



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA/NEUROCIÊNCIAS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

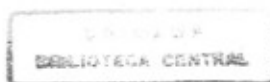
NOME DO ALUNO: Walmir Galvão de Almeida Passos

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO/TESE:

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em **NEUROCIÊNCIAS**

Orientador: Prof Dr. Jayme Antunes Maciel Jr.

Campinas, 1998



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	
T.	35496
P.	395/98
C.	☐ D ☒ X
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	22/10/98
N.º EMP.	

CM-00117874-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

P268a ~ Passos, Walmir Galvão de Almeida
Neuropsicologia da doença de Huntington : fatores preditivos em familiares geneticamente positivos e assintomáticos / Walmir Galvão de Almeida Passos. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientador : Jayme Antunes Maciel Júnior
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Demência. 2. Neuropsicologia. I. Jayme Antunes Maciel Júnior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

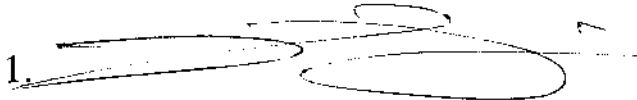
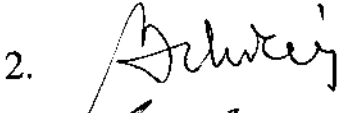
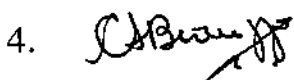


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA/NEUROCIÊNCIAS

**BANCA EXAMINADORA DA
TESE DE DOUTORADO**

ORIENTAÇÃO: Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Jr.
Co-ORIENTAÇÃO: Prof. Dr.

MEMBROS:

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 

Curso de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas

DATA:

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Neurociências pelo Aluno WALMIR GALVÃO DE ALMEIDA PASSOS.

CPGN/FCM/UNICAMP, 18 de agosto de 1998

Depto. de Neurologia/FCM/UNICAMP
Caixa Postal 6111 - CEP 13083-970


JAYME ANTUNES MACIEL JÚNIOR
Orientador (mat. 05542-5)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Jr., amigo e orientador, que me acompanhou durante os últimos sete anos, dando-me apoio e contribuindo para minha formação neuropsicológica e pessoal. Sempre solícito nas minhas dificuldades acadêmicas, possibilitou a realização deste trabalho.

Ao Dr. Rui Hellmeister Dolácio Mendes, pela amizade, pelo exemplo de vida e o gosto pela pesquisa e toda forma de expressão artística humana (*in memoriam*)

Ao Dr. Elko Perissinoti, pela amizade e sua contribuição em minha formação acadêmica.

Ao Dr. Sérgio Hazov Coura, pela sua amizade e contribuição na minha formação psiquiátrica.

Ao Prof. Dr. Joaquim Lopes Alho Filho, pela amizade e investimento em minha formação psiquiátrica.

Ao Prof. Dr. Walter Pinto pela amizade e incentivo durante minhas visitas ao departamento de genética.

À Profa. Dr^a Carmen Silvia Beertuso, pela amizade e empenho na realização das provas de DNA.

Ao Dr. Jamal Baracat, pela amizade e dedicação na realização das tomografias computadorizadas.

À Dr^a Maria Inês Carmelita M. Rodrigues Pereira, pela amizade e dedicação na realização das tomografias computadorizadas.

Ao Prof. Dr. Edwaldo E. Camargo, pela amizade e apoio na realização dos exames de medicina nuclear.

Ao Prof. Dr. Carlos Guerreiro, pela amizade e apoio na realização dos exames de E.E.G.

À Profa. Dr^a Elizabeth Quagliatto, pela amizade e apoio na realização dos exames de potencial evocado.

Às Psicólogas Paula Senna, Cecília Liguori, Sandra C. de Freitas, Daniela Sales Silva e ao Dr Oswaldo Trindade Neto (*in memoriam*), pelo apoio na execução das avaliações neuropsicológicas.

Ao amigos Satochi Ói e Renato Toledo Albarello, pelo trabalho de digitação.

Ao Sr. Estevão, pela amizade, apoio e dedicação ao trabalho estatístico desta tese.

Aos professores e amigos do Departamento de Neurologia, pelo incentivo e carinho com que sempre me trataram.

Aos pacientes e seus familiares, pela valorosa colaboração.

A DEUS pela vida
A minha mãe pelo carinho
e cuidado ,a minha esposa pela alegria de
viver, e aos meus filhos, pela esperança de uma vida melhor

ABREVIATURAS

ATENÇÃO – Pontos no teste de atenção.

CATEGOR – Número de categorias completadas no teste de Wisconsin.

C3EM3T-Tempo necessário para a realização da contagem de 1 a 40, de 3 em 3

C3EM3E-Número de erros cometidos na realização da contagem de 1 a 40, de 3 em 3.

DST- Tempo para executar o teste de dígito símbolo.

DSE- Número de erros cometidos no teste de dígito símbolo.

D - Depressão

DH – Doença de Huntington

ERRADAS- Número de respostas erradas no teste de Wisconsin

EROGERAL – Número total de erros cometidos no teste de atenção concentrada.

FLUENS –Número de palavras escritas começadas com “S”

FLUENA- Número de palavras escritas começadas com “A”

FLUENF- Número de palavras escritas começadas com “F”

FLUENCIA – Soma de FLUENS+FLUENA+FLUENF

FIGABSUR- Teste da figura absurda.

HIS1ABSU- Primeira história absurda

HIS2ABSU- Segunda história absurda

IPC –Índice psicopatológico cópia

IPT – Índice psicopatológico Taquistoscópico

MEMIMDIR- Memória Imediata Direta.

MEMIMINV- Memória Imediata Inversa.

MEMRECEN – Memória Recente.

MEMREMOT – Memória Remota.

NPERSEVE – Número de respostas não perseverativas no teste de Wisconsin.

NE- geneticamente negativo e assintomático.

PERSEVE- Número de respostas perseverativas

PROVERB- Teste de provérbios.

PA- geneticamente positivo e assintomático.

PS- geneticamente positivo e sintomático.

SPANDIR- Span máximo da memória imediata direta.

SPANINV- Span máximo da memória imediata inversa.

SSD- Sinais e Sintomas Depressivos

TEMPOTOT – Tempo total, em segundos, para realizar o teste de atenção concentrada.

TRAILAT – Tempo para executar o teste das trilhas A

TRAILAE- Número de erros no teste das trilhas A

TRAILBT – Tempo para executar o teste das trilhas B

TRAILBE- Número de erros no teste das trilhas B

TOTAL – Total de pontos obtidos no teste de aprendizado.

LISTA DE TABELAS

Figura nº 1 - Tabela sobre o desempenho dos 03 grupos (PS, PA e NE) na escala de depressão de Montgomery-Asberg.

Figura nº 2 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelos negativos assintomáticos com os grupos positivos assintomáticos e positivos sintomáticos, quanto à medida do núcleo caudado direito.

Figura nº 3 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelo grupo negativo assintomático com os grupos positivo assintomático e positivo sintomático, quanto à medida do núcleo caudado esquerdo.

Figura nº 4 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelo grupo negativo assintomático e os grupos positivos sintomáticos e positivos assintomáticos, quanto ao índice bi-caudado (FH/CC).

Figura nº 5 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelo grupo negativo assintomático com os grupos positivo sintomático e positivo assintomático, quanto à medida do índice bi-caudado (CC/OT).

Figura nº 6 - Tabela de distribuição dos *clusters* de atenção para os indivíduos com 1 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA, PS.

Figura nº 7 - Tabela de distribuição dos *clusters* de atenção para os indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PS e PA.

Figura nº 8 - Tabela de distribuição dos *clusters* de atenção para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA, PS.

Figura nº 9 - Tabela de distribuição dos *clusters* de memória para indivíduos com 1 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 10 - Tabela de distribuição dos *clusters* de memória para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 11 - Tabela de distribuição dos *clusters* de memória para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 12 - Tabela de distribuição dos *clusters* de flexibilidade cognitiva para indivíduos com 0 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 13 - Tabela de distribuição dos *clusters* de flexibilidade cognitiva para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 14 - Tabela de distribuição dos *clusters* de flexibilidade cognitiva para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 15 - Tabela de distribuição dos *clusters* de abstração para indivíduos com 0 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 16 - Tabela de distribuição dos *clusters* de abstração para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 17 - Tabela de distribuição dos *clusters* de abstração para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 18 - Tabela de distribuição dos *clusters* de desempenho cognitivo-motor para indivíduos com 0 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 19 - Tabela de distribuição dos *clusters* de desempenho cognitivo-motor para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

Figura nº 20 - Tabela de distribuição dos *clusters* de desempenho cognitivo-motor para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

1- RESUMO

Resumo

A Doença de Huntington é uma patologia neurodegenerativa, autossômica dominante, caracterizada por distúrbio do movimento, transtornos psiquiátricos e demência.

A doença evolui de forma insidiosa, e as alterações neuropsicológicas podem anteceder em até 10 anos o início clínico. Desta forma, a detecção de alterações neuropsicológicas deveria permitir a separação dos indivíduos assintomáticos em geneticamente positivos e negativos. Este é o objetivo deste trabalho.

Uma amostra de 360 indivíduos, provenientes de 57 famílias, foi selecionada para a realização deste trabalho, embora apenas 218 indivíduos tenham se tornado casos válidos. Estes estão divididos em 125 mulheres e 93 homens. O grupo feminino é discretamente mais jovem, enquanto o grupo masculino apresenta escolaridade mais baixa.

Todos os 218 indivíduos foram submetidos ao protocolo de avaliação de demência subcortical e teste de DNA. Entretanto, nem todos puderam realizar Tomografia computadorizada de crânio, Cintilografia de perfusão cerebral, Potencial evocado e E.E.G.

O exame neuropsicológico e o exame genético foram realizados pelo método de duplo cego.

Os indivíduos deste estudo foram divididos em 3 grupos segundo o tempo de escolaridade (0 a 7 anos ; 8 a 14 anos ; 15 ou + anos de escolaridade). Cada um destes grupos foi subdividido segundo o desempenho no protocolo de avaliação neuropsicológica e o resultado do exame de DNA (+ sintomático, + assintomático e – assintomático).

