Mariana Jardim Azambuja

**Contribuição ao estudo da linguagem em indivíduos
com doença de Huntington**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Dra. Letícia Lessa Mansur

São Paulo
2006

Mariana Jardim Azambuja

**Contribuição ao estudo da linguagem em indivíduos
com doença de Huntington**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Dra. Letícia Lessa Mansur

São Paulo
2006

Apoio FAPESP

Processo nº 03/04048-6

Dedico este trabalho a todos os pacientes com Huntington
e seus familiares.

À minha orientadora, Profa. Dra. Letícia Lessa Mansur, pelo exemplo de dedicação à fonoaudiologia e pela oportunidade de compartilhar sua experiência e sabedoria.

À Dra. Mônica Santoro Haddad, por me receber como amiga em seu ambulatório e dividir comigo seu grande conhecimento.

À Dra. Márcia Radanovic pelo apoio e incentivo em todas as horas.

Ao Dr. Egberto Reis Barbosa, por me receber no ambulatório de Distúrbios do Movimento e incentivar a pesquisa na área da fonoaudiologia.

À Carla Adda, por sua disponibilidade e importante participação na realização das avaliações neuropsicológicas.

Aos amigos Luciana Paiva e Marcos Farias, pelo apoio constante e pela ajuda na formatação do trabalho.

À minha família e amigos, pela compreensão e carinho em todos os momentos.

À todos os pacientes e suas famílias.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO À DOENÇA DE HUNTINGTON.....	1
1.1 Aspectos Históricos.....	2
1.2 Epidemiologia.....	3
1.3 História natural.....	4
1.4 Variantes clínicas.....	5
1.5 Diagnóstico	7
1.6 Aspectos genéticos.....	7
1.7 Fisiopatologia.....	10
1.7.1 Síndromes relacionadas aos circuitos fronto-estriatais.....	15
1.7.2 Fisiopatologia dos sinais e sintomas motores.....	17
1.7.3 Fisiopatologia das alterações cognitivas e psiquiátricas.....	19
1.8 Tratamento.....	20
 2 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A LINGUAGEM E OUTRAS MANIFESTAÇÕES COGNITIVAS, MOTORAS E PSIQUIÁTRICAS DA DOEN- ÇA DE HUNTINGTON.....	 22
2.1 Linguagem.....	22
2.2 Outras manifestações cognitivas.....	29
2.2.1 Correlações entre os aspectos cognitivos e o substrato neural.....	31
2.3 Manifestações motoras.....	33

2.4 Manifestações psiquiátricas.....	35
2.5 Inter-relações de sintomas.....	36
 3 MÉTODOS.....	 39
3.1 Casuística.....	39
3.2 Materiais.....	40
3.3 Procedimentos.....	48
3.4 Análise estatística.....	50
 4 RESULTADOS.....	 51
4.1 Variáveis demográficas do grupo de pacientes com doença de Huntington e controles: gênero, idade e escolaridade.....	51
4.2 Variáveis relacionadas à doença de Huntington.....	53
4.2.1 Aspectos Motores.....	54
4.2.2 Aspectos Psiquiátricos.....	55
4.2.3 Aspectos Cognitivos.....	55
4.3 Habilidades de linguagem de indivíduos com doença de Huntingto leve e moderada e grupos controle.....	60
4.3.1 Teste de Boston para o diagnóstico da afasia (TBDA).....	60
4.3.2 Teste de Nomeação de Boston.....	67
4.3.3 Teste Token.....	69
4.4 Correlação entre a linguagem e as alterações motoras, cognitivas e psiquiá- tricas na doença de Huntington.....	70
4.5 Correlação entre a linguagem e o tempo de doença	70
 5 DISCUSSÃO.....	 73
5.1 Características dos pacientes com doença de Huntington.....	73
5.2 Aspectos motores.....	76

5.3 Aspectos psiquiátricos.....	78
5.4 Aspectos cognitivos.....	81
5.5 Desempenho de linguagem dos indivíduos com doença de Huntington.....	89
5.6 Correlações entre a linguagem e os aspectos motores, psiquiátricos e cognitivos da doença de Huntington.....	101
5.7 Correlações entre linguagem e tempo de doença.....	105
 6 CONCLUSÕES.....	 106
 7 ANEXOS.....	 107
 8 REFERÊNCIAS.....	 127

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Organização geral dos núcleos da base e suas conexões com o córtex cerebral.....11

Figura 2 - Organização geral dos circuitos córtico-estriatais.....14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais alterações de linguagem observadas em pacientes com DH.....23

Tabela 2 - Variáveis demográficas de indivíduos com DH e controles: gênero, idade e escolaridade.....51

Tabela 3 - Idade, escolaridade e tempo de doença dos indivíduos com DH leve e moderada.....52

Tabela 4 - Idade e escolaridade de indivíduos com DH leve e moderada e grupos controle.....119

Tabela 5 - Correlações entre idade, escolaridade, tempo de doença e capacidade funcional de 26 indivíduos com DH.....54

Tabela 6 - Desempenho dos indivíduos com DH leve e moderada na avaliação motora da UHDRS.....54

Tabela 7 - Desempenho dos indivíduos com DH leve e moderada na escala de avaliação da depressão de Montgomery e Asberg.....	55
---	----

Tabela 8 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle nas seguintes avaliações: mini-exame do estado mental, tarefas de fluência verbal, teste de modalidade de dígitos e símbolos, teste de interferência de Stroop e teste de organização visual de Hooper.....	56
--	----

Tabela 9 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle nas seguintes avaliações: mini-exame do estado mental, tarefas de fluência verbal, teste de modalidade de dígitos e símbolos, teste de interferência de Stroop e teste de organização visual de Hooper.....	57
--	----

Tabela 10 - Desempenho de indivíduos com DH leve e controles quanto ao número de perseverações, intrusões e outros erros, nas tarefas de fluência verbal.....	120
---	-----

Tabela 11 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e controles quanto ao número de perseverações, intrusões e outros erros, nas tarefas de fluência verbal.....	121
---	-----

Tabela 12 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle no teste de Hooper adaptado como tarefa de nomeação.....	59
--	----

Tabela 13 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle no teste de Hooper adaptado como tarefa de nomeação.....	60
--	----

Tabela 14 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção oral do TBDA.....	61
Tabela 15 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção oral do TBDA.....	62
Tabela 16 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção gráfica do TBDA.....	64
Tabela 17 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção gráfica do TBDA.....	65
Tabela 18 - Comparação entre o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH leve e grupo controle.....	66
Tabela 19 - Comparação entre o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH moderada e grupo controle.....	67
Tabela 20 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle no teste de nomeação de Boston.....	122
Tabela 21 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle no teste de nomeação de Boston.....	68
Tabela 22 - Tipos de erros realizados por indivíduos com DH leve e grupo controle no teste de nomeação de Boston.....	123

Tabela 23 - Tipos de erros realizados por indivíduos com DH moderada e grupo controle no teste de nomeação de Boston.....	69
Tabela 24 - Desempenho dos indivíduos com DH leve e moderada e grupos controle no teste Token.....	69
Tabela 25 - Correlação entre as alterações motoras e sintomas depressivos com o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH leve.....	124
Tabela 26 - Correlação entre as alterações motoras e sintomas depressivos com o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH moderada.....	124
Tabela 27 - Correlação entre o desempenho cognitivo e o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH leve.....	125
Tabela 28 - Correlação entre o desempenho cognitivo e o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH moderada.....	71
Tabela 29 - Correlação entre o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem com o tempo de doença, de indivíduos com DH leve.....	72
Tabela 30 - Correlação entre o componente de compreensão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem com o tempo de doença, de indivíduos com DH moderada.....	126

RESUMO

Azambuja MJ. Contribuição ao estudo da linguagem em indivíduos com doença de Huntington [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 141 p.

Alterações de linguagem na doença de Huntington são pouco descritas, havendo maior destaque para as dificuldades de fala, associadas às alterações motoras. Nos últimos anos, entretanto, maior número de trabalhos têm indicado comprometimento em vários aspectos da produção e compreensão da linguagem, ainda que não haja consenso sobre seus determinantes e suas possíveis relações com as manifestações não lingüísticas da doença. O objetivo deste trabalho foi caracterizar as alterações de linguagem na doença de Huntington e correlacioná-las com transtornos motores, cognitivos, psiquiátricos e, também, com o tempo de doença. Foram estudados 26 indivíduos, divididos em grupo leve (11 doentes) e moderado (15 doentes), comparados com dois grupos controle de mesmo gênero, idade e escolaridade. Para a avaliação da linguagem foram aplicadas provas do teste de Boston para o diagnóstico da afasia, o teste de nomeação de Boston e o teste Token. O mini-exame do estado mental foi utilizado como rastreio cognitivo e complementado pelos testes de modalidade de dígitos e símbolos, Stroop, organização visual de Hooper, fluência verbal semântica, fonológica e de verbos. Os sintomas depressivos foram investigados com a escala de Montgomery e Asberg e a função motora, com a escala unificada para a avaliação da doença de Huntington. Nota-se grande diversidade no comportamento dos pacientes. Foram encontradas alterações em provas de compreensão e expressão da linguagem oral e gráfica para os dois grupos de doentes. Não há evidências de prejuízo nas representações semânticas. As dificuldades de linguagem estão relacionadas com o declínio cognitivo global e, especialmente,

das funções executivas (atencionais e de memória operacional). As alterações de linguagem se correlacionaram positivamente com o desempenho em tarefas cognitivas, mas não com as alterações motoras ou psiquiátricas da doença. Não foi encontrada correlação entre o desempenho de linguagem e o tempo de doença.

Descritores: doença de Huntington, linguagem, transtornos cognitivos, depressão, transtornos motores

SUMMARY

Azambuja MJ. Contribution to the study of language in individuals with Huntington's disease (dissertation). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 141p.

Language disorders in Huntington's disease are little described, with a greater emphasis placed on motor speech difficulties. During the last few years, a greater number of studies have indicated impairment in various aspects of language production and comprehension, although there is still no consensus about its determinants and the possible relation to non-linguistic manifestations of the disease.

The aim of this study was to characterize the language disorders in Huntington's disease patients and to co-relate them to motor, cognitive and psychiatric disturbances, and also with the disease duration. We have studied 26 patients divided into two groups: mild (11 patients) and moderate (15 patients). The patients were compared with two control subject groups of the same age, gender and degree of schooling. To evaluate language the Boston diagnostic aphasia examination, the Boston naming test and the Token test were applied. The Mini-exam for mental state was used as screening and complemented with by the Symbol digit modalities tests, Stroop test, Hooper visual organization test, and verbal fluency test (category, letter and action). The depressive symptoms were investigated with the Montgomery and Asberg depression rating scale and the motor function, with the Unified Huntington disease rating scale. A great heterogeneity in patient's behavior was noticed. Alterations in many oral and graphic language tests were found for both groups of ill patients. There is no evidence of prejudice in the semantic representation. The language difficulties are related to the global cognitive decline and, principally, to executive functions (attention and

operational memory). The language disorders correlate positively with the performance in cognitive tasks, but not with the motor or psychiatric disorders of the disease. There was no correlation between language performance and disease duration.

Descriptors: Huntington disease, language, cognition disorders, depression, movement disorders

1 INTRODUÇÃO À DOENÇA DE HUNTINGTON

A doença de Huntington (DH) é uma desordem hereditária do sistema nervoso central, de transmissão autossômica dominante, ocasionada por um defeito genético no braço curto do cromossomo 4.

É caracterizada por alterações motoras e mentais progressivas e a manifestação neurológica mais marcante é a ocorrência de movimentos coreicos. Outras alterações motoras comuns são a disartria, instabilidade postural, alterações de marcha, disfunção dos movimentos oculares, alterações de tônus muscular e bradicinesia, associada ou não à rigidez (Haddad e Cummings, 1997).

Quanto às alterações mentais, verifica-se a ocorrência de demência, mudanças de personalidade, distúrbios de humor e até mesmo quadros de psicose (Harper, 1996).

As alterações de linguagem na DH são pouco descritas e não há consenso na literatura sobre seus determinantes. As dificuldades de produção são mais divulgadas, e muitas vezes associadas às alterações motoras da fala. Entretanto, a linguagem ainda é pouco anunciada. Isso se deve, possivelmente, ao fato de que grande parte dos doentes apresenta disartria e desenvolve quadro demencial ou psiquiátrico, em algum estágio da doença, o que dificulta a investigação da linguagem. Outra razão possível é que as alterações de linguagem apareçam tardiamente no curso da doença, quando as manifestações motoras e mentais impossibilitam uma avaliação adequada.

Embora as alterações de linguagem na DH estejam inseridas num contexto em que manifestações motoras, psiquiátricas e cognitivas também estão presentes, não foram encontrados na literatura estudos que investiguem estas variáveis conjuntamente.

Assim, são objetivos deste estudo:

- 1) Caracterizar as alterações de linguagem na DH.

2) Correlacionar os achados de linguagem com as alterações não lingüísticas predominantes (cognitiva, psiquiátrica e motora).

3) Correlacionar a gravidade das alterações de linguagem com o tempo de evolução da doença.

Espera-se que os indivíduos com DH apresentem pior desempenho em relação aos controles nas provas de linguagem, especialmente nas que envolvem maior demanda atencional e que essas diferenças sejam mais acentuadas quanto maior o tempo de manifestação da doença. Além disso, espera-se que as alterações de linguagem sejam mais intensas quanto maiores forem os comprometimentos em outras esferas cognitivas e psiquiátricas, sem haver, no entanto, relação direta com aspectos motores.

1.1 Aspectos Históricos

A DH foi descrita como uma entidade distinta em 1872 (Huntington, 1872). Antes disso, não se fazia diferenciação entre esta e outras condições que apresentavam a coréia¹ como manifestação.

Do século XIV, período da Peste Negra, há relatos de uma epidemia que ficou conhecida como “A Mania Dançante” ou coreomania, caracterizada por excitação e grande atividade. Esta manifestação se iniciou na França mas logo atingiu a Alemanha e posteriormente Estrasburgo, onde recebeu a denominação de Dança ou Coréia de São Vito, um mártir cristão do século XIV invocado para proteger os sofredores deste mal. Esta doença atingiu outros países europeus e recebeu diversos nomes e explicações, mas atualmente considera-se que a coreomania da Idade Média não tivesse base orgânica, mas fosse uma manifestação psicológica ou de superstição. Apesar disso, é possível que entre

1 O termo coréia se origina do latim (choreus) que vem do grego coreia, χορεία, η (“choros”) que significa dança. Os primeiros registros vêm da Idade Média, em que se atribuíam esta “dança” a possessões demoníacas (Hayden, 1981).

esses casos já houvesse manifestações da coreia verdadeira, de etiologias variadas, inclusive a hereditária (Bruyn, 1968).

Apenas no século XVI o termo coreia passou a ser utilizado para a indicação de doenças orgânicas, por Paracelsus, que também foi um dos primeiros a reconhecer que a coreia poderia ter diferentes etiologias (Hayden, 1981).

No século XVII Thomas Sydenham descreveu a coreia na infância, iniciando as associações entre coreia e etiologias específicas. Apesar desses avanços, no século XIX, ainda havia grande confusão sobre as possíveis causas e nomenclatura destes movimentos. Este panorama começou a se modificar em 1832 quando Elliotson, na Inglaterra, numa conferência sobre a Dança de São Vito, mencionou a hereditariedade como possível causa da coreia em adultos. Neste mesmo século, inúmeras descrições de casos de coreia hereditária foram publicadas, mas ela só foi descrita como uma entidade distinta em 1872, por George Huntington, que publicou o artigo intitulado “*On Chorea*”, no *Philadelphia Medical and Surgical Reporter*. Na descrição da forma familiar, chamada de “Coreia Hereditária”, Huntington realçou três particularidades da doença: sua natureza hereditária, tendência à insanidade ou suicídio e manifestação, como doença grave, apenas na vida adulta. A partir desta descrição seu nome foi associado à doença em todo o mundo (Bruyn, 1968).

Atualmente o termo doença de Huntington é preferido pois embora a presença de movimentos involuntários seja uma característica marcante da doença, ela se apresenta com uma grande variabilidade de manifestações.

1.2 Epidemiologia

A DH já foi descrita em praticamente todos os países e afeta todas as raças, embora pareça haver maior frequência do gene em indivíduos de origem caucasiana. Estudos genealógicos apontam a região noroeste da Europa como o provável berço desse gene, que teria se espalhado pelo mundo a partir da

imigração europeia, nos séculos 17 e 18 (Harper, 1996).

A DH afeta da mesma forma ambos os sexos e sua prevalência na população ocidental é de 30 a 70 indivíduos por milhão de habitantes (Haddad e Cummings, 1997). Não existem dados epidemiológicos no Brasil. Entre as áreas de alta prevalência, estão regiões isoladas, como o Lago Maracaibo na Venezuela. A DH é incomum no Japão e entre os negros norte-americanos e africanos, raças cuja origem não é europeia (Hayden, 1981).

1.3 História natural

O início da DH é insidioso, sendo difícil o estabelecimento preciso da idade em que os primeiros sintomas aparecem. Normalmente ela se manifesta por volta dos 35 a 44 anos de idade (Harper, 1996), mas pode ocorrer nos extremos etários, apresentando características clínicas peculiares. O tempo médio de sobrevida em diversos estudos varia de 14 a 17 anos e segundo levantamento feito por Hayden (1981), que resgatou 4000 casos de 16 diferentes publicações, a idade de óbito varia de 51,4 a 56,9 anos. Cabe ressaltar, entretanto, que nos casos de DH juvenil, especialmente de início muito precoce, a sobrevida é menor.

No início da DH a queixa mais freqüente é a incoordenação e a ocorrência de movimentos involuntários coréicos em diversos segmentos corpóreos. Apesar disso, uma pequena parte dos pacientes nunca desenvolve coréia típica, mas sim um quadro de rigidez. Também é comum a dificuldade para realizar movimentos faciais complexos, uma forma de apraxia buco-facial que muitas vezes se apresenta antes do início claro da coréia (Hayden, 1981).

Alterações comportamentais são freqüentes e muitas vezes precedem a desordem do movimento em uma década ou mais. Os sintomas de natureza emocional ou alterações de personalidade, associados ou precedendo os movimentos coréicos são relatados em mais da metade dos pacientes com diagnóstico de DH (Folstein et al., 1986). O declínio cognitivo também já se

manifesta nas fases iniciais da doença, assim como o comprometimento funcional. Precocemente os pacientes relatam dificuldades ocupacionais e na realização de tarefas do cotidiano (Hayden, 1981).

1.4 Variantes Clínicas

Desde o início do século 20, inúmeras tentativas de se classificar as diferentes apresentações clínicas da DH foram realizadas, ora utilizando-se como critério a idade de aparecimentos dos primeiros sintomas, ora os tipos e graus de envolvimento motor e mental. Embora não sejam precisas, estas classificações ajudam a destacar as características clínicas e evolutivas distintas de cada grupo. Os termos DH juvenil, variante de Westphal e estado subcoreático ainda são os mais utilizados e serão apresentados a seguir:

Variante de Westphal

Westphal, em 1883, descreveu um caso de paciente com rigidez, cujos pais apresentavam coréia. Embora na época não tenha percebido que se tratava de um caso de DH seu nome ficou associado a esta variante, que tem como manifestação clínica predominante a rigidez (Hayden, 1981).

A DH pode se manifestar desde o início como uma síndrome rígido-hipocinética ou desenvolver estas características tardiamente. Nestes casos os pacientes iniciam o quadro motor com a coréia, que gradualmente dá lugar à distonia e posteriormente a um quadro rígido-acinético (forma secundária de Westphal). Nos adultos, menos de 5% dos casos manifestam a forma rígida da doença, mas ela é bastante comum nos casos juvenis, sendo que mais da metade dos pacientes a desenvolvem primária ou secundariamente (Bruyn, 1968).

Doença de Huntington Juvenil

O termo DH juvenil é utilizado para denominar os casos que se iniciam

antes da vida adulta (até os 20 anos de idade).

A DH juvenil pode ser dividida em início na infância, abaixo dos 10 anos, e na adolescência, entre 10 e 20 anos de idade. Estima-se que de 3 a 10% dos casos de DH tenham início na infância, não sendo maior do que 0,5% o número de casos em que ela se manifesta antes dos 10 anos de idade (Hayden, 1981).

A apresentação inicial do quadro pode ser a ocorrência de distúrbios mentais e alterações de comportamento, gerando problemas sociais e escolares. Alterações de marcha com quedas freqüentes também são bastante descritas.

A rigidez é a manifestação motora predominante, presente em até 60% dos casos (Hayden, 1981). A bradicinesia também é comum, assim como o tremor. A coréia pode estar presente, mas não costuma ser uma característica predominante como no adulto, podendo ocorrer movimentos distônicos e mio-clônicos. Disartria e alterações oculomotoras também são bastante proeminentes.

Crises convulsivas ocorrem em 30 a 50% dos casos (Bruyn, 1968), contrastando com a raridade de epilepsia nos adultos. Sinais cerebelares também são mais freqüentes nos jovens.

A evolução da DH juvenil, especialmente nos casos rígidos, tende a ser mais rápida do que a dos adultos e a herança tende a ser paterna (Bruyn, 1968; Harper, 1996).

Estado Subcoreático

Este termo é utilizado para designar os casos em que o aparecimento dos sintomas ocorre tardiamente, após os cinquenta anos de idade, assim como aqueles em que as manifestações coréicas são discretas (Bruyn, 1968).

Nos casos de início tardio a progressão da doença costuma ser mais lenta e os sintomas clínicos normalmente estão limitados aos movimentos coréicos e declínio intelectual mínimo.

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da DH leva em conta a anamnese e história familiar positiva. Os critérios clínicos utilizados internacionalmente foram propostos por Folstein et al. (1986), que estabelecem:

A- DH Definida: Presença de coréia ou alteração característica do movimento voluntário não presente ao nascimento, insidiosa e progressiva e história familiar positiva, com pelo menos um outro membro acometido com sintomas típicos da DH. Demência e sintomas de ordem psiquiátrica, embora usualmente presentes, não são suficientes isoladamente para o diagnóstico.

B- DH Provável: mesmas características clínicas descritas anteriormente, mas sem possibilidades de obtenção da história familiar, por adoção ou paternidade desconhecida.

C- DH Possível: quadro clínico típico, mas sem história familiar, a despeito de investigação genealógica adequada.

Atualmente o diagnóstico da DH pode ser confirmado através de exame genético, com teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) que permite especificar o número de repetições CAG em qualquer amostra contendo DNA.

1.6 Aspectos genéticos

A DH é causada por uma expansão dos trinucleotídeos citosina-adenosina-guanina (CAG), na região 4p16.3 do braço curto do cromossomo 4 (Gilliam et al., 1987).

Indivíduos normais apresentam entre 10 e 26 repetições de CAG nesta região, com a grande maioria variando entre 15 e 20 repetições. Quando há 40 ou mais repetições o gene tem penetrância completa e os portadores certamente manifestarão a doença durante a vida. Entre 36 e 41 repetições a penetrância é intermediária e há instabilidade meiótica, significando que o indivíduo pode desenvolver a DH (especialmente se tiver uma vida longa) e pode ou não passar esta repetição expandida a seus filhos. Entre 27 a 35 repetições o indivíduo não

vai desenvolver a doença, mas pode passar uma repetição expandida a seus filhos. (The American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group - ACMG/ASHG, 1998).

Há uma forte relação inversa entre o número de repetições de CAG e a idade de início dos sintomas, o que também foi verificado em estudo com pacientes brasileiros (Tumas et al., 2004). Os indivíduos que manifestam a forma juvenil da doença quase sempre apresentam número de repetições maior que 60. Abaixo deste número, entretanto, não é possível estabelecer uma correlação exata entre o número de repetições e a idade de aparecimentos dos sintomas, sendo que 50% da variabilidade na idade de início depende do número de repetições (ACMG/ASHG, 1998).

Estudos sobre a estabilidade no número de repetições CAG na DH indicam que quando a mãe passa o gene para a criança, há um aumento ou diminuição de 3 ou 4 repetições. No caso da transmissão paterna, entretanto, a instabilidade no número de repetições é muito maior, sendo que pode haver um aumento marcante no número de repetições (Snell et al., 1993). Isto explica porque na maioria dos casos de DH juvenil a herança foi transmitida pelo pai. Também permite compreender a origem do aparecimento de mutações espontâneas na DH (Andrew et al., 1993).

O gene da DH codifica uma proteína de aproximadamente 300 kilodaltons, a huntingtina cuja função ainda não é conhecida, embora se acredite que tenha um papel no funcionamento normal da célula. A huntingtina localiza-se no citoplasma das células somáticas e no citoplasma e núcleo dos neurônios (Hoo geveen et al., 1993).

O mecanismo de morte celular na DH ainda não foi esclarecido, mas como em outras doenças neurodegenerativas relacionadas com agregação de proteínas, muitos mecanismos podem estar envolvidos, como excitotoxicidade, danos por radicais livres, inibição da transcrição, seqüestro de proteínas e

proteossomas, ativação de caspase e apoptose.

Atualmente, três teorias tentam explicar como a proteína mutante produziria a doença: a teoria da perda da função, a teoria do ganho de função e a teoria da inibição dominante, não mutuamente excludentes.

O *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), fator neurotrófico produzido no córtex, que regula a plasticidade sináptica, a neurogênese e a sobrevivência dos neurônios no cérebro adulto, é enviado ao estriado, para que este possa suportar o processo de excitotoxicidade que há na estimulação glutamatérgica córtico-estriatal. No citoplasma do neurônio cortical, entretanto, está presente o fator silenciador da transcrição de BDNF (REST). A teoria da perda de função é corroborada pela descoberta de que uma das funções da huntingtina seria manter o REST no citoplasma do neurônio cortical, levando à redução da produção de BDNF, à conseqüente morte dos neurônios estriatais e posteriormente à própria morte de neurônios corticais (Brown MS e Suchowersky O, 2003).

Na teoria de ganho de função a proteína anômala teria função diferente da habitual, e seria tóxica aos neurônios estriatais. De forma simplificada, a fita anormalmente longa de huntingtina mutante desencadearia processos de apoptose neuronal (a huntingtina é substrato da *CysteinyI aspartic acid specific protease* - caspase 3). A proteína alterada também poderia inibir ou impedir o funcionamento normal da huntingtina (teoria da inibição dominante).

Desde a descoberta do gene, em 1993 (The Huntington's Disease Collaborative Research Group - THDCRG, 1993), ensaios com método de reação em cadeia (PCR) foram desenvolvidos e tornaram possível determinar o número de repetições em qualquer amostra contendo o DNA. Assim, atualmente é possível firmar um diagnóstico definitivo da DH, mesmo nos casos pré-sintomáticos e pré-natais. A utilização dos testes genéticos em indivíduos em risco para a DH ainda envolve grande discussão ética.

1.7 Fisiopatologia

A degeneração dos núcleos da base, especialmente do estriado, é o achado neuropatológico característico da DH. Atrofia e gliose das regiões palidais (globo pálido lateral e medial e parte reticulada da substância negra) também são visíveis mas não há perda neuronal evidente nestas estruturas. Em fases mais avançadas atrofia cortical difusa também é observada (Morris, 1995), com perda de massa cortical e substância branca.

Os núcleos da base são um conjunto de estruturas subcorticais interconectadas que recebem importantes aferências do córtex cerebral e do tálamo e enviam suas eferências de volta para o córtex e para o tronco encefálico (Kandel, 1991).

Os núcleos aferentes são representados pelo estriado, composto pelo núcleo caudado, putâmen e pelo estriado ventral (que inclui o núcleo acumbens). Esses núcleos recebem conexões aferentes de outras regiões do encéfalo e se projetam para os núcleos intrínsecos e de saída. Atualmente acredita-se que haja uma considerável segregação de funções no estriado, estando o putâmen mais envolvido com o processamento sensório-motor, o núcleo caudado com os processos visuais e cognição e o estriado ventral com os processos cognitivos e motivação (Sánchez- Pernaute et al., 2000).

O segmento interno do globo pálido (Gpi), o pálido ventral e a parte reticulada da substância negra (SNr) representam os núcleos eferentes, que se projetam para regiões do cérebro e do tronco cerebral.

Os núcleos intrínsecos têm suas conexões restritas aos núcleos de entrada e saída e são representados pelo segmento externo do globo pálido (Gpe), núcleo subtalâmico de Luys (NST), parte compacta da substância negra (SNc) e área tegmental ventral (ATV) (Martin, 1998).

Os núcleos da base recebem aferências de praticamente todo o córtex cerebral mas se projetam apenas para o lobo frontal, através dos núcleos talâmicos (núcleo ventral anterior, núcleo ventral lateral e núcleo médio dorsal). Os núcleos talâmicos também possuem uma grande projeção de volta para o estriado que pode servir como importante função regulatória (Martin, 1998).

A organização geral dos núcleos da base pode ser visualizada na figura 1.

Figura 1: Organização geral dos núcleos da base e suas conexões com o córtex cerebral.

SNc - parte compacta da substância negra; ATV - área tegmental ventral; GPi - segmento interno do globo pálido; SNr - parte reticulada da substância negra; GPe - segmento externo do globo pálido

Os núcleos da base são há muito conhecidos por sua importante participação na execução dos movimentos voluntários normais. Danos nestes núcleos podem resultar em distúrbios dos movimentos, que podem estar diminuídos, como na doença de Parkinson (DP), ou exagerados, como na DH. Entretanto, disfunções nesta região também têm sido relacionadas a mudanças numa variedade de funções cognitivas e comportamentais, incluindo aprendizagem, linguagem, personalidade e comportamento social (Richfield et al., 1987). A participação dos núcleos da base em funções cognitivas se dá através de suas inúmeras conexões com diversas áreas corticais, especialmente o lobo frontal, através dos circuitos córtico-estriatais (Alexander et al., 1986).

