentes que conviviam com a doença há mais tempo (Grupo 4). De salientar que a maior magnitude do efeito ($d = ,725$) e o valor de p mais significativo ($p < ,010$) foram registados na dimensão comportamental baixa auto-estima/culpa.

Tabela 9. Testes t de Student (e respetivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis comportamentais que permitiram diferenciar os Grupos 3 e 4 ($N = 60$)

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	t	gl	p (bilateral)	d^e
<i>Humor Deprimido</i>						
<i>Frequência</i>			2,551*	58	,013	,669
Grupo 3 ^a	1,864	1,167				
Grupo 4 ^b	1,000	1,315				

Tabela 9. Testes *t* de Student (e respectivas magnitudes do efeito) para comparação de médias das variáveis comportamentais que permitiram diferenciar os Grupos 3 e 4 (*N* = 60) (Cont.)

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> (bilateral)	<i>d^e</i>
<i>Gravidade</i>						
<i>Grupo 3</i>	1,682	1,287				
<i>Grupo 4</i>	,921	1,238	2,260*	58	,028	,594
<i>Baixa Auto-Estima/Culpa</i>						
<i>Frequência</i>						
<i>Grupo 3</i>	1,318	1,129				
<i>Grupo 4</i>	,553	,978	2,760**	58	,008	,725
<i>Gravidade</i>						
<i>Grupo 3</i>	1,318	1,129				
<i>Grupo 4</i>	,553	,978	2,760**	58	,008	,725
<i>Ansiedade</i>						
<i>Gravidade</i>						
<i>Grupo 3</i>	2,000	1,069				
<i>Grupo 4</i>	1,316	1,358	2,159 ^d *	52,534	,035	,595
<i>Apatia</i>						
<i>Frequência</i>						
<i>Grupo 3</i>	1,182	1,563				
<i>Grupo 4</i>	2,211	1,758	-2,273*	58	,027	-,597
<i>Gravidade</i>						
<i>Grupo 3</i>	1,136	1,457				
<i>Grupo 4</i>	2,053	1,676	-2,138*	58	,037	-,561

Nota.

^aGrupo 3 (doentes com ≤ 3 anos de evolução da DH). ^bGrupo 4 (doentes com > 3 anos de evolução da DH). ^cMagnitude do efeito, *d* de Cohen, calculado através da fórmula $d = 2t / \sqrt{gl}$, em que *t* = valor do teste *t* de Student, para amostras independentes, e *gl* = graus de liberdade. ^dDado que o nível de significância do teste de Levene é inferior a ,050, rejeitou-se a hipótese da igualdade das variâncias e assumiu-se o valor do teste *t* (e respetivos graus de liberdade) para variâncias não homogéneas.

p* < ,050. *p* < ,010.

A matriz de intercorrelações (*cf.* Tabela 10), fez sobressair correlações positivas e muito significativas ($p < ,001$) entre todas as variáveis comportamentais listadas, à exceção da apatia:

Tabela 10. Matriz de intercorrelações de Pearson, r , e nível de significância (p), entre as variáveis comportamentais que diferenciam os Grupos 3 e 4 ($N = 60$)

	1	2	3	4	5	6
1	—					
2	.960 *** (.000)	—				
3	.801 *** (.000)	.801 *** (.000)	—			
4	.789 *** (.000)	.789 *** (.000)	.986 *** (.000)	—		
5	.379 ** (.003)	.355 ** (.005)	.344 ** (.007)	.344 ** (.007)	—	
6	-.013 (.919)	-.022 (.865)	-.033 (.805)	-.059 (.653)	-.220 (.091)	—
7	-.005 (.971)	-.005 (.971)	-.008 (.953)	-.036 (.784)	-.218 (.095)	.972 *** (.000)

Nota.

1, Humor Deprimido - Frequência; 2, Humor Deprimido - Gravidade; 3, Baixa Auto-Estima/Culpa - Frequência; 4, Baixa Auto Estima/Culpa - Gravidade; 5, Ansiedade - Gravidade; 6, Apatia - Frequência; 7, Apatia - Gravidade.

** $p < ,010$. *** $p < ,001$.

3.5. Análises discriminantes

Empreendemos análises discriminantes, pelo método de entrada simultânea das variáveis que, nos resultados obtidos até aqui, revelaram exercer efeitos principais explicativos das diferenças, e analisámos as relações entre elas e a dependência ao grupo.

3.5.1. Grupos definidos pela idade de início dos sintomas

Para deslindar, de entre o conjunto de variáveis avaliadas, as que mais concorreram para a diferenciação entre os Grupos 1 e 2, observemos a sua correlação com a função discriminante e os valores univariados de F (cf. Tabela 11):

Tabela 11. Análise discriminante: correlações com a função canônica discriminante padronizada e testes de igualdade das médias

Variáveis	Coefficiente Correlação	λ de Wilks	F	gl_1	gl_2	p
<i>Humor Deprimido – Frequência</i>	,502	,827	7,933	1	38	,008
<i>Baixa Auto-Estima/Culpa – Frequência</i>	,453	,855	6,450	1	38	,015
<i>Baixa Auto-Estima/Culpa – Gravidade</i>	,453	,855	6,450	1	38	,015
<i>Sub-Pontuação Depressão</i>	,372	,897	4,365	1	38	,043
<i>Teste Interferência – Total Respostas Corretas</i>	,367	,899	4,249	1	38	,046
<i>Teste Fluência Verbal (Letras)</i>						
<i>Letra 2 – Total Correto (0-60 seg.)</i>	,366	,900	4,221	1	38	,047

Como se pode constatar, a variável *Humor Deprimido - Frequência* foi a que mais contribuiu para diferenciar os grupos, pois evidenciou a correlação mais elevada com a função discriminante ($,502$), o menor λ de Wilks ($,827$) e o F mais significativo, $F(1, 38) = 7,933$, $p < ,010$.