Os resultados mostram que, exceto no teste de Bender, cuja influência educacional é irrelevante, os demais testes do protocolo não permitem separar os assintomáticos positivos (PA) dos assintomáticos negativos (NE) no grupo de 0 a 7 anos de escolaridade. Por outro lado, o protocolo permite separar os PA dos NE no grupo de 8 a 14 anos de escolaridade, o que não ocorreu no grupo de 15 ou mais anos de escolaridade.

O protocolo de avaliação neuropsicológica esteve alterado em 100% dos doentes, o que permite separar claramente sintomáticos de assintomáticos.

A escala de depressão revelou que os PA evoluem para a depressão na medida que evoluem para a doença.

O único exame capaz de separar PA de NE foi a Cintilografia com perfusão cerebral. O índice bi-caudado possibilitou a separação de sintomáticos e assintomáticos, mas não de PA e NE. O potencial evocado apresentou alterações em um pequeno percentual de doentes bem como em positivos assintomáticos, mas não permite separar sintomáticos de assintomáticos nem PA dos NE.

Concluimos que as alterações neuropsicológicas na fase assintomática permitem separar os geneticamente positivos dos geneticamente negativos na

faixa de 8 a 14 anos de escolaridade, e que o teste de Bender, por sofrer quase nenhuma influência educacional, poderia ser escolhido como uma boa opção na avaliação dos positivos assintomáticos.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disorder of midlife onset that produces characteristic, progressive abnormal movements, dementia, and psychiatric and personality abnormalities. The gene responsible of the HD is localized in the short arm of chromosome 4. In early 1993 the search for the genetic defect ended with the discovery that the mutation causing Huntington's disease is an expanded, unstable stretch of DNA with a repeating pattern of three nucleotide bases, CAG, located within a previously unknown gene (IT15).

The gen's discovering brought new insights over old questions.

It has been long the quest for the existence of neuropsychological patterns as presymptomatic marks of Huntington's disease.

The present work aims at contributing to the solution of such a problem.

A sample of 360 individuals was selected. They descended from 57 different families. Out of that sample, only 218 participants stayed until the end of our research. Those 218 individuals were divided into 125 women with an average age of 32, and 93 men with an average age of 34.2.

As far as education level is concerned women had a higher level of education than men, as stated below:

women

- 44% of women were in elementary school
- 35.2% were in high school
- 20.8% were in college

men

- 5.37% of men were illiterate
- 61.75% were in elementary school
- 30.09% were in high school
- 7.52% were in college

All patients were submitted to neuropsychological assessment, but not all patients were submitted to a depression scale, computerized tomography (CT), E.E.G, evoked potential, SPECT, and molecular genetic studies.

The molecular genetic test was performed in blind to the results of the neuropsychological assessment. Only after neuropsychological results were separated through cluster analysis in natural group, the results of genetic analyses were added. These data allowed the construction of 3 groups, taking into consideration clinical patterns and the level of education, as follows: the (1) the group of symptomatic genetically positive(SP), (2) the group of asymptomatic genetically positive(AP), and (3) the group of asymptomatic genetically negative (NE).

The application of Montgomery-Asberg scale revealed that the suggestive signs and symptoms of depression (SSD), varying from 7 to 20 points, were more common among the asymptomatic (both positives and negatives). Actually, we observed an inversion between symptomatic and asymptomatic with SSD and depression. Although the SSD did not allow to separate the asymptomatic (both positive and negative), we can conclude that the asymptomatic negative individual will evolve to heal in great percentage, whereas the SSD of the asymptomatic positive individual will evolve to depression as long as the asymptomatic evolve to disease. These results come in favour of organicity, and explains the confusion between reactive depression and endogenous depression.

The exams revealed that the bicaudate ratio (CC/ OT) – obtained by CT of brain – presented a higher sensibility than the other *rata* to separate the symptomatic from the asymptomatic, having even detected one asymptomatic genetically positive individual among the group of patients. The SPECT revealed alteration in all patients, and in 68,18% of asymptomatic genetically positive, demonstrating very useful in the presymptomatic stage.

The evoked potential revealed alteration of N2, P2 and P3 in 20% of symptomatic positives. As far as the asymptomatic positives are concerned, there were alteration in 7.69% of P2 and 15,38% in the amplitude of P3.

Although not specified, such alterations deserve further investigation.

In order to attend the discriminating power of the neuropsychological test to separate the asymptomatic genetically positive individuals from asymptomatic genetically negative ones, the cluster analysis separated the sample in 3 groups according to the education level. Each test, divided according to education level, was subdivided into subgroups with good, average and bad performances.

Excepting the abstraction test, the group of 1 through 7 years of school allowed separating symptomatic from the asymptomatic, but they could not separate the asymptomatic positives from the asymptomatic negatives.

The visuospatial praxis and mental set was the only one capable of separating the asymptomatic genetically positives from the asymptomatic genetically negatives at the level of 1 through 7 years of school, and 8 through 14 years of school.

For the other tests – such as attention, memory, abstraction, visuospatial praxis and mental set – only the level from 8 through 14 years of school allowed separating the asymptomatic genetically positives from the asymptomatic genetically negatives. Excepted the attention test, the group of 15 years of school and above allowed separating the symptomatic from asymptomatic, and could not separate the asymptomatics positives from the asymptomatic negatives.

SUMÁRIO

1-RESUMO	
2-INTRODUÇÃO	
2.1-HISTÓRICO.....	1
2.2-EPIDEMIOLOGIA.....	4
2.3-SINTOMATOLOGIA.....	10
2.4-DIAGNÓSTICO.....	31
2.5-GENÉTICA.....	38
2.6-NEUROPATOLOGIA.....	72
2.7-NEUROPSICOLOGIA.....	96
2.8-NEUROQUÍMICA.....	132
2.9-NEURORRADIOLOGIA.....	146
2.10-POTENCIAL EVOCADO.....	157
2.11-TRATAMENTO.....	163
3-OBJETIVOS.....	167
4-CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	169
5-CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	176
6-RESULTADOS.....	201
7-COMENTÁRIOS.....	278
8-CONCLUSÕES.....	294
9-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	285
10- ANEXOS.....	315

2- INTRODUÇÃO

2.1 – HISTÓRICO

HISTÓRIA

A história da doença de Huntington (DH), como uma entidade patológica, data dos últimos 155 anos. No seu decorrer, recebeu vários nomes, em função das regiões ou épocas em que foi estudada.

Charles O. Water (1841), em uma correspondência enviada a Robert Dunglinson, faz menção a uma enfermidade "marcadamente hereditária, muito rara antes da vida adulta, cujos distúrbios de movimento desapareciam durante o sono, evoluindo de forma insidiosa para um quadro demencial, e que persistia por toda a vida". Dunglinson publicou tal relato na primeira edição de seu livro "The Practice of Medicine" no ano de 1843. Tal enfermidade relatada por C.O. Water desenvolvia-se ao sul do estado de Nova Iorque (EUA) e era popularmente conhecida como "*MAGRUNS*".

Um relato do Dr. Irving W. Lyon (1863), médico do Hospital Bellevue, Paris, faz menção a uma forma de coreia popularmente conhecida como "*MIGRIMS*", que ocorria em crianças, apresentando história familiar nas últimas cinco gerações. Tal relato, provavelmente, descreve a forma juvenil da DH.

Lund, médico norueguês do século XIX, descreveu sobre uma doença conhecida em Saetesdal como "*ARVEESYKEN*" (doença herdada), que se iniciava de forma insidiosa entre os 50 e 60 anos, apresentando um curso progressivo para a demência e redução dos movimentos anormais durante o sono. Anexo ao relato de Lund (1868), o fazendeiro Knud Heddi de Rysstad teve sua doença denominada "*RYKKJUNA*" (impulsionando), em que se enfatizava

seu início aos 30 anos, evoluindo para a morte entre 40 e 50 anos, e "apresentava um sono quieto e bom". A pequena repercussão desses trabalhos pode ser atribuída à língua em que foram escritos (norueguês).

Para entendermos a razão de a DH ter sido considerada somente como entidade distinta, a partir de 1872, por G.Huntington, - uma vez que ela havia sido descrita em várias oportunidades na América (4 vezes), Noruega (2 vezes), Inglaterra (3 vezes) e Áustria (entre 1841-1885) - um breve histórico sobre as doenças do sistema extrapiramidal faz-se necessário.

Há registros de que em 1210, na cidade de Kolbig, surgiu um tipo de "dança ritualística psicótica" que se manifestava como uma epidemia. Esta foi registrada posteriormente em Untenheim, no ano de 1374, tendo varrido a Europa de forma epidêmica. Um novo surto surgiu em Estrasburgo em 1518 e, a partir da segunda metade do século XVI, a "dança maníaca" passou a ser denominada coréia. No início do século XVII, o termo *chorea sancti viti* tornou-se denominador comum, reunindo em um mesmo grupo a "dança epidêmica" e outras a ela apresentada.

Assim sendo, praticamente todas as patologias do sistema extrapiramidal eram classificadas como Dança de São Vito. Ao que tudo indica, este termo origina-se das danças juninas, em honra a **Swantewit** (Deus Sol eslavo) e que, posteriormente, sobre a influência da Igreja católica, passou a receber o nome do mártir São Vito.

Foi o Dr. Sydenhan (1686) o primeiro a isolar a coréia infecciosa do heterogêneo grupo da Dança de São Vito. Bouteille (1810), Moser (1868), Bright (1831) e Roger (1866) foram os primeiros a descobrirem a relação

entre o reumatismo, a endocardite e a coréia infecciosa. Em 1817, Parkinson foi o segundo a ter sucesso em individualizar a doença que hoje recebe o seu nome; Hammond, em 1871, descreveu a atetose; Gilles De La Tourette, em 1885, descreveu os tiques convulsivos. Desta forma, a partir da segunda metade do século XIX, os diferentes tipos de transtornos extrapiramidais foram rapidamente estabelecidos, dentre os quais, a doença de Huntington (BRUYN, 1968).