Os cinco circuitos mais conhecidos são: motor, oculomotor, dorsolateral pré-frontal, orbitofrontal lateral e do cíngulo anterior (Cummings, 1993). O conhecimento dos circuitos fronto-estriatais permite a compreensão das

desordens neuropsiquiátricas, dos distúrbios comportamentais e das alterações neuropsicológicas encontradas nos casos de distúrbios do movimento, entre eles a DH.

O circuito motor tem origem na área motora suplementar, córtex motor-primário, córtex pré-motor e córtex sensitivo somático, que se projetam principalmente para o putâmen, numa distribuição somatotópica, que vai se manter ao longo de todo o circuito. As eferências putaminais se dirigem ao GPi e SNr, através de uma via direta ou depois de passarem pelo GPe e NST, através de uma via indireta. Daí projetam-se para os núcleos talâmicos ventral anterior, ventral lateral e centromediano, que retornam ao córtex motor primário, pré-motor e à área motora suplementar.

Este circuito tem um importante papel nas funções sensório-motoras e sua disfunção pode ocasionar o aparecimento de diferentes tipos de transtornos do movimento, como a coreia, a distonia e o parkinsonismo (Rauch e Savage, 1997).

O circuito oculomotor se projeta dos campos visuais frontais, córtex pré-frontal e parietal posterior, para o corpo do núcleo caudado. Neurônios desta região enviam suas eferências, por meio das vias direta e indireta, para o Gpi e SNr e daí para os núcleos ventral anterior e médio dorsal do tálamo. O circuito é finalizado novamente nas áreas oculomotoras frontais.

O circuito oculomotor está relacionado com o controle dos movimentos oculares.

O circuito dorsolateral pré-frontal tem início na convexidade do lobo frontal que se projeta para a cabeça do núcleo caudado. Desta região os neurônios são dirigidos através de uma via direta para o Gpi e SNr. A via indireta passa primeiro pelo GPe e NST para então atingir o complexo Gpi/SNr. Destas estruturas as projeções são enviadas aos núcleos ventral anterior e médio dorsal do tálamo de onde partem para a região pré-frontal dorsolateral.

Este circuito desempenha importante papel nas chamadas “funções executivas”, processos cognitivos complexos que envolvem organizar respostas de comportamento, usar a habilidade verbal para resolver problemas, memória operacional e a habilidade para estabelecer e mudar cenários mentais (Rauch

e Savage, 1997). Danos no córtex pré-frontal dorsolateral ou nas porções subcorticais do circuito estão associadas com uma variedade de alterações comportamentais relacionadas com essas funções cognitivas.

O circuito orbitofrontal lateral tem origem no córtex pré-frontal lateral, de onde parte para o núcleo caudado ventromedial. Daí se projeta de forma direta para o Gpi e SNr e de forma indireta, para estas estruturas, através do Gpe e do NSL. Neurônios do complexo Gpi/SNr atingem os núcleos ventral anterior e médio dorsal do tálamo e se dirigem ao córtex orbitofrontal lateral.

Este circuito, também chamado de *socioemocional* ou *contextual* está envolvido em processos cognitivos relacionados a assuntos sociais ou emocionais como a monitoração do comportamento e inibição de respostas (Rauch e Savage, 1997). Sua disfunção pode ocasionar irritabilidade, labilidade emocional, desinibição, comportamento inadequado, falta de crítica e pobreza de julgamento.

O circuito do cíngulo anterior tem origem em territórios corticais paralímbicos (córtex orbitofrontal pósteromedial e cíngulo anterior) e se dirige ao estriado ventral que é constituído pelo núcleo acumbens, tubérculo olfatório e porções ventromediais do caudado e do putâmen. Neurônios de outras estruturas límbicas, incluindo hipocampo, amígdala e o córtex entorrinal também se projetam para o estriado ventral. Do estriado ventral a via direta atinge o Gpi e a SNr, que se projetam para porções paramedianas do núcleo médio dorsal do tálamo, que se dirige de volta ao cíngulo anterior. A existência de uma via indireta neste circuito não é bem definida, mas já foram identificadas conexões recíprocas entre o estriado ventral e o núcleo subtalâmico.

Esta alça é importante no processamento de informações emocionais e baseadas em recompensa, motivação e iniciativa (Rauch e Savage, 1997).

A figura 2 representa a organização geral dos circuitos córtico-estriatais.

Figura 2 – Organização geral dos circuitos córtico-estriatais

O neurotransmissor excitatório glutamato está presente nos neurônios córtico-estriatais, e nos neurônios de projeção do núcleo subtalâmico para o globo pálido interno e externo.

O principal neurotransmissor dos núcleos da base é o GABA, que é inibitório. Está presente nos neurônio de projeção do estriado, que são neurônios com espinhos dendríticos médios, e compõem mais de 90% dos neurônios estriatais. Estes neurônios se dirigem para os dois segmentos do globo pálido (externo e interno) e para a SNr. Além do GABA eles contêm neuropeptídeos, que pode ser encefalina, na via indireta ou substância P/dinorfina, na via direta. Os neurônios de projeção do Gpe, Gpi e SNr também contêm GABA, fazendo com que a eferência dos núcleos da base seja inibitória.

Os neurônios de projeção do SNc para o estriado contêm dopamina. O mesmo neurotransmissor é encontrado no sistema ascendente que se origina na área tegmental ventral e se projeta para áreas relacionadas aos circuitos córtico-estriatais, como a área septal, amígdala, córtex médio frontal e cíngulo anterior.

A acetilcolina também está presente nos núcleos da base, mas nos interneurônios estriatais (menos de 10% dos neurônios estriatais) tendo importante papel na função dos circuitos neuronais locais.

Os neurônios espinhosos são mais sensíveis ao processo degenerativo que ocorre na DH, sendo que os interneurônios permanecem em número normal no putâmen (Morris, 1995).

1.7.1 Síndromes relacionadas aos circuitos fronto-estriatais

Uma grande variedade de alterações comportamentais pode ser encontrada, após lesões envolvendo estruturas pertencentes aos circuitos fronto-estriatais. Elas podem ser divididas em: síndromes do lobo frontal, síndromes estriatais, síndromes do globo pálido e síndromes talâmicas. Daremos destaque às duas primeiras, pela maior relevância na compreensão dos distúrbios observados da DH.

Síndromes do lobo frontal

Três síndromes comportamentais distintas são reconhecidas, dependendo da área frontal envolvida (Cummings, 1993).

A síndrome pré-frontal dorsolateral é caracterizada por alteração de funcionamento executivo e programação motora. Indivíduos com lesão cortical restrita a essa região têm dificuldade em geração de hipóteses, manutenção e mudança de cenário mental, fluência verbal e organização de estratégias para o aprendizado e de estratégias construcionais, como as envolvidas na cópia de desenhos complexos. Distúrbios na programação motora também são evidentes, com alteração em tarefas que envolvem a realização recíproca ou alternada de diferentes padrões motores.

A síndrome orbitofrontal está relacionada com mudanças de personalidade, como maior irritabilidade, labilidade emocional ou euforia. Indivíduos com lesão nesta região cortical tendem a apresentar alterações de interesse, iniciativa e humor.

A síndrome do cíngulo anterior é menos conhecida mas está relacionada com apatia e diminuição da iniciativa. Danos bilaterais na região do cíngulo anterior podem causar mutismo acinético, uma condição caracterizada por grande prejuízo na iniciação do movimento (Cummings, 1993).

Síndromes estriatais

As conseqüências comportamentais de lesões estriatais focais têm sido relativamente pouco estudadas, mas há indícios de que são diferentes, em casos de lesão ventral ou dorsal do caudado. Pacientes com lesão dorsal são mais confusos e desinteressados, enquanto pacientes com lesão ventral são desinibidos, eufóricos e inapropriados. Todos apresentam alterações em testes de memória, atenção e funções executivas (Cummings, 1993).

As diferenças entre estas duas síndromes refletem as diferentes projeções do lobo frontal para o estriado: córtex pré-frontal dorsolateral para o núcleo

caudado dorsolateral; córtex orbitofrontal para a região ventromedial do caudado e giro do cíngulo para o estriado ventral e núcleo acumbens.

A DH é uma das desordens mais conhecidas, que afeta primariamente o núcleo caudado. A degeneração se inicia na região medial e progride para regiões mais laterais do núcleo caudado. Alterações comportamentais e neuropsicológicas são marcantes, com desordens de humor, irritabilidade e apatia. Todos os pacientes com DH apresentam alterações cognitivas com o decorrer da doença, com dificuldade na realização de tarefas que envolvam funções executivas, fluência verbal e recuperação de informações aprendidas, semelhante ao que ocorre em indivíduos com lesão pré-frontal dorsolateral ou outras condições neurológicas ou psiquiátricas que prejudiquem o funcionamento do lobo frontal ou dos núcleos da base (Watkins et al., 2000).

Alterações comportamentais envolvendo o estriado ventromedial e núcleo acumbens foram menos investigadas, mas há estudos mostrando similaridades entre os comportamentos observados após lesão no cíngulo anterior e no núcleo acumbens, como apatia e falta de iniciativa.

Assim, os achados encontrados em pacientes com lesão estriatal indicam que há uma grande semelhança entre as síndromes observadas após lesão do lobo frontal e os casos de lesão estriatal. Isto sugere que há comportamentos circuito específicos, com lesão do caudado dorsal produzindo alterações de funcionamento executivo, lesão do caudado ventral gerando comportamentos inapropriados e desinibição e lesão do núcleo acumbens produzindo apatia e falta de iniciativa (Cummings, 1993).

1.7.2 Fisiopatologia dos sinais e sintomas motores

Os distúrbios no controle dos movimentos que ocorrem nas doenças que afetam os núcleos da base podem ser explicados por dois conjuntos de conexões do circuito motor: as vias eferentes estriatais direta e indireta.

Na via direta os neurônios estriatais contendo GABA/substância P inibem os neurônios gabaérgicos do GPi/SNr, que também são inibitórios. Desta forma, há uma desinibição deste sinal que se projeta para os núcleos ventral lateral e ventral anterior do tálamo, favorecendo que o tálamo mantenha suas eferências excitatórias sobre o córtex.

Na via indireta os neurônios estriatais contendo GABA/encefalina, que são inibitórios, se projetam para os neurônios gabaérgicos da porção lateral do Gpe, que também têm eferência inibitória. Esta desinibição irá excitar a eferência do NST (que é excitatória), sobre o Gpi/SNr, aumentando a força do sinal inibitório que é dirigido tálamo (Martin, 1998).

Assim, acredita-se que a via direta seja responsável pela desinibição do tálamo, enquanto a via indireta inibiria os neurônios talâmicos. Este modelo permite a compreensão dos mecanismos que ocasionam os sinais hipocinéticos e hipercinéticos observados nas doenças dos núcleos da base. A via direta parece ser importante para a realização de movimentos apropriados, sendo que sua disfunção resulta em lentificação dos movimentos (bradicinesia) e rigidez. Por sua vez, a via indireta parece suprimir movimentos inapropriados, sendo que sua hipoatividade resultaria em movimentos indesejáveis (involuntários).

As doenças hipercinéticas seriam ocasionadas pela redução da atividade na via indireta. Na doença de Huntington acredita-se que os sinais hipercinéticos se devam a uma redução dos neurônios estriatais contendo GABA/encefalina, substância neuroativa localizada em neurônios da via indireta. A redução desta substância ocasionaria um enfraquecimento do sinal inibitório do estriado sobre o GPe, levando a uma inibição excessiva do NST. Essa inativação do NST ocasionaria uma diminuição da inibição pálido-talâmica, aumentando a excitação tálamo-cortical. Esse mecanismo seria o responsável pela ocorrência dos movimentos coreicos, característicos da DH. Além disso, a perda adicional de neurônios contendo GABA/substância P, na via direta, levaria a um

enfraquecimento do sinal eferente inibitório do estriado sobre o complexo GPi/SNr, resultando em aumento da inibição sobre o tálamo, com prejuízo na ativação cortical pela via direta. Esse mecanismo explicaria a rigidez e a bradicinesia, sintomas que aparecem no curso da DH (Martin, 1998).

1.7.3 Fisiopatologia das alterações cognitivas e psiquiátricas

As alterações cognitivas e comportamentais na DH refletem uma disfunção nos três circuitos fronto-estriatais relacionados ao comportamento.

O aparecimento inicial de alterações de personalidade corresponde ao envolvimento de regiões do caudado medial, que recebe projeções do córtex orbitofrontal e do cíngulo anterior, mediando funções do sistema límbico.

A depressão na DH tem sido associada com áreas paralímbicas, como o córtex temporal e pré-frontal orbital inferior. A apatia, com danos no córtex pré-frontal medial, cíngulo anterior e áreas paralímbicas temporais anteriores, especialmente a amígdala e estruturas subcorticais relacionadas (Levy et al., 1998). A desinibição e transtornos obsessivo-compulsivos também têm sido associados a alterações no córtex orbitofrontal lateral (Kandel, 1991; Thompson et al., 2002).

As alterações cognitivas da DH refletem o envolvimento da cabeça do núcleo caudado, que recebe projeções do córtex pré-frontal dorsolateral (Dolan et al., 1993; Thompson et al., 2002). Indivíduos com DH que apresentam atrofia no núcleo caudado demonstram deficiências nas funções executivas, o que inclui capacidade para planejar, organizar e adaptar as respostas mentais às novas necessidades do meio (Watkins et al., 2000). Redução das habilidades atencionais ou de funções executivas também são encontradas nos casos de envolvimento frontal e pré-frontal, resultantes de hipoperfusão cortical nestas áreas, ou por interrupção dos caminhos fronto-estriatais (Nadeau e Crosson, 1997).

1.8 Tratamento

O tratamento da DH tem como objetivo o alívio dos sintomas, visto que não há, até o momento, nenhuma droga que possa alterar o curso natural da doença.

Para a redução dos movimentos involuntários são utilizados antagonistas dopaminérgicos, pois se acredita que haveria uma hiperfunção dopaminérgica, ao menos relativa, contribuindo para os movimentos coreicos na DH (Haddad, 1995).

Em nosso meio, as drogas mais utilizadas têm sido reserpina, tetrabenazina e haloperidol (Haddad, 1995).

O efeito dos neurolépticos nas funções cognitivas é controverso, e não foram encontradas referências sobre essa relação em indivíduos com DH. Apesar disso, estudos com diferentes populações (indivíduos com esquizofrenia e psicose) referem melhora das funções cognitivas após seu uso (Brunnauer et al., 2003; Keefe et al., 2004).

A depressão na DH é tratada com medicamentos antidepressivos tricíclicos convencionais (imipramina, nortriptilina ou amitriptilina) ou com inibidores seletivos de recaptação de serotonina - ISRS (sertralina). Sintomas psicóticos, quando presentes, podem ser tratados com neurolépticos, mas a resposta nem sempre é satisfatória. Alterações de humor, ansiedade e irritabilidade excessiva podem ser tratadas com benzodiazepínicos e pacientes agressivos podem se beneficiar do uso de neurolépticos, assim como de antidepressivos (Haddad, 1995).

Em nosso meio os antidepressivos ISRS, como sertralina e fluoxetina, têm sido os mais utilizados (Haddad, 1995).

Não foram encontrados trabalhos sobre a interferência dos antidepressivos nas funções cognitivas de indivíduos com DH, entretanto, há evidências de que a melhora da depressão está associada à melhora cognitiva em diferentes populações (Bondareff et al., 2000; Siepmann et al., 2003; Doraiswamy et al., 2003).

Segundo Marder et al. (2000) não há relatos de nenhuma medicação específica que afete o declínio funcional em indivíduos com DH.

Os tratamentos de apoio como fisioterapia, terapia ocupacional, acompanhamento fonoaudiológico, nutricional e psicoterápico têm o intuito de favorecer a independência nas atividades de vida diária, a participação social e a melhora da qualidade de vida dos doentes (Bilney et al., 2003).

2 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A LINGUAGEM E OUTRAS MANIFESTAÇÕES COGNITIVAS, MOTORAS E PSIQUIÁTRICAS DA DOENÇA DE HUNTINGTON

2.1 Linguagem

Descrições gerais sobre a DH tradicionalmente não apontam transtornos primários de linguagem nestes doentes (Bruyn, 1968). Essas constatações tomam por base investigações neuropsicológicas que indicam que as habilidades de linguagem estariam relativamente intactas, pelo menos nos estágios iniciais da doença (Lawrence et al., 1998; Lemiere et al., 2002; Lemiere et al., 2004). Além disso, muitas das alterações lingüísticas observadas durante sua evolução, são interpretadas como o resultado de outras mudanças neurológicas e neuropsicológicas (Podoll et al., 1988).

Nas últimas décadas, entretanto, inúmeros trabalhos têm sido publicados, apontando comprometimentos na compreensão e produção da linguagem nos seus mais variados aspectos (tabela 1).

Alguns dos achados comumente citados nas fases iniciais da DH são as alterações da fala espontânea, com perda da iniciativa para a comunicação e disartria (Podoll et al., 1988). Nesta fase, entretanto, os problemas de fala, na maior parte dos casos, não causam limitações na habilidade comunicativa. Também são observados problemas de leitura, principalmente como consequência da disartria, e escrita, devido à presença dos movimentos coréicos.

Tabela 1 - Principais alterações de linguagem observadas em pacientes com DH.

ALTERAÇÕES DE LINGUAGEM	AUTORES/ANO
Redução da iniciativa para a comunicação	Bayles e Tomoeda (1983), Podoll et al. (1988)
Redução na complexidade sintática da produção oral	Wallesh e Fehrenbach (1988), Illes (1989), Murray (2000), Murray e Lenz (2001)
Dificuldade em tarefas de fluência verbal	Butters et al. (1987), Hodges et al. (1990), Rosser e Hodges (1994), Ho et al. (2002)
Dificuldades de nomeação	Wallesh e Fehrenbach (1988), Podoll et al. (1988), Hodges et al. (1991), Frank et al. (1996)
Problemas de compreensão verbal	Wallesh e Fehrenbach (1988), Podoll et al. (1988), Hanes et al. (1995), Murray e Stout (1999), Bachoud-Lévi et al. (2001)
Prejuízo na repetição, leitura e escrita	Podoll et al. (1988)

Nos estágios mais avançados da doença, se observa disgrafia construtiva, caracterizada pela presença de omissões, perseverações e intrusões (Podoll et al., 1988). Também são descritas alterações semântico-lexicais (Smith et al., 1988), redução da complexidade sintática da produção oral, dificuldades na nomeação por confrontação visual e na compreensão da linguagem. Nos pacientes com demência mais avançada, é observado um estilo de conversação vago e com pobreza de idéias, mas mesmo nestes casos o significado da mensagem normalmente é transmitido (Podoll et al., 1988).

Podoll et al. (1988) que investigaram 45 indivíduos com DH, encontraram alteração da comunicação verbal em 13% dos pacientes do estágio leve, 50% dos pacientes do estágio moderado e 87% dos pacientes do estágio avançado da doença. Para o grupo leve os autores verificaram prejuízo na fluência da fala, que não ocasionava limitações na habilidade comunicativa. Entretanto, nos pacientes com disartria grave, que apresentavam fala parcialmente ininteligível, as desordens motoras da fala afetavam negativamente a capacidade de

comunicação. Além do prejuízo articulatório, 28,9% dos pacientes apresentavam redução da iniciativa para a comunicação. Eles se mostravam calados e respondiam com poucas palavras às questões feitas pelo examinador, necessitando de ajuda e encorajamento para a manutenção da conversação.

Illes (1989) analisou a linguagem espontânea de indivíduos com DH, observando redução significativa na complexidade sintática da produção oral. Além disso, os doentes do grupo leve apresentaram maior número de palavras por minuto, além de certa compressão da fala uma vez que esta era iniciada. Estes pacientes produziam segmentos de linguagem rápidos e curtos que poderiam ser explicados, segundo a autora, pelo comprometimento motor da fala ou como uma medida adaptativa. Neste caso, ao se tornarem conscientes das mudanças em sua linguagem, os pacientes passariam a falar mais rápido para não esquecer o tópico ou um item lexical acessado com sucesso. A compressão de fala desapareceria no grupo com DH moderada devido ao declínio dos processos cognitivos. A autora também verificou interrupções temporais de vários tipos, que foram interpretadas como estratégias adaptativas utilizadas pelos pacientes para lidar com as dificuldades verbais e motoras da fala. Segundo ela, os resultados sugerem que a alteração patológica do estriado está relacionada ao comprometimento da organização sintática na produção oral.

Wallesch e Fehrenbach (1988), Murray (2000) e Murray e Lenz (2001), também observaram que os pacientes com DH produziam sentenças mais curtas e de menor complexidade sintática do que indivíduos com DP e controles.

Com relação à compreensão verbal, pesquisas sobre as habilidades de recepção de palavras e sentenças têm indicado a presença de alterações apenas nos pacientes que apresentam maior comprometimento cognitivo. Wallesch e Fehrenbach (1988) observaram desempenho reduzido no teste Token e nos subtestes de compreensão da linguagem oral, em 18 pacientes com DH por eles avaliados. Podoll et al. (1988) encontraram alteração em 50% dos pacientes

do grupo moderado e 74% dos pacientes do grupo avançado, em tarefas de compreensão de palavras e sentenças. No teste Token o mesmo padrão foi observado. Bachoud-Lévi et al. (2001) também verificaram declínio significativo no teste Token, em 22 pacientes por eles acompanhados durante o período de 4 anos.

Estudos que avaliam tarefas de maior complexidade de linguagem (compreensão de sentenças ambíguas, interpretação de metáforas e processamento gramatical de sentenças complexas), entretanto, indicam dificuldades de compreensão em pacientes nas fases iniciais da DH, com ou sem demência (Hanes et al., 1995). Murray e Stout (1999) avaliando a compreensão do discurso em pacientes com DH e DP, verificaram que os doentes são capazes de compreender as informações principais, mas têm problemas no processamento de detalhes e de informações implícitas.

Além das dificuldades de produção e compreensão, muitos estudos têm revelado alterações significativas em funções de linguagem específicas, especialmente as que dependem dos circuitos fronto-estriatais, que controlam aspectos do funcionamento executivo (incluindo atenção e processos de recuperação de informação) e memória operacional. Nesta linha de pesquisa, muitos investigadores têm observado desempenho pobre no teste de nomeação de Boston, assim como nas provas de fluência fonológica (letras F, A e S) e semântica (animais) (Rosser e Hodges, 1994; Bayles e Tomoeda, 1983; Tröster et al., 1989; Lawrence et al., 1998).

Dificuldades em tarefas de fluência verbal em pacientes com DH aparecem cedo no curso da doença e pioram com sua progressão (Butters et al., 1987).

Rosser e Hodges (1994) compararam pacientes com doença de Alzheimer (DA), paralisia supranuclear progressiva (PSP) e DH, em tarefas de fluência verbal semântica e fonológica (letras). Assim como os controles, os pacientes com DH e PSP apresentaram maior dificuldade em fluência fonológica do que semântica, embora seu desempenho fosse significativamente reduzido em

ambas as tarefas. Os pacientes com DA apresentaram resultados similares aos outros dois grupos na tarefa de fluência semântica mas se mostraram menos comprometidos quanto à fluência fonológica, com resultados próximos dos níveis normais. Esses resultados, segundo os autores, sugerem que o desempenho dos pacientes com PSP e DH se relaciona a problemas para desencadear/iniciar mecanismos de recuperação de informações, secundários à ruptura do circuito fronto-estriatal, enquanto, nos doentes com Alzheimer, o pobre desempenho em fluência de categoria se deve a perdas no sistema semântico, refletindo envolvimento do córtex temporal. O mesmo padrão foi percebido por Butters et al. (1987), Hodges et al. (1990) e outros trabalhos que utilizaram tarefas de pré-ativação (*priming*) (Smith et al., 1988). Para estes autores, o pobre desempenho de pacientes com DH em tarefas de fluência verbal reflete a dificuldade em gerar estratégias que permitam a recuperação das informações armazenadas.

Além no número de palavras evocadas nas tarefas de fluência verbal, especial atenção tem sido dada às estratégias utilizadas para a facilitação da recuperação dos itens.

Troyer et al. (1997) identificaram duas estratégias de busca adotadas durante as tarefas de fluência verbal e que parecem fundamentais para a realização desta atividade: o agrupamento (*cluster*) e a transferência (*switching*). O agrupamento refere-se ao número de palavras geradas dentro de uma mesma subcategoria e é dependente de uma estratégia de busca automática. A transferência refere-se à habilidade de mudar de uma subcategoria para outra e requer processos estratégicos específicos, como flexibilidade cognitiva para se compor um novo subgrupo, de forma que continue específico e efetivo para a realização da tarefa. Segundo os autores, para indivíduos normais, as duas estratégias contribuem igualmente para o desempenho na tarefa de fluência semântica, enquanto a transferência está mais relacionada com a produção de palavras na tarefa de fluência fonológica.

Nesta linha de pesquisa, Ho et al. (2002) avaliaram longitudinalmente o desempenho de indivíduos com DH, em dois tipos de tarefa de fluência verbal (fluência fonológica e semântica), medindo os componentes de agrupamento e transferência. Cada uma dessas medidas foi realizada utilizando-se dois tipos de análise: fonêmica e semântica.

Os pacientes com DH apresentaram uma redução significativa no número de palavras geradas, associada a um aumento no número de repetições de palavras. Além disso, apresentaram uma redução significativa da transferência fonêmica ao longo do tempo (tanto para a fluência fonológica quanto semântica), enquanto a transferência semântica e os agrupamentos semânticos e fonêmicos permaneceram estáveis para as duas tarefas.

Anteriormente, Troyer et al. (1998b) já haviam identificado a capacidade de transferência fonêmica, como sendo a medida mais sensível para discriminar os pacientes com DP que apresentavam demência dos demais. O mesmo achado foi encontrado no trabalho de Troyer et al. (1997) que simulou disfunção frontal em idosos a partir de um paradigma de atenção dividida.

Os trabalhos acima identificam a dificuldade na realização da transferência fonêmica como o maior responsável pela redução no desempenho de pacientes com disfunção frontal/subcortical em provas de fluência verbal e explicam esta alteração seletiva pelo envolvimento progressivo da circuitaria fronto-estriatal. Contrariamente, a medida do agrupamento tem se mostrado prejudicada em pacientes com lesão temporal e na DA (Troyer et al., 1998a)

Apesar das tarefas de fluência verbal tradicionalmente privilegiarem a evocação semântica e fonológica, estudos atuais têm investigado a evocação de verbos e sua possível maior sensibilidade a lesões envolvendo as circuitarias fronto-estriatais.

Indícios sobre a dissociação no desempenho em tarefas de geração de nomes e verbos foram oferecidos por Péran et al. (2003), que verificaram pior

desempenho na geração de verbos do que de nomes em pacientes com DH e demência. Damasio e Tranel (1993) encontraram maior dificuldade em geração de verbos do que nomes para pacientes com lesão frontal, enquanto pacientes com lesão posterior apresentavam padrão oposto. Cappa et al. (1998) também identificaram importante papel do lobo frontal na nomeação de ações.

As tarefas de nomeação também têm sido utilizadas classicamente nas baterias neuropsicológicas, especialmente na investigação do sistema semântico.

Quando o desempenho nesta tarefa é satisfatório, considera-se que as informações semânticas e lexicais foram acessadas corretamente. Quando as respostas são incorretas, entretanto, inúmeros fatores podem estar na base desta dificuldade: alterações visuais perceptivas, alteração na estruturação conceitual da memória semântica, dificuldade de acesso lexical ou alteração na saída fonológica e motora. Na busca do entendimento sobre as dificuldades de nomeação nas mais variadas doenças que acometem o sistema nervoso central, a análise dos tipos de erros (emissões equivocadas), tem sido de fundamental importância na formulação de modelos cognitivos e pode trazer informações sobre o tipo específico de comprometimento do sistema.

Dificuldades de nomeação têm sido descritas na DH, nas fases moderadas e avançadas da doença, mas não há consenso sobre a natureza de tais dificuldades. Os achados mais comuns apontam para problemas de percepção visual ou de recuperação de informações, secundários à ruptura do sistema fronto-estriatal.

Podoll et al. (1988) verificaram desempenho inferior de pacientes com DH nos estágios moderado e avançado da doença, em relação a controles, no teste de nomeação por confrontação visual. Quanto à análise qualitativa dos tipos de erros dos doentes, observaram que 70% das respostas se relacionavam de alguma forma com o estímulo alvo, e que a maior parte dos erros se referia a um objeto visualmente semelhante ao objeto estímulo.

Hodges et al. (1991) compararam o desempenho de pacientes com DA, DH e controles no teste de nomeação de Boston e realizaram análise qualitativa dos tipos de erros. Verificaram que os pacientes dos dois grupos apresentaram pior desempenho na nomeação espontânea em relação ao grupo controle, embora o grupo com DA apresentasse pior desempenho do que o grupo com DH. Na análise qualitativa dos erros verificaram que os pacientes com DH cometiam maior número de erros visuais, enquanto o grupo com DA apresentava maior frequência de erros de categoria supraordenada. Para os autores esses resultados sugerem que as dificuldades de nomeação na DH estão relacionadas com dificuldade na análise perceptual, enquanto na DA refletem o prejuízo dos processos semânticos. Para Frank et al. (1996), entretanto, o prejuízo de nomeação de pacientes com DH também reflete um comprometimento semântico.