Na Tabela 12 conferimos que a função discriminante classifica corretamente, e com considerável exatidão ($Kappa = ,789$), 86,7% dos casos (90% no Grupo 1 e 80% no Grupo 2).

Tabela 12. Análise discriminante dos Grupos 1 e 2: eficácia da classificação ($N = 60$)

Grupo Observado		Grupo Predito		Total (N)
		Grupo 1	Grupo 2	
Grupo 1	N	36	04	
($n = 40$)	%	<u>90,0</u>	10,0	40
Grupo 2	N	04	16	
($n = 20$)	%	20,0	<u>80,0</u>	20
Total	N	40	20	60

Nota.

86,7% dos casos originalmente agrupados foram classificados corretamente.

3.5.2. Grupos definidos pelos anos de evolução dos sintomas

Dado o quantitativo numérico das variáveis que diferenciaram os participantes, em função do tempo de evolução da sintomatologia motora da doença, achámos preferível exibir nesta análise, apenas, os parâmetros estatísticos relativos às que contribuíram, significativamente, para a função discriminante obtida.

Na Tabela 13, é possível averiguar a correlação de cada variável com a função canónica discriminante, assim como os valores univariados de F :

Tabela 13. Análise discriminante: correlações com a função canónica discriminante padronizada e testes de igualdade das médias

Variáveis	Coefficiente Correlação	λ de Wilks	F	gl_1	gl_2	p
<i>Coreia Máxima Face</i>	-,156	,838	6,193	1	32	,018
<i>Coreia Máxima BOL</i>	-,148	,851	5,605	1	32	,024
<i>Pinçar Dedos Esquerda</i>	-,139	,866	4,944	1	32	,033
<i>Teste Nomeação Cores (Stroop)</i>						
<i>Total Respostas Corretas</i>	,135	,874	4,619	1	32	,039

Como se pode constatar, a variável que cooperou, de forma significativa, para a distinção entre os grupos, foi a *Coreia Máxima da Face*, $F(1, 32) = 6,193$, $p < ,050$.

A Tabela 14 revela a eficiência da classificação obtida com a função discriminante acabada de caracterizar:

Tabela 14. Análise discriminante dos Grupos 3 e 4: eficácia da classificação ($N = 60$)

Grupo Observado		Grupo Predito		Total (N)
		Grupo 3	Grupo 4	
Grupo 3	N	20	02	
($n = 19$)	%	<u>90,9</u>	09,1	22
Grupo 4	N	16	22	
($n = 20$)	%	42,1	<u>57,9</u>	38
Total	N	36	24	60

Nota.

70,0% dos casos originalmente agrupados foram classificados corretamente.

As variáveis discriminantes estudadas permitiram a classificação acertada de 70,0% dos casos, com 90,9% de acertos no Grupo 3 e 57,9% no Grupo 4. A função discriminante denota aptidão para predizer, corretamente, a pertença aos grupos em questão, tal como comprovado pelo índice *Kappa* (,430).

4. Discussão

Reservámos para esta secção a discussão e a interpretação dos resultados significativos patentes nos estudos precedentes. Pontualmente, faremos menção a dados não significativos, sempre que os considerarmos relevantes, para o debate dos resultados. No final, teceremos algumas considerações metodológicas, que julgamos pertinentes.

4.1. Caracterização clínica e genética dos participantes

De acordo com o previsto,^{8,9,39,51} os valores da expansão do trinucleótido CAG correlacionaram-se negativamente com a idade de início dos sintomas, sendo que os doentes com a forma adulta da doença apresentaram, em média, um número de repetições CAG significativamente superior ($M = 45,49$) ao dos doentes com início tardio ($M = 40,88$). No que concerne à forma de transmissão, registou-se a preponderância de mães afetadas (62,5%), entre os doentes com as primeiras manifestações em idade mais avançada, tal como posto em evidência por dados previamente reportados.^{15,52} No grupo de doentes com a forma de apresentação tardia, a idade média de início da doença (63,90 anos) era superior à das suas mães afetadas (53,29 anos), o que sugere que o fator transmitido por via materna possa atrasar a manifestação da DH.

A manifestação inaugural da doença foi, essencialmente, de natureza comportamental/psiquiátrica, o que se encontra em sintonia com diversos trabalhos^{9,29,30,31,53} que destacam a sua precedência (por vezes, superior a 20 anos) sobre a sintomatologia motora, bem como o seu valor preditivo relativamente ao diagnóstico clínico da DH.

4.2. Avaliação motora dos participantes

Como vimos, foi no âmbito oculomotor, particularmente na iniciação e na velocidade das sacadas horizontais e verticais, que o total de doentes revelou maior compromisso. Tais dados devem ser integrados e compreendidos no contexto da investigação básica e clínica, que os destaca, enquanto paradigma de disfunção dos circuitos fronto-estriatais, como importantes marcadores de alteração precoce e de progressão da doença.^{3,54,55,56}

Para além das alterações seletivas na motricidade ocular, observadas na amostra total, também nos movimentos alternados das mãos (Luria) houve um desempenho notoriamente mais baixo, o que representa mais uma manifestação da diminuição de controlo motor voluntário, tão típica da DH.²³

No nosso estudo, as análises comparativas entre as variantes adulta e tardia da doença realçaram diferenças, ainda que ligeiramente significativas, em dois domínios de disfunção motora da DH: a disartria e a bradicinesia. Especificamente, foram os doentes mais jovens que experienciaram mais défices motores, a estes dois níveis.