A descrição da coréia hereditária por George Huntington não foi obra do acaso. Desde os 8 anos de idade acompanhava seu pai e seu avô, médicos em Long Island, desde 1797, às visitas domiciliares. Tanto o pai como o avô haviam feito anotações a lápis, à margem do manuscrito original, sobre a doença que hoje leva seu nome. Assim, em 15 de fevereiro de 1872, ele apresentou um ensaio para a "Meigs and Mason Academy of Medicine" em Middleport, Ohio, EUA, intitulado "On chorea" onde identificou e descreveu a coréia hereditária de forma clara e sucinta. (DURBACH & HAYDEN, 1993).

2.2 – EPIDEMIOLOGIA

EPIDEMIOLOGIA

O aumento da qualidade e expectativa de vida após a II Grande Guerra, tem revelado um número crescente de patologias genéticas e degenerativas, por erros inatos no metabolismo. A DH, alvo de nosso interesse, tem sido descrita em quase todos os países da Europa, oeste da Índia, América do Sul, Canadá, EUA e Austrália. (BRUYN, 1968).

Os estudos epidemiológicos sobre a DH efetivamente começaram em 1935, na Suécia, seguidos de perto pela Alemanha, Inglaterra, Tasmânia, Áustria e Estados Unidos.

Os dados sobre prevalência não são completamente conhecidos, pois, embora muitos deles concordem entre si, não são completamente confiáveis. Os motivos para tal desacordo são muitos e compreensíveis. Trata-se de uma doença rara, o que favorece em muito a imprecisão diagnóstica fora dos centros especializados.

A patologia inicia-se na vida adulta, de forma que os indivíduos afetados que vierem a falecer antes da manifestação clínica da doença não serão estatisticamente contabilizados como portadores da DH. Para que isto se realize é necessário um grupo populacional considerável, com dados recolhidos durante um certo número de anos. Por isso um estudo detalhado de um grande grupo e por um longo período seria economicamente inviável, o que restringe as pesquisas a pequenos grupos regionais. Em função do exposto

acima, o índice que mais se aproxima desta exigência (grande amostra por longo período), é o de mortalidade.

Após a oitava revisão do Código Internacional de Doenças em 1968, a DH foi classificada entre as "Doenças hereditárias do sistema estriato-palidal" com o código de 331.0. Este código passou a ser o primeiro índice aproximado de mortalidade, uma vez que, estudos realizados na Escandinávia demonstraram que as outras patologias, constantes do código 331.0, não ultrapassavam 5% nos atestados de óbito. Contudo, nem todos os países que se utilizam do atestado de óbito em sua forma mais ampla, preenchem a causa da morte ou as patologias que contribuíram para o óbito ou aquelas que estiveram associadas ao mesmo. Como se já não bastassem os problemas acima, a nona revisão do Código Internacional de Doença realizada em 1979, classificou a DH entre as "Outras doenças extrapiramidais e distúrbios anormais do movimento" com o código de 333.0. Desta forma, o código deixa de ser uma aproximação do índice de mortalidade, uma vez que existe um grande número de patologias classificadas com o mesmo número. (SCHOENBERG, 1979 ; KURTZKE, 1979).

Os problemas causados pela nona revisão, foram prontamente corrigidos pela Décima Revisão do Código Internacional de Doenças em 1992, quando a DH passou a ter um código próprio (G-10). (OMS, 1992)

A prevalência da D.H tem apresentado variações quanto a grupos étnicos, países e regiões dentro de um mesmo continente. Os negros, asiáticos e judeus, apresentam uma prevalência menor que os brancos caucasianos.

Os maiores índices de prevalência são encontrados no norte da Suécia; em Moray Firth, na Escócia; na região do lago Maracaibo, na Venezuela e na Tasmânia. (BRUYN, 1968).

A prevalência entre a população branca caucasiana é de 16 a 92 por milhão de habitantes por ano. A prevalência da D.H no Reino Unido, entre os anos 1970-90, varia de 52-92 por milhão de hab/ano, enquanto que, nos outros países europeus, os índices variam de 16-70 por milhão de hab/ano. Outros países de população de origem européia como os EUA, Canadá, Austrália e brancos da África do Sul, apresentam uma prevalência que varia de 22-84 por milhão de hab/ano. Os negros, nativos da África, apresentam uma prevalência de 0,6 por milhão de hab/ano. Os imigrantes indianos, no Reino Unido, apresentam uma prevalência de 13,5 por milhão de hab/ano. (SHIWACH & LINDENBAUM, 1990)

Dados mais precisos sobre regiões de alta prevalência têm revelado que, na região de Moray Firth, na Escócia, os índices de prevalência encontram-se na casa dos 5600 por milhão de hab/ano, enquanto na Tasmânia os índices alcançam a cifra de 174 por milhão de hab/ano. (HEATHFIELD, 1973)

A área de menor prevalência é observada entre os chineses. Em Hong Kong, no período que vai de 1984-91, a prevalência era de 3,7 por milhão de hab/ano. Se utilizarmos apenas os dados estatísticos do ano de 1991, a prevalência era de 2,5 por milhão de hab/ano, indicando uma redução com o passar dos anos. No Japão, a doença foi primeiramente descrita por Kishimoto em 1935. Um levantamento epidemiológico constatou uma prevalência de 4 por milhão de hab/ano na província de Aichi. Dados mais atuais têm encontrado

índices de prevalência em torno de 1,1 por milhão de hab/ano na prefeitura de Ibaraki, indicando da mesma forma que, em Hong Kong, houve uma redução do número de casos com o passar dos anos (LEUNG *et al.*, 1992).

Os estudos epidemiológicos, nos Estados Unidos, têm sido feitos de forma regional. Entendem os americanos, que os levantamentos regionais podem refletir, com mais confiança, o padrão de morbidade, além ajudarem no planejamento dos cuidados de saúde e centros de pesquisa.

Os índices de mortalidade nos estados não têm apresentado diferenças quanto ao sexo.

Os maiores índices de mortalidade são vistos em Dakota do Sul (4,09 por milhão de hab/ano.), Wyoming (2,49 por milhão de hab/ano.). Por outro lado há estados em que não se detectou qualquer óbito, como é o caso do Alasca, Havai, Dakota do Norte, ou que obtiveram índices de mortalidade inexpressivos como é o caso do Novo México (0,38 por milhão de hab/ano.).

Tomados conjuntamente, os dados americanos sugerem uma prevalência de 42-67 por milhão de habitantes/ano.

Se assumirmos que a DH é estável (prevalência e duração constantes), os índices de mortalidade podem bem refletir a incidência, que no caso dos Estados Unidos oscila entre 3-5 por milhão de hab/ano. (HOOG, MASSEY, SCHOENBERG, 1979)

Em levantamentos epidemiológicos realizado entre os negros da África do Sul, foram encontrados 11 casos que não podem ser atribuídos a ancestrais brancos. Assim, a prevalência de 0,6 por milhão imputados à população negra nativa deve estar subestimada. Mesmo reconhecendo a

raridade da doença entre os negros nativos da África do Sul e entre os negros com ancestrais não negros, estudos realizados no estado de Maryland (EUA) revelaram que a prevalência em negros é tão alta quanta a dos brancos. No entanto, algumas diferenças quanto à patologia da doença foram observadas.

Os negros iniciam a doença em uma idade mais precoce, o quadro clínico assemelha-se à forma juvenil. Duas explicações possíveis: a ausência de diagnóstico entre negros em função de sua baixa prevalência ou a prevalência de DH entre os negros está aumentando naquele estado. (FOLSTEIN, et.al., 1987)

Nesta década, Harper(1991) realizou uma revisão dos trabalhos publicados sobre a epidemiologia da DH. Esta revisão revela que a população européia, tanto ao norte como ao sul, apresenta uma elevada prevalência (4-8/100.000 hab.). Estes dados não suportam a idéia tradicional de que a DH tem origem exclusivamente ou predominantemente no norte europeu. A prevalência pode ser elevada na Índia e na Ásia Central. Na Europa, as mais baixas prevalências são encontradas na Finlândia (0,5/100.000), Espanha (1,4/100.000) e Bélgica (1,63/100.000). Os estudos epidemiológicos realizados no Japão nos anos de 1957, 1973 e 1983, revelaram uma prevalência de 0,38/100.000 , 0,45/100.000 e 0,11/100.00 respectivamente.

A prevalência no leste asiático e África é inconclusiva. Nos Estados Unidos, a distribuição é uniforme, pelo menos para a população branca. O mesmo pode ser dito para a Nova Zelândia e Austrália, com exceção da ilha da Tasmânia, onde um estudo mais recente (1990) revelou que ela é bem menor que a descrição dos trabalhos anteriores.

A D.H tem sido descrita em quase todos os países da América do Sul, sobretudo na Venezuela, onde a prevalência em torno do lago maracaíbo é muito elevada.

No Brasil, o relato de casos de DH data de 1891. (HARPER,1991)

2.3 – SINTOMATOLOGIA

SINTOMATOLOGIA

A DH caracteriza-se por distúrbio de movimento, um quadro demencial e sintomas psiquiátricos. Dado ao aspecto insidioso, fica difícil precisar o exato momento do início da doença.

Assim, uma queda no desempenho profissional ou dificuldades para realizar as tarefas cotidianas, podem ser provocados por problemas de memória, falta de iniciativa, redução da espontaneidade e incapacidade de concentração, e deste modo, levam o indivíduo a procurar um médico, independente de qual seja a doença.

Os familiares observam, na maioria dos casos, transtornos da emoção e da personalidade bem antes do início da doença. Estes transtornos podem se tornar os maiores problemas para o indivíduo e sua família.

Quanto ao transtorno do movimento, observa-se um caminhar desajeitado e impulsivo, com uma marcha grosseira e aos solavancos, com mudanças abruptas na postura e no balanço do corpo.

Os distúrbios do movimento evoluem de forma a comprometer um número cada vez maior de músculos, o que torna os movimentos mais lentos e ondulantes que os observados na coreia de Sydenhan.

Desta forma, embora variem de indivíduo para indivíduo, os movimentos assumem aspectos estereotipados. Observa-se com frequência a

elevação das sobrancelhas, tiques faciais tais como caretas, engolir saliva e protrusão dos lábios para frente, ao mesmo tempo em que gira a cabeça.