2.2 Outras manifestações cognitivas

As alterações neuropsicológicas que aparecem na DH se enquadram dentro do conceito de demência subcortical, descrita inicialmente por Albert et al., em 1974.

Atualmente há consenso de que todos os pacientes com DH, em algum momento, desenvolvem uma síndrome demencial (Haddad e Cummings, 1997).

A demência subcortical é caracterizada por esquecimento, lentidão geral das atividades intelectuais, alterações de personalidade (apatia, depressão e irritabilidade) e dificuldade para manipular o conhecimento adquirido (Albert et al., 1974). Há comprometimento das funções relacionadas ao sistema fronto-estriatal, com problemas de atenção e funções executivas, memória, resolução de problemas, processamento visual-perceptual e espacial e aritmética (Smith et al., 1988; Lawrence et al., 1998, Lawrence et al., 2000; Lemiére et al., 2002, Lemiére et al., 2004).

Os problemas de atenção são freqüentemente descritos na DH e incluem dificuldade com atenção sustentada, seletiva, atenção dividida e inibição de

respostas (Bamford et al., 1989; Clauss e Mohr, 1996).

Os distúrbios de aprendizagem e memória têm sido identificados já em etapas pré-clínicas da doença. A medida em que ela evolui, são observadas alterações de memória explícita, principalmente de aprendizado e retenção de informações, assim como no aprendizado de habilidades e procedimentos (Josiasen et al., 1983; Lange et al., 1995). Apesar disso, inúmeros estudos indicam dissociação de desempenho, com maior dificuldade na recordação espontânea, mas facilidade em tarefas de reconhecimento, evocação com pista e pré-ativação (Pillon et al., 1993; Lemiere et al., 2004). Assim, acredita-se que o armazenamento de informações está preservado e que as alterações de memória refletem a inabilidade em iniciar estratégias de busca sistemáticas para a recuperação de informações armazenadas, pois quando estas são apresentadas sob forma de reconhecimento, a necessidade de desenvolver estratégias de procura é eliminada e o desempenho melhora (Brandt e Butters, 1986; Butters et al., 1986; Pillon et al., 1993).

Apesar de número considerável de estudos confirmarem os achados acima, alguns trabalhos indicam a possibilidade de que na DH já exista um prejuízo do sistema semântico. Bayles e Tomoeda (1983) verificaram que embora os pacientes com DH cometam erros menos freqüentes que os pacientes com DA em tarefas de nomeação por confrontação, seus erros são predominantemente de natureza semântica. Para os autores os achados seriam consistentes com a proposta de uma ruptura do tipo *botton-up*² na memória semântica de pacientes com DA e sugerem que um mecanismo diferente poderia estar na base das dificuldades semânticas de pacientes com DH.

As funções visuais perceptivas e visuais espaciais também se encontram comprometidas na DH. Alteração em memória de reconhecimento de padrões e

2 Progressiva deterioração da informação semântica, desencadeada a partir da perda de atributos periféricos ao estímulo (processamento *botton-up*). Esses atributos “periféricos” referem-se ao tratamento semântico circunstancial.

espacial, memória operacional espacial, aprendizado associativo de padrões e de localização têm sido descritas já em fases iniciais da doença (Lawrence et al., 2000). Entretanto, parecem permanecer relativamente estáveis ao longo da mesma (Brandt e Butters, 1986).

Dificuldades na identificação de fisionomias familiares, pareamento de faces não familiares e no reconhecimento de expressões faciais de emoção também foram descritas na DH (Gray et al., 1997).

A disfunção executiva é bastante evidente e manifesta-se em dificuldades de planejamento, organização e programação do comportamento, flexibilidade mental, raciocínio, abstração, fluência verbal e memória operacional (Arango-Lasprilla et al., 2003).

Nos últimos anos, inúmeros estudos têm demonstrado que o declínio cognitivo tem início ainda em fases pré-sintomáticas em indivíduos com o gene para a doença. Estes indivíduos se desempenham pior do que controles em testes de inteligência geral, atenção, percepção de espaço e objetos, memória operacional e funções executivas (Lawrence et al., 1998; Lawrence et al., 2000; Lemier et al., 2002; Lemiere et al., 2004).

2.2.1 Correlações entre os aspectos cognitivos e o substrato neural

Nos últimos 30 anos inúmeros testes neuropsicológicos têm sido utilizados para avaliar aspectos particulares do declínio cognitivo na DH, associando-os à neuropatologia. As evidências sugerem que a progressão das dificuldades está relacionada com o acometimento progressivo da lesão, no núcleo caudado dorsal para ventral, anterior para posterior e de medial para lateral (Lawrence et al., 1998). Assim, nas fases iniciais da DH haveria danos no caudado dorsal (componente do córtex pré-frontal dorsolateral) e apenas em fases mais avançadas no estriado ventral (componente do córtex orbitofrontal). A disfunção dos núcleos da base é evidenciada em indivíduos que têm o gene para a DH, antes mesmo do

aparecimento dos primeiros sintomas clínicos (Lawrence et al., 1998).

Nesta linha de pesquisa, Watkins et al. (2000) estudaram o desempenho de 20 indivíduos com DH em estágio leve e 20 controles de mesmo gênero, idade e escolaridade em duas tarefas computadorizadas, reconhecidas por avaliar diferentes áreas do córtex pré-frontal: a Torre de Londres, uma medida de planejamento visual-espacial e uma tarefa de tomada de decisões, que envolve selecionar e apostar em resultados com base em suas diferentes probabilidades.

Os pacientes apresentaram desempenho pior do que os controles na tarefa de planejamento, que é sensível a lesão do lobo frontal e está fortemente associada com o córtex pré-frontal dorsolateral em estudos de imagem funcional. Entretanto, na tarefa de tomada de decisão, não mostraram alteração na qualidade de suas decisões, em contraste com outros estudos que identificaram alteração nesta tarefa, em pacientes com lesão do córtex ventromedial.

Allain et al. (2004) avaliaram o desempenho de 10 indivíduos com DH em estágio inicial e 12 controles de mesmo gênero e idade em tarefa de manipulação de *scripts* (enredos) de ações. Nesta atividade, os indivíduos eram estimulados a restabelecer a ordem seqüencial das ações, sendo que em algumas das seqüências eram colocados elementos distratores (ações que não faziam parte daquele enredo). De acordo com estes e outros autores (Allain et al., 1999; Crozier et al, 1999) os núcleos da base estariam envolvidos na ativação e manutenção do planejamento das ações envolvidas em um *script* rotineiro e, portanto, esta habilidade poderia estar prejudicada em indivíduos com DH.

Comparados aos controles, os indivíduos com DH apresentaram mais erros no seqüenciamento das ações, mas não apresentaram dificuldade para inibir as informações irrelevantes. Segundo os autores essa dissociação de desempenho se dá devido à progressão da doença, em que a perda neuronal progride em direção dorsal para ventral.

Estes estudos oferecem informações importantes sobre a progressão do

declínio cognitivo na DH assim como sobre a importância de diferentes áreas do estriado no desempenho de tarefas de funcionamento executivo.

2.3 Manifestações motoras

Entre os sintomas motores, a principal característica da DH é a presença de movimentos involuntários coréicos, em quase 90% dos indivíduos afetados (Hayden, 1981). A coréia pode ser definida como um movimento involuntário de início abrupto, explosivo, geralmente de curta duração, repetindo-se com intensidade e topografia variáveis, assumindo caráter migratório e errático (Haddad, 2000). Pode ser discreta inicialmente, afetando apenas a face ou as porções distais dos membros, mas pode tornar-se generalizada, interferindo em todos os movimentos voluntários do doente (Haddad e Cummings, 1997). Com a evolução do quadro os movimentos vão se tornando mais atetóides e assumem um caráter distônico. Embora varie de um indivíduo para outro, o padrão dos movimentos tende a ser relativamente estereotipado em cada paciente. Também é comum se observar uma tentativa de incorporar os movimentos involuntários à mímica gestual, para disfarçá-los, o que é chamado de “maneirismo” ou “paracinesia”. Como em outras doenças com distúrbios do movimento, as hipercinesias são exacerbadas por fatores emocionais e desaparecem com o sono (Haddad, 1995).

Embora seja marcante na DH, a coréia representa apenas parte dos distúrbios motores, que incluem alterações de marcha e postura, anormalidades oculomotoras e mudanças no tônus muscular. Também são comuns a bradicinesia, distonia e rigidez, mais limitantes no cotidiano dos doentes do que a coréia.

As alterações de marcha e instabilidade postural são freqüentes, podem levar a quedas e resultar em fraturas e traumatismos crânio-encefálicos. A marcha, parasitada por movimentos coréicos, pode assumir um caráter incoordenado e ficar impraticável com a evolução da doença (Hayden, 1981).

A disartria é outro sintoma bastante característico na DH, enfatizada já nas primeiras descrições da doença. As características do desvio da fala são o produto de movimentos involuntários anormais que perturbam o ritmo e a qualidade das atividades motoras envolvidas em sua produção.

Segundo Darley et al. (1978), os distúrbios prosódicos são a característica mais marcante na fala destes pacientes, refletindo a interrupção do fluxo pelos movimentos coreiformes e uma tentativa de compensação da suspensão imprevisível e súbita da função respiratória, fonatória, de ressonância ou articulatória. A fala dos pacientes com coréia pode ser caracterizada por excesso prosódico (intervalos prolongados, silêncios impróprios, fonemas prolongados e ênfase excessiva e igual), insuficiência prosódica (poucas variações de intensidade e frequência vocal, ênfase reduzida e frases curtas) e velocidade variável. Quanto à articulação, são verificadas produções imprecisas e distorcidas de consoantes e vogais, variabilidade na duração das sílabas e produção articulatória irregular com gestos articulatorios incompletos. A voz pode apresentar qualidade áspera e tensa-estrangulada em 40% a 80% dos pacientes, ocasionada pela hiperadução das pregas vocais e movimentos laríngeos e respiratórios anormais. Instabilidade fonatória com variação excessiva na frequência fundamental da voz também tem sido descrita na DH (Darley et al., 1978). Alterações de ressonância, geralmente hipernasalidade, e na função respiratória foram pouco investigadas mas tendem a ser menos intensas (Theodoros e Murdoch, 2005). Precocemente no curso da doença, é comum haver hesitação e diminuição na velocidade da fala que com o passar dos anos pode se tornar explosiva, irregular, intercalada por longos silêncios e completamente desorganizada (Darley et al., 1978).

Outros achados são as alterações de deglutição, mais comuns nas fases avançadas da DH, que muitas vezes são responsáveis por eventos letais, como asfixia e aspiração e as desordens da movimentação ocular extrínseca, que

acometem mais de 50% dos doentes (Hayden, 1981).

Outros sinais como incontinência esfinteriana, disfunções autonômicas e crises convulsivas são ocasionalmente citados.

2.4 Manifestações psiquiátricas

Entre as manifestações clínicas da DH, as alterações psíquicas assumem uma posição de destaque, acometendo 35 a 73% dos doentes (Hayden, 1981). Incluem alterações de personalidade, transtornos de humor, psicoses e outros. As alterações comportamentais na DH são freqüentemente o aspecto de maior impacto para pacientes e cuidadores (Thompson et al., 2002).

Alterações de personalidade invariavelmente estão presentes na DH e muitas vezes são os primeiros sintomas da doença (Hayden, 1981). Incluem irritabilidade, labilidade emocional, impulsividade e agressividade.

A apatia também é prevalente nas doenças neurodegenerativas, e pode ser definida como uma diminuição da motivação que não pode ser atribuída à redução do nível de consciência, alterações cognitivas ou emocionais (Levy et al., 1998).

Os transtornos de humor representam a segunda manifestação psiquiátrica mais comum na DH. Dentre eles, a depressão é a manifestação mais freqüente, gerando problemas na capacidade funcional, no relacionamento familiar e social. Pode preceder os sintomas motores em até 10 anos, e é encontrada em aproximadamente 30% dos pacientes (Haddad e Cummings, 1997). Entre as características clínicas da depressão são relatadas alterações cognitivas, psicomotoras e distúrbios autonômicos (Siepmann et al., 2003). Os domínios cognitivos afetados incluiriam a memória de curto prazo, funções executivas, processamento de informações e a velocidade psicomotora (Doraiswamy et al., 2003).

A freqüência de suicídio na DH é de 4 a 6 vezes maior do que na população em geral, e essa taxa é ainda maior em pacientes acima dos 50 anos. Manifestações psicóticas podem ocorrer em 6% a 25% dos pacientes, mas são mais comuns nos casos de início precoce (Haddad e Cummings, 1997).

2.5 Inter-relações de sintomas

A sintomatologia da DH é bastante ampla, incluindo distúrbios motores, cognitivos e psiquiátricos. Assim, inúmeros estudos tentam identificar as possíveis interações entre estes diferentes aspectos e seu impacto na capacidade funcional dos doentes.

Shoulson (1981), avaliou a capacidade funcional de 22 pacientes com DH, tratados com neurolépticos e antidepressivos durante um período de 13 a 40 meses, com reavaliações trimestrais. Constatou que todos eles apresentaram declínio da capacidade funcional, mesmo quando a coreia e a depressão estavam sendo tratadas e pareciam melhorar. Os pacientes com sintomas há mais de 7 anos demonstravam piora da capacidade de lidar com responsabilidades domésticas e realizar atividades de vida diária e maior necessidade de assistência. Já os pacientes com menos de 7 anos de evolução apresentavam piora da capacidade ocupacional e dificuldade no manejo de finanças. A velocidade de declínio medida durante dois anos, através da avaliação funcional, foi a mesma para pacientes em estágio leve, moderado e avançado da doença.

Girotti et al. (1988) verificaram que as dificuldades em atividades de vida diária, já nos estágios iniciais da doença, estariam relacionadas com o declínio cognitivo e não com as desordens motoras da DH. Além disso observaram que, entre os sinais motores, a bradicinesia é o melhor preditor da capacidade funcional em indivíduos com DH. O mesmo foi verificado por Sánchez-Pernaute et al., em 2000.

Em um estudo realizado com o intuito de determinar o grau de declínio funcional e os fatores que estariam influenciando este declínio, num período de até 4 anos (média de 1,8 anos), Marder et al. (2000) investigaram 960 indivíduos com DH em quatro países, utilizando a escala unificada para a avaliação da doença de Huntington. Verificaram que quanto melhor o desempenho cognitivo no início da avaliação, menor a velocidade de declínio na capacidade funcional, sugerindo que as alterações cognitivas são importante preditores do estado

funcional desses doentes. Observaram, ainda, que quanto maior a gravidade da depressão, maior o declínio na escala de independência. Vários anos antes, Shoulson e Fahn (1979) já destacavam que o distúrbio funcional estaria mais relacionado com o prejuízo intelectual e emocional do que com o desempenho motor.

Thompson et al. (2002) examinaram como diferentes aspectos das mudanças de comportamento na DH se correlacionavam com outros índices de gravidade da doença (aspectos motores, cognitivos e capacidade funcional), em 82 pacientes com DH. Verificaram que apenas a apatia, e não a depressão ou a irritabilidade, se correlacionou com a capacidade funcional, com as alterações motoras e com o desempenho em tarefas cognitivas.

Achados semelhantes foram encontrados por Levy et al. (1998) que observaram que apenas a apatia, e não a depressão, se correlacionou com as funções cognitivas, medidas pelo mini-exame do estado mental.

Para Thompson et al. (2002) a associação entre a apatia e as alterações cognitivas na DH seria explicada pelo fato de que ambas têm origem na ruptura dos circuitos fronto-estriatais. Assim como as disfunções executivas ocasionam problemas no planejamento, na regulação e na verificação de comportamentos direcionados a metas, também a redução da iniciativa e da atividade poderia ser explicada em termos de uma inabilidade para gerar e executar planos. A dificuldade de julgamento, muitas vezes manifestada como impulsividade, poderia resultar de uma falha na capacidade de planejar e considerar as conseqüências de uma ação, assim como a falta de persistência poderia estar relacionada à dificuldade de manter as informações na memória operacional como guia para as ações. Assim, as alterações nas funções executivas e algumas das mudanças comportamentais vistas na DH, como a apatia, estariam relacionadas por terem origem comum.

Com relação à linguagem, Murray e Stout (1999) identificaram que as dificuldades de compreensão discursiva na DH estão fortemente relacionadas

com o declínio cognitivo global e com outras habilidades cognitivas, como atenção e memória. Podoll et al., (1988) também relacionaram as alterações de linguagem observadas na DH com o declínio cognitivo global.

Murray (2000) investigou a presença e natureza das alterações de linguagem verbal e suas possíveis correlações com as alterações motoras da fala, cognitivas, ou ambas. Verificou que as mudanças na produção de linguagem observadas na DH, refletem, pelo menos em parte, alterações cognitivas e de fala concomitantes, e não uma alteração pura de linguagem. Os mesmos resultados foram observados por Murray e Lenz, em 2001.

Péran et al. (2003) observaram correlação entre o desempenho na tarefa de geração de verbos e a disfunção motora apresentada pelos doentes.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram estudados 26 indivíduos com DH com graus variados de comprometimentos motor, cognitivo e psiquiátrico, acompanhados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Três doentes eram atendidos em consultório, pelo mesmo neurologista que acompanhava os demais no hospital.

O diagnóstico clínico foi realizado por médico neurologista, levando-se em conta a anamnese e história familiar positiva para a DH. Teve como base os critérios estabelecidos por Folstein et al. (1986). Em 15 casos o diagnóstico foi confirmado com teste genético.

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, desde que não apresentassem outros quadros neurológicos ou psiquiátricos, deficiência auditiva, ou dificuldades na aquisição da linguagem. Todos os doentes que preenchem estes critérios foram avaliados, desde que pudessem entender ordens e responder verbalmente às provas de linguagem.

O grupo controle foi composto por 26 adultos saudáveis escolhidos de forma a apresentarem idade, gênero e nível de escolaridade comparáveis aos dos pacientes sob estudo. Além disso, deveriam obter pontuação, no mini-exame do estado mental, superior a 18 pontos (analfabetos), 23 (indivíduos com escolaridade entre 1-8 anos) e 26 (indivíduos com escolarização formal maior do que 8 anos) (Brucki et al., 1997). Também foram seguidos os critérios do “Mayo Older American Normative Studies” (MOANS) (Smith e Ivnik, 2003), para classificação de indivíduos como normais, que embora sejam usualmente aplicados em indivíduos com idade superior, visam a identificação da integridade cognitiva. Foram excluídos indivíduos com antecedentes de doenças neurológicas ou

psiquiátricas, doenças sistêmicas descompensadas, uso de drogas que interfiram com as funções cognitivas, alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e na linguagem.

Os indivíduos controle foram selecionados entre os acompanhantes não geneticamente relacionados dos pacientes com DH e na comunidade em geral, e foram submetidos à mesma avaliação de linguagem realizada no grupo de doentes.

3.2 Materiais

Avaliação Neurológica Motora e Cognitiva

Para a avaliação motora e cognitiva dos doentes foram utilizados o *Mini-exame do Estado Mental*³, adaptado para a população brasileira por Bertolucci et al. (1994a, 1994b) e a *Escala Unificada para Avaliação da Doença de Huntington*⁴.

O *Mini-exame do Estado Mental* (MEEM) é um instrumento que avalia o desempenho cognitivo global utilizando tarefas de orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção, cálculo, memória de evocação e linguagem. A máxima pontuação possível é de 30 pontos e quanto maior a pontuação, melhor o desempenho cognitivo.

A *Escala Unificada para Avaliação da Doença de Huntington* (UHDRS) investiga quatro domínios do desempenho clínico e funcional: função motora, anormalidades de comportamento, função cognitiva e capacidade funcional (anexo A). A validade e confiabilidade desta escala para uso na população brasileira foram confirmadas por Tumas et al. (2004).

Neste estudo foram utilizados a avaliação motora, o índice de capacidade funcional e a avaliação cognitiva da UHDRS.

A função motora é avaliada pela capacidade de envolvimento motor no desempenho de provas funcionais, que englobam função oculomotora,

3 Mini-mental state (Folstein et al., 1975).

4 Unified Huntington Disease Rating Scale (Huntington Study Group, 1996).

movimentos orolinguais, tarefas motoras finas, coréia, distonia, parkinsonismo e funções associadas à marcha. A pontuação máxima é de 124 pontos, sendo que quanto maior o número obtido, maior o comprometimento motor.

A capacidade funcional é avaliada pela soma dos pontos atribuídos aos seguintes domínios: atividades de vida diária, cuidados exigidos, ocupação, finanças e tarefas domésticas. A pontuação máxima é de 13 pontos e quanto menor o valor obtido, maior o comprometimento funcional.

A avaliação cognitiva proposta pela escala inclui o teste de *Fluência Verbal*⁵ o teste de *modalidade de dígitos e símbolos*⁶ e o teste de *interferência de Stroop*⁷. A esta bateria foi acrescentado o teste de *organização visual de Hooper*⁸, que avalia a habilidade de organização de estímulos visuais.

Na tarefa de *fluência verbal* os indivíduos são estimulados a produzir o maior número possível de palavras, em um minuto, das seguintes categorias, excluindo nomes próprios e palavras com diferentes sufixos:

- Fonológica: letras F, A e S. Considera-se a média da soma das respostas corretas das três letras.

- Semântica: o indivíduo deve evocar o nome de diferentes animais.

- Ações: o indivíduo é estimulado a evocar o maior número possível de verbos.

Para melhor caracterizar as alterações encontradas, os erros das provas de fluência foram classificados de acordo com o proposto por Rosser e Hodges (1994), em:

- Perseverações: repetição de um item que já foi mencionado ou de uma palavra com diferente sufixo.

- Intrusões: a inclusão de um item de outra categoria ou, no caso das letras, a emissão de uma palavra que comece com outra letra.

- Outros: respostas inapropriadas que não possam ser classificadas nas descrições acima.

5 Verbal fluency (Benton, 1978).

6 Symbol Digit Modalities (Smith, 1968).

7 Stroop test (Stroop, 1935).

8 Hooper visual organization test (Hooper, 1983).

O teste de modalidade de dígitos e símbolos requer a substituição de figuras geométricas sem significado em números, durante o período de 90 segundos. Envolve vários processos neuropsicológicos, como a capacidade de sustentar a atenção por um determinado tempo, a habilidade para inibir respostas rápidas e seletividade visual, além de um componente motor.

O teste de interferência de Stroop é uma medida de funcionamento executivo, que envolve atenção, auto-monitoramento, inibição e flexibilidade cognitiva. É composto por três etapas. Na primeira, o indivíduo deve nomear cores apresentadas em pequenos quadros. Na segunda, deve nomear a cor com que algumas palavras estão escritas. Na última fase o indivíduo também é estimulado a nomear a cor com que as palavras estão escritas, mas estas palavras são nomes de cores, diferentes da cor a ser nomeada (a cor da impressão nunca corresponde ao nome da cor). Nesta tarefa é avaliado o tempo necessário para a nomeação dos estímulos, em cada parte do teste, além do número de erros realizados em cada uma delas.

O teste de organização visual de Hooper é um instrumento que mede a habilidade de organização visual de estímulos e é bastante sensível a alterações neurológicas. É composto por 30 figuras de objetos que foram fragmentadas em várias partes e recompostas de forma não convencional. O indivíduo é estimulado a identificar que objeto poderia ser formado se os pedaços fossem reorganizados de forma correta. O sucesso nessa tarefa depende primariamente das habilidades de análise e síntese visual e da capacidade de nomeação oral ou escrita. A máxima pontuação possível é de 30 e quanto maior o número de acertos melhor o desempenho.

Devido ao fato de que dificuldades de nomeação têm sido descritas na DH, esta tarefa foi adaptada para que fosse possível discriminar se os erros, quando presentes, estariam relacionados com a dificuldade na discriminação visual ou na nomeação. Assim, sempre que o indivíduo apresentasse um erro na

tarefa de organização visual, as figuras eram apresentadas de forma organizada para serem nomeadas. No caso de erros na nomeação, ainda eram oferecidas pistas semânticas, fonêmicas e, por fim, quatro estímulos gráficos para a identificação da palavra que melhor representasse a figura.

Avaliação de Linguagem

Foram investigados diferentes aspectos do comportamento lingüístico, com tarefas que envolvem a avaliação da compreensão e expressão da linguagem oral e gráfica.

Compreensão da Linguagem Oral

Foi avaliada através dos seguintes instrumentos:

*Teste Token*⁹ em sua versão reduzida proposta por De Renzi e Faglioni (1978): É um exame sensível às alterações de compreensão auditiva, revelando distúrbios no entendimento das mensagens verbais. Tem apoio na memória verbal imediata e propicia a diminuição da redundância da mensagem transmitida, fazendo com que haja necessidade de decodificação do valor semântico de cada palavra para se chegar ao significado. É constituído de seis seções com grau de dificuldade progressivo e quanto maior a pontuação obtida (máximo de 36 pontos) melhor o desempenho.

Subtestes compreensão de palavras, ordens, material ideacional complexo e processamento sintático do *teste de Boston para diagnóstico da afasia*¹⁰ (TBDA).

Compreensão de palavras: Este subteste avalia a discriminação auditiva de 16 palavras, sendo que o indivíduo deve identificar no seu corpo as partes solicitadas e depois, entre quatro figuras, o estímulo solicitado.

Ordens: Avalia a capacidade de processamento de informações auditivas, com extensão crescente, solicitando memorização e tratamento operacional dos

9 Token Test (De Renzi e Vignolo, 1962).

10 Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) (Goodglass et al., 2001).

itens. O paciente deve compreender e executar ordens, que vão de uma a cinco unidades de informação com significado.

Material ideacional complexo: Esta é uma prova de julgamento semântico em que o paciente deve compreender e expressar acordo ou desacordo a respeito de proposições, apresentadas verbalmente pelo avaliador (ex: Uma pedra afunda na água?). A extensão do material aumenta progressivamente, explorando conhecimentos.

Processamento sintático: Nesta prova são apresentadas figuras e formuladas questões relativas às mesmas, para que o paciente as identifique. São utilizadas sentenças em que o agente da frase aparece no início (ex: Com o pente, tocando o garfo) ou no fim da frase (ex: Tocando o garfo com a colher), além de frases que envolvem termos funcionais como a conjunção “e” e a preposição “com”.

Para todas as tarefas computa-se o número de acertos.

Produção da Linguagem Oral

Foram investigados os seguintes aspectos:

Produção motora da fala: Foi avaliada através dos subtestes *agilidade verbal e não-verbal do TBDA*, em que os indivíduos devem realizar movimentos orofaciais e repetir palavras, o mais rápido possível, em 5 segundos. Além disso, a gravidade das alterações de inteligibilidade de fala foi avaliada conforme proposto por Yorkston (1996) (anexo B).

Nomeação: Foi avaliada através do *teste de nomeação de Boston*¹¹ e dos subtestes de *nomeação com pista semântica*, *nomeação por confrontação visual* (seção de nomeação de verbos) e *nomeação de categorias específicas* (letras, números e cores) do TBDA.

Teste de nomeação de Boston: Este teste avalia o acesso lexical a partir

11 Boston Naming Test (Kaplan et al., 2001).

de 60 figuras organizadas em grau crescente de dificuldade. Além da porcentagem de acertos espontâneos e com o auxílio de pistas semânticas e fonêmicas essa prova foi avaliada com base na classificação dos erros utilizada por Hodges et al. (1991), a partir do estudo de Kohn e Goodglass (1985):

- 1) Ausência de respostas: incluindo verbalizações do tipo “não sei”.
- 2) Erros visuais: respostas visualmente semelhantes à palavra alvo, mas de diferentes categorias semânticas. Além disso, inclui-se nesta categoria a resposta em que o indivíduo nomeia apenas uma parte da figura.
- 3) Erros visuais e de mesma categoria semântica: respostas da mesma categoria semântica e visualmente parecidas com a palavra alvo, podendo ser causadas por alteração perceptual ou semântica.
- 4) Erros de mesma categoria semântica: respostas da mesma característica semântica do alvo, mas sem parecença visual.
- 5) Erros semânticos de categoria suprarordenada: respostas que envolvem a classe geral ou categoria à qual o objeto pertence.
- 6) Erros semânticos de associação: respostas que mostram uma óbvia associação semântica com o item alvo, incluindo sua ação, funcionamento, atributo físico, associações contextuais ou exemplares da categoria, como nomes próprios ou elementos subordinados.
- 7) Circunlóquios: respostas compostas por várias palavras, mostrando uma identificação do item alvo, através da expressão de seus atributos físicos, funções ou ações. Nesta categoria também são aceitos o uso de gírias, sinônimos e neologismos.
- 8) Erros fonêmicos: palavras mal pronunciadas ou distorções que mantenham pelo menos uma sílaba em comum com a palavra alvo.
- 9) Perseverações: repetição de uma resposta (correta ou incorreta) que já tenha sido utilizada para nomear uma das cinco figuras anteriores.
- 10) Erros sem relação com a palavra alvo: quando nenhuma conexão clara

puder ser estabelecida entre a figura apresentada e a resposta.

Nomeação com pista semântica: Nesta prova que avalia o conhecimento semântico o indivíduo deve responder, com uma palavra, a questões realizadas pelo examinador (ex: O que utilizamos para ver as horas?).

Nomeação de Verbos: Esta prova, do subteste de nomeação por confrontação visual do TBDA, é composta por figuras representando ações, que o indivíduo deve nomear.