Num estudo realizado com 127 doentes com DH de início na idade adulta (idade média de início = 41,82 anos), avaliados através da *UHDRS*, Louis *et al.*⁵⁷ verificaram que os doentes que haviam manifestado a doença mais cedo eram acometidos por bradicinesia de maior gravidade (a par de distonia e de anomalias oculomotoras), o que levou os autores a propor a existência de um *continuum* entre o fenótipo motor e a idade de início da doença.

Quer os resultados obtidos por James *et al.*,³⁹ quer, mais recentemente, os de Lipe e Bird⁵¹ com uma série de 34 doentes com a forma tardia da DH (idade média de início = 66

anos), confirmaram a presença de alterações motoras ligeiras, inicialmente não incapacitantes, designadamente, coreia, dificuldade de coordenação, deterioração da escrita e disartria.

Não se observaram, em nenhuma das outras funções motoras, diferenças dignas de menção, o que nos autoriza a afirmar, tal como Myers *et al.*,¹⁵ que tende a haver uma aproximação entre as vertentes adulta e tardia da DH, particularmente, no que aos movimentos coreicos diz respeito.

Tal como seria de esperar, os doentes com DH avançada (com mais de 3 anos de evolução) pontuaram, em todos os parâmetros motores da *UHDRS*, significativamente acima dos doentes com DH recente, e estes evidenciaram, nos diversos itens da escala, pontuações inferiores a dois, ou seja, menor défice motor.

Louis *et al.*,⁵⁷ num estudo citado anteriormente, concluíram que a progressão da doença é acompanhada pelo agravamento das anomalias oculocinéticas, da bradicinesia, da distonia e da coreia.

Em consonância com estes resultados, Januário³ destaca, no seu estudo de seguimento com 168 doentes, submetidos, também, à sub-escala motora da *UHDRS*, a deterioração significativa, com o avanço da doença, dos movimentos oculares (sobretudo, no início e latência das sacadas), da bradicinesia, da disartria e da marcha.

Na nossa amostra, as alterações na marcha e, particularmente, na marcha em linha reta (pé-ante-pé), sobrevieram nos doentes com mais anos de progressão da doença, cuja marcha era dificultada pela base alargada e por mais de 3 desvios em relação à linha reta.

A análise discriminante levou ao reconhecimento do particular contributo das dimensões motoras coreia da face e buco-oro-lingual e movimentos dos dedos para a

distinção entre doentes com diferente tempo de evolução da doença. Os nossos resultados convergem com o reconhecimento do progressivo agravamento dos movimentos coreicos involuntários e sua extensão à face e região peribucal na DH.^{15,58}

A incapacidade para produzir sequências de movimentos ou repetições rápidas e rítmicas de um único movimento é, também, comum.⁵⁹ Com o avançar da doença, a bradicinesia, a distonia e a hipertonia refletem o agravamento do distúrbio motor,¹² com particular repercussão nos movimentos sequenciais das mãos, como o pinçar dos dedos, que tendem a sofrer um marcado abrandamento.^{60,61}

4.3. Avaliação cognitiva dos participantes

Ao que apurámos, a totalidade de doentes pontuou, em média, mais no *Teste de Stroop* da *Leitura de Palavras* (média total respostas corretas = 45,42 palavras, em 45 segundos), mas menos, no que toca ao número total de palavras começadas por *R* (,56 palavras), produzidas em 46 a 60 segundos (*Teste de Fluência Verbal Literal*).

O *Teste Stroop* de *Leitura* é uma das provas mais sensíveis para a avaliação das capacidades de atenção e de concentração,⁶² as quais estão associadas à memória a curto-prazo. Esta é, particularmente, vulnerável a efeitos de interferência,⁶³ que tendem a ser elicitados quando a designação escrita da cor se encontra impressa a uma cor diferente (*Teste Stroop* de *Interferência*). Efetivamente, os nossos resultados confirmam um desempenho inferior dos doentes nesta tarefa (média total respostas corretas = 18,94), quando comparado com a nomeação de cores (média total respostas corretas = 34,18) e a leitura de palavras (média total respostas corretas = 45,42). Ainda que a fluência verbal esteja implícita nos

ensaios de interferência cor-palavra,⁶⁴ o que neles impera é a eficácia da concentração, face à exposição a estímulos distratores (diferente cor de impressão).

Enquanto corolário cognitivo da degenerescência frontoestriatal que acompanha a DH, a produção verbal torna-se mais simplificada, diminuída e suscetível a erros semânticos,⁶⁵ défices estes que tiveram ressonância na prova de fluência verbal literal realizada pelos nossos doentes.

Reconhecemos como variáveis cognitivas relevantes, para a discriminação entre doentes com a forma adulta e a forma tardia da DH, no contexto das funções da linguagem, a fluência verbal (letra M, 0-60 seg.), e o fenómeno de interferência do *Stroop*.

Os doentes mais velhos, aquando do início da DH, foram pior sucedidos, que os restantes, nos domínios de fluência verbal literal e de interferência, o que não é de todo inesperado se considerarmos os resultados do estudo conduzido por Gómez-Tortosa *et al.*,⁶⁶ em que os doentes com início na idade adulta tiveram melhor desempenho que os doentes com início tardio nas funções avaliadas pelos *Testes de Fluência Verbal* e de *Stroop*.