Os movimentos dos braços tornam-se, com o passar dos anos, lentos e estereotipados. Embora raramente violentos, as incursões do braço se atenuam com a piora da marcha. As mãos apresentam um desvio ulnar ao mesmo tempo que realizam movimentos de 'tocar piano' com os dedos. Tais alterações refletem-se sobre a escrita, que se torna irregular e incompleta quanto à sintaxe. Quanto ao estilo global, a escrita mostra-se repleta de falhas e precipitações, ao invés de um fluxo contínuo e suave. Tal alteração, na escrita, é sustentada pela deficiência na força muscular, detectada nos testes objetivos da atividade muscular fina.

Normalmente, a maioria dos movimentos anormais desaparecem durante o sono.

Assim como na linguagem escrita, a fala revela importantes alterações. De forma geral, a fala torna-se disártrica, com início explosivo, alternando-se com momentos de silêncio. Os movimentos oculares também se mostram alterados. Quando se solicita ao paciente que olhe para o lado sem mover a cabeça, desencadeia-se um estímulo para abaixar as pálpebras, além de revelar uma redução na velocidade do movimento ocular. Nos estágios finais, a caquexia é a regra. Mesmo com uma alimentação adequada, um progressivo estado catabólico faz-se presente, mas ao que tudo indica, não devido à fadiga ou à depleção de calorias relacionadas aos movimentos contínuos. Alguns pacientes apresentam contratura pelve-crural, com elevação do tônus muscular, assumindo uma posição fetal em flexão. No exame neurológico, a hiperreflexia é

a regra. Em 1/3 dos casos observa-se aumento dos reflexos tendinosos profundos. De qualquer forma, os reflexos são bilaterais e proporcionais. Respostas plantares anormais podem ser constatadas em 5% dos pacientes que já se encontram no estágio final, assim como reflexos primitivos tais como preensão e a sucção. Estes fenômenos são inespecíficos. (PAULSON, 1979 ; MARTIN, 1984 ; MENDES, 1991).

Segundo Sawopoulos et.al.(1990)Estudo clínico em 17 DH revelou alguns dos sintomas mais freqüentes, conforme tabela abaixo:

Transtorno de comportamento	100%
Declínio cognitivo	100%
Movimentos coreicos	100%
Distúrbio da marcha	95%
Disartria	95%
Hiperreflexia tendinosa	80%
Emagrecimento	75%
Hipotonia muscular	60%
Anosognosia	52,9%
Disfagia	50%
Psicose	47%
Ideação suicida	23,5%

Sintomas e sinais em 17 pacientes com DH segundo Sawopoulos et al.,1990

Para fins práticos, considera-se como início da doença o aparecimento dos sintomas e sinais clínicos, em torno de 20 a 50 anos. Os sintomas psíquicos, normalmente, assumem uma posição de destaque na fenomenologia da DH, uma vez que é mais fácil ocorrer uma apresentação clínica sem coréia do que sem sintomas psíquicos. Sutis alterações psíquicas podem preceder as manifestações motoras por um período considerável. Na sua forma clássica, as alterações psíquicas da DH assumem aspectos depressivos, paranóides, esquizofreniformes e de transtornos da personalidade. No início do quadro, o doente apresenta-se inquieto, irritado e explosivo. As explosões de agressividade alternam-se, com períodos de apatia e depressão, podendo evoluir para o suicídio.

Quando sintomas psicóticos esquizofreniformes antecedem o quadro motor, os portadores de DH são comumente confundidos com os esquizofrênicos e, a partir deste momento, os sintomas motores e a demência são tidos como evolução normal da própria doença.

Embora significantes, as alterações psíquicas não cursam com distúrbio da orientação temporal ou espacial e o nível de consciência a respeito do próprio estado se mantém, na maioria das vezes, até o final da doença.

Diferente de outras demências, o declínio cognitivo na D.H cursa com a ausência de sintomas afásicos e agnósicos.

Na fase inicial, os sintomas motores são percebidos pela inquietação, nervosismo, tiques e caretas. Os transtornos motores evoluem de forma a comprometer um número cada vez maior de músculos, diferenciando-se

dos distúrbios de movimento da coréia de Sydenham, em que o comprometimento muscular localizado, provoca abalos mais bruscos e abruptos. Os movimentos anormais apresentam-se lentos e ondulantes, lembrando em alguns aspectos a atetose. Estes vão assumindo padrões esteriotipados, característicos de cada paciente, assemelhando-se a movimentos intencionais e exacerbados do indivíduo.

Os movimentos nunca são violentos e, devido à exaustão da força, sua continuidade pode ser interrompida por um momento ou por resistência passiva, mas recomeçam logo após.

A amplitude do movimento costuma atenuar-se com o repouso e praticamente desaparece durante o sono.

A apraxia da mímica facial, freqüentemente observada, revela um distúrbio no complexo movimento lábio-face-glossofaringeo. Movimentos tais como sulcar a língua, assobiar, soprar com as bochechas, empurrar uma das bochechas com a língua, executar rápidos movimentos horizontais com a língua, franzir a testa e piscar apresentam-se comprometidos.

A cabeça gira de uma lateral para a outra, e o queixo repousa sobre a porção superior do tórax, retornando à posição original em alguns segundos.

Os movimentos oculares apresentam-se comprometidos, com anormalidades na fixação lateral e no olhar para cima.

O ritmo respiratório e a deglutição revelam-se descompassados, com sérios riscos de morte por aspiração, no final da evolução clínica.

A voz perde sua força, tonalidade, timbre e modulação. Tal fato deve-se provavelmente ao envolvimento do reflexo miotático da musculatura cricofaríngea. A fala torna-se disártrica, hesitante, explosiva e entrecortada por períodos de silêncio, rompidos pela forte e intensa emissão de algumas palavras ou sílaba (BRUYN, 1968 ; McHUGH & FOLSTEIN, 1975).

Estudo brasileiro sobre os aspectos clínicos de 81 D.H, foi desenvolvido por Haddad (1995), no serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da USP. Neste, as manifestações iniciais foram coréia em 82,7% e transtornos mentais em 25,9%.

A distribuição dos sintomas e sinais neurológicos foram:

Manifestações Neurológicas associadas	Percental
Coréia	97,5%
Disartria	85,2%
Alterações de tono	69,1%
Sinais Piramidais	50,6%
Alterações oculomotoras	39,4%
Incontinência Vesical	32,9%
Distonia	24,7%
Bradicinesia	13,6%
outros movimentos involuntários	9,7%
Convulsões	3,7%
Síndrome Cerebelar	1,2%

Tabela referente as manifestações neurológicas associadas ao curso clínico de 81 DH, estudados no serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da USP por Haddad (1995).

As alterações mentais associadas foram:

Transtorno mentais associados	Percentual
Demência	62,5%
Sintomas depressivos	42,3%
Mania	1,3%
Psicose	10,1%

Tabela referente as manifestações psíquicas de 81 DH estudados no serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da USP por Haddad (1995).

Para alguns autores, os transtornos emocionais precedem o início da coreia em 6 de cada 10 casos diagnosticados.

Contudo, as estatísticas sobre distúrbios emocionais variam enormemente, provavelmente devido à idade, à severidade e à diferença na duração da doença entre os grupos estudados.

Em um relato, datado em 1977, da "Comissão para Controle da D.H e suas Consequências" em Washington DC (EUA), afirmava que "quando adequadamente examinados, os distúrbios emocionais e de personalidade se aproximam de 100%", o que nos oferece uma estimativa razoável sobre a extensão do problema. Para exemplificar, apenas a depressão afeta 38%-50% de todos os D.H, dos quais 20% apresentam quadro crônico. (FOLSTEIN, FOLSTEIN, MCHUGH, 1979 ; LEZAK, 1995)

Estudo psicopatológico realizado pela Universidade John Hopkins, Baltimore (EUA), tendo como critério diagnóstico o DSM III, revelou que em um grupo de 186 pacientes, 40% sofriam de depressão e 31% apresentava transtornos explosivos intermitentes. A esquizofrenia, menos freqüente (6%), foi diagnosticada em proporção maior que a esperada para a população normal. (WHITEHOUSE, FRIEDLAND, STRAUSS, 1994)

Grande parte dos estudos psicológicos envolvendo a DH, tem se utilizado de uma terminologia convencional. Isto pode justificar em termos, o fato de as manifestações psiquiátricas estarem subestimadas, uma vez que as alterações comportamentais, associadas à degeneração estriatal, podem diferir daquelas observadas em doenças psiquiátricas idiopáticas.

Assim, a grande variação observada entre os trabalhos que tratam deste tema (24 a 79%) refletem diferenças metodológicas no exame dos distúrbios comportamentais na DH. De forma geral, as fases iniciais caracterizam-se por irritabilidade, agressividade, promiscuidade e comportamento anti-social. Nas fases intermediárias, destacamos como relevante a depressão, mania e a psicose, enquanto na fase tardia temos apatia, abulia e demência. (Cummings, 1995).

A relação entre sintomas mentais e neurológicos e o modo pelo qual eles precedem, acompanham ou sucedem a coreia ainda não está clara. Contudo, a depressão pode ser um indicador precoce da DH, precedendo a coreia por muitos anos. Nenhuma diferença foi encontrada entre a frequência de depressão, esquizofrenia e transtorno do comportamento adulto entre indivíduos sadios e os de risco que, posteriormente, revelaram-se livres da doença pelos testes genéticos. A fase prodrômica, em que os sinais e sintomas neurológicos e mentais são indiferenciados, tem sido estimada, clinicamente, como superior a 10 anos.

A revisão psicopatológica realizada por CAINE & SHOULSON (1983) com 110 DH revelou que 51% começaram com sintomas neurológicos,

29% com sintomas mentais e 20% tanto com sintomas neurológicos como mentais.

Se somarmos os que iniciaram a doença com sintomas mentais aos que começaram simultaneamente com sintomas mentais e neurológicos, 39% deles apresentaram depressão. A esquizofrenia ocorreu em 9% dos casos e os transtornos de personalidade foram vistos em 72% dos casos. A manifestação esquizofreniforme mais freqüente foi a paranóide.

Virtualmente, todos os casos de depressão ocorreram simultaneamente, após a coréia ou após transtorno de personalidade e demência terem sido detectados.