Nomeação de categorias específicas (letras, números e cores): Nesta prova o indivíduo é estimulado a nomear letras, números e cores apresentados graficamente.

Automatismos: Nesta prova o paciente é solicitado a produzir os dias da semana e os números até 21. Ela foi realizada com o objetivo de se verificar a dissociação entre linguagem automática e voluntária e é pontuada da seguinte forma:

1 ponto - se o paciente conseguir produzir mais de quatro itens consecutivos.

2 pontos - se o paciente emitir com adequação todos os itens de cada série.

Repetição de palavras, pseudopalavras e frases: O indivíduo deve repetir itens de cada uma destas categorias, apresentadas verbalmente pelo examinador.

Todas as tarefas que avaliam a produção oral foram avaliadas com base no número de acertos.

Compreensão da Linguagem Gráfica

Foi avaliada através dos seguintes subtestes do TBDA:

Discriminação de palavras e símbolos: É uma tarefa de reconhecimento visual em que indivíduo deve emparelhar, mediante eleição múltipla, letras e palavras, maiúsculas ou minúsculas, escritas em diferentes estilos.

Emparelhamento de números - dedos e números arábicos e dados e números arábicos: Na primeira tarefa o examinador mostra um número de dedos que o indivíduo deve emparelhar com números representados graficamente. Na segunda são apresentados números que devem ser emparelhados com

representações de dados.

Identificação de palavras - emparelhamento palavra/figura: Nesta tarefa o indivíduo deve emparelhar figuras com os estímulos gráficos que as representam, entre quatro alternativas.

Leitura oral de palavras: O indivíduo é estimulado a ler em voz alta palavras apresentadas graficamente.

Leitura oral de sentenças com compreensão: O indivíduo é solicitado a ler algumas orações em voz alta, sabendo que posteriormente deverá responder questões sobre elas. Na segunda etapa deve ler algumas afirmações e selecionar, entre quatro opções, a complementação mais adequada, com base na leitura anterior.

Leitura oral de parágrafos e sentenças: Esta tarefa avalia a compreensão da leitura, sendo que o indivíduo deve completar orações e pequenos textos com uma de quatro opções apresentadas.

Todas as provas que avaliam a compreensão da linguagem escrita foram avaliadas com base no número de acertos.

Produção da Linguagem Gráfica

Foi avaliada através das seguintes provas do TBDA:

Aspectos mecânicos da escrita: O indivíduo deve escrever sua assinatura e seu nome em letra de imprensa, copiar uma frase em letra cursiva e de imprensa, escrever algumas letras e números sob ditado, além dos números de um a dez. Nesta tarefa há uma pontuação para a forma da letra (máximo de 14 pontos), escolha correta da letra (máximo de 21 pontos) e facilidade motora (máximo de 14 pontos).

Habilidade básica de decodificação - ditado de palavras simples, regulares e irregulares freqüentes: O indivíduo deve escrever palavras apresentadas oralmente, das categorias acima.

Nomeação escrita de figuras: São apresentadas figuras que devem ser nomeadas de forma escrita.

As duas tarefas acima são avaliadas pelo número de acertos.

Narração escrita: O indivíduo deverá formular uma pequena narrativa a partir da figura “O Roubo dos Biscoitos”.

Esta prova é avaliada quanto à mecânica, acesso ao vocabulário escrito, sintaxe e adequação de conteúdo. Para cada um destes aspectos é atribuída uma nota de zero a três, sendo de 11 a máxima pontuação possível.

Avaliação dos sintomas depressivos

Foi utilizada a *Escala de Depressão de Montgomery e Asberg*,¹² elaborada para avaliar e estimar quantitativamente a intensidade dos sintomas depressivos. Esta escala de 60 pontos, em que maior pontuação significa maior gravidade da depressão, investiga os principais sintomas do transtorno depressivo, como tristeza, redução do sono, lassidão, pessimismo e pensamentos suicidas (anexo C).

3.3 Procedimentos

As avaliações foram realizadas em ambiente silencioso com garantia de privacidade durante as respostas.

A avaliação de linguagem foi aplicada pela pesquisadora deste trabalho.

A escala UHDRS foi aplicada por médico neurologista durante consulta de rotina, realizada no Ambulatório dos Distúrbios do Movimento do HC-FMUSP e em consultório, em três casos. A avaliação de depressão foi realizada por médico neurologista e pela autora do trabalho, sob supervisão da primeira. A avaliação cognitiva dos doentes foi realizada por neuropsicóloga e a do grupo controle, por esta e pela autora do trabalho, sob sua supervisão.

Todos os doentes e participantes do grupo controle aceitaram participar livremente e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, depois

12 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery e Asberg, 1979).

de informados pelo pesquisador sobre os objetivos e fases de execução do projeto. A autorização do responsável legal foi obtida para a avaliação de dois doentes.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética de pesquisa em seres humanos sob número de protocolo 075/03, do dia 27 de março de 2003 (anexo D).

Para a realização das análises, o grupo com DH foi dividido em dois subgrupos – indivíduos com DH leve e moderada – com base no índice de capacidade funcional total da UHDRS, que se baseia na proposta de Shoulson e Fahn (1979) (anexo E), a partir da qual é pontuada uma escala de 13 pontos.

A distribuição da pontuação da capacidade funcional total da UHDRS se dá da seguinte maneira: 13 a 11 pontos (estágio 1), 10 a 07 pontos (estágio 2), 06 a 03 pontos (estágio 3), de 01 a 02 pontos (estágio 4) e nenhum ponto (estágio 5).

Neste caso, agrupou-se os pacientes dos estágios 1 e 2 para a formação do grupo “leve” e dos estágios 3 e 4 para a formação do grupo “moderado”.

Para a correlação entre o desempenho de linguagem dos indivíduos com DH com as alterações motoras, cognitivas, psiquiátricas e com o tempo de doença, utilizou-se três índices de linguagem propostos por Goodglass et al. (2001)¹³: componente de expressão da linguagem, componente de compreensão da linguagem e índice de competência da linguagem. Para a construção destes índices, são utilizados os mais altos percentis aplicáveis a um dado escore bruto¹⁴ em algumas tarefas de linguagem, a saber:

-Componente de expressão da linguagem: percentil equivalente da pontuação do teste de nomeação de Boston somado ao percentil equivalente da pontuação do escore gramatical do TBDA, dividido por dois.

-Componente de compreensão da linguagem: percentil equivalente da pontuação dos subtestes discriminação de palavras, ordens e material ideacional complexo do TBDA somados e divididos por três.

13 Para dados adicionais sobre a construção destes índices, consultar Goodglass et al. (2001).

14 Cabe ressaltar que foram utilizados percentis construídos para a população brasileira, por Radanovic et al. (2004).

-Índice de competência da linguagem: soma dos valores do componente de expressão e de compreensão da linguagem divididos por dois.

3.4 Análise estatística

Para a análise dos resultados foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), em sua versão 10.0.

Para a comparação entre doentes e controles, foi aplicado o *Teste de Mann-Whitney*. A razão para a adoção desse teste foi o fato de que algumas variáveis não têm distribuição normal.

Além deste teste foi utilizada a *Análise de Correlação de Spearman*, com o intuito de se verificar possíveis relações entre pares de variáveis de interesse.

Para todas as análises realizadas foi considerado o nível de significância estatística de 5% (0,05).

4 RESULTADOS

4.1 Variáveis demográficas do grupo de pacientes com DH e controles: gênero, idade e escolaridade

Foram avaliados 26 indivíduos com DH e 26 controles, pareados por gênero, idade e escolaridade, sendo 16 do gênero feminino (61,5%) e 10 do gênero masculino (38,5%). Todos têm o português como língua materna e apenas um indivíduo do grupo de doentes (paciente 21) e dois do grupo controle (controles 9 e 12) são canhotos (tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis demográficas de indivíduos com DH e controles: gênero, idade e escolaridade

PACIENTES	GÊNERO	IDADE	ESCOLARIDADE	CONTROLES	GÊNERO	IDADE	ESCOLARIDADE
1	F	33	11	1	F	38	11
2	F	44	10	2	F	50	11
3	F	45	15	3	F	46	14
4	F	57	5	4	F	47	5
5	M	56	8	5	M	56	8
6	F	50	5	6	F	46	5
7	F	61	2	7	F	55	3
8	F	32	11	8	F	26	8
9	F	34	9	9	F	35	8
10	M	51	4	10	M	54	4
11	M	42	13	11	M	34	13
12	M	45	5	12	M	56	3
13	F	53	8	13	F	48	7
14	M	46	5	14	M	48	3
15	F	42	14	15	F	42	13
16	M	36	9	16	M	39	8
17	F	59	15	17	F	55	20
18	F	59	4	18	F	57	4
19	M	60	3	19	M	63	4
20	M	43	11	20	M	55	8
21	F	19	9	21	F	21	11
22	M	56	11	22	M	56	11
23	F	65	5	23	F	57	8
24	F	51	12	24	F	49	11
25	F	45	12	25	F	57	12
26	M	62	16	26	M	57	17

Os pacientes apresentam média de idade de 47,9 anos (19 a 62 anos) e escolaridade de 8,9 anos (2 a 16 anos). O grupo controle apresenta média de idade de 47,9 anos (21 a 63 anos) e escolaridade de 8,8 anos (3 a 20 anos).

Conforme exposto anteriormente, o grupo de doentes foi dividido em dois subgrupos - com DH leve (11 doentes) e moderada (15 doentes) - de acordo com a capacidade funcional, medida pela UHDRS.

Foi verificada diferença quanto à escolaridade entre os dois grupos, mas não quanto à idade ou tempo de doença (tabela 3).

Tabela 3 - Idade, escolaridade e tempo de doença dos indivíduos com DH leve e moderada

VARIÁVEIS	GRUPOS	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Idade	DH leve	45,7 (10,9)	0,568
	DH moderada	49,5 (11,4)	
Escolaridade	DH leve	11,5 (3,2)	0,006
	DH moderada	7,1 (3,7)	
Tempo de doença	DH leve	6,2 (2,6)	0,271
	DH moderada	7,4 (2,7)	

DH - grupo com doença de Huntington

Assim, devido à diferença de escolaridade encontrada, o grupo controle também foi dividido em dois subgrupos, pareados¹⁵ por gênero, idade e escolaridade com cada um dos subgrupos de doentes. Não foram verificadas diferenças de idade ou escolaridade entre os doentes e controles (tabela 4 - anexoF).

Todas as análises posteriores, que avaliam o desempenho dos indivíduos com DH quanto aos aspectos motores, cognitivos, psiquiátricos e em tarefas de linguagem, foram realizadas comparando-se cada grupo de doentes com seu respectivo grupo controle.

15 Foi utilizado o critério de pareamento de um controle para cada participante com DH.

4.2. Variáveis relacionadas à DH

O tempo médio de evolução da doença é de 6,9 anos (3 a 12 anos), sendo de 6,2 anos (3 a 11 anos) para o grupo com DH leve e de 7,4 anos (3 a 12 anos) para o grupo moderado. Para o estabelecimento do tempo de doença utilizou-se como critério os relatos de pacientes e familiares sobre o período de aparecimentos dos primeiros sintomas, sejam motores, cognitivos ou psiquiátricos. Em um dos casos o início das manifestações clínicas se deu antes dos 20 anos de idade (paciente 21) sendo considerado como DH juvenil.

Em 42,3% dos casos as alterações motoras foram as primeiras manifestações da doença. Para 38,5% dos pacientes as alterações psiquiátricas deram início à sintomatologia, enquanto 11,5% dos pacientes manifestaram alterações cognitivas e 7,7% sintomas combinados, caracterizados pela ocorrência de coreia e alterações cognitivas (3,8%) e coreia e alterações psiquiátricas (3,8%).

Todos os doentes apresentam DH definida, sendo que 14 têm herança materna e 12 têm herança paterna. Nos 15 pacientes que realizaram teste genético o número médio de repetições da base de trinucleotídeos CAG foi de 45,5 repetições.

Na época das avaliações seis pacientes não recebiam nenhum tipo de droga (pacientes 3, 7, 12, 13, 21 e 22), cinco do grupo leve e um do grupo moderado. Todos os outros pacientes recebiam neurolépticos (76,9%), sendo que 14 faziam uso de haloperidol (doses de 2 a 25 mg) e três de olanzapina (2,5mg). Quinze pacientes faziam uso de antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de serotonina, sendo em 14 casos sertralina (doses de 50 a 200mg) e em um fluoxetina (40mg). Um paciente fazia uso de antidepressivo tricíclico (amitriptilina-10mg). Três pacientes faziam uso de ansiolítico (rivotril-de 0,5 a 1 mg).

Devido à diferença existente entre os dois grupos de doentes com relação à escolaridade, procurou-se correlacionar esta variável com a idade, o tempo de doença e a capacidade funcional. Verificou-se correlação positiva apenas entre a idade e o tempo de doença (tabela 5). Houve uma tendência de correlação

positiva entre escolaridade e capacidade funcional, mas que não atingiu significância estatística. Para os demais pares de variáveis não foram encontradas correlações.

Tabela 5 - Correlações entre idade, escolaridade, tempo de doença e capacidade funcional de 26 indivíduos com DH

PAR DE VARIÁVEIS	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	SIGNIFICÂNCIA (P)
T_doença X idade	+0,522	0,006
T_doença x escolaridade	- 0,209	0,307
T_doença x capacidade funcional	-0,322	0,109
escolaridade X capacidade funcional	+0,360	0,071
escolaridade x idade	-0,203	0,319
capacidade funcional x idade	-0,115	0,576

T_doença - tempo de doença

4.2.1 Aspectos Motores

Quanto ao desempenho motor, avaliado pela UHDRS, o grupo de pacientes com DH leve obteve média de 32,5 pontos (12-47) e o grupo moderado de 59,8 pontos (28-86), num total de 124 possíveis. Distribuindo-se a pontuação obtida nas sete categorias propostas pela escala, tem-se o desempenho observado na tabela 6.

Tabela 6 - Desempenho dos indivíduos com DH leve e moderada na avaliação motora da UHDRS

UHDRS	DH LEVE MÉDIA	%	DH MODERADA MÉDIA	%
Função Oculomotoras	9,6/24	40	17/24	70,8
Tarefas Motoras Finas	7,2/20	36	13,4/20	67
Movimentos Orolinguais	1,7/8	21,3	4,1/8	51,3
Coréia	8,8/28	31,4	nov/28	39,3
Distonia	jan/20	5	5,1/20	25,5
Parkinsonismo	1,6/12	13,3	4,3/12	35,8
Funções relacionadas à marcha	2,5/12	20,8	5,5/12	45,8
TOTAL	32,5/124	26,2	59,8/124	48,2

DH - grupo com doença de Huntington

4.2.2 Aspectos Psiquiátricos

Na escala de depressão de Montgomery e Asberg o grupo com DH leve apresentou média de 9,3 pontos (6-16) e o grupo moderado de 15,2 pontos (4-32), em 60 possíveis. A distribuição da pontuação entre as manifestações avaliadas pode ser vista na tabela 7.

Tabela 7 - Desempenho dos indivíduos com DH leve e moderada na escala de avaliação da depressão de Montgomery e Asberg

ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO	DH LEVE MÉDIA	%	DH MODERADA MÉDIA	%
Tristeza Aparente	0,5/6	8,3	1,5/6	25
Tristeza Relatada	0,9/6	15	1,1/6	18,3
Tensão Interior	1,1/6	18,3	1,2/6	20
Alteração sono	0,5/6	8,3	0,8/6	13,3
Alteração apetite	0/6	0	0,4/6	6,7
Concentração	2/jun	33,3	3,6/6	60
Inibição Motora	2/jun	33,3	3,6/6	60
Incapacidade de Sentir	1,5/6	25	1,9/6	31,7
Pensamentos Pessimistas	0,5/6	8,3	0,9/6	15
Pensamentos Suicidas	0,2/6	3,3	0,1/6	1,7
TOTAL	9,3/60	15,5	15,2/60	25,3

DH - grupo com doença de Huntington

4.2.3 Aspectos Cognitivos

O desempenho de doentes e controles no mini-exame do estado mental, tarefas de fluência verbal, teste de modalidade de dígitos e símbolos, teste de interferência de Stroop e teste de organização visual de Hooper podem ser visualizados nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle nas seguintes avaliações: mini-exame do estado mental, tarefas de fluência verbal, teste de modalidade de dígitos e símbolos, teste de interferência de Stroop e teste de organização visual de Hooper

AVALIAÇÃO COGNITIVA	GRUPO LEVE E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
MEEM- Orientação	GC	10,0 (0,0)	0,013
	DH	9,5 (0,7)	
MEEM- Memória Imediata	GC	3,0 (0)	0,317
	DH	2,9 (0,3)	
MEEM -Atenção e Cálculo	GC	2,8 (0,4)	0,004
	DH	2,4 (1,0)	
MEEM- Evocação	GC	2,0 (0)	0,001
	DH	1,6 (0,8)	
MEEM- Linguagem	GC	8,5 (0,7)	0,715
	DH	8,4(0,7)	
MEEM- Total	GC	28,1 (1,5)	P<0,001
	DH	24,6 (1,7)	
Fluência Semântica (Animais)	GC	17,7 (4,9)	0,003
	DH	11,4 (3,9)	
Fluência Fonológica (F,A,S)	GC	11,3 (3,2)	0,008
	DH	6,3 (2,8)	
Fluência de Verbos	GC	14,5 (6,4)	0,008
	DH	8,3 (3,5)	
Teste de Modalidade de Dígitos e Símbolos	GC	38,5 (12,9)	0,003
	DH	21,9 (6,2)	
Stroop 1 - Tempo (seg)	GC	17,6 (4,6)	0,012
	DH	25,7 (9,6)	
Stroop 1 - Erro	GC	0,0 (0,0)	0,069
	DH	0,3 (0,5)	
Stroop 2 - Tempo (seg)	GC	21,5 (7,0)	0,03
	DH	30,1 (11,8)	
Stroop 2 – Erro	GC	0,1 (0,3)	0,509
	DH	0,3 (0,7)	
Stroop 3 - Tempo (seg)	GC	31,1 (5,8)	0,016
	DH	49,2 (21,7)	
Stroop 3 – Erro	GC	1,6 (1,5)	0,346
	DH	2,8 (3,1)	
Teste Organização visual de Hooper	GC	22,1 (3,5)	0,003
	DH	14,8 (5,7)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Tabela 9 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle nas seguintes avaliações: mini-exame do estado mental, tarefas de fluência verbal, teste de modalidade de dígitos e símbolos, teste de interferência de Stroop e teste de organização visual de Hooper

AVALIAÇÃO COGNITIVA	GRUPO MODERADO E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
MEEM – Orientação	GC	9,9 (0,4)	P<0,001
	DH	7,5 (1,8)	
MEEM - Memória Imediata	GC	3,0 (0,0)	p>0,999
	DH	3,0 (0,0)	
MEEM - Atenção e Cálculo	GC	4,2 (0,9)	0,001
	DH	1,7 (1,8)	
MEEM – Evocação	GC	2,3 (0,7)	0,001
	DH	1,0 (2,2)	
MEEM- Linguagem	GC	8,5 (0,6)	0,001
	DH	6,9 (1,4)	
MEEM- Total	GC	27,9 (1,4)	P<0,001
	DH	20,1 (3,8)	
Fluência Semântica (Animais)	GC	14,4 (4,6)	P<0,001
	DH	6,7 (3,0)	
Fluência Fonológica (F,A,S)	GC	10,1 (2,5)	P<0,001
	DH	3,3 (2,0)	
Fluência de Verbos	GC	10,5 (3,7)	0,001
	DH	4,7 (4,4)	
Teste de Modalidade de Dígitos e Símbolos	GC	33,2 (15,2)	P<0,001
	DH	8,8 (7,8)	
Stroop 1 – Tempo (seg)	GC	19,1 (7,2)	P<0,001
	DH	57,5 (42,6)	
Stroop 1 - Erro	GC	0,1 (0,52)	0,007
	DH	2,1 (3,6)	
Stroop 2 - Tempo (seg)	GC	24,9 (12,5)	0,001
	DH	66,6 (53,9)	
Stroop 2 - Erro	GC	0,1 (0,5)	0,006
	DH	2,1 (3,0)	
Stroop 3 - Tempo (seg)	GC	30,0 (7,8)	P<0,001
	DH	95,7 (66,6)	
Stroop 3 – Erro	GC	1,3 (1,7)	0,014
	DH	5,9 (5,7)	
Organização visual de Hooper	GC	17,9 (4,2)	P<0,001
	DH	6,2 (5,2)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

No mini-exame dos estado mental, os dois grupos de doentes apresentaram desempenho inferior ao obtido por seus grupos controle. Para o grupo com DH leve a diferença se deu na pontuação total de orientação, atenção e cálculo, evocação e na pontuação total geral. Para o grupo com DH moderada as mesmas dificuldades foram encontradas sendo que, na orientação, foram observadas diferenças em dia da semana ($p=0,035$), dia do mês ($p=0,009$), mês ($p=0,035$), ano ($p=0,001$) e bairro ($p=0,001$). Além disso, os pacientes obtiveram pontuação inferior no total de linguagem. Neste caso, duas tarefas foram responsáveis pelo pior desempenho apresentado pelos doentes: escrita de frase ($p=0,028$) e cópia de desenho ($p=0,001$).

Nas provas de fluência verbal semântica, fonológica e de verbos os dois grupos de doentes evocaram menor número de palavras, nas três categorias investigadas, quando comparados a seus respectivos grupos controle. Apesar disso, seguiram a mesma tendência dos indivíduos normais, evocando maior número de palavras da categoria semântica, seguida de verbos e letras. Nenhum dos dois grupos apresentou diferença, em relação aos controles, quanto ao número de perseverações ou intrusões (tabelas 10 e 11 - anexo G).

No teste de modalidade de dígitos e símbolos os dois grupos de doentes apresentaram desempenho inferior ao de seus grupos controle.

No teste de interferência de Stroop os pacientes com DH leve apresentaram maior tempo para executar as três tarefas, embora não tenham cometido mais erros do que seu grupo controle. O grupo com DH moderada apresentou, além de maior tempo de execução, número de erros significativamente superior, nas três tarefas, quando comparado a seu grupo controle.

No teste de Hooper, os dois grupos de pacientes apresentaram desempenho inferior ao de seus grupos controle, sendo capaz de realizar a integração visual de um menor número de estímulos.

Quando os estímulos não nomeados foram apresentados de forma

organizada (teste de Hooper adaptado como tarefa de nomeação), o grupo com DH leve apresentou maior número de acertos na nomeação do que seu grupo controle. Além disso, fez mais uso de pistas fonêmicas, não havendo diferença no número total de acertos entre os dois grupos, quando se considerou a soma das respostas espontâneas e com pistas. Para o grupo com DH moderada os mesmos resultados foram encontrados, mas além do maior uso de pistas fonêmicas este grupo também fez mais uso de pistas semânticas do que seu grupo controle (tabelas 12 e 13).

Tabela 12 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle no teste de Hooper adaptado como tarefa de nomeação

NOMEAÇÃO - TESTE DE HOOPER ADAPTADO	GRUPO LEVE E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Nomeação Espontânea	GC	7,1 (3,0)	0,037
	DH	11,2 (4,6)	
Com Pista Semântica	GC	0,5 (0,7)	0,194
	DH	1,4 (1,6)	
Com Pista Fonêmica	GC	0,8 (1,1)	0,016
	DH	2,7 (2,1)	
Múltipla escolha (Escrita)	GC	0 (0)	0,069
	DH	0,3 (0,5)	
Erros	GC	0 (0)	p>0,999
	DH	0 (0)	
Total de Acertos com Nomeação	GC	30 (0)	p>0,999
	DH	30 (0)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Tabela 13 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle no teste de Hooper adaptado como tarefa de nomeação

NOMEAÇÃO - TESTE DE HOOPER ADAPTADO	GRUPO MODERADO E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Nomeação Espontânea	GC	9,5 (3,6)	P<0,001
	DH	16,6 (4,1)	
Com Pista Semântica	GC	1,0 (1,1)	P<0,001
	DH	3,2 (1,6)	
Com Pista Fonêmica	GC	1,5 (1,5)	0,010
	DH	3,2 (1,7)	
Múltipla escolha (Escrita)	GC	0,3 (0,6)	0,583
	DH	0,6 (0,9)	
Erros	GC	0 (0)	0,063
	DH	0,4 (0,9)	
Total de Acertos com Nomeação	GC	30 (0)	0,063
	DH	29,6(0,9)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

4.3 Habilidades de linguagem de indivíduos com DH leve e moderada e grupos controle

4.3.1 Teste de Boston para o diagnóstico da afasia (TBDA)

Para facilitar a apresentação dos dados, os resultados do teste de Boston serão divididos em compreensão e produção da linguagem oral e gráfica.

Compreensão e Produção da Linguagem Oral

O desempenho de indivíduos com DH leve e moderada e seus respectivos grupos controle nas tarefas de compreensão e produção da linguagem oral do TBDA podem ser visualizados nas tabelas 14 e 15.

Quanto à compreensão da linguagem oral, verifica-se diferenças entre o grupo com DH leve e controles, sendo que os doentes apresentam desempenho inferior nos seguintes subtestes do TBDA: compreensão de palavras, ordens e material ideacional complexo. Para o grupo com DH moderada as mesmas dificuldades foram observadas, associadas à pior desempenho no subteste processamento sintático, em que também apresentaram desempenho inferior ao dos controles.

Quanto à produção da linguagem oral, o grupo de pacientes com DH leve apresentou pior desempenho do que o grupo controle nos seguintes subtestes do TBDA: agilidade verbal, agilidade não-verbal, repetição de frases e nomeação de verbos. Para o grupo com DH moderada as mesmas dificuldades foram encontradas mas, além delas, os pacientes apresentaram pior desempenho em repetição de palavras.

Tabela 14 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção oral do TBDA

AVALIAÇÃO DE LÍNGUAGEM - TBDA	GRUPO LEVE E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Compreensão oral			
Compreensão de Palavras	GC	15,5 (0,5)	0,011
	DH	14,2 (1,3)	
Ordens	GC	14,8 (0,4)	0,003
	DH	13,5 (1,6)	
Material Ideacional Complexo	GC	9,8 (2,6)	0,013
	DH	6,8 (2,4)	
Processamento Sintático	GC	9,5 (3,5)	0,641
	DH	8,7 (3,2)	
Produção Oral			
Agilidade Verbal	GC	12,8 (1,9)	0,003
	DH	11,2 (0,9)	
Agilidade Não-verbal	GC	12,8 (1,4)	<0,001
	DH	5,4 (1,4)	
Automatismos	GC	4 (0)	p>0,999
	DH	4(0)	
Repetição de palavras	GC	10 (0)	0,317
	DH	9,9 (0,3)	
Repetição de Não-palavras	GC	4,7 (0,5)	0,330
	DH	4,5 (0,7)	
Repetição de Frases	GC	9,3 (0,6)	0,028
	DH	8,1 (1,4)	
Nomeação com pista semântica	GC	19,9 (0,9)	0,922
	DH	19,9 (0,3)	
Nomeação de letras	GC	4 (0)	p>0,999
	DH	4 (0)	
Nomeação de números	GC	4 (0)	p>0,999
	DH	4 (0)	
Nomeação de cores	GC	3,8 (0,4)	0,619
	DH	3,7 (0,5)	
Nomeação de verbos	GC	10,3 (1,2)	0,037
	DH	8,6 (1,9)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Tabela 15 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção oral do TBDA

AValiação de LÍNGUAGEM - TBDA	GRUPO MODERADO E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Compreensão oral			
Compreensão de Palavras	GC	15,2 (0,7)	0,046
	DH	14,2 (1,4)	
Ordens	GC	14,6 (0,6)	0,001
	DH	12,2 (2,7)	
Material Ideacional Complexo	GC	9,2 (1,7)	0,001
	DH	5,1 (1,4)	
Processamento Sintático	GC	10,1 (2,6)	0,004
	DH	6,7 (4,2)	
Produção Oral			
Agilidade Verbal	GC	9,9 (1,7)	<0,001
	DH	9,2 (2,8)	
Agilidade Não-verbal	GC	12,9 (0,6)	<0,001
	DH	3,9 (2,9)	
Automatismos	GC	3,9 (0,4)	0,63
	DH	3,8 (0,7)	
Repetição de palavras	GC	10 (0)	0,016
	DH	9,7 (0,5)	
Repetição de Não-palavras	GC	4,7 (0,6)	0,179
	DH	4,4 (0,7)	
Repetição de Frases	GC	8,8 (1,2)	0,002
	DH	6,9 (1,6)	
Nomeação com pista semântica	GC	19,7 (0,6)	0,247
	DH	19,5 (0,7)	
Nomeação de letras	GC	4 (0)	0,317
	DH	3,9 (0,5)	
Nomeação de números	GC	3,9 (0,3)	0,317
	DH	4 (0)	
Nomeação de cores	GC	3,7 (0,5)	0,392
	DH	3,5 (0,6)	
Nomeação de verbos	GC	8,7 (2,2)	0,034
	DH	6,7 (2,7)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Compreensão e produção da linguagem gráfica

O desempenho de indivíduos com DH leve e moderada e seus respectivos grupos controle, nas tarefas de compreensão e produção gráfica do TBDA, podem ser visualizadas nas tabelas 16 e 17.

Com relação aos subtestes do TBDA que avaliam a compreensão da linguagem escrita, não foram encontradas diferenças entre os indivíduos com DH leve e seu respectivo grupo controle. Para o grupo com DH moderada verificou-se pior desempenho em discriminação de palavras e símbolos, emparelhamento de dados com números arábicos e em leitura de parágrafos e sentenças.