Este declínio cognitivo, das idades mais jovens para as mais velhas, em termos de início da DH, é caracterizado pela maior dificuldade na evocação verbal (i.é, pelo pior acesso à memória verbal) e pelo aumento do tempo de resposta em testes de fluência verbal.⁶³

A idade tende, também, a influir, negativamente, em termos do desempenho no *Teste de Stroop*, sobretudo, no ensaio de interferência cor-palavra, onde o atraso na resposta e a taxa de erros são mais proeminentes.^{67,68}

Verificámos, ainda, que, nos participantes com a doença mais evoluída, o desempenho cognitivo estava menos preservado, pois evidenciaram mais dificuldades nas tarefas

cognitivas do *Teste de Fluência Verbal* (formação de palavras por letras), do *Teste de Stroop* (Nomeação de Cores, Leitura de Palavras e Interferência) e do *Teste de Modalidades Símbolos-Dígitos*.

Num estudo longitudinal com 21 doentes sofrendo de DH, acompanhados durante 3 anos e meio, Ho *et al.*⁶⁹ notaram a ocorrência de, progressivamente, mais repetições e erros na formação de palavras, até serem incapazes de gerar palavras (nos domínios literal e categorial), especialmente se envolvessem a mudança de esquema fonético.

A execução específica no *Teste de Nomeação de Cores* do *Stroop* merece uma análise refletida, uma vez que, no âmbito das variáveis cognitivas, foi a que mais contribuiu, na análise discriminante, para a distinção dos doentes em diferentes etapas cronológicas do curso da doença. Como já referimos, o *Teste de Stroop* é uma medida da flexibilidade cognitiva e da velocidade de processamento de informação, sendo o sub-teste de nomeação de cores especialmente sensível à deterioração cognitiva que acompanha os doentes com DH sintomática.

É possível afirmar, à luz de estudos observacionais sobre a DH, que os testes de avaliação da atenção, da concentração, da memória a curto-prazo e das funções executivas determinam, adequadamente, o declínio cognitivo nesta doença. Estudos longitudinais com coortes de doentes sintomáticos,^{25,70} comprovaram uma marcada deterioração nas tarefas de leitura de palavras e de nomeação de cores do *Teste de Stroop* e no desempenho no *Teste de Modalidades Símbolos-Dígitos*.

É fulcral sublinhar que o *Teste Símbolos-Dígitos* avalia, primariamente, competências de exploração visual complexa e, como qualquer teste de perceção visual, requer atenção visual e concentração para ser realizado com sucesso.⁶³ Este teste envolve, também,

competências motoras de agilidade e de velocidade manuais que, provavelmente, terão sido afetadas pelas limitações impostas pelo avançar da doença, como a bradicinesia e a rigidez, com reflexo negativo nas pontuações cognitivas obtidas pelo Grupo 4.

A relevância do *Teste de Modalidades Símbolos-Dígitos* na DH havia sido, já, posta em evidência por Starkstein *et al.*⁷¹ que comprovaram a existência de correlações significativas entre as pontuações obtidas neste teste e a atrofia do caudado detetada em estudos de neuroimagem com doentes.

Como vimos, o nível de formação escolar e cultural prévio dos doentes correlacionou-se, de forma positiva, com o desempenho cognitivo avaliado pela *UHDRS*. Estes dados coadunam-se com os da investigação de López-Sendón *et al.*,⁷² integrando 891 doentes com DH pertencentes ao estudo *REGISTRY*, em que os mais instruídos apresentavam pontuações mais elevadas na sub-escala cognitiva da *UHDRS*.

Em suma, os resultados, comparativamente superiores, nas provas cognitivas realizadas pelos doentes com a forma adulta da DH e com a doença mais recente, podem sugerir uma relativa preservação intelectual que os poderá levar a beneficiar de apoio educacional precoce.

4.4. Avaliação comportamental dos participantes

Segundo averiguámos, na amostra total de doentes, os sintomas comportamentais mais marcados foram a depressão (sub-pontuação média = 9,870) e, em termos de médias de frequência, merecem menção os sintomas de apatia (1,833), ansiedade (1,633), humor deprimido (1,317) e irritabilidade (1,050). Devemos relembrar, igualmente, a preponderância,

aquando do início da doença, de sintomas psiquiátricos (na ordem dos 35% a 40%), quer na amostra total, quer nos diferentes grupos constituídos.

Na semiologia psiquiátrica da DH, a depressão assume um lugar nuclear, quer enquanto componente prognóstico, quer como queixa de apresentação, na maioria dos doentes.^{29,30,31,32}

Os nossos resultados complementam e amplificam os achados de pesquisas anteriores sobre a depressão na DH. Num vasto estudo transversal,³² com 2835 doentes avaliados pela *UHDRS*, mais de 40% assumiu sintomas depressivos, no presente, e cerca de 50% tinha recebido tratamento psiquiátrico, no passado. As manifestações de cariz depressivo foram, igualmente, experienciadas por 60% dos 111 doentes avaliados por Thompson *et al.*⁷³ num estudo de prevalência transversal (linha-de-base) e longitudinal.

Em casos de depressão grave, os doentes podem ter alucinações ou delírios,^{28,34} contudo, na nossa amostra total, os delírios não foram reportados, e as alucinações foram raras. Um outro aspeto favorável a assinalar foi a baixa prevalência de ideações suicidas, a despeito da sua frequente presença em pessoas com DH.^{10,32}

Não podemos, contudo, deixar de assinalar que os sintomas psiquiátricos podem ter sido aliviados pelo acompanhamento psicológico, bem como pela medicação anti-psicótica e anti-depressiva que 35% e 21,7% dos doentes, respetivamente, se encontrava a fazer.

Os níveis de irritabilidade assomaram, também, nas respostas dos doentes à sub-escala comportamental do *UHDRS*, e podem ser entendidos como um sintoma da depressão ou como o reflexo da perda da capacidade de regulação das experiências e expressões emocionais, decorrente das alterações neurológicas intrínsecas à DH.