Estes dados revelam que a depressão não acompanhou, nem tampouco precedeu os transtornos orgânicos da personalidade e/ou manifestações neurológicas precoces, e provavelmente não são marcadores precoces.

As alterações sociopáticas tais como assalto, homicídio, estupro e agressão direcionada a esposa são as ocorrências mais comuns. Após detecção precoce, o tratamento deve ser rapidamente providenciado para se evitar uma possível tragédia. (SHIWACH, 1994 ; CAINE & SHOULSON, 1983).

No entanto, quando o estudo das alterações psíquicas é realizado entre os assintomáticos, outras conclusões podem ser tomadas.

Assim, os assintomáticos heterozigotos não diferem dos assintomáticos homozigotos quanto às manifestações psiquiátricas precoces. Da mesma forma, nenhuma diferença foi observada entre assintomáticos de alto e baixo risco. Paradoxalmente, quando comparamos os assintomáticos de alto risco

com os seus cônjuges, constatamos uma prevalência de sintomas mentais maior que o da população normal e que chega a alcançar significância estatística.

Por este estudo, concluiu-se que não existe nenhum traço pré-mórbido de personalidade capaz de distinguir um indivíduo de alto e baixo risco para a DH, e que, qualquer anormalidade, deve ser atribuída a fatores ambientais. (SHIWACH & NORBURY, 1994).

A morte por suicídio entre os indivíduos afetados pela DH é uma das sérias conseqüências descritas para esta doença.

Estudo comparativo entre índices de suicídio da população normal e a dos DH, igualados por idade e sexo, tem revelado dados surpreendentes. Os índices de suicídio entre os DH na faixa de 50 a 70 anos é oito vezes maior que os da população normal para a mesma faixa etária. Contudo, não se observa diferenças entre as pessoas que morrem antes dos 50 anos. O índice de suicídio entre os indivíduos suspeitos de estarem doentes é quatro vezes maior que o índice da população normal. Isto indica que os indivíduos, na fase inicial, são particularmente propensos ao suicídio.

Dados preliminares, no entanto, revelam que o índice de suicídio entre os DH , não diferem significativamente dos índices de suicídio observados em outras patologias tais como câncer, insuficiência renal, diabetes entre outras. (SCHOENFELD *et al.*,1984)

Realizou-se um estudo sobre a relevância do suicídio entre 2.793 DH divididos entre afetados, com risco de 50% , com risco de 25% e parentes normais.

O suicídio ocorreu em 205 pessoas (7,3%), sendo que os índices foram maiores que os da população normal em todas as categorias estudadas.

O alto risco de suicídio entre os DH e seus familiares, inclui também o cônjuge. Contudo, a ocorrência de futuros suicídios, após o primeiro caso, não é uma ocorrência comum apenas em famílias com DH.

Este aumento do risco de suicídio deve ser cuidadosamente considerado, dentro do aconselhamento genético para testes preditivos. (DI MAIO et al., 1993)

Estudos sobre a estabilidade postural e as possíveis reações automáticas sobre a postura, mediante perturbações externas trouxeram importantes contribuições, como explicitaremos.

Observou-se que os DH apresentam importantes anormalidades, tanto na postura como na habilidade para utilizar diferentes estímulos sensoriais com o objetivo de manter o equilíbrio e nas respostas corretivas desencadeadas por súbitas perturbações externas.

À semelhança dos indivíduos normais, os DH dependem mais dos estímulos proprioceptivos que dos estímulos visuais para se equilibrar. Por outro lado, o desequilíbrio entre os DH é maior que o dos normais, quando estímulos proprioceptivos ou proprioceptivos e visuais são alterados. Ao que tudo indica, os DH apresentam uma deficiência na utilização de informações vestibulares como único estímulo para estabilizar sua postura. Quando a base de sustentação sofre brusca translação, a latência para estabilizar a postura do DH é de 30 a 60 msec, além de balançarem e caírem mais. No entanto, este período

de latência é adequadamente reduzido nos estímulos seguintes. Não se tem observado, até o momento, qualquer alteração vestibular nos DH e, ao que tudo indica, eles apresentam uma deficiência no processamento central de tais informações.

Embora se desconheça a função dos gânglios da base, no processamento das informações vestibulares, estudos em gatos têm revelado a presença de células no putâmen que respondem tanto a estímulos vestibulares como a somatossensoriais. (TIAN et al. 1992)

As anormalidades da marcha, visivelmente percebidas após um período que vai de 5 a 12 anos do início da doença, podem também ser observadas já na fase inicial da doença. Neste estudo houve um caso em que a primeira alteração foi da marcha. As anormalidades da marcha mais comuns são o alargamento da base de apoio, os amplos desvios laterais (andar em zigue-zague), dificuldade de iniciar o movimento e de realizar o retorno.

Diante disso, as alterações da marcha, na DH, assemelham-se à disfunção do vermis cerebelar ou da síndrome parkinsoniana. A diferença, contudo, é desfeita com provas de função cerebelar, que no caso da DH encontram-se normais.

A diversidade das características da marcha na DH sugere o envolvimento de muitas áreas cerebrais. (KOLLER & TRIMBLE, 1985)

Doentes com DH na fase inicial, e com discreto declínio cognitivo, foram submetidos a um conjunto de testes que avaliavam, entre outras funções, as apraxias. Observou-se que 1/3 dos D-H apresentam apraxia ideomotora. Dos 9 pacientes, 7 (78%) fizeram pelo menos dois erros práxicos. A

análise do padrão de erro indicou que a maioria dos erros práxicos não são erros de conteúdo simbólico, mas sim de uma deficiência em combinar movimentos proximais e distais, tanto nos movimento seqüenciados como nos concorrentes, deficiências estas normalmente observadas nos distúrbios dos gânglios da base.

Os erros práxicos, observados na DH, correlacionam-se significativamente com a duração da doença e com as anormalidades progressivas da postura. Fato interessante se deve a não correlação dos erros práxicos com outros aspectos individuais da função cognitiva ou motora elementar. (SHELTON & KNOPMAN,1991).

A 'apraxia da abertura dos olhos' é um fenômeno normalmente observado. O fenômeno do "lig-lag" ocorre bilateralmente, consistindo na dissociação entre o movimento vertical do olho com a descida simultânea da pálpebra superior (com os olhos abertos). Durante o processo de piscamento, o doente mantém o fechamento ocular por um período mais prolongado.

Os movimentos sacádicos podem ser lenificados e iniciam-se tanto pelo impulso da cabeça como pelo piscar. Os movimentos sacádicos podem ser rompidos tanto pelo movimento de varredura como pela fixação dos olhos. Estímulos calóricos ou rotacionais produzem um nistagmo de fase lenta normal, enquanto a fase rápida encontra-se lentificada, infreqüente ou ausente.

As principais anormalidades dos movimentos oculares são a desorganização sacádica, que se manifesta clinicamente por um aumento no tempo de reação (latência), a hipometria e a dificuldade de iniciar e suprimir estes

movimentos, embora estejam cientes de que não devem olhar para uma determinada região.

Uma disfunção do lobo frontal, em seres humanos, tem causado dificuldade em suprimir os movimentos sacádicos para alvos visualmente atrativos. (LEIGH *et al.*, 1993)

A velocidade dos movimentos sacádicos encontra-se significativamente lenta, e o componente vertical revela-se mais comprometido que o componente horizontal. As características principais dos transtornos dos movimentos sacádicos verticais são a longa latência, baixa amplitude, baixa velocidade e distúrbio relacionado ao piscamento. Os movimentos são abruptos e a habilidade para executar movimentos rítmicos encontra-se comprometida.

A fixação do olhar em um alvo excêntrico ou central apresenta-se consistentemente alterada. A varredura mostra-se desorganizada e irregular em razão da pequena amplitude dos movimentos rápidos.

Observa-se uma acentuada diferença entre os movimentos sacádicos horizontais e verticais. Os movimentos sacádico verticais, vistos em praticamente todos os pacientes, mostram-se mais alterados que os movimentos sacádicos horizontais. As respostas optocinéticas e vestibulares apresentam redução da velocidade, do ritmo e da regularidade em sua fase rápida.

Os movimentos de varredura, os quais têm se mostrado alterados, podem ser resumidos como uma decomposição de movimentos bruscos, presença de movimentos não compensatórios e deficiência na habilidade para repetir movimentos rítmicos. Lesões no núcleo caudado têm

revelado uma redução dos movimentos oculares exploratórios. (AVANZINI *et al.*, 1979)

Nós registramos movimentos oculares sacádicos em pacientes discretamente afetados pela D.H. A maioria apresentava um aumento da latência dos movimentos sacádicos, que eram ainda maiores quando realizados mediante comando verbal do que os realizados mediante aparecimento súbito de um estímulo visual. Todos apresentavam excessivo distraimento na tentativa de fixar o olhar. Eles tinham também dificuldade para suprimir o movimento sacádico, resultante de um súbito aparecimento de estímulo visual, mesmo quando orientados a olhar em sentido oposto.

Nós não acreditamos que a medicação, idade ou demência sozinha, possam ser responsabilizadas por estes achados, uma vez que as anormalidades motoras oculares foram encontradas em jovens com a doença ainda na fase inicial e sem uso de medicamentos.

A maioria dos DH apresentam anormalidades nos movimentos sacádicos volitivos, além da dificuldade para supressão dos movimentos sacádicos reflexos, que se encontram preservados para estímulos externos. (LASKER, *et al.*, 1987)

Pela precocidade das alterações oculomotoras, imagina-se que tais alterações tenham um valor preditivo para a DH.

Entendemos contudo, que as alterações oculomotoras não se desenvolvem previamente, mas sim concomitantemente com os demais sinais da DH, como parte de uma deterioração progressiva do controle motor (BEENEN, BUTTNER, LANGE, 1986 ; MENDES, 1991 ; ROTHLIND *et al.*, 1993)

Os distúrbios visuomotores mais salientes foram encontrados no DH com dominância hemisférica direita.

Cerca de 75% dos DH, desenvolvem irregularidades no movimento ocular antes ou simultaneamente às alterações mentais.