Para o grupo leve, a leitura de parágrafos e sentenças não se correlacionou com as funções oculomotoras da UHDRS ($p=0,973$) ou com o teste de Hooper ($p=0,328$). Para o grupo moderado, verificou-se correlação entre a leitura de parágrafos e sentenças e as funções oculomotoras da UHDRS ($p=0,013$), mas não com o teste de Hooper ($p=0,652$).

Dois pacientes (17 e 14) se recusaram a realizar esta tarefa, assim como as tarefas de emparelhamento palavra/figura, leitura oral de palavras e leitura com compreensão.

Quanto à avaliação da produção da linguagem escrita, os indivíduos com DH leve e moderada apresentaram pior desempenho do que seus grupos controle nos seguintes subtestes do TBDA: forma da letra, escolha correta da letra, facilidade motora e narração escrita. Cabe ressaltar que dois pacientes do grupo moderado (pacientes 7 e 14) se recusaram a realizar as tarefas de produção escrita.

Tabela 16 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção gráfica do TBDA

AVALIAÇÃO DE LÍNGUAGEM - TBDA	GRUPO LEVE E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Compreensão gráfica			
Discriminação de Palavras e Símbolos	GC	7,8 (0,6)	0,948
	DH	7,9 (0,3)	
Dedos/Números arábicos	GC	2 (0)	p>0,999
	DH	2 (0)	
Dados/Números arábicos	GC	1,9 (0,3)	0,544
	DH	1,8 (0,4)	
Emparelhamento palavra/figura	GC	3,7 (0,7)	0,573
	DH	3,5 (0,7)	
Leitura oral de palavras	GC	15 (0)	p>0,999
	DH	15 (0)	
Leitura com compreensão/leitura	GC	9,3 (1,2)	0,152
	DH	8,7 (1,1)	
Leitura com compreensão/compreensão	GC	4,6 (0)	0,876
	DH	4,4 (1,2)	
Leitura de parágrafos e sentenças	GC	7,6 (1,5)	0,194
	DH	6,8 (1,7)	
Produção gráfica			
Forma da letra	GC	14 (0)	0,002
	DH	12,2 (2,0)	
Escolha correta da letra	GC	20,8 (0,6)	0,008
	DH	19 (2,1)	
Facilidade Motora	GC	14 (0)	0,002
	DH	11,4 (2,9)	
Ditado simples	GC	4,3 (0,6)	0,088
	DH	3,9 (0,3)	
Ditado de palavras regulares	GC	2,2 (0,9)	p>0,999
	DH	2 (0)	
Ditado de palavras irregulares	GC	3,1 (0,7)	0,582
	DH	2,9 (0,3)	
Nomeação escrita	GC	2,5 (0,7)	0,215
	DH	2,9 (0,5)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Tabela 17 - Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle nas tarefas de compreensão e produção gráfica do TBDA

AVALIAÇÃO DE LÍNGUAGEM - TBDA	GRUPO MODERADO E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Compreensão gráfica			
Discriminação de Palavras e Símbolos	GC	7,8 (0,4)	0,021
	DH	6,2 (2,1)	
Dedos/Números arábicos	GC	2 (0)	p>0,999
	DH	2 (0)	
Dados/Números arábicos	GC	2 (0)	0,003
	DH	1,5 (0,5)	
Emparelhamento palavra/figura	GC	3,4 (0,7)	0,799
	DH	3,2 (1,0)	
Leitura oral de palavras	GC	14,0 (1,5)	0,241
	DH	13,6 (3,4)	
Leitura com compreensão/leitura	GC	8,1 (1,5)	0,081
	DH	6,8 (2)	
Leitura com compreensão/compreensão	GC	3,9 (1,2)	0,164
	DH	3,4 (1,1)	
Leitura de parágrafos e sentenças	GC	7,2 (1,5)	0,038
	DH	5,8 (2,0)	
Produção gráfica			
Forma da letra	GC	13,2 (1,4)	<0,001
	DH	8,8 (3,1)	
Escolha correta da letra	GC	20,6 (1,1)	<0,001
	DH	17,8 (3,2)	
Facilidade Motora	GC	13,9 (0,7)	<0,001
	DH	6,8 (3,8)	
Ditado simples	GC	3,9 (0,3)	0,440
	DH	3,6 (1,1)	
Ditado de palavras regulares	GC	1,9 (0,3)	0,211
	DH	1,7 (0,6)	
Ditado de palavras irregulares	GC	2,7 (0,6)	0,541
	DH	2,7 (0,9)	
Nomeação escrita	GC	2,7 (0,6)	0,185
	DH	2,3 (0,9)	
Narração escrita	GC	9,1 (1,6)	<0,001
	DH	5,6 (2,3)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Quanto à narrativa escrita, o grupo com DH leve apresentou pior desempenho que seu grupo controle em acesso ao vocabulário ($p=0,011$), conteúdo ($p=0,010$) e na pontuação total ($p=0,011$), mas não em mecânica da

escrita ($p=0,234$) ou sintaxe ($p=0,893$). Para o grupo com DH moderada também foram verificadas diferenças, em relação a seu grupo controle, em acesso ao vocabulário ($p=0,019$), mecânica da escrita ($p=0,001$), conteúdo ($p=0,008$) e na pontuação total ($p=0,001$), mas não em sintaxe ($p=0,122$).

Conforme mencionado anteriormente, para as comparações posteriores entre o desempenho de linguagem dos indivíduos com DH, com as manifestações não lingüísticas (motoras, cognitivas e psiquiátricas) e com o tempo de doença, foram utilizados três índices de linguagem: o componente de expressão da linguagem, o componente de compreensão da linguagem e índice de competência da linguagem.

Comparando-se os resultados dos pacientes com DH e grupos controle nos três índices, verificou-se diferenças no componente de compreensão e no índice de competência da linguagem, com resultados inferiores para os grupos de doentes. Não foram observadas diferenças no componente de expressão da linguagem entre os dois grupos de doentes e controles (tabelas 18 e 19).

Tabela 18 - Comparação entre o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH leve e grupo controle

LINGUAGEM	GRUPO LEVE E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Componente de expressão	GC	90 (8,37)	0,058
	DH	83,6 (7,45)	
Componente de compreensão	GC	81,6 (10,8)	0,002
	DH	56,6 (16,3)	
Índice de competência de Linguagem	GC	85,2 (9,7)	0,003
	DH	70,1 (10,5)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Tabela 19 - Comparação entre o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH moderada e grupo controle

LINGUAGEM	GRUPO MODERADO E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Componente de expressão	GC	84,0 (7,8)	0,218
	DH	80,0 (8,0)	
Componente de compreensão	GC	78,6 (11,5)	<0,001
	DH	48,2 (19,9)	
Índice de competência de Linguagem	GC	81,3 (7,6)	0,001
	DH	64,1 (12,7)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

4.3.2 Teste de Nomeação de Boston

Não foram observadas diferenças entre o grupo com DH leve e controles em nenhuma das medidas do teste de nomeação de Boston (tabela 20 - anexo H). Para o grupo com DH moderada, verificou-se redução no número de acertos espontâneos, maior frequência de respostas emitidas com latência e redução no número de acertos total (tabela 21). O grupo com DH moderada também utilizou mais pistas fonêmicas do que seu grupo controle. Não houve diferença entre os dois grupos quanto ao número de erros, somando-se os acertos totais e os acertos emitidos com pista.

Tabela 21- Desempenho de indivíduos com DH moderada e grupo controle no teste de nomeação de Boston

TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON	GRUPO MODERADO E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Acertos Espontâneos	GC	38,5 (7,2)	0,005
	DH	28,5 (8,2)	
Com Latência	GC	1,5 (1,5)	0,002
	DH	4,4 (2,6)	
Total de Acertos	GC	40,1 (6,9)	0,025
	DH	32,9 (8,3)	
Com Pista Semântica	GC	1,4 (0,9)	0,050
	DH	2,9 (2,2)	
Com Pista Fonêmica	GC	5,4 (2,7)	0,001
	DH	10,3 (3,5)	
Erros	GC	13,3 (6,9)	0,786
	DH	13,9 (5,5)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Não foram verificadas diferenças nos tipos de erros realizados pelo grupo com DH leve e grupo controle no teste de nomeação de Boston (tabela 22 - anexo I).

O grupo com DH moderada apresentou maior frequência de erros do tipo tipo 1 (ausência de respostas) do que seu grupo controle (tabela 23).

Tabela 23 - Tipos de erros realizados por indivíduos com DH moderada e grupo controle no teste de nomeação de Boston

TIPOS DE ERROS	GRUPO MODERADO E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
1	GC	4,1 (3,0)	0,024
	DH	9,9 (4,1)	
2	GC	3,8(2,0)	0,319
	DH	4,7 (3,8)	
3	GC	0,8 (0,8)	0,242
	DH	0,5 (0,8)	
4	GC	1,7 (1,2)	0,213
	DH	2,3 (1,7)	
5	GC	1,1(1,1)	0,080
	DH	0,5 (1,1)	
6	GC	4 (1,7)	0,800
	DH	3,9 (4)	
7	GC	2,1(1,9)	0,699
	DH	2,2 (2,1)	
8	GC	0,2 (0,6)	0,944
	DH	0,1 (0,2)	
9	GC	0,1 (0,3)	0,133
	DH	0,7 (0,1)	
10	GC	2,1 (2,1)	0,542
	DH	3,3 (2,1)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle; Tipos de erros: 1-ausência de respostas, 2-erros visuais, 3-erros visuais e de mesma categoria semântica, 4-erros de mesma categoria semântica, 5-erros semânticos de categoria superordenada, 6-erros semânticos de associação, 7-circunlóquios, 8-erros fonêmicos, 9-perseverações e 10-erros sem relação com a palavra alvo

4.3.3 Teste Token

No teste Token o grupo com DH leve apresentou resultados semelhantes ao de seu grupo controle. O grupo com DH moderada, entretanto, apresentou desempenho inferior ao de seu grupo controle (tabela 24).

Tabela 24- Desempenho dos indivíduos com DH leve e moderada e grupos controle no teste Token

TESTE TOKEN	GRUPOS	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Total de acertos	GC leve	32,8 (1,9)	0,275
	DH leve	30,6 (3,7)	
	GC moderado	31,8 (2,4)	<0,001
	DH moderado	25,2 (6,1)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

4.4 Correlação entre a linguagem e as alterações motoras, cognitivas e psiquiátricas na DH

Não foram encontradas correlações entre o desempenho motor e as habilidades de linguagem, medidas pelo componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem, de pacientes com DH leve e moderada. Também não foram encontradas correlações entre os sintomas depressivos, medidos pela escala de Montgomery e Asberg com o desempenho de linguagem para nenhum dos dois grupos de doentes (tabelas 25 e 26 - anexo J).

Para o grupo com DH leve, não foram encontradas correlações entre os componentes de expressão e compreensão da linguagem e o índice de competência da linguagem, com nenhuma das avaliações cognitivas realizadas: mini-exame do estado mental, fluência verbal, teste de modalidade de dígitos e símbolos, Stroop e teste de organização visual de Hooper (tabela 27 – anexo K).

Para o grupo com DH moderada foram encontradas as seguintes correlações (tabela 28): componente de expressão da linguagem e teste de organização visual de Hooper; componente de compreensão da linguagem e mini-exame do estado mental, fluência semântica, teste de modalidade de dígitos e símbolos e teste de organização visual de Hooper; índice de competência da linguagem e mini-exame do estado mental, fluência semântica, teste de modalidade de dígitos e símbolos e teste de organização visual de Hooper.

4.5 Correlação entre a linguagem e o tempo de doença na DH

Como pode ser visualizado na tabela 29, para o grupo com DH leve, o tempo de doença se correlacionou significativamente apenas com o componente de expressão da linguagem. Para o grupo com DH moderada, não foram encontradas correlações entre o desempenho de linguagem, medido a partir dos componentes de compreensão e expressão da linguagem e pelo índice de competência da linguagem com o tempo de doença (tabela 30 - anexo L).

Tabela 28 - Correlação entre o desempenho cognitivo e o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH moderada

TAREFA	ESTATÍSTICA	C_EXPRESSIVO	C_COMPREENSIVO	I_COMP_L
MEEM	Coeficiente de correlação	+0,362	+0,575	+0,562
	Significância (<i>p</i>)	0,185	0,025	0,029
Fluência semântica	Coeficiente de correlação	+0,406	+0,621	+0,612
	Significância (<i>p</i>)	0,133	0,013	0,015
Fluência fonológica	Coeficiente de correlação	+0,183	+0,208	+0,220
	Significância (<i>p</i>)	0,514	0,458	0,430
Fluência de verbos	Coeficiente de correlação	+0,112	+0,374	+0,329
	Significância (<i>p</i>)	0,691	0,170	0,232
Teste de Modalidade de Dígitos e Símbolos	Coeficiente de correlação	+0,340	+0,544	+0,531
	Significância (<i>p</i>)	0,215	0,036	0,042
Stroop 1 - Tempo (seg)	Coeficiente de correlação	-0,216	-0,190	-0,215
	Significância (<i>p</i>)	0,440	0,498	0,441
Stroop 1 - Erro	Coeficiente de correlação	-0,287	-0,005	-0,094
	Significância (<i>p</i>)	0,300	0,986	0,740
Stroop 2 - Tempo (seg)	Coeficiente de correlação	-0,085	-0,114	-0,115
	Significância (<i>p</i>)	0,763	0,686	0,683
Stroop 2 - Erro	Coeficiente de correlação	-0,265	-0,305	-0,321
	Significância (<i>p</i>)	0,339	0,269	0,243
Stroop 3 - Tempo (seg)	Coeficiente de correlação	+0,002	-0,263	-0,204
	Significância (<i>p</i>)	0,994	0,344	0,466
Stroop 3 - Erro	Coeficiente de correlação	+0,078	-0,166	-0,106
	Significância (<i>p</i>)	0,784	0,554	0,708
Teste de organização visual deHooper	Coeficiente de correlação	+0,751	+0,695	+0,779
	Significância (<i>p</i>)	0,001	0,004	0,001

C_expressivo: componente de expressão da linguagem; C_compreensivo: componente de compreensão da linguagem; I_comp_linguagem: índice de competência da linguagem

Tabela 29 - Correlação entre o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem com o tempo de doença, de indivíduos com DH leve

PAR DE VARIÁVEIS	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	SIGNIFICÂNCIA (P)
C expressivo x tempo de doença	+0,752	0,008
C_compreensivo X tempo de doença	+0,357	0,281
I_comp_linguagem X tempo de doença	+0,545	0,083

C_expressivo: componente de expressão da linguagem; C_compreensivo: componente de compreensão de linguagem;
I_comp_linguagem: índice de competência da linguagem

5. DISCUSSÃO

5.1 Características dos pacientes com doença de Huntington

O perfil de nossos pacientes aproxima-se do apresentado na literatura. Os primeiros sintomas da doença ocorreram, em média, aos 41 anos, enquanto apenas um indivíduo (3,8%) manifestou a doença antes dos 20 anos de idade, caracterizando um quadro de DH juvenil. Segundo Hayden (1981), apenas 3 a 10% dos casos de DH têm início na infância. Para a grande maioria dos indivíduos a doença se manifesta na terceira ou quarta décadas de vida (Harper 1996; Hayden 1981). Em levantamento feito por Hayden (1981), sobre os achados de doze autores, a distribuição da doença por faixa etária era a seguinte: entre 0 e 9 anos - 1,1%, entre 10 e 19 anos - 3,6%, entre 20 e 29 anos - 14,9%, entre 30 e 49 anos - 58,7% e acima de 50 anos - 21,7%. No nosso estudo encontramos valores bastante similares, com a seguinte distribuição: nenhum caso entre 0 e 9 anos, 3,8% entre 10 e 19 anos, 11,5% entre 20 e 29 anos, 57,7% entre 30 e 49 anos e 26,9% acima de 50 anos.

Considerando-se os relatos de familiares e dos próprios doentes, em 42,3% dos casos deste estudo as alterações motoras deram início à sintomatologia. Em 38,5% dos casos foram relatadas alterações comportamentais (como irritabilidade, desinteresse e, principalmente, depressão), em 11,5% dos casos alterações mentais e em 7,7% dos casos sintomas combinados.

Os valores encontrados confirmam que, embora marcantes, as alterações motoras são apenas parte da sintomatologia, que envolve mudanças cognitivas e comportamentais precoces. Nossos resultados são similares aos de Marder et al. (2000), que avaliaram 960 indivíduos com DH e encontraram 55,7% de alterações motoras, 21,5% de sintomas psiquiátricos, 13,6% de sintomas cognitivos e 8,6% de sintomas combinados, como as primeiras manifestações da doença.

Quanto ao estabelecimento do diagnóstico, todos os doentes do nosso

estudo preenchiam os critérios para DH definida. O diagnóstico da DH, especialmente em nosso meio, onde o exame genético é relativamente restrito, é realizado com base clínica, considerando-se a sintomatologia e a história familiar (Haddad e Cummings, 1997). Quinze pacientes deste estudo submetidos ao teste genético tiveram a doença confirmada, reforçando o poder do diagnóstico clínico na definição da doença. O número médio de repetições da base de trinucleotídeos CAG nos pacientes submetidos ao exame foi de 45,5 repetições, de acordo com o esperado, que é número maior do que 37 repetições (THDCRG, 1993).

No nosso estudo, 56% dos pacientes têm herança materna e 46,2% herança paterna. Na literatura não há evidências de predomínio na transmissão da doença entre os gêneros (Harper, 1996). Marder et al. (2000), em levantamento de 960 pacientes de diferentes países, encontraram 51% de casos de herança materna e 49% de herança paterna.

Nos casos de DH juvenil a herança paterna é mais comum (Hayden, 1981; Harper, 1996). O único caso de DH juvenil de nosso estudo confirma este achado.

Nossa amostra, é composta por 61,5% de mulheres e 38,5 % de homens. Embora diferentes estudos apresentem variações entre o número de homens e mulheres, a DH parece afetar igualmente ambos os gêneros (Folstein et al., 1986; Hayden, 1981; Harper, 1996).

Esse predomínio numérico do gênero feminino encontrado em nossa amostra, portanto, não é esperado. Entretanto, considerando-se todos os pacientes com DH do ambulatório onde foram realizadas as avaliações, 53,1% são mulheres e 46,9 são homens, o que está de acordo com a literatura. No grupo masculino, há um maior número de doentes que não aceitou participar do estudo e que mora em outras cidades, o que dificultou a realização das avaliações. Assim, consideramos que esta diferença está relacionada com questões sociais e com o pequeno número da amostra.

A capacidade funcional tem sido o critério utilizado por muitos autores para agrupar os pacientes quanto à gravidade da doença (Shoulson e Fahn, 1979; Marder et al., 2000; Thompson et al., 2002), já que são encontradas grandes variabilidades individuais quanto ao comprometimento motor, cognitivo e psiquiátrico, que dificultam o uso destes parâmetros (Cummings, 1990). Além disso, parece ser o critério mais sensível às alterações precoces da DH (Cummings, 1990).

Neste trabalho utilizamos o desempenho na capacidade funcional para agrupar os doentes em dois grupos - leve e moderado.

Verificamos que mesmo para o grupo leve a alteração na capacidade funcional já é marcante, com impacto nas atividades profissionais e de vida diária. Dos 11 pacientes deste grupo apenas dois ainda trabalham, mas relatam algum tipo de prejuízo no seu desempenho. A paciente com DH juvenil ainda frequenta a escola, mas aos 19 anos está na primeira série do segundo grau e já repetiu três vezes a oitava série. Para o grupo moderado estas dificuldades são ainda mais evidentes, sendo que nenhum paciente exerce sua atividade profissional.

É interessante ressaltar que o grupo leve não apresenta idade ou tempo de evolução da doença significativamente inferior ao do grupo moderado, mas sim maior capacidade funcional e maior escolarização. A escolaridade e a capacidade funcional dos pacientes não se correlacionaram com a idade e com o tempo de doença ou entre si.

Para muitos autores (Shoulson e Fahn, 1979; Girotti et al., 1988), a capacidade funcional está mais relacionada com o desempenho cognitivo do que com as alterações motoras na DH.

Marder et al. (2000) investigando 960 indivíduos com DH, utilizando a UHDRS, também verificaram que quanto melhor o desempenho cognitivo no início da avaliação, menor a velocidade de declínio na capacidade funcional, sugerindo que as alterações cognitivas são importantes preditores do estado funcional desses doentes.

A escolaridade pode acarretar conseqüências sobre diversas capacidades cognitivas. Segundo Kolinsky (1996)¹⁶ apud Mansur e Radanovic (2004), influencia aspectos relacionados à análise metacognitiva, compreensão da linguagem falada, memória de curta duração e julgamento gramatical de frases. Além disso, indivíduos mais escolarizados tendem a apresentar melhor desempenho em testes que avaliam medidas globais de inteligência.

Cummings (1990) verificou correlação negativa entre anos de escolaridade e comprometimento cognitivo, medido pelo MEEM, em pacientes com DH. Para este autor, uma das explicações é que indivíduos com capacidade pré-morbida maior podem não manifestar alterações cognitivas até que um número maior de neurônios tenha sido perdido pela doença.

Considerando-se que a escolarização está relacionada com o desenvolvimento de habilidades cognitivas, poderíamos imaginar que indivíduos mais escolarizados apresentem um maior instrumental para se adaptar às alterações ocasionadas pela doença. Assim como em outras doenças neurodegenerativas, pode-se cogitar que a escolaridade nos indivíduos com DH constitua fator protetor para a manifestação de sintomas. Outra linha de interpretação é que a doença seja oportunista a substratos neurais mais frágeis. Não há como optarmos por uma ou outra interpretação neste momento.

A correlação encontrada entre idade e tempo de doença é esperada, considerando-se o caráter progressivo da DH.

5.2 Aspectos motores

Os pacientes investigados neste estudo apresentam alterações motoras nos seus mais variados aspectos, já nas fases iniciais da doença, que se tornam mais evidentes com sua evolução.

16 Kolinsky R. Conséquences cognitives de l'illettrisme. In Carbonnel S, Gillet P, Martory M, Valdois S, eds. *Approche cognitive des troubles de la lecture et de l'écriture chez l'enfant et l'adulte*. Marseille:Collection Neuropsychologie. 1996. p.291-304.

No grupo leve as alterações motoras se manifestaram na seguinte hierarquia: funções oculomotoras (40%), dificuldades na realização de tarefas motoras finas (36%), coréia (31,4%), movimentos orolinguais (21,3%) e alterações de marcha (20,8%). No grupo moderado observou-se maior frequência de alterações nas funções oculomotoras (70,8%), seguidas de dificuldade na execução de tarefas motoras finas (67%), movimentos orolinguais (52,3%), marcha (45,8%) e coréia (39,3%). Sintomas parkinsonianos e distonia foram menos frequentes para o grupo com DH leve, 13,3% e 5%, respectivamente, alcançando 35,8% e 25,5 % para o grupo moderado.

Estes achados estão de acordo com o observado por Bonelli et al. (2004) que relatam que a coréia, as disfunções oculomotoras e a dificuldade na realização de tarefas motoras finas são mais frequentes no início da doença, enquanto a distonia, a bradicinesia e a rigidez se tornam proeminentes mais tarde.

As alterações oculomotoras são bastante precoces na sintomatologia da DH e não surpreende que estejam presentes de forma frequente já para o grupo leve. Desordens da movimentação ocular extrínseca, como lentificação de sacadas (latência aumentada e velocidade diminuída) em todas as direções do olhar foram citadas por muitos autores (Hayden, 1981, Lawrence et al., 2000). Dificuldades em tarefas motoras finas também são relatadas em 90% a 100% dos pacientes, (Harper, 1996).

A dificuldade para realizar movimentos faciais complexos, como assoprar, assoviar, mostrar os dentes ou a língua, também são frequentes e segundo Hayden (1981) podem aparecer antes do início da coréia. No nosso estudo, apenas três pacientes do grupo leve conseguiram manter a língua para fora da cavidade oral por 10 segundos. Todos os outros doentes apresentaram dificuldade para a realização desta tarefa, com a manutenção da postura prejudicada pelo aparecimento de movimentos involuntários. Disartria também foi verificada em 54,5% dos pacientes do grupo leve e em 93,3% dos pacientes do grupo

moderado, confirmando seu aparecimento precoce descrito por vários autores (Darley et al., 1978; Theodoros e Murdoch, 2005). As alterações de marcha e instabilidade postural são bastante freqüentes, devido à interferência dos movimentos involuntários e da rigidez (Hayden, 1981). Nas fases finais da doença a marcha pode assumir um caráter incoordenado, sendo que um paciente do grupo moderado, com maior comprometimento motor, já utilizava cadeira de roda para sua locomoção.

Todos os pacientes apresentavam coréia em algum segmento corpóreo no momento da avaliação. Segundo Hayden (1981) a coréia afeta 90% dos indivíduos com DH e interfere com todos os movimentos voluntários do doente. Com a evolução do quadro, entretanto, a coréia tende a dar lugar à distonia e à bradicinesia (Harper, 1996). Não é de se estranhar, portanto, que embora comum, a coréia não tenha se apresentado como o sintoma mais freqüente para os dois grupos. Além disso, se considerarmos o aumento significativo da freqüência dos sintomas nos pacientes do grupo moderado, em comparação ao grupo leve, se observa que a coréia teve variação menos exuberante do que outros sintomas, especialmente a rigidez, a bradicinesia e a distonia.

Segundo Sánchez-Pernaute et al. (2000) e Girotti et al. (1988) a bradicinesia, a distonia e a rigidez são mais limitantes no cotidiano dos doentes, e os melhores preditores da capacidade funcional de indivíduos com DH do que a coréia. Os pacientes com DH moderada apresentaram sintomas parkinsonianos e distonia mais freqüentes do que o grupo leve e pior capacidade funcional.

5.3 Aspectos psiquiátricos

Quanto às manifestações psíquicas, as características mais freqüentemente apresentadas pelos doentes são o desinteresse pelo ambiente e pelas pessoas, redução das atividades de vida diária que muitas vezes só são realizadas com incentivo externo, redução da intenção comunicativa e perda da iniciativa.

Normalmente, os pacientes não se queixam e não relatam sentimentos de tristeza e desânimo. Entretanto, ficam extremamente calados, não participam da vida familiar e não têm vontade de fazer o que antes lhes dava prazer. Além disso, com a evolução da doença, apresentam redução do autocuidado e ficam grande parte do dia deitados, sem realizar qualquer atividade.

Em muitos casos há relatos de grande irritabilidade, depressão e comportamento agressivo antes da introdução das drogas, sendo que um dos pacientes do grupo moderado já havia tentado o suicídio, no início da doença. Entretanto, com o uso regular dos fármacos, a melhora normalmente é significativa. Os efeitos benéficos dos antidepressivos no controle dos sintomas psiquiátricos e comportamentais de indivíduos com DH foram objeto de estudos de caso (Ranen et al., 1996; Patzold e Brüne 2002). No nosso estudo, 15 pacientes faziam uso de antidepressivos e três de ansiolíticos, com melhora dos sintomas relatada pela família e pelos próprios pacientes.

Segundo Levy et al. (1998), a apatia se relaciona com perda de interesse, falta de motivação e espontaneidade, perda de entusiasmo, pobreza de emoções e perda da vontade de fazer coisas novas. A depressão envolve tristeza, choro, sentimentos de falha e auto-reprovação, desespero quanto ao futuro, sentimentos de opressão e desejo de morte. Com base nesta descrição e considerando os relatos dos doentes e de seus familiares, parece claro que grande parte dos pacientes de nossa amostra apresenta apatia mais evidente do que depressão.

Na escala de Montgomery e Asberg os pacientes dos dois grupos apresentaram pior desempenho em concentração, inibição motora e incapacidade de sentir que, nesta escala, são os aspectos mais relacionados com a apatia, considerando comportamentos como a redução da atividade, falta de motivação, entusiasmo e iniciativa e embotamento emocional.

O prejuízo na concentração foi muitas vezes associado à problemas de elaboração do pensamento, participação em conversas, prejuízo atencional com

dificuldade para acompanhar programas de televisão e leitura, “esquecimentos” e abandono das tarefas. Quanto à inibição motora, há relatos de maior lentidão para o planejamento e execução das atividades, que muitas vezes só são realizadas com ajuda, mas também de grande redução da iniciativa. Algumas atividades são realizadas, mas apenas se houver solicitação e estimulação externa. A incapacidade de sentir foi relacionada com o afastamento do convívio social, perda do interesse pelas pessoas, ambiente e hábitos anteriores.

Alterações de sono e apetite raramente foram relatadas. Pelo contrário, os pacientes tendem a dormir e se alimentar excessivamente, apesar das dificuldades de deglutição encontradas nos casos mais graves. Tristeza relatada, pensamentos pessimistas e pensamentos suicidas também foram pouco pontuados.

Cabe ressaltar que do grupo com DH leve, 36,4% dos pacientes foram vistos por seus familiares como deprimidos, enquanto este valor foi de 26,7% para o grupo moderado. Segundo o relato das famílias e observação dos pacientes, a depressão é um sintoma mais comum em fases iniciais da doença, dando lugar ao desinteresse e à apatia ao longo de sua evolução. O mesmo foi observado por Bonelli et al. (2004) que também encontraram maior frequência de transtornos psiquiátricos no início da doença (com irritabilidade e comportamento anti-social), mudando para apatia nas fases mais avançadas.