Os resultados da análise discriminante empreendida ecoam os estudos e a análise interpretativa atrás relatados,^{15,32,39} mostrando que, no contexto do espectro psicopatológico da DH, quando esta se iniciava mais tardiamente os doentes padeciam, menos, de sintomatologia depressiva que quando a doença assumia a forma de apresentação adulta. Efetivamente, o indicador emocional que mais amplificou as diferenças entre estes dois grupos foi o humor deprimido, seguido dos sentimentos de baixa auto-estima/culpa.

Na tentativa de compreender a menor taxa de depressão que encontramos nos participantes com a doença mais avançada, passamos a considerar algumas hipóteses explicativas. Assim, é possível que, à medida que a DH progride, sejam ativadas estratégias de adaptação à doença e de aceitação do seu diagnóstico e futuro. A possível perda de *insight* (i.é, de consciencialização dos défices) com o decurso da DH pode ter limitado a capacidade dos doentes para reconhecer as suas dificuldades. E a própria metodologia de avaliação comportamental (auto-resposta) pode constituir uma limitação à elucidação da sintomatologia depressiva, por doentes com défices de produção verbal. Como vimos, este mesmo grupo de doentes apresentou um desempenho mais fraco no *Teste de Fluência Verbal* (Letras) e, através de correlações bivariadas, comprovámos a existência de uma associação positiva significativa entre a gravidade da depressão e as pontuações corretas (16 - 30 seg.) parcelares (Letra 1; $r = ,459$, $p = ,036$) e subtotais ($r = ,498$, $p = ,021$) do *Teste de Fluência Verbal*. Subjaz a este achado estatístico a possibilidade de os índices depressivos mais baixos serem um artefacto decorrente das dificuldades de expressão verbal dos doentes.

Recordemos, igualmente, que, no grupo de participantes com a doença há mais tempo, os sintomas de apatia foram os mais determinantes, em termos emocionais. Cotejando e equacionando estas observações com as de estudos similares,⁷³ parece ser claro que a apatia se encontra intimamente relacionada com a duração da doença, revelando um progressivo

agravamento, ao passo que a proporção de doentes com depressão sintomática tende a diminuir com o avançar da DH.^{15,32}

Assinalamos, a propósito, a consistência entre esta observação clínica e as correlações negativas (e não significativas) entre, por um lado, a apatia e, por outro, o humor deprimido, a baixa auto-estima/culpa e a ansiedade.

É provável que a apatia assuma uma função emocional diferente da da depressão e que, na sua génese, estejam presentes mecanismos singulares.

De acordo com Rosenblatt,²⁸ a apatia é muito frequente na DH (fato que comprovámos na nossa amostra total) e representa um síndrome, simultaneamente, emocional (pela falta de investimento emocional nas atividades e contexto envolvente) e cognitivo (pela dificuldade em produzir novos comportamentos e em iniciar atividades).

Fazendo a disseção do conceito, à luz do trabalho de Levy e Dubois⁷⁴ a apatia decorre de uma alteração na génese do comportamento voluntário e motivado e, especificamente, da redução de comportamentos dirigidos a um objetivo (*goal-directed behaviour*). Os autores apontam três subtipos – *Emocional-Afetivo*, *Cognitivo* e *Auto-Ativação* – cada um dos quais associado a lesões em diferentes porções dos circuitos córtex pré-frontal - gânglios da base, que estão na origem de comportamentos direcionados e intencionais, e relacionados com o síndrome dis-executivo observado na DH. É provável, portanto, que a apatia seja intrínseca à evolução da doença e secundária à disfunção fronto-estriada que a exprime.

4.5. Considerações metodológicas

Consideramos que as excelentes características psicométricas do instrumento usado para a avaliação dos doentes (a *UHDRS*), ao legitimarem a sua aplicabilidade à população clínica a que potencialmente se dirige, conferem, ao presente estudo, um dos seus aspetos mais robustos.

Uma das principais dificuldades metodológicas, na presente investigação, resultou da representatividade, aquém da desejável, da amostra clínica. O fato de se tratar de uma doença neurológica rara e as características intrínsecas à população de doentes com DH, nomeadamente a acentuada dispersão geográfica das famílias, são alguns dos aspetos que estiveram, a nosso ver, na origem desta situação.

No sentido da procura de aproximação à representatividade da população-alvo, procurámos, à semelhança de outros estudos metodologicamente similares,^{35,66} conjugar diferentes métodos de organização dos doentes e de definição de grupos (idade de início da doença e anos de evolução da mesma), sempre em rigoroso cumprimento dos preceitos éticos aplicáveis a cada um desses procedimentos metodológicos.

A natureza transversal, deste estudo, limita as possíveis inferências causais, a que um estudo longitudinal permitiria aceder, tanto mais que os doentes foram avaliados não aquando do início da doença, mas sim na altura da sua primeira consulta. Em média, os participantes lidavam com a doença há 7,38 anos, quando foram avaliados. Não podemos deixar de reconhecer, igualmente, que a idade de início da doença foi estimada retrospectivamente, pelo que seria de todo importante conduzir um estudo prospetivo que nos autorizasse a fazer estimativas válidas quanto à idade de manifestação clínica da DH.

É imperativo, pois, conduzir estudos longitudinais que nos permitam averiguar da replicabilidade, ou não, dos nossos resultados, nos domínios motor, cognitivo e comportamental, bem como da progressão das manifestações da DH em tempo real.