Uma vez que os distúrbios visuais e a atrofia do córtex occipital ocorrem conjuntamente na DH, a investigação da coordenação visuomotora, como feita neste estudo, é especialmente adequada para estabelecer algumas características anormais na DH.

Desta forma, a baixa performance do DH nos testes visuomotores de Bender, a baixa amplitude dentro do potencial evocado visual, a redução da mielinização do lobo occipital, a redução do ácido gama-aminobutírico do subcórtex occipital e a atrofia do lobo occipital, quando tomadas conjuntamente, suportam a hipótese de que a DH afeta o sistema visual, além de prejudicar a coordenação visuomotora.

Após o exame, constatou-se que o desempenho dos indivíduos canhotos foi três vezes menor, quando comparado com o dos indivíduos destros. A análise qualitativa do traçado da função motora ocular mostra típicas sacudidelas e precipitações, durante o traçado contínuo, o que não foi observado nos indivíduos normais.(OEPEN, et al.,1985)

Um estudo com 25 pacientes, cujas alterações motoras tiveram início a partir dos 50 anos, revelou importantes dados. Aproximadamente 25% dos indivíduos afetados com DH apresentaram início tardio. A preponderância do genitor comprometido é a mãe. As características clínicas aproximam-se da forma clássica, mas a evolução é mais lenta e a incapacidade

funcional é menor. Os sintomas mais freqüentes são um quadro coréico que varia do discreto ao moderado, declínio cognitivo (100% dos casos), disartria (88% dos casos) e distúrbio da marcha (72% dos casos). (MYERS,et al.,1985)

Visando identificar os fatores de lenta progressão da DH, um estudo concluiu que a obesidade, o início tardio dos sinais e sintomas neurológicos e o sexo masculino (quando o gen afetado é de origem materna) guardam uma relação com uma evolução mais benigna da doença. Outros fatores tais como depressão, agressividade, tabagismo, álcool e psicotrópicos, não interferem na progressão da doença de forma estatisticamente significativa. (MYERS, et al.,1991)

Se os indivíduos mais gordos e com início da doença em fase mais avançada apresentam menor deterioração mental, qual seria o fundamento disso? Investigações atuais no campo da neuropatologia têm descrito perda neuronal seletiva dentro do núcleo túbero-lateral do hipotálamo de DH.

O número dos neurônios remanescentes, transformados em logaritmos, revelou uma íntima correlação com a idade inicial da doença. A função do núcleo, situado na porção tuberal do hipotálamo lateral, é desconhecida.

Contudo, vários relatos clínicos revelam estados semelhantes a anorexia, em pacientes com lesões que envolvem a parte inferior do hipotálamo lateral, provavelmente o núcleo túbero-lateral. A hipótese levantada por este trabalho, coloca o núcleo túbero-lateral como um entrelaçamento, dentro de uma cadeia de estruturas, abrangendo a regulação da alimentação e do peso, e que a perda de peso no curso da D.Huntington, é uma expressão da patologia do

núcleo túbulo-lateral. A perda dos neurônios do núcleo túbulo-lateral varia em função da idade de início, e esta, por sua vez, está relacionada com a progressão da doença. Concluímos que o peso corporal correlaciona-se de forma significativa com a progressão da doença. (KREMER & ROOS, 1992).

VARIANTES CLÍNICAS

Descrita a forma clássica, podemos agora iniciar a discussão sobre as variáveis clínicas da DH segundo HEATHFIELD, 1973 ; MARTIN, 1984.

1 - Doença de Huntington sem sintomas coreicos

Embora raros, tem-se observado quadro demencial progressivo, sem movimentos coreiformes, em famílias de DH. No entanto, os casos com sinais coreicos discretos são mais comuns que a forma anterior.

2 - Doença de Huntington sem quadro demencial.

Ocorre normalmente, quando a doença dá sinais em idade avançada. Apesar de existir caso descrito sem demência, tudo demonstra que o quadro demencial manifesta-se de forma muito discreta.

3 . Doença de Huntignton não progressiva(forma frustra.

Em alguns momentos, a DH pode passar de forma despercebida aos familiares. Este tipo, denominado forma frustra ou subcoreática, é observado em indivíduos com comprometimento discreto, tanto psíquico quanto motor.

4. Doença de Huntington com rigidez terminal.

Na fase terminal, alguns pacientes cessam a coreia e desenvolvem uma forma que lembra um quadro de parkinsonismo. No entanto, podem continuar exibindo fragmentários movimentos de cabeça e face, enquanto os movimentos do tronco e dos braços cessam conjuntamente. A rigidez começa inicialmente nos braços e se revela por uma ausência de balanço dos mesmos, quando a pessoa caminha.

5 - Doença de Huntington na forma juvenil

Ocorre em menos de 1-2% nas crianças com idade até 10 anos, em 3% dos casos antes dos 15 anos e em 8% antes dos 20 anos. Os sintomas mais evidentes são declínio cognitivo, epilepsia em 40% dos casos, rigidez, movimentos mioclônicos ou movimentos distônicos em vez de coreia. O curso da doença é rápido, a rigidez muscular ocorre precocemente e persiste até o estágio terminal da doença.

6. Doença de Huntington com forma rígida no adulto (variante de Westphal).

Esta forma ocorre em idade mais avançada que a forma coreica e deve ser distinguida da rigidez terminal. A rigidez começa nos músculos proximais e sinais piramidais coincidentes são comuns. Tremor das mãos, agravado pelo movimento, pode ocorrer.

A variante de Westphal é freqüente em parentes do afetado.

A forma juvenil da DH é clinicamente similar à variante rígido-acinética do adulto.

Patologicamente, como descrito em todas as formas da doença, observa-se a atrofia do núcleo caudado e do putâmen, assim como do córtex cerebral. Contudo, na forma rígido-acinética, o putâmen se atrofia de forma mais significativa e as projeções, tanto diretas como indiretas, para o globo pálido são perdidas. Na forma clássica, somente as projeções para o globo pálido lateral são perdidas. (COMUNALE et al., 1995)

2.4 – DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO

Como na maioria das patologias do sistema extra-piramidal, o diagnóstico de DH apoia-se basicamente nos dados clínicos.

Inúmeras técnicas têm aparecido com o objetivo de diagnosticar e até prever quadros de DH. Contudo, é melhor deixar claro que quaisquer dos testes empregados, exceto a identificação do próprio gen, têm seu valor quando associados a uma boa história clínica e familiar e um bom exame neurológico, pois os resultados de tais testes não são patognomônicos da doença. (PAULSON, 1979)

Um levantamento, realizado no estado de Maryland (EUA) durante o período de 1980-82, teve como objetivo detectar todos os DH moradores no estado e cujos movimentos coreicos haviam começado naquele período.

A seleção dos pacientes obedeceu aos seguintes critérios diagnósticos:

1- Coreia ou alteração dos movimentos voluntários característicos, os quais não estavam presentes no nascimento, mas apresentavam início insidioso e pioravam gradualmente.

2- História familiar de, no mínimo um outro membro familiar com os mesmos sintomas típicos de DH.

Demência e os sintomas emocionais estavam normalmente presentes, mas não eram exigidos e, quando sozinhos, não eram tomados em consideração

ao se realizar o diagnóstico. O critério diagnóstico, para provável DH, era realizado em pacientes que cumpriam o item 1, mas não o 2, e também nos que apresentavam casos de adoção ou paternidade incerta. O diagnóstico era desconhecido se o paciente tinha uma síndrome clínica típica, sem história familiar de DH, apesar de uma investigação genealógica adequada.

Estudo realizado em um centro de referência no estado de Maryland(EUA), reuniu 259 DH, encaminhados pelos mais diferentes serviço. Deste total, apenas 209 foram efetivamente diagnosticados.

Do total estudado, 11% haviam recebido outros diagnósticos e 15% dos supostamente DH, eram na verdade outras doenças como esquizofrenia, discinesia tardia, lesões focais do ganglio da base, distonia familiar e ataxia de Friedreich. Houve casos de não se conseguir realizar qualquer diagnóstico. As razões para tantos erros diagnóstico se fundamenta em duas causas principais: a primeira era a inadequada investigação familiar e a Segunda, era a ausência de familiaridade com os sinais coréicos e o curso da doença.

As maiores dificuldades diagnósticas são observadas em pacientes com alterações psiquiátricas salientes e transtornos motores discretos. Isto se agrava mais ainda, quando existe história de traumatismo e alcoolismo.

Pelo menos na amostra estudada, os problemas com história familiar não ultrapassou os 5%. (FOLSTEIN, *et al.*, 1986)

Antes da descoberta dos marcadores genéticos, e finalmente, do próprio gen, em 1993, o diagnóstico de certeza só era realizado pós-mortem com o exame anatomopatológico. Este constituía-se o padrão ouro antes da descoberta do gen. Apesar da euforia da descoberta do gen, alguns

trabalhos(Andrew et.al. 1994 / Brandt et.al.1996/ Xuereb et.al. 1996) têm revelado a existência de DH com padrão clínico e história familiar positiva, mas com a sequência (CAG)n dentro dos parâmetros de normalidade. Tendo em mente estes cuidados, e, tendo o exame genético como padrão ouro, a sensibilidade do exame anatomopatológico para o diagnóstico da DH é de 97,4%. (Xuereb et al.,1996)

Realizado o diagnóstico, passamos para uma nova fase do problema, que é a comunicação do resultado. Em razão da natureza genética da DH, o diagnóstico é feito não só para uma pessoa, mas para toda a sua família. Por conseguinte, o impacto do diagnóstico recai sobre toda a família, uma vez que todos os descendentes de um doente poderão, potencialmente, desenvolver a doença. Assim, o próximo passo é determinar a quem deverá ser passada a informação. Geralmente, toma-se o cônjuge como a pessoa mais adequada para transmitir as informações, pois não tem vínculo de sangue com a família. De qualquer maneira, a transmissão do diagnóstico dependerá da idade, do nível educacional, do grau de parentesco genético e da capacidade intelectual da pessoa a ser informada.

Para tanto, os seguintes critérios têm se revelado de grande auxílio:

- 1 - Procurar saber o quanto a pessoa já sabe a respeito da doença. A resposta irá facilitar a abordagem do assunto.
- 2 - Expor os sintomas mais freqüentes na DH e descobrir o quanto a exposição aumentou o interesse do indivíduo sobre o tema.