É interessante observar que os pacientes do grupo moderado apresentam pior pontuação na escala do que o grupo leve, embora sejam vistos como menos deprimidos por seus familiares. Este achado, entretanto, só favorece a idéia de que com a evolução da doença a apatia se torna mais acentuada do que a depressão, já que a pontuação sobe pela exacerbação de sintomas vinculados à apatia. Aspectos mais relacionados com depressão, como tristeza relatada, pensamentos pessimistas e suicidas também foram pouco pontuados para os pacientes em fase mais avançada da doença.

As drogas utilizadas pelos pacientes deste estudo para o controle das

alterações motoras e psiquiátricas, especialmente neurolépticos e antidepressivos, estão de acordo com o que é amplamente descrito na literatura (Bonelli et al., 2004).

5.4 Aspectos cognitivos

No nosso estudo verificamos que todos os pacientes com DH, inclusive os do grupo leve, apresentaram desempenho inferior ao de seus controles em grande parte das tarefas que avaliam o funcionamento cognitivo, o que está de acordo com as descrições da literatura, de que o declínio já está presente nas fases iniciais da doença (Hayden, 1981). Lemiére et al. (2002) relataram dificuldades em aritmética, atenção, fluência verbal, funções executivas, memória, velocidade psicomotora e processamento mental nos estágios iniciais da DH, que tendem a se intensificar com a evolução da doença. Esta descrição retrata de maneira bastante fiel as características observadas em nossos pacientes.

Quanto ao MEEM, para os dois grupos estudados o pior desempenho se deu em orientação, atenção e cálculo e evocação, mas não em memória imediata.

Para o grupo com DH leve, apesar do valor total de orientação ser significativamente inferior ao do grupo controle, não se observou diferenças em tarefas específicas. Para o grupo com DH moderada, entretanto, o pior desempenho em orientação esteve mais relacionado com aspectos ligados ao tempo (dia da semana, dia do mês, mês e ano) do que ao espaço (local, instituição, cidade, estado). A orientação temporal tem se mostrado mais frágil em outras demências e envolve conhecimentos menos consolidados, ligados à memória implícita (Deley, 1998).

Alterações de memória são descritas na DH, mas envolvem o aspecto de recuperação espontânea. Considera-se que o armazenamento de informações está preservado, uma vez que o reconhecimento geralmente é normal ou está pouco comprometido, sendo facilitado em atividades de reconhecimento,

evocação com pista e pré-ativação (Caine et al., 1977; Butters et al., 1986). No nosso estudo encontramos preservação da memória imediata, mesmo para os pacientes do grupo moderado, com dificuldade em evocação. Estes achados estão de acordo com as descrições tradicionais e são similares aos de Caine et al. (1977) que também encontraram preservação da memória imediata, mas prejuízo na memória recente e remota.

Dificuldades de atenção e cálculo são amplamente descritas, inclusive em fases pré-sintomáticas, para indivíduos portadores do gene da DH. Cummings (1990) verificou que o primeiro item afetado no MEEM de pacientes com DH, era a tarefa de cálculo, que também exige concentração.

Além da dificuldade atencional retratada no MEEM, todos os pacientes deste estudo, mesmo os do grupo leve, apresentaram desempenho significativamente inferior ao de seus grupos controle no teste de modalidade de dígitos e símbolos.

Esta avaliação, que envolve persistência motora, atenção sustentada, velocidade de resposta e coordenação visuomotora, tem se mostrado muito sensível para a avaliação de demência e se correlaciona significativamente com evidências radiológicas de atrofia do caudado em pacientes com DH e outras doenças (Starkstein et al., 1988). Além disso, estudos mostram correlação entre esta e outras provas cognitivas, evidenciando que o mau desempenho dos pacientes não pode ser explicado apenas por problemas motores (Kirkwood et al., 2000).

Lemier et al. (2002) e Lemiere et al. (2004), comparando indivíduos portadores do gene para a DH mas assintomáticos, com indivíduos que não apresentavam o gene, encontraram pior desempenho no teste de modalidade de dígitos e símbolos, enquanto o desempenho em outras medidas de inteligência, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e funções executivas era semelhante ao do grupo controle. Estes e outros trabalhos apontam

o prejuízo atencional como uma das primeiras manifestações da doença, e consideram que o teste de modalidade de dígitos e símbolos é um instrumento bastante sensível para sua avaliação.

Para pacientes em que a DH já se manifestou, o problema atencional é ainda mais intenso, havendo piora progressiva em tarefas atencionais, como no teste de modalidade de dígitos e símbolos e no Stroop. Para os doentes, entretanto, além da atenção, outras funções cognitivas como nomeação, percepção de espaço e objetos e funções executivas já estão comprometidas.

Os resultados dos pacientes com DH de nosso estudo, no teste de Stroop, estão de acordo com os achados acima, evidenciando que a dificuldade atencional tende a piorar com a evolução da doença, quando também aparecem comprometimentos mais amplos de funcionamento executivo.

Os pacientes com DH leve deste estudo utilizaram tempo significativamente maior para executar as três tarefas do Stroop do que seu grupo controle. Apesar disso, não cometeram maior número de erros em nenhuma delas. O aumento do tempo, neste caso, parece compensar a dificuldade atencional.

O grupo com DH moderada, por sua vez, apresentou tempo de execução e número de erros significativamente superior, nas três tarefas, quando comparado ao grupo controle. Além de tempo muito maior do que o utilizado por controles e pacientes do grupo leve, estes doentes cometeram erros mais freqüentes, especialmente na última parte, que envolve estímulos conflitantes e exige a inibição da resposta mais saliente (leitura da palavra) em detrimento da resposta correta (nomeação da cor da palavra). Para os pacientes mais graves o prejuízo atencional é mais evidente, sendo que nem o aumento excessivo do tempo impede a ocorrência de erros. Além disso, parece haver maior dificuldade de automonitoramento e inibição de respostas, que refletem prejuízos mais amplos de funcionamento executivo, o que está de acordo com a descrição de vários autores (Cummings, 1990; Lemier et al., 2004).

As dificuldades de pacientes com DH no teste de Stroop têm sido amplamente divulgadas (Bamford et al., 1989; Bachoud-Levi et al., 2001, Lemiere et al., 2004) e são relacionadas com prejuízos do circuito pré-frontal dorsolateral. Também há evidências de que a área do cíngulo anterior está ativada durante o efeito Stroop, uma região envolvida numa ampla variedade de processos mentais e emocionais.

As tarefas de fluência verbal também são medidas tradicionais de funcionamento executivo, exigindo a habilidade de manipular e coordenar mentalmente uma grande diversidade de informações, para evocar elementos de uma dada categoria (Piatt et al., 1999). Também dependem da integridade da memória semântica e fonológica, o que faz com que sejam investigadas na sua interface com a linguagem.

Neste estudo verificamos que os pacientes com DH dos dois grupos apresentaram resultados significativamente inferiores aos de seus controles nas três tarefas de fluência verbal: semântica, fonológica e de verbos. Entretanto, o mesmo padrão de respostas dos indivíduos controle foi observado: melhor desempenho em fluência semântica, seguida de verbos e letras. Os mesmos achados já haviam sido encontrados em estudo piloto prévio realizado com 15 integrantes desta amostra (Azambuja et al., 2004b).

As dificuldades dos indivíduos com DH em tarefas de fluência verbal têm sido amplamente descritas (Butters et al., 1987; Tröster et al., 1989; Rosser e Hodges, 1994; Piatt et al., 1999), estando nossos achados de acordo com a literatura. Além disso, assim como em nosso estudo, Hodges et al. (1990) e Rosser e Hodges (1994) também evidenciaram que os pacientes com DH, apresentam desempenho semelhante ao de controles, com maior evocação de palavras na tarefa de fluência semântica do que fonológica. Embora as duas tarefas exijam os mesmos processos de desencadeamento e monitoramento, controlados por um executivo central, esta diferença parece refletir a natureza das representações

semânticas, em oposição às fonológicas ou a especificidade das pistas utilizadas para a evocação, em cada uma das tarefas. A representação do conhecimento semântico é um aspecto fundamental da cognição humana desenvolvido desde a infância. Além disso, há evidências de que seja organizada em categorias, fazendo com que a evocação de um exemplar leve à recuperação de outros elementos semânticos relacionados. Já a fluência fonológica depende do nível fonológico de representação da palavra, sem referência a um significado. Por isso a velocidade de ativação dentro do léxico fonológico seria mais lenta do que no nível semântico. Além disso, o tipo de pista utilizada nas duas tarefas parece interferir no desempenho, pois enquanto a pista “animais” envolve um grupo de conhecimento muito específico, a pista “começa com A” é relativamente pouco específica, pois se aplica a uma proporção significativa de todas as palavras conhecidas (Rosser e Hodges, 1994).

O pobre desempenho dos pacientes com DH em tarefas de fluência verbal tem sido relacionado com alteração dos circuitos fronto-estriatais (Piatt et al., 1999), que controlam aspectos do funcionamento executivo e incluem atenção, recuperação de informações e memória operacional. Para a maioria dos autores, na DH, reflete a dificuldade de gerar estratégias de busca de informações e não um comprometimento da memória semântica (Cappa et al., 1998, Rosser e Hodges, 1994). O fato de que os pacientes com DH apresentam melhor desempenho em fluência semântica do que fonológica, aspecto encontrado neste trabalho e relatado por outros autores (Rosser e Hodges, 1994; Ho et al., 2002) favorece esta visão, já que a fluência semântica depende mais da preservação dos estoques semânticos. Além disso, Rosser e Hodges (1994) encontraram padrão oposto em pacientes com DA, que apresentaram pior desempenho em fluência semântica do que fonológica, quando comparados a pacientes com DH e, dissociação que reforça estas evidências.

Em nosso estudo, além das medidas tradicionais (fluência semântica e

fonológica), realizamos a fluência de verbos, tarefa ainda pouco explorada mas apontada como mais sensível à fisiopatologia fronto-estriatal (Piatt et al., 1999). Para os dois grupos de doentes o desempenho nesta tarefa foi inferior à fluência semântica mas superior à fluência fonológica, mesmo padrão verificado para os grupos controle.

Não foram encontrados trabalhos avaliando a evocação de verbos em pacientes com DH, e comparando-a com a fluência semântica e fonológica. Péran et al. (2003) investigaram a geração de nomes concretos e de ações em 26 pacientes com DH, 17 sem demência e 9 com demência. Esta tarefa é um pouco diferente da fluência, pois são apresentados estímulos verbais (nomes ou verbos) a serem pareados com itens semanticamente relacionados, da mesma categoria (nomes com nomes e verbos com verbos) ou de categoria oposta (nomes com verbos e verbos com nomes). Entretanto, apresenta características semelhantes à tarefa de fluência, pela necessidade de evocação e transferência entre categorias diferentes. Neste estudo, os doentes dos dois grupos apresentaram pior desempenho do que os controles nas quatro tarefas. Entretanto, apenas para o grupo com demência foi encontrada uma diferença significativa entre a geração de verbos e nomes, com pior desempenho para as duas tarefas em que a geração de verbos era exigida. Piatt et al. (1999) também verificaram que a fluência de verbos diferenciava pacientes com Parkinson e demência de pacientes sem demência e indivíduos controle. Damasio e Tranel (1993) encontraram dificuldades em geração de verbos, mas não de nomes, em pacientes com lesão frontal, enquanto o padrão oposto foi verificado em pacientes com lesão posterior. Cappa et al. (1998) verificaram dissociações similares entre pacientes com Alzheimer e demência fronto-temporal.

Nosso estudo não se opõe a nenhum destes, a medida em que também encontrou pior desempenho na fluência de verbos do que semântica. Entretanto, o fato de nenhum destes trabalhos analisarem as três provas conjuntamente

impede a comparação com nossos resultados.

Um dos motivos para o melhor desempenho na fluência de verbos do que na fluência fonológica, pode estar relacionado à grande variabilidade de verbos existentes (verbos que representam ações, sentimentos, estados entre outros). Talvez pelo menos parte dos verbos possa ser resgatada utilizando-se estratégias semânticas, o que facilitaria o desempenho nesta tarefa, em comparação à fluência fonológica. Supondo-se que a tarefa de fluência de verbos se apóie nas duas redes (atencional e semântica), há que se cogitar que a fluência fonológica seria, entre as três tarefas de fluência verbal, a prova mais sensível para detectar problemas de funcionamento executivo já nas fases iniciais da DH. Com a evolução da doença a fluência de verbos indicaria a intensificação destas dificuldades.

Uma análise qualitativa mais ampla, com relação aos diferentes tipos de verbos, poderá, no futuro, facilitar a compreensão desta tarefa.

No nosso trabalho não verificamos diferença significativa entre o número de perseverações e intrusões, em nenhuma das três tarefas, para os doentes dos dois grupos quando comparados aos controles. Pillon et al. (1993) e Péran et al. (2003) também não encontraram frequência diferente de intrusões ou erros perseverativos em tarefas de recuperação de materiais verbais e geração de nomes e verbos, entre indivíduos com DH e seus controles.

Dificuldades visuais espaciais e visuais perceptivas também são marcantes desde as fases iniciais da DH (Harper, 1996; Cummings, 1990) com prejuízo de análise-síntese visual.

No teste de Hooper, os dois grupos de pacientes apresentaram desempenho significativamente inferior ao de seus grupos controle, sendo capaz de realizar a integração visual de um menor número de estímulos. Com frequência os pacientes tentavam identificar elementos isolados das figuras, mas não conseguiam integrá-los. Com a intenção de se verificar as possíveis dificuldades de nomeação nesta tarefa, os estímulos foram organizados e apresentados para

nomeação sempre que a resposta emitida estivesse errada.

Quando os estímulos foram apresentados de forma organizada (teste de Hooper adaptado como tarefa de nomeação), os pacientes dos dois grupos nomearam mais figuras do que seus controles, mas isto ocorreu por terem sido expostos a um maior número de estímulos, já que só eram apresentados os que não tinham sido nomeados na tarefa de organização visual. O aspecto interessante desta tarefa, entretanto, é que os doentes fizeram maior uso de pistas fonêmicas e semânticas, não havendo diferença entre os grupos no número total de figuras nomeadas, considerando-se as duas tarefas.

Estes resultados estão de acordo com o encontrado na literatura, que prevê dificuldades visuais perceptivas na DH, já nas fases iniciais (Hayden, 1981; Lawrence et al., 2000). Além disso, demonstram sua interferência na linguagem, a medida em que há uma alteração na entrada do estímulo que será processado para as funções lingüísticas. Também favorecem a idéia de que as dificuldades de nomeação na DH são ocasionadas por dificuldade no resgate de informações, e não por prejuízo semântico, já que com a utilização de pistas a nomeação atinge valores normais.

Cabe ressaltar, ainda, que não foram encontradas correlações entre o desempenho no Hooper e as funções oculomotoras, o que demonstra que a dificuldade não se dá apenas em nível periférico, mas sim em níveis mais complexos de integração dos estímulos.

Conforme citado anteriormente, o grupo com DH moderada também apresentou dificuldade em linguagem, no MEEM. O pior desempenho, entretanto, estava relacionado com as tarefas de escrita de frase e cópia de desenho e não em repetição, nomeação, leitura e execução de comando. Resultados semelhantes foram encontrados por Cummings (1990) que identificou falha na percepção de forma e organização da produção grafo-motora na tarefa de cópia, mas sem relação com a gravidade dos movimentos involuntários. Na escrita, a

simplificação das frases foi o principal aspecto verificado pelo autor, assim como em nosso estudo.

A relação entre a linguagem e outras funções cognitivas e motoras será discutida posteriormente.

5.5 Desempenho de linguagem dos indivíduos com doença de Huntington

As alterações de linguagem na DH são pouco descritas e, segundo Péran et al. (2003), estão envolvidas principalmente com aspectos relacionados aos substratos frontais, com prejuízo em habilidades sintáticas e fluência verbal. Entretanto, alguns autores também acreditam na possibilidade de que já haja um prejuízo no sistema semântico. Os achados de linguagem dos indivíduos com DH serão discutidos à luz destas questões.

Investigações específicas sobre as dificuldades de compreensão na DH foram pouco descritas na literatura e são normalmente interpretadas como consequência do declínio cognitivo global.

Na nossa amostra, os pacientes com DH leve apresentaram desempenho significativamente inferior ao dos controles em três dos quatro subtestes do TBDA: compreensão de palavras, ordens e material ideacional complexo. Para o grupo moderado as dificuldades foram mais freqüentes, além de haver pior desempenho também em processamento sintático.

O bom desempenho na tarefa de compreensão de palavras está mais relacionado com a preservação dos estoques semânticos, já que os estímulos auditivos são pouco extensos e os visuais permanecem na frente do doente durante a execução da tarefa, com pouca demanda de memória. Entretanto, o adequado desempenho nesta tarefa também depende da atenção e de habilidades visuais perceptivas.

Na análise qualitativa das respostas observou-se, para os dois grupos de doentes, maior freqüência de erros na identificação de insetos e flores,

subcategorias menos familiares e com traços menos exuberantes para a discriminação visual do que as demais (objetos, animais, alimentos, peças do vestuário, meios de transporte, cores, letras e números). Assim, aspectos relacionados à familiaridade dos estímulos e a análise visual-perceptiva parecem ter influenciado os resultados.

Podoll et al. (1988) também encontraram alteração na compreensão de palavras e sentenças nos pacientes com DH por ele estudados.

A compreensão de sentenças envolve a apreensão do significado das palavras isoladamente, mas também a capacidade de lidar com os aspectos sintáticos da linguagem e habilidades não lingüísticas relacionada à memória operacional, especialmente seu componente fonológico (Mansur e Radanovic, 2004).

Para os dois grupos observou-se, durante a aplicação das tarefas, grande dificuldade atencional, muitas vezes verbalizada pelos próprios pacientes, latência para a emissão das respostas, além da solicitação de repetição das informações. Muitos pacientes ainda repetiam em voz alta parte das informações.

No subteste ordens do TBDA, verificou-se, para alguns pacientes do grupo moderado, tendência a realizar apenas a primeira parte da ordem solicitada. No subteste material ideacional complexo, também para este grupo, verificou-se tendência à realização de interpretações pessoais das histórias, o que prejudicava o desempenho. Alguns pacientes referiam não ter “prestado atenção” e solicitavam a repetição dos estímulos.

Analisando-se o comportamento dos doentes durante a execução das tarefas, deve-se cogitar a possibilidade de que a dificuldade de compreensão observada esteja, pelo menos em parte, relacionada com habilidades atencionais e memória operacional.

No subteste processamento sintático, alguns pacientes do grupo moderado descreviam as figuras e identificavam verbalmente os objetos mas não conseguiam responder com adequação às relações existentes entre eles. A

recepção e compreensão de sentenças inclui processamentos complexos, especialmente quando a ordem canônica das frases é modificada. Também exige atenção, flexibilidade mental e o apoio da memória de curta duração, para que a relação entre os elementos da sentença possa ser recuperada ao final da frase. Não foram encontrados estudos sobre a compreensão sintática na DH, mas muitas das habilidades descritas para a execução da tarefa estão sabidamente comprometidas. Além disso, na doença de Parkinson, outro modelo de envolvimento das circuitarias fronto-estriatais, a dificuldade na compreensão de sentenças tem sido amplamente divulgada (Grossman e Cooke, 2002; Grossman et al., 2002).

No teste Token, achados semelhantes foram encontrados, sendo que os dois grupos de doentes apresentaram tendência a solicitar a repetição das ordens, ou de repetir verbalmente parte da informação durante sua execução. Também foi freqüente a realização correta, mas de apenas parte da ordem e muita latência para a execução dos comandos, embora esta variável não tenha sido medida objetivamente.

O grupo leve, entretanto, conseguiu utilizar estas estratégias para o favorecimento de seu desempenho, e não apresentou diferenças em relação ao grupo controle, quanto ao número de respostas corretas. Para o grupo com DH moderada, entretanto, as características acima apareceram de forma mais freqüente mas o desempenho foi inferior ao dos controles. Nossos resultados concordam com o encontrado por Bachoud-Lévi et al. (2001) que observaram declínio progressivo no teste Token em 22 indivíduos com DH avaliados longitudinalmente. Podoll et al. (1988) também encontraram alteração no teste Token em 50% dos pacientes do grupo moderado e 74% dos pacientes do grupo avançado de seu estudo.

Quanto aos aspectos motores da fala, os pacientes dos dois grupos apresentaram pior desempenho do que os controles nas tarefas de agilidade

não verbal e verbal do TBDA, com dificuldade para a realização dos movimentos orofaciais solicitados, executados com imprecisão, incoordenação, interrupções súbitas e muitos movimentos associados. Estes achados concordam com a descrição de Hayden (1981) que verificou dificuldade marcante na realização de praxias orais, já nas fases iniciais da DH. No subteste agilidade verbal a maior dificuldade esteve relacionada ao tempo de execução; parte dos pacientes conseguia realizar a repetição das palavras, mas de forma mais lenta e imprecisa.

Apesar destes achados, para todos os pacientes do grupo leve e para três do grupo moderado de nosso estudo, a inteligibilidade de fala não era afetada pela disartria, segundo a escala de Yorkston (1996). Sete pacientes do grupo moderado apresentavam alterações de fala perceptíveis, mas que não influenciavam na comunicação. Para cinco pacientes deste grupo as alterações eram mais evidentes, envolvendo prejuízos prosódicos, articulatórios e mudanças na velocidade da fala, que levavam à necessidade de repetições. Para estes pacientes a fala era mais trabalhosa, mas a comunicação era possível. Os achados são semelhantes aos de Podoll et al. (1998). Estes autores encontraram alterações de articulação e prosódia de 84,4% dos pacientes por eles avaliados, mas também ressaltaram que as habilidades comunicativas só eram prejudicadas nas fases avançadas da doença, em que a fala era fragmentada, exigindo repetições e inferências por parte do interlocutor.

Quanto aos aspectos automáticos da fala, não foram encontradas alterações significativas para os dois grupos de doentes, em comparação aos controles. Apesar de apresentarem dificuldades com aspectos automáticos ligados ao sistema implícito, o efeito de frequência pode estar influenciando estes resultados.

Quanto à repetição, o grupo com DH leve apresentou pior desempenho do que o grupo controle apenas na tarefa de repetição de frases. Para o grupo moderado, além do pior desempenho nesta tarefa, se verificou maior dificuldade na repetição de palavras. Podoll et al. (1988) também encontraram dificuldades na repetição de palavras

e frases para pacientes no estágio moderado e avançado da DH.

A tarefa de repetição envolve reconhecimento auditivo, memória operacional e adequação do sistema motor da fala para a emissão da resposta.

Na repetição de palavras observou-se maior frequência de erros nas palavras compostas. Na repetição de frases o pior desempenho esteve relacionado com os estímulos mais extensos, sendo que muitas vezes os paciente referiam “não lembrar” todo o estímulo, e percebiam que sua emissão era diferente do modelo.

Na tarefa de repetição de frases os erros mais freqüentemente observados, para os dois grupos, foram as omissões dos finais das palavras (marcadores de plural e tempo verbal), ou das palavras iniciais ou finais das frases, além das substituições de palavras de classe fechada (ex: no/em; do/de). Também se observou maior frequência de erros nas frases mais extensas.

Curiosamente, não foi encontrada maior frequência de erros na repetição de não-palavras para os dois grupos. Entretanto, é importante ressaltar que esta tarefa envolvia menor número de estímulos e predomínio de palavras curtas. Além disso, os dois grupos controle apresentaram pontuação máxima apenas na tarefa de repetição de palavras, fazendo com que um mínimo desvio dos pacientes se mostrasse significativo.

Considerando-se o conjunto de dados, as dificuldades de repetição dos pacientes com DH possivelmente estão relacionadas com prejuízos atencionais e de memória operacional, e não com dificuldade de discriminação auditiva.

Uma análise posterior com maior número de itens balanceados foneticamente se faz necessária, para a melhor compreensão quanto ao envolvimento da alça fonológica.

A tarefa de nomeação tem sido amplamente utilizada para a investigação do sistema semântico, embora o pobre desempenho nesta tarefa também possa estar relacionado com alterações visuais perceptivas, dificuldade de acesso

lexical ou alteração na saída fonológica e motora.

Nas provas do TBDA os dois grupos de doentes apresentaram desempenho satisfatório na nomeação com pista semântica e na nomeação de categorias específicas (letras, números e cores). Entretanto, o grupo moderado apresentou pior desempenho do que seu grupo controle na tarefa de nomeação de verbos.

A maior dificuldade na evocação de verbos do que de nomes tem sido relacionada à disfunção do lobo frontal e dos circuitos fronto-estriatais (Damasio e Tranel, 1993; Cappa et al., 1998), justificando a dissociação encontrada em nossos pacientes.

Apesar disso, durante a aplicação da tarefa observou-se claramente a interferência das dificuldades perceptuais no desempenho; muitos pacientes não conseguiam discriminar os elementos das figuras e, portanto, não chegavam à nomeação correta da ação. Por exemplo, numa das figuras em que era realizada a ação de “cavar”, muitos pacientes respondiam “*andando de patins*”, pois percebiam a “*pá*” como um “*patins*”. Nestes casos, quando a avaliadora nomeava o objeto, a ação era nomeada corretamente pelos doentes. Além disso, também se verificou dificuldade atencional, sendo que em alguns casos os pacientes não valorizavam detalhes que modificavam a interpretação da ação. Por exemplo, a ação de “*cantar*” foi muitas vezes interpretada como “*leitura*”, pois o marcador específico da ação (*clave de sol que aparece na periferia do estímulo*) não era observado.

Em alguns casos também se observou o uso de palavras vagas e imprecisas ou de descrições das figuras, sem conseguir chegar à palavra alvo. Por exemplo, a resposta “*está jogando aquele jogo com bolinhas*” para “*malabarismo*”. Nestes casos, entretanto, com frequência os pacientes referiam não saber o nome da ação e suas descrições eram coerentes com a ação realizada.

No teste de nomeação de Boston não foram encontradas diferenças entre o grupo com DH leve e controles em nenhuma das medidas realizadas. Para o

grupo com DH moderada, verificou-se redução do número de acertos espontâneos, maior frequência de respostas emitidas com latência e redução no número de acertos total. Apesar disso este grupo fez mais uso de pistas fonêmicas do que seu grupo controle, não havendo diferença entre os dois grupos quanto ao número de erros, quando foram somados os acertos totais e os acertos emitidos com pista. É interessante ressaltar que os mesmos achados já haviam sido encontrados em estudo piloto prévio realizado com 18 pacientes deste estudo (Azambuja et al, 2004a) e também são os mesmos obtidos no teste de Hooper organizado como tarefa de nomeação, conforme exposto anteriormente.

Estes resultados concordam com grande parte da literatura, que sugere que na DH as dificuldades de nomeação estão mais relacionadas com problemas de elaboração de estratégias de busca da informação ou na percepção visual, do que com um prejuízo semântico (Butter et al., 1987; Hodges et al., 1990; Hogdes et al., 1991).

Nossos resultados também demonstram a piora da nomeação com a evolução da doença, descrita na literatura (Podoll et al., 1988), mas reforça a idéia de que a preservação semântica se mantém, pelo menos até fases moderadas da doença, já que os pacientes conseguem compensar sua maior dificuldade com a utilização de pistas, o que já havia sido observado por Butters et al., em 1978.

Quanto à análise qualitativa dos erros proposta por Hodges et al. (1991), não foram verificadas diferenças entre os tipos de erros realizados pelo grupo com DH leve e grupo controle. É interessante ressaltar, entretanto, que para o grupo com DH leve os erros mais frequentes foram as trocas visuais, seguidas de circunlóquios e erros semânticos de associação. Para o grupo controle esses três tipos de erros também foram os mais frequentes, ainda que tenham aparecido menos e em outra ordem: circunlóquios, erros de associação semântica e erros visuais.

O grupo com DH moderada apresentou diferença em relação a seu grupo

controle, quanto à maior frequência de erros do tipo 1 (ausência de respostas). Hodges et al. (1991) também encontraram 30% de “ausência de respostas” no total de erros dos pacientes por eles estudados. Para Podoll et al. (1988) este valor foi de 14%.

Para o grupo com DH moderada, depois da ausência de respostas, os erros visuais e semânticos de associação foram os mais comuns. Estes três tipos de erros também foram os mais frequentes para seu grupo controle, que também apresentou maior número de “ausência de respostas”, mas seguida de erros semânticos de associação e erros visuais.

Como pode ser verificado, o padrão de respostas entre os grupos de doentes e controles não difere de maneira marcante. Entretanto, embora não tenham sido encontradas diferenças, os erros visuais aparecem com mais frequência para os dois grupos de doentes, sendo o tipo de erro mais comum para o grupo leve. Podoll et al. (1988) e Hodges et al. (1991) também encontraram maior frequência de erros visuais nos pacientes com DH por ele investigados.

É interessante notar também que, comparando-se os tipos de erros mais frequentes para os quatro grupos, a presença de circunlóquios aparece apenas para o grupo com DH leve e seu grupo controle e a ausência de respostas apenas para o grupo com DH moderada e seu grupo controle. A maior frequência de ausência de respostas para o grupo com DH moderada pode estar relacionada à associação de vários fatores, como maior apatia, dificuldade mais intensa na integração visual e no acesso lexical. Para o grupo controle, pode estar relacionada à menor escolarização, que interfere na forma de interpretação dos aspectos pragmáticos da tarefa.

O fato dos pacientes dos dois grupos realizarem com frequência erros semânticos de associação favorece a idéia de que a estrutura do conhecimento semântico está preservada. Embora apresentem dificuldades de acesso lexical os pacientes são capazes de descrever a funcionalidade, atributos físicos,

associações contextuais ou outras informações que indicam uma associação com a palavra alvo.