5. Conclusões

A proximidade clínica entre as formas de apresentação adulta e tardia da DH aliada ao fato de esta última ser, frequentemente, sub-diagnosticada, particularmente na população idosa, foram os motes principais para a condução da presente pesquisa. Pareceu-nos, pois, conveniente e oportuno ir ao encontro das especificidades neuropsiquiátricas destes doentes, tentando reconhecer, de entre o pleiotropismo de sintomas e sinais da doença, os que são mais distintivos e os que possibilitam a deteção precoce daquelas variantes. Sendo uma doença neurodegenerativa, caracterizada pelo declínio progressivo a nível motor, cognitivo e comportamental, pareceu-nos, igualmente, relevante assinalar os défices mais notórios, em diferentes momentos de evolução da doença.

Reafirmamos, em seguida, alguns dos resultados que nos parecem mais pertinentes. Para o efeito, organizámo-los de acordo com as linhas condutoras da investigação empírica empreendida.

1 – Caracterização clínica e genética dos doentes. A extensão das repetições CAG decresceu do grupo de doentes com início na idade adulta ($M = 44,40$; $DP = 5,548$) para os doentes com início tardio ($M = 40,88$; $DP = 1,258$). Neste último grupo, 62,5% dos doentes herdou a mutação genética da mãe afetada por DH. As manifestações comportamentais e

psiquiátricas antecederam os sintomas cognitivos e motores da doença em 40% dos doentes com a variante tardia e em 36,8% dos doentes com mais tempo de evolução clínica.

2 – Caracterização motora dos doentes. O carácter indolente e benigno das manifestações motoras, patentes em doentes com a forma tardia da DH, foi, ainda, mais evidente nas 2 únicas dimensões contrastantes (disartria e bradicinesia) com a apresentação adulta da doença. As funções motoras revelaram-se, globalmente, mais comprometidas em doentes com mais anos de evolução da DH, percebendo-se uma deterioração mais significativa no domínio extrapiramidal (*e.g.*, pinçar dedos, pronação/supinação mãos), na marcha e na velocidade das sacadas. Constatámos que as manifestações coreicas (face e área peribucal) e a bradicinesia patente nos movimentos de oposição indicador - polegar das mãos foram basilares para a discriminação entre participantes com doença recente e com doença mais avançada.

3 – Caracterização cognitiva dos doentes. O estatuto cognitivo encontrava-se menos preservado em doentes com a variante tardia, nas funções de linguagem (fluência verbal), de atenção e de concentração (interferência). Tal como observado, o declínio nestas capacidades cognitivas concorreu, significativamente, para a diferenciação dos doentes em função da idade de início dos sintomas. Independentemente da variabilidade interpessoal na progressão da doença, foi possível confirmar que, nos participantes com DH avançada, os défices cognitivos foram mais graves e abrangeram os domínios linguístico, atencional e visuoespacial. Os nossos resultados apontam para a necessidade de obter um adequado mapeamento da deterioração cognitiva na DH, só possível através da compreensão da forma como as funções intelectuais se comportam ao longo do tempo.

4 – Caracterização comportamental dos doentes. À luz dos nossos dados, os 3 principais pontos cardinais da psicopatologia dos doentes avaliados – a apatia, a depressão e a

irritabilidade – pareceram adotar um perfil evolutivo distinto, o que pode ter implícitos diferentes substratos neurobiológicos. O reconhecimento da constelação de sintomas psiquiátricos assume capital importância, quer pela sua centralidade no estadió pré-motor da doença, quer por, ainda que potencialmente tratável, ser causa frequente de incapacidade e de institucionalização dos doentes. É de todo conveniente elucidar as alterações comportamentais através de uma avaliação psicopatológica mais completa, sensível aos indicadores específicos de apatia e menos permeável aos défices cognitivos dos doentes.

5 – Análises discriminantes. As dimensões clínicas que maior relevância assumiram na diferenciação dos doentes, quando agrupados em função da idade de início da DH, foram as de natureza comportamental e cognitiva, conjugadas numa função discriminante com adequada capacidade explicativa da variância (45,3%), e eficácia para diferenciar os grupos e prever a pertença aos mesmos (86,7% classificações globais corretas). As funções motoras e cognitivas foram as que mais contribuíram para a maximização das diferenças entre doentes, atendendo à progressão da doença, numa combinação linear que logrou explicar 88,8% da variabilidade intergrupala e classificar acertadamente 70% dos casos.

Numa perspectiva integradora dos conteúdos mais pertinentes, supra-mencionados, parece-nos crucial considerar a DH como hipótese de diagnóstico, em doentes idosos que patenteiem défices cognitivos aliados a sintomas psiquiátricos, mesmo na ausência de história familiar, uma vez que podem ser eles os primeiros a exibir sintomas da doença na família.

Tendo consciência do muito que permanece por desvendar, relativamente ao perfil motor e neuropsiquiátrico da DH, cremos ter reunido alguns indicadores clínicos válidos quanto à variabilidade fenotípica da doença, esperando que os mesmos possam contribuir para a adequação da intervenção terapêutica a oferecer a estes doentes.

6. Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Cristina Januário, ao Professor Doutor Luís Cunha e ao Professor Doutor António Freire Gonçalves pelos inestimáveis ensinamentos.