3 –Expor o curso clínico da doença, dando ênfase tanto à variabilidade clínica quanto à progressão.

4 - Explicar a natureza hereditária da doença.

5- Explicar o efeito da doença sobre o cérebro.

6 - Explicar o início tardio da doença. Este é, geralmente, um conceito muito difícil para se entender, mas permite abordar os aspectos hereditários e o estado de risco.

7 – Explicar, em linhas gerais, os cuidados com o paciente e sua família. Distinção deve ser feita entre a cura da doença, inviável no momento, e a assistência médica, a qual é sempre possível.

8 - Verificar o que foi assimilado pelo paciente, como uma forma de avaliar a eficácia das informações, o impacto emocional e as estratégias no cuidado futuro.

(SHOULSON & FAHN, 1979)

Dois instrumentos têm sido usados com mais frequência para avaliar o declínio funcional na DH. O primeiro é a "Escala de Capacidade Funcional da DH" (ECF-DH) que nasceu de um trabalho em equipe, na Comissão para controle da DH e suas conseqüências, publicado em 1979;o segundo instrumento é o "Questionário das Atividades da Vida Diária da DH" (QAVD-DH). A ECF-DH consta de itens, tais como atividade profissional, administração das próprias finanças, atividades domésticas e outras atividades da vida diária, além do suporte necessário às deficiências decorrentes da evolução da própria doença. O resultado de tal escala é um índice quantitativo da "Capacidade Funcional Total" (CFT),que é um processo de fácil realização, válido como um indicador da severidade global dos sintomas. Contudo, por ser um índice global,

produz poucas informações sobre os domínios específicos das deficiências funcionais. Desta forma, o QAVD-DH vem como uma alternativa para ampliar e especificar tais informações, avaliando os domínios específicos de cada capacidade funcional. Outra vantagem, do QAVQ-DH é que pode ser preenchido por qualquer informante capacitado da família, e comporta 17 itens que incluem atividade profissional, realização de tarefas domésticas, higiene pessoal, comunicação escrita e por via telefônica, viagem, administração das próprias finanças, sociabilidade, nível geral de atividade e de interesse, e relações familiares. O QAVD-DH apresenta elevada consistência interna e validade externa.

Diante disso, tanto o CFT como o QAVD-DH total apresentam correlação significativa com as medidas de atrofia do núcleo caudado pela tomografia, com os índices de declínio cognitivo e com os índices de deficiências motoras.

(ROTHLIND *et al.*, 1995)

A inabilidade funcional na DH resulta, normalmente, da combinação dos distúrbios do movimento, do declínio cognitivo e das alterações psicopatológicas. No entanto, a contribuição de cada elemento em separado nunca foi investigada.

A "Escala de Avaliação da Capacidade Funcional de Shoulson e Fahn" estabelece, além do acima exposto, o índice de progressão.

A depressão e o declínio cognitivo correlacionaram-se de forma significativa com a redução da capacidade funcional, no início da doença.

Fato interessante se deve à pouca influência da idade de início, da inabilidade motora e da duração da doença na capacidade funcional.

(MAYEUX et al., 1986)

Um estudo sobre a velocidade da progressão da DH revelou que, a idade de início, o peso corporal, o tipo de genitor afetado ou a história de uso de neurolépticos não apresentam correlação com o índice de declínio funcional. A depressão apresentou a mais importante correlação com o índice de progressão da doença; a coreia diminui com o declínio da capacidade funcional, ao mesmo tempo em que aumenta a distonia.

Utilizando o índice de "Capacidade Funcional Total" em 129 pacientes, a progressão da doença foi estimada em 0,63U/ano. (FEINGN et al.,1995)

ESCALAS FUNCIONAIS

Escala de avaliação funcional, baseada nos critérios evolutivos e nos cuidados necessários ao Doente de Huntington, segundo

	Compromisso com as obrigações	Capacidade de manusear as finanças dos próprios negócios	Capacidade para administrar as responsabilidades domésticas	Capacidade de realização das atividades diárias	Os cuidados podem ser providenciados no:
Estágio I	Nível usual	Plena	Plena	Plena	Lar
Estágio II	Nível reduzido	Requer poucos cuidados	Plena	Plena	Lar
Estágio III	Alheio	Requer muitos cuidados	Prejudicada	Levemente Prejudicado	Lar
Estágio IV	Incapaz	Incapaz	Incapaz	Moderadamente prejudicado	Lar ou local especializado
Estágio V	Incapaz	Incapaz	Incapaz	Severamente prejudicado	Lar ou local especializado

2.5 – GENÉTICA

GENÉTICA

1- Localização do Gen

A obtenção de novos marcadores de DNA, através de técnicas de recombinação, priorizou a identificação de famílias que fossem adequadas à análise do desequilíbrio de ligação. Estes marcadores de DNA permitem a monitorização das diferenças hereditárias na sequência do DNA genômico. O fragmento de DNA detectado pelo DNA-sonda foi denominado de "restriction fragment length polymorphism" (RFLP).

Das duas famílias escolhidas, uma foi encontrada na região do lago Maracaibo, na Venezuela. Seu heredograma era composto por aproximadamente 10.000 membros, cujo ancestral comum datava do ano de 1800. Desde esta época até o presente momento, o número de pessoas afetadas oscilava em torno de 3.000 doentes, sendo que destes, um pouco mais de 100 doentes ainda estão vivos.

A outra família escolhida, de nacionalidade americana, apresentou proporções bem mais modestas.

Do grande volume de marcadores normalmente usados, o DNA-sonda 12, detectou um fragmento polimórfico desconhecido, no braço curto do cromossomo 4, o qual foi denominado G8 e posteriormente reconhecido no mapa genético humano como D4S10. Este segmento de DNA era composto de dois RFLPS separados um do outro por apenas 18,7Kb. Pela pequena distância entre os dois fragmentos e o fato de nenhum "crossover" ter sido observado, faz com que estes fragmentos sejam herdados, conjuntamente, como um haplótipo.

Apesar do exposto acima, a sequência de DNA G8 tem apresentado diferentes halotipos. Entre as duas famílias escolhidas para este estudo, quatro diferentes halotipos (A,B,C e D) foram identificados. A família venezuelana apresentava um predomínio do halotipo C enquanto na família americana predominava o halotipo A. Após a descoberta de um marcador ligado ao gene da DH tornou-se possível a clonagem e a caracterização do gene anormal com base em sua localização no mapa genético. (GUSELLA et al., 1983).

As aplicações clínicas destes marcadores intensificaram-se a partir de 1986.

O exame de 63 famílias de diferentes origens étnicas (caucasianos, negros americanos e japoneses) teve como objetivo elucidar a ligação entre o segmento G8 e a DH. Foi constatado que não havia heterogeneidade entre os loci nas famílias estudadas.

Apesar de famílias canadenses apresentarem diferentes origens, a ligação de desequilíbrio entre D4S98 e D4S95 tem sido a regra entre elas, o que indica que estes marcadores apresentam uma íntima relação com a DH. Isto sugere um nível de mutação muito pequeno entre os imigrantes que se espalharam pelo mundo. (HARDING, 1994)

II- O Gene

Após uma década e muito esforço, o gene foi descoberto e denominado de IT15 (interesting transcript). Suas 10.366 bp foram caracterizadas e a sequência detectada. A leitura pelo RNA de 9.432 bp codifica uma proteína de 348kD denominada huntingtina. Esta é composta por 3.144 aminoácidos. Na

quinta porção final do gene observa-se uma sequência de trinucleotídeos CAG que codifica a glutamina. Esta sequência CAG (cinina, adenosina, guanina) é instável e sujeita à expansão. Na população normal, a sequência CAG oscila entre 11 e 24 repetições em 98% dos casos.

Presume-se, baseados na sequência de 3 clones, que as características da DH fundamentam-se na expansão CAG, embora não se deva excluir a potencial variação na sequência CCG adjacente ao gene, a qual inclui-se também no PCR. A heterogeneidade foi observada em aproximadamente 80% dos casos. (THE HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993)

Um estudo da sequência adjacente à expansão CAG em 52 cromossomos de DH revelou que, em cromossomos normais, 50% da sequência CAG era seguida por (CCG)⁷ (CCT)², em 48% pela sequência (CCG)¹⁰ (CCT)² e em 2% pela sequência (CCG)⁷ (CCT)³.

Por outro lado, em 85% dos cromossomos mutantes, a sequência CAG era seguida por (CCG)⁷ (CCT)².

Concluiu-se, através deste estudo, que não apenas o CCG mas também o CCT podem ser responsabilizados pelas variações de tamanho, tanto nos cromossomos normais como nos mutantes.

Estas sequências adjacentes, representam significativos desequilíbrios de ligação com o gene mutante. (PÊCHEUX et al., 1995)

O emprego pelos laboratórios de “primers” que não excluem a sequência CCG, tem dificultado a delimitação entre os limites normais e patológicos. Os exames que utilizam “primers” que separam fragmentos contendo CAG + CCG (

“primers” hd344 e hd447) levavam em conta a invariabilidade da sequência CCG, fato não aceito pelos conhecimentos atuais. Assim, alguns laboratórios passaram a utilizar “primers” que separavam apenas a sequência CAG ou a sequência CCG(“primers” hd419 e hd482). A distinção entre a sequência CAG e CCG se deve-se ao fato de a área de transição entre ambos constituir-se em uma área muito vulnerável à mutação.

Além desta, nosso trabalho tem detectado mutação na sequência CAA, a qual se torna CAG em alguns indivíduos de famílias não relacionadas.(GELLERA et al., 1996)

Quando os pesquisadores clonaram o gene da DH em 1993, poucos “insights” foram produzidos quanto à forma pela qual o produto do gene mutante, denominado huntingtina, poderia desencadear o processo neurodegenerativo, e porque a proteína estaria envolvida na gênese da doença só após ter acumulado de 38 a 40 glutaminas. Pesquisas desenvolvidas na Universidade de Strasbourg(França), encontraram um anticorpo monoclonal que apresentava alta afinidade com a forma mutante da huntingtina e quatro outras proteínas, e que não se ligava com proteínas com menos de 35 repetições CAG.