Com relação à compreensão gráfica não foram encontradas diferenças entre os indivíduos com DH leve e grupo controle. Podoll et al. (1988) também não observaram alterações de escrita em pacientes no estágio leve da doença. Para o grupo com DH moderada verificou-se pior desempenho em discriminação de palavras e símbolos, emparelhamento de dados com números arábicos e em leitura de parágrafos e sentenças.

O subteste de discriminação de palavras e símbolos é uma tarefa de reconhecimento puramente visual. O paciente deve parear grafemas, sílabas e pequenas palavras (de até três letras) com outras iguais mas escritas em diferentes estilos, dentre outras de estrutura semelhante. Por isso, é uma tarefa que também exige atenção.

Durante a execução da tarefa observou-se que as trocas apresentadas pelo pacientes do grupo moderado eram quase sempre por estímulos que diferiam em apenas um grafema da palavra alvo. Além disso, vários pacientes, depois de escolher respostas erradas, quando confrontados, acabavam percebendo seus erros e corrigindo-os. Muitas vezes eles também referiam não haver outro estímulo igual ao alvo, evidenciando dificuldades perceptuais ou atencionais.

A tarefa de emparelhamento de dados com números arábicos também exige habilidades visuais perceptivas, além da noção de quantidade, do conceito de números e de suas diferentes representações.

Considerando-se que nas tarefas de compreensão auditiva e nomeação os pacientes não apresentaram dificuldades relacionadas aos números, parece possível afirmar que o conceito numérico está preservado, havendo problemas de ordem visual que prejudicam a associação entre as duas representações. Outro aspecto que reforça essa idéia é que os pacientes muitas vezes nomeavam os números em voz alta de forma correta, mas tinham dificuldade na hora de

contar os pontos que os representavam.

A leitura de parágrafos e sentenças é uma tarefa mais complexa que exige, além da decodificação grafo-fonêmica, habilidades atencionais, memória operacional, preservação semântica e capacidade de integração de informações.

Os pacientes do grupo com DH moderada apresentaram, de maneira geral, muita lentidão para a realização desta tarefa, além da necessidade de ler repetidas vezes o mesmo material para chegar a uma resposta. Em alguns casos, já eram observados erros na decodificação da leitura, com acréscimos, substituições e omissões de palavras e dificuldade para se orientar no espaço do papel. Para um paciente (paciente 18) a tarefa teve de ser descontinuada, pois a leitura era muito lenta e difícil, sendo que ao final do parágrafo o paciente já não era capaz de resgatar o que acabara de ler. Dois pacientes (pacientes 17 e 14) se recusaram a realizar esta tarefa.

É importante ressaltar que grande parte dos pacientes, mesmo os do estágio leve, abandonam precocemente o hábito da leitura e relatam dificuldades para a compreensão de material gráfico, especialmente os mais extensos e complexos.

As dificuldades de leitura apresentadas por estes pacientes parecem refletir o prejuízo cognitivo amplo ocorrido com a evolução da doença. Os pacientes não referem dificuldades na compreensão de aspectos isolados do texto mas na integração das informações para a apreensão do todo. A observação de seu comportamento ao longo da tarefa dá indícios de que problemas atencionais, de memória operacional, abstração, julgamento e flexibilidade mental estão na base destas dificuldades. Além disso, a decodificação grafo-fonêmica parece prejudicada pelas dificuldades visuais perceptivas, tendo sido encontrada correlação positiva entre o desempenho na tarefa de leitura de parágrafos e sentenças e nas funções oculomotoras, para o grupo moderado.

Como observado ao longo de toda a avaliação de linguagem, também na leitura, os pacientes do grupo leve já apresentavam dificuldades discretas, mas

conseguiam compensá-las com o aumento do tempo para a execução da tarefa e com a realização de várias leituras do material. Com a evolução da doença estas estratégias não são suficientes e a exacerbação das alterações visuais perceptivas e cognitivas parecem interferir no bom desempenho. Nossos resultados são semelhantes aos encontrados por Podoll et al. (1988) que observaram preservação da habilidade de leitura de palavras e frases em pacientes no estágio leve da doença, mas comprometimento em 36% dos pacientes do estágio moderado e em 83% dos pacientes do grupo avançado. Para os dois últimos grupos estes autores também observaram maior frequência de autocorreções, hesitações, e outros erros de leitura como omissões, substituições e adições de letras.

Quanto à produção da linguagem gráfica, pacientes dos dois grupos apresentaram desempenho significativamente inferior ao de seus controles na forma da letra, escolha correta da letra, facilidade motora e narração escrita do TBDA. Nas tarefas de ditados e nomeação escrita não foram observadas alterações.

Para ambos os grupos é visível a interferência dos movimentos involuntários e das alterações da motricidade voluntária na execução da escrita, o que leva a prejuízos na forma da letra e na facilidade motora. Para os pacientes do grupo moderado a dificuldade para segurar o lápis e realizar os movimentos necessários para a escrita é ainda mais evidente, com tendência à macrografia. Nos casos em que o comprometimento motor é mais grave a escrita se torna quase impossível, se resumindo a palavras isoladas, e os grafemas são distorcidos e muitas vezes ilegíveis. As mesmas características foram encontradas por Podoll et al. (1988) no grupo de pacientes por eles estudado.

O pior desempenho dos indivíduos com DH leve e moderada quanto à escolha correta da letra, poderia indicar uma alteração na associação grafo-fonêmica. Entretanto, a análise dos erros indica que a perda de pontos nesta tarefa se deve principalmente à omissão de letras e palavras na tarefa de cópia

e não na realização de escrita sem pistas. Apenas um paciente do grupo moderado apresentou erro no ditado de letras, substituindo a letra G por J. Assim, estas dificuldades também parecem mais relacionadas a prejuízos atencionais e visuais perceptivos do que a uma falha na representação das palavras escritas. Podoll et al. (1988) também observaram erros ortográficos em maior proporção conforme a maior gravidade da doença, sendo que a omissão de letras foi o tipo de erro mais freqüente (56% de todos os erros observados).

Quanto à narrativa escrita, o grupo com DH leve apresentou desempenho inferior, com relação a seu grupo controle, em acesso ao vocabulário, conteúdo e na pontuação total, mas não em mecânica da escrita ou sintaxe. Para o grupo com DH moderada as mesmas dificuldades foram observadas, acrescentando-se o pior desempenho em mecânica da escrita. A sintaxe também se mostrou preservada.

Para o grupo com DH leve observa-se produção escrita mais reduzida do que a do grupo controle, com o uso de frases mais curtas. Muitas vezes os pacientes descrevem partes da figura mas não as integram em um contexto. Verifica-se, ainda, a substituição de elementos da cena por outros (ex: “*o menino está guardando CDs*” ou a “*louça*”, ao invés de “*biscoitos*”), provavelmente ocasionadas por problemas visuais. Também é freqüente a omissão de aspectos importantes da cena que não são relatados na escrita. Nestes casos, ao serem questionados, muitos pacientes descrevem com adequação aspectos antes desvalorizados e muitas vezes relatam não ter visto este aspecto da cena antes, o que parece relacionado à questão atencional. A simplificação da produção escrita e os erros ocasionados pela troca de um elemento da figura por outro errôneo (ex: troca de “*biscoitos*” por “*louças*”) é que levam à perda de pontos em acesso ao vocabulário e em conteúdo.

Para o grupo com DH moderada as mesmas características descritas acima são observadas, mas de forma mais acentuada. A produção escrita tende a ser ainda mais simplificada, e frases soltas descrevem partes da figura, sem integrá-

las. Também já se verificam com mais freqüência os erros ortográficos, caracterizados principalmente por omissões e trocas de letras e palavras inacabadas. Um dos pacientes deste grupo (paciente 18) não foi capaz de executar a tarefa, devido à grande dificuldade na mecânica da escrita. Comportamentos bastante semelhantes aos observados em nossos pacientes também foram relatados por Podoll et al. (1988), que encontraram alterações na escrita em grande parte dos pacientes por eles estudados.

Cabe ressaltar, entretanto, que mesmo para os pacientes que apresentam maior prejuízo da escrita, as informações essenciais da figura tendem a estar preservadas.

5.6 Correlações entre a linguagem e os aspectos motores, psiquiátricos e cognitivos da doença de Huntington

Para a realização das correlações entre a linguagem com os aspectos não lingüísticos da DH foram utilizados três índices de linguagem: o componente de expressão, o componente de compreensão e o índice de competência da linguagem, que têm o objetivo de retratar a capacidade de uso da linguagem em situação funcional.

Em comparação aos controles, os dois grupos de doentes apresentaram pontuação significativamente inferior no componente de compreensão e no índice de competência da linguagem, mas não no componente de expressão da linguagem. Estes achados evidenciam que embora a capacidade de expressão interfira na competência lingüística, o prejuízo da compreensão parece influenciar de forma mais acentuada na capacidade de utilizar a linguagem em situações funcionais. Além disso, as tarefas utilizadas para a construção do componente de expressão (nomeação e escore gramatical) envolvem habilidades relativamente preservadas ao longo da doença, contribuindo para que o desempenho dos doentes seja semelhante ao dos controles.

Não foram encontradas correlações entre o desempenho motor, medido

pela avaliação motora da UHDRS e os sintomas depressivos, medidos pela escala de Montgomery e Asberg, com nenhum dos índices de linguagem.

Um dos aspectos que pode explicar este achado, é que tanto as alterações motoras quanto psiquiátricas se manifestam em intensidade e frequência muito variadas entre os doentes e ao longo da doença. Além disso, as duas escalas englobam manifestações diferentes, que individualmente poderiam estar mais correlacionadas com a linguagem.

A avaliação motora da UHDRS investiga sete aspectos do desempenho motor: função oculomotora, movimentos orolinguais, tarefas motoras finas, coréia, distonia, parkinsonismo e funções associadas à marcha. Assim como tem sido relatada maior correlação entre a bradicinesia e a capacidade funcional (Girotti et al., 1988), é possível que apenas algumas das manifestações motoras se correlacionem com a linguagem na DH. Por exemplo, foram encontradas correlações entre as funções oculomotoras e a leitura de palavras e sentenças para o grupo moderado.

Da mesma forma, a escala de depressão de Montgomery e Asberg investiga aspectos como tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interior, alteração de sono e de apetite, concentração, inibição motora, incapacidade de sentir, pensamentos pessimistas e pensamentos suicidas, sintomas que parecem abranger aspectos mais amplos do que a depressão. É possível que alguns destes aspectos individualmente se correlacionem com tarefas específicas de linguagem.

Cabe ressaltar que neste estudo a linguagem foi avaliada sob o aspecto metalingüístico, que pode não ser o mais privilegiado para essas análises. A situação de exame da linguagem, neste contexto, introduz situações artificiais e dirige o paciente, reduzindo a iniciativa e retratando de forma pouco fiel o desempenho lingüístico em situações funcionais. É provável, por exemplo, que a interferência da depressão na linguagem se mostrasse mais evidente em situações de avaliação abertas e com maior demanda da iniciativa.

Outro fator a ser considerado é que o uso de drogas auxilia, pelo menos em parte, e em algumas fases da doença, o controle das alterações motoras e psiquiátricas da DH. A linguagem parece mais ligada aos aspectos cognitivos, que não se beneficiam do uso de drogas.

Quanto às funções cognitivas, não foram encontradas correlações entre os três índices de linguagem e o MEEM, as tarefas de fluência verbal, o teste de modalidades de dígitos e símbolos, o teste de Stroop e o teste de organização visual de Hooper, para o grupo com DH leve.

Apesar da ausência de correlações, verificou-se que as tarefas de linguagem de maior dificuldade para estes pacientes são as que envolvem maior complexidade lingüística e que se apóiam mais firmemente na integridade de outras funções cognitivas complexas, como atenção e memória operacional. É provável, entretanto, que a capacidade de utilização de estratégias compensatórias, reduza a interferência das outras habilidades cognitivas na linguagem, nas fases iniciais da doença. Por exemplo, no teste de Stroop, os pacientes do grupo leve utilizam mais tempo para a realização das tarefas, mas isso parece compensar a dificuldade atencional, evitando maior número de erros. Da mesma forma, no teste de nomeação de Boston, o número de acertos espontâneos dos pacientes é menor do que o do grupo controle, mas com o auxílio das pistas o desempenho se torna equivalente.

Para o grupo com DH moderada foram encontradas correlações significativas entre os três índices de linguagem e o teste de organização visual de Hooper. O componente de compreensão da linguagem e o índice de competência da linguagem se correlacionaram, ainda, com o MEEM, com o teste de modalidade de dígitos e símbolos e com a tarefa de fluência semântica.

As tarefas citadas acima são medidas de funcionamento cognitivo global, habilidades visuais perceptivas, atencionais e de funções executivas e seu comprometimento tem sido relacionado amplamente com disfunção dos circuitos

fronto-estriatais. Podoll et al. (1988) também encontraram correlações entre alterações de compreensão na DH e medidas de funcionamento cognitivo.

Analisando-se as tarefas em que estes pacientes apresentam desempenho insuficiente, é possível verificar que a maioria tem em comum o envolvimento da memória operacional (como por exemplo, a repetição de frases do TBDA), atenção (como por exemplo o teste de modalidade de dígitos e símbolos e o subteste ordens do TBDA), resgate de informações (como por exemplo, provas de fluência verbal e material ideacional complexo do TBDA). Além disso, observa-se a interferência das habilidades visuais perceptivas, como no teste de Hooper e na nomeação de verbos do TBDA.

As inter-relações entre as funções de linguagem e outras funções cognitivas não lingüísticas têm sido consideradas em duas vias. Na primeira, a linguagem é vista como um fator de organização cognitiva. Butters et al. (1983) verificou que pacientes com DH utilizavam a linguagem como apoio para resolver problemas de memória de figuras. Por outro lado, as alterações cognitivas podem se manifestar na linguagem, ocasionando problemas no seu uso. Por exemplo, as dificuldades de nomeação por confrontação visual da DH têm sido amplamente relacionadas com problemas visuais perceptivos e de funcionamento executivo (Hodges et al., 1991).

É possível que com a evolução da doença essa inter-relação seja ainda mais necessária, para compensar as dificuldades cognitivas progressivas, o que poderia justificar o fato de que essas correlações só foram encontradas para os pacientes do grupo com DH moderada.

Os achados de nosso estudo demonstram nitidamente a interferência de fatores não lingüísticos nas dificuldades de linguagem na DH. Esses resultados concordam com o observado por Wallesch e Fehrenbach (1988) e Podoll et al. (1988).

5.7 Correlações entre linguagem e tempo de doença

Não foram encontradas correlações entre o componente de expressão da linguagem, o componente de compreensão da linguagem e o índice de competência da linguagem, com o tempo de doença para nenhum dos dois grupos. A única exceção é a correlação significativa observada entre o componente de expressão da linguagem e o tempo de doença para os pacientes do grupo leve.

Embora os índices globais de linguagem não tenham se mostrado correlatos ao tempo de doença, a análise dos resultados nas diferentes provas demonstra que as dificuldades de linguagem tendem a se acentuar com a evolução da doença. É possível que aspectos específicos da linguagem sejam mais comprometidos ao longo do tempo, como os que envolvem de forma mais evidente habilidades atencionais, enquanto outros se mantenham mais estáveis, como os que se valem de estratégias semânticas, pela maior capacidade de compensação. Por exemplo, na DH há uma piora precoce no desempenho nas tarefas de fluência verbal, mas não em nomeação. Uma análise mais minuciosa se faz necessária para o esclarecimento destes achados.

A correlação entre o componente de expressão da linguagem e o tempo de doença, para o grupo leve, parece indicar a capacidade de compensação, nas fases iniciais da doença, quando as funções cognitivas ainda estão relativamente preservadas.

6 CONCLUSÕES

Foram encontradas alterações de linguagem na DH, tanto nos seus aspectos compreensivos quanto expressivos. As evidências sugerem que não há prejuízo nas representações semânticas, mas que as dificuldades de linguagem estão relacionadas com o declínio cognitivo global e, especialmente, com o prejuízo das funções executivas, envolvendo habilidades atencionais e de memória operacional.

As alterações de linguagem da DH não se correlacionaram com o prejuízo motor e com os sintomas depressivos, mas sim com o funcionamento cognitivo global, habilidades atencionais, visuais perceptivas e executivas.

As alterações de linguagem na DH não se correlacionaram de forma exuberante com o tempo de doença.

Vale ressaltar que as conclusões apresentadas nesse estudo ancoram-se em incides globais dos domínios motor, psiquiátrico e de linguagem. A análise de subcomponentes possivelmente ampliará as interpretações sobre as redes funcionais, cognitivas e motoras.

7 ANEXOS

Anexo A

Escala Unificada para Avaliação da Doença de Huntington – UHDRS (Huntington Study Group, 1996)

<p><u>AVALIAÇÃO MOTORA</u></p> <p>1-SEGUIMENTO OCULAR 0= completo (normal) 1= movimento com abalos 2= seguimento com interrupções/amplitude completa 3= amplitude incompleta 4= incapaz de perseguir</p> <p>2-INÍCIO DO MOVIMENTO SACÁDICO 0= normal 1= somente aumento na latência 2= piscamentos suprimíveis ou movimentos de cabeça ao iniciar o movimento 3= movimentos de cabeça não-suprimíveis 4= não consegue iniciar os movimentos sacádicos</p> <p>3-VELOCIDADE DO MOVIMENTO SACÁDICO 0= normal 1= leve alentecimento 2= moderado alentecimento 3= grave alentecimento, amplitude normal 4= amplitude incompleta</p> <p>4-DISARTRIA 0= normal 1= fala pouco clara, mas não precisa repetir 2= precisa repetir para ser compreendido 3= a maior parte da fala é incompreensível 4= mudo</p> <p>5-PROTUSÃO DA LÍNGUA 0= pode protruir a língua completamente por 10 segundos 1= não pode protruir a língua completamente por 10 segundos 2= não pode protruir a língua completamente por 5 segundos 3= incapaz de protruir a língua completamente 4= não pode protruir a língua além dos lábios</p> <p>6-BATIDA DOS DEDOS MSD MSE 0= normal ($\geq 15/5$ segundos) 1= leve alentecimento ou redução o na amplitude (11-14/ 5s) 2= moderado alentecimento, fadiga precoce nítida, pode ter interrupções ocasionais dos movimentos (7-10/ 5s) 3= acentuado alentecimento, freqüentes hesitações em iniciar os movimentos ou interrupções (3-6/ 5s) 4= executa a tarefa com muita dificuldade (0-2/ 5s)</p> <p>7-PRONAÇÃO E SUPINAÇÃO DAS MÃOS 0= normal 1= leve alentecimento ou movimentos irregulares 2= moderado alentecimento e movimentos irregulares 3= acentuado alentecimento e movimentos irregulares 4= não consegue executar a tarefa</p> <p>MSD MSE</p>	<p>8-LURIA 0= $\geq 4/10$ segundos, sem dica 1= $< 4/10$ segundos, sem dica 2= $\geq 4/10$ segundos, com dica 3= $< 4/10$ segundos, com dica 4= não consegue executar</p> <p>9-RIGIDEZ MSD MSE 0= ausente 1= leve ou presente apenas após ativação 2= leve a moderada 3= acentuada, consegue-se toda amplitude do movimento 4= grave, com limitação na amplitude completa do movimento</p> <p>10-BRADICINESIA CORPORAL 0= normal 1= leve lentidão (normal?) 2= leve lentidão, mas claramente anormal 3= moderada lentidão, alguma hesitação 4= acentuada lentidão, evidentes atrasos na iniciação</p> <p>11-DISTONIA TRONCO MSD MSE MID MIE 0= normal 1= leve/intermitente 2= leve/constante ou moderada/intermitente 3= moderada/comum 4= acentuada/prolongada</p> <p>12-CORÉIA FACE BOL TRONCO MSD MSE MID MIE 0= normal 1= leve/intermitente 2= leve/constante ou moderada/intermitente 3= moderada/comum 4= acentuada/prolongada</p> <p>13-MARCHA 0= marcha normal, base estreita 1= base alargada e/ou lenta 2= base alargada e anda com dificuldade 3= anda somente com auxílio 4= não consegue andar</p> <p>14-MARCHA PÉ-ANTE-PÉ 0= normal por 10 passos 1= 1 a 3 desvios da linha 2= > 3 desvios 3= não consegue nem completar o percurso 4= não consegue nem iniciar</p> <p>15-ESTABILIDADE POSTURAL 0= normal 1= recupera-se espontaneamente 2= pode cair se não for aparado 3= tende a cair espontaneamente 4= não consegue ficar em pé</p>
---	--

AVALIAÇÃO COGNITIVA

Teste de Fluência Verbal (Benton, 1978)

Teste de Modalidade de Dígitos (Symbol Digit Modalities – Smith, 1973)

Teste de Interferência de Stroop (Stroop Test – Stroop, 1935): Nomeação de cores
Leitura de palavras
Interferência**AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL****GRAVIDADE (G):**

0= ausente

1= leve, questionável

2= leve

3= moderada

4= acentuada

FREQUÊNCIA (F):

0= nunca

1= raramente

2= às vezes

3= freqüentemente

4= quase sempre

→ tristeza/humor: Sente-se triste e angustiado? Acha que tem depressão? Chora freqüentemente e com facilidade? É no momento incapaz de se interessar/gostar de algo? Tem expressão e voz tristes.

→ baixa estima/culpa: Tem sensação de culpa? Acha que é uma pessoa má ou que nada merece (sentimentos de autodepreciação)? Sente-se uma pessoa fracassada?

→ ansiedade: É muito preocupado? Sempre pensa que o pior vai acontecer? Sente medo e tem muitos receios?

→ pensamentos suicidas: Sente que não vale mais a pena viver? Pensa em se suicidar ou já teve esse pensamento? Chegou a se preparar para isso?

→ comportamento agressivo: Tem um comportamento ameaçador, agressivo? Chega a ser violento e agredir fisicamente? Tem explosões verbais ameaçadoras? Fala de maneira exagerada, agressiva ou inconveniente?

→ comportamento irritadiço: É impaciente e nervoso? É exigente e inflexível? É impulsivo e não colabora?

→ obsessões: Idéias, pensamentos ou imagens recorrentes e persistentes, pensamentos fixos repetitivos de que algo terrível vai acontecer consigo ou com parentes; outros pensamentos repetitivos

→ compulsões: Tem comportamentos repetitivos intencionais (“manias”) excessivos ou ritualizados como: lavar as mãos, tomar banho, arrumar-se, escovar os dentes, verificar algo repetidamente, entrar/sair pela porta, sentar/levantar da cadeira, checar várias vezes, tocar, se “descontaminar”, contar, guardar/coleccionar coisas, cuidados com sujeira.

→ delírios: Tem pensamentos irreais, cultural e socialmente incompatíveis?

→ alucinações: visuais, auditivas, tácteis, olfativas, gustativas?

O examinador acredita que o paciente está confuso?

O examinador acredita que o paciente está demenciado?

O examinador acredita que o paciente está deprimido?

O examinador acredita que o paciente necessita farmacoterapia para depressão?

AVALIAÇÃO FUNCIONAL

- O paciente pode se engajar em um serviço remunerado na sua atividade profissional habitual?
- O paciente pode se engajar em qualquer tipo de serviço remunerado?
- O paciente pode se engajar em qualquer tipo de serviço não-remunerado ou voluntário?
- O paciente pode cuidar de seu movimento financeiro mensal sem ajuda?
- O paciente pode comprar mantimentos sem ajuda?
- O paciente pode lidar com troco no caso de uma compra?
- O paciente pode cuidar de crianças sem auxílio?
- O paciente pode dirigir um automóvel sozinho e com segurança?
- O paciente pode fazer seus serviços de casa sem ajuda?
- O paciente pode cuidar de suas roupas (lavar/secar/passar) sem ajuda?
- O paciente pode preparar suas refeições sem ajuda?
- O paciente pode usar o telefone sem ajuda?
- O paciente pode tomar suas medicações sem ajuda?
- O paciente pode se alimentar sozinho sem ajuda?
- O paciente pode se vestir sem ajuda?
- O paciente pode tomar banho sem ajuda?
- O paciente pode usar transporte público sem ajuda?
- O paciente pode ir sozinho a pé a lugares próximos de casa sem ajuda?
- O paciente anda sem cair?
- O paciente anda sem ajuda?
- O paciente se penteia sem ajuda?
- O paciente pode trocar de cadeira sem ajuda?
- O paciente pode deitar e levantar da cama sem ajuda?
- O paciente usa o banheiro sem ajuda?
- O paciente pode ser cuidado em casa?

CAPACIDADE FUNCIONAL**OCUPAÇÃO**

- 0 = incapaz
- 1 = apenas serviços auxiliares
- 2 = capacidade reduzida no seu trabalho habitual
- 3 = normal

ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA:

- 0 = ajuda total
- 1 = executa apenas atividades simples
- 2 = leve comprometimento
- 3 = normal

FINANÇAS:

- 0 = incapaz
- 1 = muita ajuda
- 2 = pouca ajuda
- 3 = normal

CUIDADOS EXIGIDOS

- 0 = necessita todo tempo de cuidados de enfermagem
- 1 = necessita de cuidados especializados
- 2 = em casa

TAREFAS DOMÉSTICAS:

- 0 = incapaz
- 1 = comprometido
- 2 = normal

<u>ESCALA DE INDEPENDÊNCIA</u>
100% - Não precisa de cuidados especiais.
90% - Não precisa de auxílio se atividades físicas difíceis são evitadas.
80% - As condições de emprego anteriores à doença deterioraram ou parou de trabalhar; já não pode realizar as tarefas domésticas como antes; pode precisar ajuda com as finanças.
70% - Independente para o banho; as tarefas domésticas estão limitadas; não dirige mais; incapaz de lidar com as finanças.
60% - Necessita pequeno auxílio para vestir-se, higiene e banho. A comida precisa ser cortada para o paciente.
50% - Necessita de supervisão o dia todo; precisa de auxílio para o banho, higiene e alimentação.
40% - Necessita de cuidados especializados; alimentação limitada; dieta liquidificada.
30% - O paciente pouco colabora em se alimentar, no banho ou higiene.
20% - Não fala, precisa ser alimentado.
10% - Alimentado por sonda, acamado.

Anexo B

Escala funcional proposta por Yorkston et al. (1996), para avaliação de inteligibilidade de fala

Processo de fala normal

10 pontos – *Fala normal*. O paciente nega qualquer dificuldade de fala e o exame não demonstra anormalidades.

9 pontos – *Alterações de fala leves*. Apenas o paciente e seu cônjuge notam que a fala mudou. O paciente mantém a velocidade e intensidade normais de fala.

Alteração de fala perceptível

8 pontos – *Mudanças de fala perceptíveis*. As mudanças de fala são notadas por outros, especialmente durante situações de fadiga ou estresse. A velocidade de fala permanece essencialmente normal.

7 pontos – *Anormalidades de fala óbvias*. A fala é a maior parte do tempo alterada. Velocidade, articulação e ressonância estão afetadas.

Modificações de Comportamento

6 pontos – *Repetições de mensagem ocasionalmente*. A velocidade de fala é mais lenta. O paciente repete palavras específicas em situações de comunicação adversas, mas não reduz a complexidade ou o comprimento da mensagem.

5 pontos – *Necessidade de repetições freqüentes*. A fala é lenta e laboriosa. Repetições extensivas ou um “intérprete” são necessários com freqüência. O paciente provavelmente limita a complexidade ou o comprimento das mensagens.

Uso de comunicação aumentativa

4 pontos – *Fala associada à comunicação aumentativa*. A fala é usada

em respostas a questionamentos. Os problemas de inteligibilidade de fala precisam ser resolvidos através da escrita ou de um porta-voz.

3 pontos – *Fala limitada a respostas de uma palavra.* Vocaliza respostas limitadas a uma palavra do tipo “sim” ou “não”. Caso contrário, escreve ou usa um porta-voz. Inicia a comunicação de forma não verbal.

Perda do uso funcional da fala

2 pontos – *Vocalizações de expressão emocional.* Usa inflexões vocais para expressar emoção, afirmação e negação.

1 ponto – *Sem vocalizações.* A vocalização é realizada com muito esforço, limitada em duração e raramente tentada. Consegue vocalizar em caso de choro ou dor.

Anexo C

Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (Montgomery e Asberg, 1979)

1-Tristeza aparente

Representa desânimo, tristeza e desespero (mais que um simples abatimento transitório) refletidos na fala, expressão facial e postura.

Avaliar pela profundidade e incapacidade de se animar.

0- nenhuma tristeza

2- aparentemente abatido mas anima-se ocasionalmente

4- parece triste e infeliz o tempo todo

6- tristeza e desânimo extremo e persistentes

2-Tristeza Relatada

Representa o humor vivenciado, subjetivamente, sem considerar se o mesmo se reflete na aparência ou não. Inclui humor deprimido, desânimo, tristeza e o sentimento de desamparo e desesperança.

Avaliar de acordo com a intensidade, duração e extensão com as quais o humor é influenciado pelos eventos. A exaltação do humor é avaliada como zero neste item.

0- tristeza ocasional pode ocorrer em determinadas circunstâncias

2- sentimento predominante de tristeza, mas anima-se em certas ocasiões

4- sentimentos persistentes de tristeza ou desesperança. O humor é ainda influenciado por circunstâncias externas

6- experiência persistente de miséria ou desânimo extremo

3- Tensão Interior

Representa sentimentos de desconforto indefinido, irritabilidade, confusão

interna, tensão mental próxima ao pânico, apreensão e angústia.