7. Referências Bibliográficas

1. Jackson RS. Other Genetic Disorders. In: Lindemann JE, editor. Psychological and behavioral aspects of physical disability: A manual for health practioners. New York: Plenum Press; 1981. p.69-111.
2. Walker FO. Huntington's disease. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):218-28.
3. Januário C. Doença de Huntington. Onde Estamos Agora? PhD [dissertation]. Portugal: Faculty of Medicine, University of Coimbra; 2011.
4. Gusella J, Wexler N, Conneally M, Naylor S, Anderson M, Tanzi R, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature. 1983;306:234-8.
5. Harper, PS. Huntington's disease: a clinical, genetic and molecular model for polyglutamine repeat disorders. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999 Jun 29;354(1386):957-61.
6. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993 Mar 26;72(6):971-83.
7. Costa MC, Magalhães P, Ferreirinha F, Guimarães L, Januário C, Gaspar I, et al. (2003). Molecular diagnosis of Huntington disease in Portugal: Implications for genetic counselling and clinical practice. Eur J of Hum Genet. 2003;11:872-78.
8. Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. Nat Genet. 1993;4:387-92.
9. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. Clin Genet. 2004;65(4):267-77.
10. Tsuang DW, Bird TD. Genetics of dementia. The Medical Clinics of North America. 2002;86:591-614.
11. Rosa F, Almeida J, Coelho I. (1994). Doença de Huntington: A propósito de um extenso heredograma. Psiquiatria Clínica. 1994;15(2),103-5.
12. Teodorczuk A. Why is late-onset Huntington disease under-diagnosed? Progress in Neurology and Psychiatry. 2007;11(2):17-24.
13. Goetz CG. Hiperkinetic movement disorders – Huntington's disease. In: Textbook of Clinical Neurology. W.B. Saunders Company; 1999, p. 638-9.

14. Rosenblatt A. Overview and Principles of Treatment. In: Nance M, Paulsen JS, Rosenblatt A, Wheelock V, editors. *A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease* (3th edition). Huntington's Disease Society of America; 2011_a. p. 5-13.
15. Myers RH, Sax DS, Schoenfeld M, et al. Late onset of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:530-4.
16. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology* (6th ed.). New York: McGraw-Hill; 1998.
17. Witjes-Ané M-NW, Zwinderman AH, Tibben A, van Ommen G-JB, Roos RAC (2002). Behavioural complaints in participants who underwent predictive testing for Huntington's disease. *J Med Genet*. 2002; 3:857-62.
18. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, et al. Psychiatric and Cognitive Difficulties as Indicators of Juvenile Huntington Disease Onset in 29 Patients. *Arch Neurol*. 2007;64:813-19.
19. Santana I, Cunha L. Demências nas doenças do movimento: Doença de Huntington. In: *Demência(s). Manual para Médicos*. Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra; 2005. p. 103-5.
20. Taylor S. Predictive genetic testing: New conundrums and moral imperatives. Paper presented at *Towards Humane Technologies: Biotechnology, New Media and Citizenship*. An international conference exploring the social, moral and political implications of biotechnology research and commercialisation (15-17 July). Ipswich, Qld.: University of Queensland; 2002.
21. Martin JB, Gusella JF. Huntington's Disease: Pathogenesis and Management. *New Engl J Med*. 1986; 315(20): 1267-76.
22. SuttonBrown M, Suchowersky O. Clinical and research advances in Huntington's disease. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30(Suppl. 1): S45-S52.
23. Wheelock V. The Motor Disorder. In: Nance M, Paulsen JS, Rosenblatt A, Wheelock V, editors. *A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease* (3th edition). Huntington's Disease Society of America; 2011. p. 39-49.
24. Baehr M, Frotscher M. Function and Dysfunction of the Basal Ganglia: Chorea – Huntington Disease. In: *Duu's Topical Diagnosis in Neurology* (4th edition). Thieme Stuttgart; 2005, p. 343-5.
25. Ho AK, Sahakian BJ, Brown RJ, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*. 2003;61:1702-6.
26. Wahlin T-BR, Byrne GJ. Cognition in Huntington's Disease. In: Tunali NE, editor. *Huntington's Disease: Core concepts and current advances*. Croatia: InTech Open Access Publisher; 2012. p. 175-200.
27. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:191-7.
28. Rosenblatt A. The Psychiatric Disorder. In: Nance M, Paulsen JS, Rosenblatt A, Wheelock V, editors. *A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease* (3th edition). Huntington's Disease Society of America; 2011_b. p. 63-81.
29. Close Kirkwood S, Siemers E, Viken RJ et al. Evaluation of psychological symptoms among presymptomatic HD gene carriers as measured by selected MMPI scales. *J Psychiatr Res*. 2002;36(6):377-82.