Avaliar de acordo com a intensidade, frequência, duração e com a extensão da necessidade de apoio pelo entrevistador.

0- tranquilo; tensão interior somente fugaz

2- sentimentos ocasionais de irritação e desconforto indefinidos

4- sentimentos persistentes de tensão interior, ou pânico intermitente, o qual o paciente somente consegue controlar com alguma dificuldade

6- apreensão ou angústia insuperáveis; pânico incontrolável

4- Alteração do sono

Representa a experiência subjetiva de redução da duração ou profundidade do sono em comparação com o padrão pessoal do próprio paciente em condições sadias.

0- dorme como sempre o fez

2- dificuldade leve com o conciliar o sono ou o sono discretamente reduzido, leve ou interrompido

4- sono reduzido ou interrompido, pelo menos, por duas horas

6- menos que duas ou três horas de sono

5- Diminuição do apetite

Representa o sentimento de perda do apetite em comparação com o período em que estava bem.

0- apetite normal ou aumentado

2- apetite discretamente reduzido

4- nenhum apetite; a comida não tem sabor; precisa esforçar-se para comer

6- precisa ser forçado a comer; recusa alimentação

6- Dificuldade de Concentração

Representa dificuldades em organizar o próprio pensamento, chegando a uma falta de concentração incapacitante.

0- nenhuma dificuldade para se concentrar

2- dificuldades eventuais para organizar o próprio pensamento

4- dificuldades de concentração e articulação dos pensamentos que interferem com a leitura ou conversação

6- falta de atenção incapacitante

7-Inibição Motora

Representa dificuldade para iniciar, ou lentidão para iniciar ou desempenhar atividades cotidianas.

0- raramente alguma dificuldade para iniciar atividade; nenhuma lentificação

2- dificuldades para iniciar as atividades

4- dificuldades para iniciar atividades rotineiras simples que são somente desempenhadas com muito esforço

6- inércia completa; incapaz de iniciar qualquer atividade sem auxílio

8- Incapacidade de sentir

Representa a experiência subjetiva de interesse reduzido pelo ambiente, ou pelas atividades que normalmente dão prazer. A capacidade de reagir com emoção adequada às circunstâncias ou pessoas está reduzida.

0- interesse normal pelo ambiente ou pelas pessoas

2- capacidade reduzida em apreciar seus interesses habituais; capacidade reduzida de sentir raiva

4- perda do interesse pelo ambiente; perda dos sentimentos pelos amigos ou conhecidos

6- a experiência de estar emocionalmente paralisado, incapacidade de sentir raiva ou pesar, e uma completa ou mesmo dolorosa falta de sentimentos por parentes próximos ou amigos

9- Pensamentos Pessimistas

Representa pensamentos de culpa, inferioridade, pecado, auto-reprovação, remorso e ruína.

0- nenhum pensamento pessimista

2- idéias flutuantes de falha, auto-reprovação ou auto-depreciação

4- auto-acusações persistentes, ou idéias definidas, porém ainda racionais, de culpa ou pecado

6- delírio de ruína, remorso e pecado irredimível; auto-acusações absurdas

10- Pensamentos Suicidas

Representa o sentimento de que a vida não vale a pena ser vivida, que uma morte natural seria bem vinda, pensamentos suicidas e preparativos para o suicídio. Tentativas de suicídio não deverão por si mesmas influenciar a avaliação.

0- aprecia a vida ou aceita como ela é

2- cansado da vida; pensamentos suicidas transitórios

4- muito melhor seria se morresse; pensamentos suicidas são freqüentes e o suicídio é considerado como uma possível solução, mas sem planos específicos ou intenções

6- planos explícitos quando houver uma oportunidade; prepara-se ativamente para o suicídio.

Anexo D

Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Anexo E

Índice de capacidade funcional total da UHDRS (Shoulson e Fahn, 1979)

	Comprometimento com o trabalho	Capacidade de lidar com finanças	Capacidade de administrar responsabilidades domésticas	Capacidade de realizar atividades de vida diária	O indivíduo pode ser cuidado em
Estágio 1	Usual	Total	Total	Total	Casa
Estágio 2	Levemente comprometido	Requer pequena assistência	Total	Total	Casa
Estágio 3	Moderadamente Comprometido	Requer grande assistência	Comprometida	Levemente comprometida	Casa
Estágio 4	Incapaz	Incapaz	Incapaz	Moderadamente Comprometida	Casa ou cuidados especializados
Estágio 5	Incapaz	Incapaz	Incapaz	Gravemente Comprometida	Apenas cuidados especializados

Anexo F

Tabela 4 - Idade e escolaridade de indivíduos com DH leve e moderada e grupos controle

VARIÁVEIS	GRUPOS	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Idade	GC leve	47,3 (11,4)	0,41
	DH leve	45,7 (10,9)	
	GC moderado	48,4 (10,1)	0,618
	DH moderado	49,5 (11,4)	
Escolaridade	GC leve	10,9 (3,8)	0,792
	DH leve	11,5 (3,2)	
	GC moderado	7,3 (4,4)	0,834
	DH moderado	7,1 (3,7)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Anexo G

Tabela 10 - Desempenho de indivíduos com DH leve e controles quanto ao número de perseverações, intrusões e outros erros, nas tarefas de fluência verbal

TIPOS DE ERROS	GRUPO LEVE	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Perseverações			
FF	GC	0,9 (0,9)	0,593
	DH	1 (0,9)	
FS	GC	0,3 (0,6)	0,378
	DH	0,5 (0,9)	
FV	GC	0,5 (0,9)	0,42
	DH	0,6 (0,8)	
Intrusões			
FF	GC	0 (0)	0,317
	DH	0,1 (0,1)	
FS	GC	0 (0)	0,317
	DH	0,1 (0,3)	
FV	GC	0,1 (0,3)	0,317
	DH	0 (0)	
Outros			
FF	GC	0,3 (0,3)	0,51
	DH	0,3 (0,3)	
FS	GC	0 (0)	p>0,999
	DH	0 (0)	
FV	GC	0,1 (0,3)	0,544
	DH	1,2 (0,3)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle; FF - fluência fonológica; FS - fluência semântica; FV - fluência de verbos

Tabela 11- Desempenho de indivíduos com DH moderada e controles quanto ao número de perseverações, intrusões e outros erros, nas tarefas de fluência verbal

TIPOS DE ERROS	GRUPO MODERADO	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
Perseverações			
FF	GC	0,7 (0,5)	0,735
	DH	0,7 (0,6)	
FS	GC	0,5 (0,8)	0,06
	DH	1,4 (1,5)	
FV	GC	0,6 (0,9)	0,631
	DH	0,5 (0,9)	
Intrusões			
FF	GC	0 (0)	0,15
	DH	0,1 (0,2)	
FS	GC	0 (0)	p>0,999
	DH	0 (0)	
FV	GC	0,1 (0,3)	p>0,999
	DH	0,1 (0,3)	
Outros			
FF	GC	0,4 (0,5)	0,806
	DH	0,8 (1,2)	
FS	GC	0 (0)	0,15
	DH	0,1 (0,4)	
FV	GC	0,3 (0,5)	0,072
	DH	0,9 (0,1)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle; FF - fluência fonológica; FS - fluência semântica; FV - fluência de verbos

Anexo H

Tabela 20 - Desempenho de indivíduos com DH leve e grupo controle no teste de nomeação de Boston

TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON	GRUPO LEVE E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (<i>P</i>)
Acertos Espontâneos	GC	40,5 (8,1)	0,43
	DH	38,3 (8,8)	
Latência	GC	1,2 (1,1)	0,175
	DH	2,4 (0,7)	
Total de Acertos	GC	41,7 (8,2)	0,554
	DH	40,6 (5,7)	
Pista Semântica	GC	1,6 (1,6)	0,785
	DH	1,4 (1,0)	
Pista Fonêmica	GC	7,1 (5,6)	0,262
	DH	7,9 (3,5)	
Erros	GC	9,5 (5,3)	0,742
	DH	10,3 (5,6)	

DH - grupo com doença de Huntington; GC - grupo controle

Anexo I

Tabela 22 - Tipos de erros realizados por indivíduos com DH leve e seu grupo controle no teste de nomeação de Boston

TIPOS DE ERROS	GRUPO LEVE E CONTROLES	MÉDIA (DP)	SIGNIFICÂNCIA (P)
1	GC	2,6 (2,4)	0,84
	DH	2,6 (2,1)	
2	GC	2,7 (1,2)	0,061
	DH	4,8 (3,0)	
3	GC	0,9 (1,0)	0,385
	DH	0,5 (0,8)	
4	GC	2,1(2,0)	0,662
	DH	1,6 (1,6)	
5	GC	1,1 (0,8)	0,114
	DH	0,5 (0,7)	
6	GC	4 (2,3)	0,765
	DH	3,9 (2,2)	
7	GC	4,1(1,9)	0,589
	DH	4,1(3,0)	
8	GC	0,1 (0,3)	0,261
	DH	0,4 (0,7)	
9	GC	0,2(0,4)	p>0,999
	DH	0,2 (0,4)	
10	GC	1,3 (1,6)	0,429
	DH	0,8 (1,3)	

DH – grupo com doença de Huntington; GC-grupo controle; Tipos de erros: 1-ausência de respostas, 2-erros visuais, 3-erros visuais e de mesma categoria semântica, 4-erros de mesma categoria semântica, 5-erros semânticos de categoria superordenada, 6-erros semânticos de associação, 7-circunlóquios, 8-erros fonêmicos, 9-perseverações e 10-erros sem relação com a palavra alvo

Anexo J

Tabela 25 - Correlação entre as alterações motoras e sintomas depressivos com o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH leve

PAR DE VARIÁVEIS	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	SIGNIFICÂNCIA (P)
C_expressivo x alteração motora	0,123	0,72
C_compreensivo X alteração motora	-0,182	0,593
I_comp_linguagem X alteração motora	-0,101	0,767
C_expressivo x sintomas depressivos	0,156	0,647
C_compreensivo X sintomas depressivos	-0,135	0,692
I_comp_linguagem X sintomas depressivos	-0,047	0,890

C_expressivo: componente de expressão da linguagem; C_compreensivo: componente de compreensão da linguagem; I_com_linguagem: índice de competência da linguagem

Tabela 26 - Correlação entre as alterações motoras e sintomas depressivos com o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH moderada

PAR DE VARIÁVEIS	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	SIGNIFICÂNCIA (P)
C_expressivo x alteração motora	-0,308	0,264
C_compreensivo X alteração motora	-0,124	0,66
I_comp_linguagem X alteração motora	-0,193	0,491
C_expressivo x sintomas depressivos	-0,049	0,861
C_compreensivo X sintomas depressivos	-0,032	0,911
I_comp_linguagem X sintomas depressivos	-0,042	0,883

C_expressivo: componente de expressão da linguagem; C_compreensivo: componente de compreensão da linguagem; I_com_linguagem: índice de competência da linguagem

Anexo K

Tabela 27 - Correlação entre o desempenho cognitivo e o componente de expressão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem de indivíduos com DH leve

TAREFAS	ESTATÍSTICA	C_EXPRESSIVO	C_COMPREENSIVO	I_COMP_L
Mini-exame do estado mental	Coeficiente de correlação	0,314	-0,085	0,046
	Significância (<i>p</i>)	0,347	0,803	0,894
Fluência semântica	Coeficiente de correlação	-0,120	0,440	0,299
	Significância (<i>p</i>)	0,724	0,176	0,372
Fluência fonológica	Coeficiente de correlação	0,131	0,530	0,459
	Significância (<i>p</i>)	0,701	0,093	0,155
Fluência de verbos	Coeficiente de correlação	-0,120	0,323	0,210
	Significância (<i>p</i>)	0,726	0,333	0,535
Teste de Modalidade de Dígitos e Símbolos	Coeficiente de correlação	0,139	0,276	0,265
	Significância (<i>p</i>)	0,683	0,411	0,431
Stroop 1 - Tempo (seg)	Coeficiente de correlação	0,288	0,088	0,170
	Significância (<i>p</i>)	0,391	0,798	0,617
Stroop 1 – Erro	Coeficiente de correlação	-0,17	-0,525	-0,47
	Significância (<i>p</i>)	0,618	0,097	0,145
Stroop 2 - Tempo (seg)	Coeficiente de correlação	0,132	0,061	0,093
	Significância (<i>p</i>)	0,698	0,859	0,785
Stroop 2 – Erro	Coeficiente de correlação	-0,434	-0,41	-0,475
	Significância (<i>p</i>)	0,182	0,21	0,140
Stroop 3 - Tempo (seg)	Coeficiente de correlação	-0,324	0,036	-0,087
	Significância (<i>p</i>)	0,331	0,917	0,800
Stroop 3 – Erro	Coeficiente de correlação	-0,446	-0,508	-0,555
	Significância (<i>p</i>)	0,169	0,11	0,076
Teste de organização visual de Hooper	Coeficiente de correlação	-0,190	-0,194	-0,219
	Significância (<i>p</i>)	0,567	0,568	0,518

C_expressivo: componente de expressão da linguagem; C_compreensivo: componente de compreensão da linguagem; I_comp_linguagem: índice de competência da linguagem

Anexo L

Tabela 30 - Correlação entre o componente de compreensão, componente de compreensão e índice de competência da linguagem com o tempo de doença, de indivíduos com DH moderada

PAR DE VARIÁVEIS	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	SIGNIFICÂNCIA (P)
C _expressivo x tempo de doença	-0,418	0,122
C_compreensivo X tempo de doença	-0,412	0,127
I_comp_linguagem X tempo de doença	-0,453	0,09

C_expressivo: componente de expressão da linguagem; C_compreensivo: componente de compreensão da linguagem;
I_comp_linguagem: índice de competência da linguagem

8 REFERÊNCIAS

Albert ML, Feldman RG, Willis A. The “subcortical dementia” of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:121-30.

Alexander GE, DeLong MR, Struck PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;(9):357- 81.

Allain P, Le Gall D, Etcharry-Bouyx F, Aubin G, Emile J. Mental Representation of Knowledge Following Frontal-Lobe Lesion: Dissociations on Task Using Scripts. *J Clin Exper Neuropsych*. 1999;21(5):643-665.

Allain P, Verny C, Aubin G, Bonneau D, Dubas F, Le Gall D. Processing of “scripts” and frontal lobe function in Huntington’s disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(4):434-40.

Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, Starr E, Squitieri F, Lin B, Kalchman MA, Graham RK, Hayden MR. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington’s disease. *Nature Genet*. 1993(4): 398-403.

Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Revista de Neurologia*. 2003;37(8):758-65.

Azambuja MJ, Adda C, Haddad MS, Radanovic M, Barbosa ER, Mansur LL. Qualitative Analyses of Naming Impairment in Huntington’s Disease [abstract].

Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2004a; 62(2): 147. (Apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Neurologia; 2004 Out 09-14; Brasília, Distrito Federal).

Azambuja MJ, Haddad MS, Radanovic M, Barbosa ER, Mansur LL. Comparing semantic, letter and action fluency in Huntington's disease: a preliminary study [abstract]. *Mov Disord*. 2004b;19(9):408. (Apresentado no Eighth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; 2004 Jun 14-17; Roma, Itália).

Bachoud-Lévi AC, Maison P, Bartolomeu P, Boissé MF, Barba GD, Ergis AM, Baudic S, Degos JD, Cesaro P, Peschanski M. Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD. *Neurology*. 2001;56:1052-58.

Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Plassche WM, Shoulson I. Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease. A neuropsychological and computed tomography study. *Neurology*. 1989;39:796-801.

Bayles KA, Tomoeda CK. Confrontation Naming Impairment in Dementia. *Brain Lang*. 1983;19:98-114.

Benton AL, Hamsher KS. *Multilingual aphasia examination manual*. Iowa: University of Iowa; 1978.

Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR; Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: Impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1994a;52:1-7.

Bertolucci PHF, Mathias SC, Brucki SMD; Carrilho PEM, Okamoto IH, Nitrini R. Proposta de padronização do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM): estudo piloto cooperativo (FMUSP/EPM). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1994b;52:2-25.

Bilney B, Morris ME, Perry A. Effectiveness of Physiotherapy, Occupational Therapy, and Speech Pathology for People with Huntington's Disease: A Systematic Review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2003;17(1):12-24.

Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of Sertraline and Nortriptyline in the Treatment of Major Depressive Disorder in Late Life. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):729-36.

Bonelli RM, Wenning GK, Kapfhammer HP. Huntington's disease: present treatments and future therapeutic modalities. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(2): 51-60.

Brandt J, Butters N. The neuropsychology of Huntington's disease. *Trends in neurosciences*. 1986;9:118-120.

Brown MS e Suchowersky O. Clinical and Research Advances in Huntington's disease. *Can J Neurol Sci*. 2003;30(1):45-52.

Brucki SMD; Malheiros SMF; Okamoto IH; Bertolucci PHF. Dados normativos sobre o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1997; 55(1): 56-61.

Brunnauer A, Geiger E, Laux G. Neuroleptics and cognition. *Psychiatr Prax*. 2003; 30(2):106-9.

Bruyn GW. Huntington's chorea: historical, clinical and laboratory synopsis. In: Vinken PJ, Bruyn GW. *Extrapyramidal Disorders*. Amsterdam: North Holland Publishing Company; 1968. p. 298-378. (Handbook of Clinical Neurology, v.49).

Butters N, Albert MS, Sax DS, Miliotis P, Nagode J, Sterste A. The effect of verbal mediators on the pictorial memory of brain-damaged patients. *Neuropsychologia*. 1983;21:307-23.

Butters N, Wolfe J, Granholm E, Martone M. An Assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex*. 1986;22:11-32.

Butters N, Granholm E, Salmon DP, Grant I, Wolfe J. Episodic and semantic memory: A comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987;9:479-97.

Caine ED, Ebert MH, Weingartner H. An outline for the analysis of dementia. *Neurology*. 1977;1087-92.

Cappa SF, Binetti G, Pezzini MA, Padovani A, Rozzini L, Trabucchi M. Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 1998;50:351-55.

Clauss JJ, Mohr E. Attentional deficits in Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. *Acta Neurol Scan*. 1996;93:346-51.

Crozier S, Sirigu A, Lehericy S, van de Moortele P, Pillon B, Grafman J, Agid Y, Dubois B, LeBihan D. Distinct prefrontal activations in processing sequence at the sentence and script level: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 1999 (37): 1469-76.

Cummings JL. *Subcortical Dementia*. New York: Oxford University Press; 1990.

Cummings JL. Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Arch Neurol*. 1993;50:873-80.

Damasio AR, Tranel D. Nouns and verbs are retrieved with differentially distributed neural systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90: 4957-60.

Darley FL, Aronson AE e Brown JR. *Alteraciones Motrices del Habla*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1978.

De Renzi E, Vignolo LA. The Token Test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*. 1962;85:665-78.

De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*. 1978;14:41-9.

Deley A. Recollection and autobiographical memory. In Baddeley. *A Human Memory*. Boston: Allyn & Bacon; 1998.

Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Grasby PM, Frackowiak RSJ. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: symptom or disease specificity?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1290-94.

Doraiswamy PM, Krishnam KRR, Oxman T, Jenkyn LR, Coffey DJ, Burt T, Cathryn MC. Does Antidepressant Therapy Improve Cognition in Elderly Depressed Patients? *Journal of Gerontology Medical Sciences*. 2003;58A(12):1137-44.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-98.

Folstein SE, Leigh RJ, Parhad IM, Folstein MF. The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology*. 1986;36:1279-83.

Frank EM, McDade HL, Scott WK. Naming in dementia secondary to Parkinson's, Huntington's, and Alzheimer's disease. *J Commun Disord*. 1996;29:183-197.

Gilliam TC, Tanzi RE, Haines JL, Bonner TI, Faryniarz AG, Hobbs WJ, Macdonald ME, Cheng SV, Folstein SE, Conneally PM, Wexler NS, Gusella JF. Localization of the Huntington's disease gene to a small segment of chromosome 4 flanked by D4S10 and the telomere. *Cell*. 1987;50:565-71.

Girotti F, Marano R, Soliveri P, Geminiani G, Scigliano G. Relationship between motor and cognitive disorders in Huntington's disease. *J Neurol*. 1988;235:454-57.

Goodglas H, Kaplan E, Barresi, B. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Gray JM, Young AW, Barker WA, Curtis A, Gibson D. Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain*. 1997;120: 2029-38.

Grossman M, Cooke A. Sentence processing strategies in healthy seniors with poor comprehension: an fMRI study. *Brain Lang*. 2002;80:296-323.

Grossman M, Lee C, Zurif E, Prather P. Information Processing Speed and sentence comprehension in Parkinson's Disease. *Neuropsychology*. 2002;16(2):174-81.

Haddad MS. *Doença de Huntington: aspectos clínicos em 81 pacientes* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1995.

Haddad MS. Distúrbios do Movimento. In Mutarelli EG. *Propedêutica neurológica: do sintoma ao diagnóstico*. São Paulo: Savier; 2000.

Haddad MS, Cummings JL. Huntington's Disease. In: Miguel EC, Rauch SL, Leckman JF. *The Psychiatric Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997;20(4). P. 791-807.

Hanes KR, Andrews DG, Pantelis C. Cognitive flexibility and complex integration in Parkinson's disease, Huntington's disease and schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995; 1: 545-53.

Harper PS, editor. *Major problems in Neurology: Huntington's disease*. 2a ed. London: W. B. Saunders Company Ltd; 1996.

Hayden MR. *Huntington's chorea*. Berlin: Springer-Verlag; 1981.

Helder DI, Kaptein AA, Van Kempen GM, Van Houwelingen JC, Roos RA. Impact of Huntington's disease in quality of life. *Mov Disord*. 2001;16(2):325-30.

Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, Barker RA, Rosser AE, Hodges JR. Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching. *Neuropsychologia*. 2002;40:1277-84.

Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's disease: a controlled prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1089-95.

Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*. 1991;114:1547-58.

Hoogeveen AT, Willemsem R, Meyer N, De Rooij KE, Roods RAC, Van Ommen GB, Galjaard H. Characterization and localization of the Huntington disease gene product. *Hum Mol Genet*. 1993 (2): 2069-73.

Hooper HE. *The Hooper Visual Organization Test*. Beverly Hills: Western Psychological Services; 1983.

Huntington G. On Chorea. *Medical and Surgical Reporter*. 1872;26(15):317-21.

Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Mov Disord*. 1996;11(2):136-42.

Illes J. Neurolinguistic feature of spontaneous language production dissociate three forms of neurodegenerative disease: Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's. *Brain Lang*. 1989;37:628-42.

Josiassen RC, Curry LM, Mancall EL. Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Arch Neuro*. 1983;40:791-96.

Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM. *Principals of Neural Sciense*. Norwall ed. Appliton & Lange; 1991.

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoom MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):985-95.

Kirkwood SC, Siemers E, Stout JC. Longitudinal cognitive and motor changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Arch Neurol*. 1999;56:563-8.

Kohn SE, Goodglass H. Picture-naming in aphasia. *Brain Lang*. 1985; 24:266-83.

Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW. Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer's type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:598-606.

Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, Kershaw A, French-Constant C, Rubinsztein DC, Robbins TW, Sahakian BJ. Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain*. 1998;121:1329-41.

Lawrence AD, Watkins LHA, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins, TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain*. 2000;123:1349-64.

Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R. Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurol Scand*. 2002;106:131-41.

Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche RD. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation. A longitudinal follow-up study. *J Neurol*. 2004;251:935-42.

Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not Depression. *Journal of Neuropsychiatry*. 1998;10(3):314-19.

Mansur LL e Radanovic M. *Neurolingüística, princípios para a prática clínica*. São Paulo: Edições Inteligentes; 2004.

Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kieburtz K, Orme C, Paulsen J, Penney JB, Siemers E, Shoulson I e Huntington Study Group. Rate of functional decline in Huntington's disease. *Neurology*. 2000;54:452-58.

Martin JH. *Neuroanatomia Texto e Atlas*. 2a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.

Montgomery SA, Asberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Brit J Psychiat*. 1979;134:382-9.

Morris M. Dementia and Cognitive Changes in Huntington's Disease. *Adv Neurol*. 1995;65:187-200.

Murray LL. Spoken Language Production in Huntington's and Parkinson's Disease. *J Speech Lang Hear Res.* 2000;43:1350-66.

Murray LL, Lenz LP. Productive Syntax Abilities in Huntington's and Parkinson's Diseases. *J Speech Lang Hear Res.* 2001:213-19.

Nadeau SE, Crosson B. Subcortical Aphasia. *Brain Lang.* 1997;58: 355-402.

Passos, WGA. *Neuropsicologia da Doença de Huntington: Fatores preditivos em familiares geneticamente positivos e assintomáticos* [tese]. São Paulo: Universidade Estadual de Campinas;1998.

Patzold T, Brüne M. Obsessive compulsive disorder in Huntington's disease: a case of isolated obsession successfully treated with sertraline. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2002;15(3):216-19.

Péran P, Démonet JF, Pernet C, Cardebat D. Verb and Noun Generation Tasks in Huntington's Disease. *Mov Disord.* 2003; 19 (5): 565-71.

Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Tröster AI. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia.* 1999;37:1499-1503.

Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's Diseases. *Arch Neurol.* 1993; 50: 374-79.

Podoll K, Caspary P, Lange HW, Noth J. Language Functions in Huntington's Disease. *Brain.* 1988;111:1475-1503.

Radanovic M, Mansur LL, Scaff M. Normative data for the Brazilian population in the Boston Diagnostic Aphasia Examination influence of schooling. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(11):1731-38.

Ranen NG, Lipsey JR, Treisman G, Ross CA. Sertraline in the treatment of severe aggressiveness in Huntington's disease. *Journal of Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(3):338-40.

Rauch SL, Savage CR. Neuroimaging and Neuropsychology of the Striatum: Bridging Basic Science and Clinical Practice. In: Miguel EC, Rauch SL, Leckman JF. *The Psychiatric Clinics of North America: Neuropsychiatry of the Basal Ganglia.* Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1997;20(4). p.741-68.

Richfield EK, Twyman R, Berent S. Neurological Syndrome Following Bilateral Damage to the Head of the Caudate Nuclei. *Ann Neurol.* 1987;22:768-71.

Rosser A, Hodges JR. Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1389-94.

Sánchez-Pernaute R, König G, del Barrio Alba A, de Yébenes JG, Vontobel P, Leenders KL. Bradykinesia in early Huntington's disease. *Neurology.* 2000;54:119-25.

Shoulson I. Huntington disease: Functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs. *Neurology.* 1981;31:1333-5.

Shoulson I, Fahn, S. Huntington Disease: Clinical Care and Evaluation. *Neurology.* 1979;29:1-3.

Siepmann M, Grossmann J, Mück-Weymann M, Kirch W. Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2003;168:293-8.

Smith A. The Symbol Digit Modalities Test: a neuropsychological test for economic screening of learning and other cerebral disorders. *Learn Disord*. 1968;3:83-91.

Smith GE, Ivnik RJ. Normative neuropsychology. In Petersen RC. *Mild Cognitive Impairment*. New York: Oxford; 2003. p. 63-88.

Smith S, Butters N, White R, Lyon L, Granholm. Priming Semantic Relations in Patients with Huntington's Disease. *Brain Lang*. 1988; 33:27-40.

Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, Fenton I, Lazarou LP, Davies P, MacDonald ME, Gusella JF, Harper PS, Shaw DJ. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nature Gen*. 1993;(4): 393-7.

Starkstein SE, Brandt J, Folstein S. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1259-63.

Stroop JR (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*.18, 643-62.

The American College of Medical Genetics/American Society of Human genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. ACMG/ASHG statement; Laboratory guidelines for Huntington's disease genetic testing. *Am J Hum Gen*. 1998; 62.

The Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable os Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72: 971-83.

Theodoros DG, Murdoch BE. Disartria Hipercinética. In: Murdoch BE. *Disartria, uma abordagem fisiológica para a avaliação e tratamento*. Tradução de Jussara Vitorino. São Paulo: Lovise; 2005. p.351-75.

Thompson JC, Snowden JS, Craufurd D, Neary D. Behavior in Huntington's Disease: Dissociating Cognition-Based and Mood-Based Changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(1):37-43.

Tröster AI, Salmon DP, McCullough D, Butters N. A Comparison of the Category Fluency Deficits Associated with Alzheimer's and Huntington's Disease. *Brain Lang*. 1989;37:500-513.

Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and Switching as Two Components of Verbal Fluency: Evidence From Younger and Older Healthy Adults. *Neuropsychology*. 1997;11(1):138-146.

Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP, Stuss D. Clustering and Switching on verbal fluency: the effects of focal frontal-and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*. 1998a;36(6):499-504.

Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Leach L, Freedman M. Clustering and Switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998b; 4:137-143.

Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Leach L, Freedman M. Clustering and Switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998b; 4:137-143.

Tumas V, Camargos ST, Jalali PS, Galesso AP, Marques Jr W. Internal Consistency of a Brazilian Version of the Unified Huntington's Disease Rating Scale. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2004;62(4).

Yorkston KM, Strand EA, Kennedy MRT. Comprehensibility of Disarthric Speech: Implications for Assessment and Treatment Planning. *Am J Speech Lang Pathol.* 1996;5(1):55-66.

Wallesch Claus-W e Fehrenbach RA. On the neurolinguistics nature of language abnormalities in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:367-73.

Watkins HHA, Rogers RD, Lawrence AD, Sahakian BJ, Rosser AE, Robbins TW. Impairment planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia.* 2000;38:1112-25.