30. Julien CL, Thompson JC, Wild S, et al. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Ps.* 2007; 78(9):939-43.
31. Van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsych Clin N.* 2007;19(4):441-8.
32. Paulsen JS, Nehl C, Hoth KF, Kanz JE, Benjamin M, Conybeare R, et al. Depression and Stages of Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(4):496-502.
33. Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet.* 1986; 24(2):305-11.
34. Koroshetz WJ, Myers RH, Martin JB. Huntington Disease. In: Rosenberg R, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Kunkel LM, editors. *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease.* Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 737-51.
35. Butters N, Sax D, Montgomery K, Tarlow S. Comparison of the Neuropsychological Deficits Associated With Early and Advanced Huntington's Disease. *Arch Neurol.* 1978;35:585-9.
36. Ferro J, Pimentel J. *Neurologia. Princípios, Diagnóstico e Tratamento.* Lisboa: LIDEL – Edições Técnicas, Lda; 2006.
37. Caserta MT, Sullivan E. Late-Onset Huntington's Disease Masquerading as Normal Pressure Hydrocephalus. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21(1):97-8.
38. Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, et al. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol.* 1991;48:800-4.
39. James CM, Houlihan GD, Snell RG, Cheadle JP, Harper PS. Late-onset Huntington's disease: a clinical and genetic study. *Age Ageing.* 1994;23:445-8.
40. Warren JD, et al. The causes of sporadic and "senile" chorea. *Aust NZJ Med.* 1998;28:429-31.
41. Paulsen JS. The Cognitive Disorder. In: Nance M, Paulsen JS, Rosenblatt A, Wheelock V, editors. *A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease* (3th edition). Huntington's Disease Society of America; 2011. p. 51-62.
42. Ropper AH, Brown RH. Diseases in which dementia is a prominent feature with other neurologic abnormalities – Huntington Chorea. In: *Adam's and Victor's Principles of Neurology* (8th edition). McGraw-Hill; 2005, p. 910-3.
43. Markianos M, Panas M, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Plasma Testosterone in Male Patients with Huntington's Disease: Relations to Severity of Illness and Dementia. *Ann Neurol.* 2005;57:520-5.
44. Lefaucheur JP, Bachoud-Levi AC, Bourdet C, Grandmougin T, Hantraye P, Cesaro P et al. Clinical relevance of electrophysiological tests in the assessment of patients with Huntington's Disease. *Movement Disord.* 2002;17(6):1294-1301.
45. Frank S, Jankovic J. Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. *Drugs* 2010 Mar 26; 70(5): 561-71.
46. Moro E, Lang AE, Strafella AP, Poon YY, Arango PM, Dagher A, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol.* 2004 Aug; 56(2): 290-4.
47. Bachoud-Levi AC. Neural grafts in Huntington's disease: viability after 10 years. *Lancet Neurol.* 2009 Nov; 8(11): 979-81.

48. Lorenzano C, Dinapoli L, Gilio F, Suppa A, Bagnato S, Curra A, et al. Motor cortical excitability studied with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Huntington's disease. *Clin Neurophysiol.* 2006 Aug;117(8):1677-81.
49. The Huntington Study Group. Unified Huntington's disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Movement Disord.* 1996 Mar;11(2):136-42.
50. European Huntington-Disease Network (EHDN). REGISTRY Study Protocol (Version 3.0). 2009 Nov.
51. Lipe H, Bird T. Late Onset Huntington Disease: Clinical and Genetic Characteristics of 34 Cases. *J Neurol Sci.* 2009; 275(1-2):159-162.
52. Hall JG, Te-Juatco L. Association between age of onset and parental inheritance in Huntington's chorea. *Am J Med Genet.* 1983;16:289-90.
53. Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(8): 874-80.
54. Blekher T, Johnson SA, Marshall J, White K, Hui S, Weaver M, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology.* 2006;67(3):394-9.
55. Kirkwood SC, Siemers E, Bond C, Conneally PM, Christian JC, Foroud T. Confirmation of subtle motor changes among presymptomatic carriers of the Huntington disease gene. *Arch Neurol.* 2000;57(7):1040-4.
56. Petit MMG. Anomalies of conjugated ocular movements in Huntington's chorea: application to early detection. *Adv Neurol Clin.* 1973;1:287-94.
57. Louis ED, Anderson KE, Moskowitz C, Thorne DZ, Marder K. Dystonia-Predominant Adult-Onset Huntington Disease. *Arch Neurol.* 2000;57:1326-30.
58. Ha AD, Jankovic J. Huntington disease and other genetic choreas. In: Albanese A, Jankovic J, editors. *Hyperkinetic Movement Disorders: Differential Diagnosis and Treatment.* Oxford: Willey-Blackwell; 2012.
59. Willingham DB, Koroshetz WJ. Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. *Psychobiology.* 1993;21:173-82.
60. Andrich J, Saft C, Ostholt N, Muller T. Assessment of simple movements and progression of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(4):405-7.
61. Thompson PD, Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Dick JP, Benecke R, et al. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain.* 1988;111:223-44.
62. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurologia.* 2003;37(8):758-65.
63. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment.* New York: Oxford University Press; 1995.
64. Holst P, Vilkki J. Effects of frontomedial lesions on performance on Stroop Test and word fluency tasks. *J Clin Exp Neuropsych.* 1988;10:79(Abstract).
65. Folstein SE, Brandt J, Folstein MF. Huntington's disease. In: Cummings JL, editor. *Subcortical dementia.* New York: Oxford University Press; 1990.

66. Gómez-Tortosa E, del Barrio A, Ruiz PJG, Pernaute RS, Benitez J, Barroso A, et al. Severity of Cognitive Impairment in Juvenile and Late-Onset Huntington Disease. *Arch Neurol*. 1998; 55:835-43.
67. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, et al. Performance on frontal lobe tests in healthy, older individuals. *Dev Neuropsych*. 1990;6:215-24.
68. Daigneault S, Braun CMJ, Whitaker HA. Early effects of normal aging in perseverative and nonperseverative prefrontal measures. *Dev Neuropsychol*. 1992;8:99-114.
69. Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, Barker RA, Rosser AE, Hodges JR. Verbal fluency in Huntington disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching. *Neuropsychologia*. 2002;40:1277-84.
70. Mason SL, Wijeyekonn R, Swain R, Ho AK, Smith EL, Sahakian B, et al. Cognitive follow up of small cohort of Huntington's disease patients over a 5 year period. *PloS Curr*. 2010;2:RRN1174.
71. Starkstein SE, Brandt J, Folstein S, et al. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosur Ps*. 1988;51:1259-63.
72. López-Sendón JL., Royuela A, Trigo P, Orth M, Lange H, Reilmann R, et al. What is the impact of education on Huntington's disease? *Mov. Disord*. 2011;26:1489-95.
73. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, Stopford CL, Howard E, Snowden JS, et al. Longitudinal Evaluation of Neuropsychiatric Symptoms in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):53-60.
74. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb. Cortex*. 2006;16(7):916-28.