A mudança na configuração, associada com a mutação, poderia alterar a ligação da proteína com sua nova “partner,” uma proteína chamada HAP-1 (huntingtin-associated protein), descoberta por pesquisadores da Universidade Johns Hopkins. Estes nos revelam que a proteína HAP-1 embora se ligue à huntingtina normal, une-se de forma mais justa à huntingtina mutante. Esta íntima ligação entre a huntingtina mutante e a HAP-1 pode trazer mais luz

sobre a função da molécula mutante e a forma pela qual ela participa do fenômeno neurodegenerativo(Barinaga, 1995).

Recentemente, a apoptose tem sido responsabilizada pela morte celular na DH. A “apopain”, uma sósia humana de uma cisteína que funciona como protease de nematóide, tem apresentado uma função chave em eventos proteolíticos que conduzem à apoptose. Tanto os extratos apoptóticos como a própria “apopain” promovem a clivagem do produto protéico do gene, a huntigina. O índice de clivagem aumenta, com o aumento do comprimento da poliglutamina. Parece que a morte celular na DH se deve a uma apoptose inapropriada.(GOLDBERG ETAL., 1996)

III. Mutação dinâmica.

A partir de estudos de algumas doenças genéticas, nas quais se observava um aumento na seqüência de trinucleotídeos, presentes em condições normais, criou-se o conceito de mutação dinâmica. Esta consiste na mudança (aumento ou diminuição) da seqüência de trinucleotídeos, o que ocasiona o aparecimento de uma doença.

A mutação dinâmica pode ocorrer em duas situações distintas: a primeira, quando a mutação ocorre em uma região não traduzida, resulta em uma expansão de até algumas milhares de cópias; e a segunda, quando a mutação ocorre em uma região traduzida, resulta em uma expansão que raramente ultrapassa 100 cópias,

No caso específico da DH, a mutação ocorre em uma região traduzida, e mesmo na forma juvenil, em que se observam as maiores expansões, o número de repetições raramente ultrapassa 100 trinucleotídeos.

Os limites superiores de normalidade e os limites inferiores dos casos afetados têm apresentado uma área de sobreposição em 2%. (SUTHERLAND & RICHARDS, 1993)

O estudo de dois pares de gêmeos monozigóticos, revelou um nível de expansão semelhantes entre si, com ausência de mosaicismo somático (como constatado na síndrome do X frágil) e diferença nos níveis de expansão entre a linha somática e a germinativa.

Os dados tomados conjuntamente levam-nos a concluir que a expansão da sequência CAG ocorra na fase pré-zigótica, ou seja, antes da janela fetal (5º ao 20º dia de desenvolvimento embriológico) e da formação formação dos gêmeos monozigóticos(2º ao 5º dia de desenvolvimento embriológico).

Os níveis praticamente ausentes de mosaicismo somático entre os DH, facilitam muito a realização do exame pré-sintomático. (MCDONALD et al., 1993)

Este estudo procura determinar a sensibilidade e especificidade da expansão dos trinucleotídeos CAG com a D.H. Num total de 1.007 pacientes cujos sinais e sintomas eram compatíveis com o diagnóstico de D.H, uma expansão da sequência CAG, que variava de 36 a 121, foi observada em 995 pacientes (98,8%).

Esses indivíduos afetados eram provenientes de 565 famílias de 43 nacionalidades ou grupos étnicos diferentes, e nenhuma diferença óbvia foi

encontrada entre o tamanho da expansão nestes grupos. O número de repetição CAG de 113 pessoas afetadas por anomalias neuropsiquiátricas apresentava um nível de expansão semelhante à população normal, e não mostrou em qualquer momento, uma sobreposição com a DH. De 600 cromossomos normais, 599 apresentaram uma variação na sequência CAG de 10 a 29 trinucleotídeos. Um único caso ofereceu uma expansão de 39 trinucleotídeos.

Em um estudo com 1.595 cromossomos normais, encontram-se 12 casos cuja expansão variava de 30 a 35 nucleotídeos, o que corresponde a 0,75% dos cromossomos estudados.

As características clínicas e neuropsicológicas dos pacientes homozigotos não diferem em nada dos heterozigotos.

A análise dos dados acima mencionados revela um nível de sensibilidade e especificidade de 98,8%, e 100% respectivamente.

Embora o índice de mutação seja considerado muito baixo, as estimativas revelam que os dados acima foram subestimados e que novas mutações podem ocorrer em um índice um pouco acima de 3%. Este estudo mostrou que a expansão CAG é a base molecular da DH em todo mundo, e sugere que tais expansões estão diretamente relacionadas com a manifestação da doença, embora os mecanismos subjacentes continuem desconhecidos. (KREMER et al., 1994)

IV-Variação da sequência (CAG) em diferentes populações

O gene IT15 tem sido isolado entre as regiões D4S127, adjacentes ao locus D4S95, o qual tem mostrado consistente ligação de

desequilíbrio em toda a população. Contudo, variações regionais no desequilíbrio de ligação têm identificado o gene em loci tão distantes quanto o D4S10 e o D4S228, indicando múltiplas origens para a expansão CAG e que a DH não se origina de um único ancestral na Irlanda do Norte. Isto capacita-nos a uma haplotipagem regional mais apurada na identificação do gene e pode auxiliar na busca da origem da mutação genética. (MORRISON, GRAHAN, NEVIM, 1993)

A expansão CAG tem, no mínimo, 17 alelos diferentes entre a população normal, a qual pode variar de 11 a 34 trinucleotídeos.

Um estudo de 75 famílias independentes, com DH, revelou que todos os indivíduos tinham um alelo dentro da variação normal e mais um outro expandido.

O alelo expandido oscilava de 42 a 66 trinucleotídeos. Um outro estudo com 95 famílias alemãs normais revelou que a expansão CAG apresentava 18 alelos que variavam de 11 a 37 trinucleotídeos e uma frequência de heterozigose de 87%. Estes dados denotam que a sequência CAG, nos alelos normais dos DH, assemelha-se aos alelos dos indivíduos normais na grande maioria das vezes.

Entre a população alemã estudada, os alelos variavam de 37 a 84 trinucleotídeos. Assim 29 % dos alelos expandidos se encontravam-se entre 37 a 41 trinucleotídeos, 59% entre 42 a 47 trinucleotídeos e 12% acima de 48 trinucleotídeos.

Embora a tendência à expansão da sequência CAG seja muito discutida, a retração é um fenômeno também observado.

Em 13 casos de transmissão materna, observou-se expansão em 6 casos (46%), retração em 2 casos (15%) e inalteração em 5 casos (38%).

Quando a transmissão é paterna, 11 dos 16 casos (69%) apresentavam um nível de instabilidade equiparável à transmissão materna. Em 5 casos houve expansão (45%), em 3 casos houve retração (27%) e em 3 casos não houve alteração (27%). Os 5 casos restantes apresentaram grandes variações.

Um dado peculiar a esta população alemã estudada é que apenas 12% das expansões apresentaram mais de 48 trinucleotídeos, o que difere de outras populações onde este percentual chega a 59%. (ROOIJ et al., 1993)

A repetição CAG foi determinada em 337 indivíduos afetados, provenientes de 145 famílias escocesas. As maiores prevalências, entre os alelos normais e os afetados, eram bem distintos, 16 e 41 repetições respectivamente. Não foi encontrado qualquer grau de sobreposição entre os dois grupos. Enquanto os alelos normais variavam de 8 a 33 repetições, os alelos afetados variavam de 35 a 62 repetições. Esta amostra apresentou um indivíduo clinicamente confirmado DH e que apresentava os 2 alelos normais. (BARON et al. 1993)

O estudo genético de 71 DH, de origem dinamarquesa, revelou heterozigose em 100% dos casos, onde os alelos afetados oscilavam de 39 a 70 trinucleotídeos e os alelos normais de 9 a 30 trinucleotídeos. A mais curta seqüência CAG associada a um DH foi de 39 repetições, enquanto a mais longa expansão associada a indivíduos normais foi de 34. (NORREMOLLE et al., 1993)

Estudos da sequência CAG entre a população chinesa, têm revelado uma variação muito estreita, se comparada à população americana e europeia.

Entre os cromossomos não mutantes, a maior frequência é vista em torno de 17 unidades CAG. Por outro lado, a maior frequência entre os cromossomos mutantes é de 43 unidades CAG. Nenhuma sobreposição foi encontrada entre os normais e os mutantes.

Neste estudo, 65,7% dos alelos expandidos encontravam-se entre 40 a 45 repetições, enquanto apenas 17,1% apresentavam mais de 50 repetições. Estes dados mostram-nos que a distribuição da expansão CAG aproxima-se da população japonesa e africana. (SOONG and WANG, 1995).

V-Tamanho da expansão Vs Idade de início

Muito se tem falado sobre a relação entre o tamanho da expansão CAG e a idade de início das manifestações clínicas da DH. No entanto, 42 a 61% das variações na idade de início da DH podem ser atribuídas ao tamanho da expansão CAG.

Quando os doentes apresentam um nível de expansão de até 50 trinucleotídeos, a correlação com a idade de início ocorre entre 10% a 16%. Isto indica que a maior parte do poder preditivo é observada em expansões acima de 50 repetições, mostrando o valor limitado da correlação entre tamanho da expansão e idade de início. (ZOGHBI, 1995)

Este trabalho revela que todos os indivíduos com um nível de expansão igual ou maior que 53 trinucleotídeos apresentam início dos sintomas

abaixo de 20 anos. O tamanho da expansão CAG não parece ser um dado confiável na avaliação da idade de início, uma vez que dois indivíduos com o mesmo tamanho de expansão do cromossomo afetado, apresentaram uma diferença de 15 anos entre suas idades de início. Com base nesses dados, temos fortes evidências de que há um outro mecanismo ou locus diferente que necessita ser ativado, de forma a atuar como moderador da idade de início. (BARON et al., 1993)

A associação entre a idade de início e o tamanho da expansão parece ser relevante para doentes cujos sintomas tiveram início antes dos 25 anos. Nossos resultados revelam que nenhum indivíduo com menos de 40 repetições apresentou início da doença antes dos 25 anos de idade, e que nenhum indivíduo com mais de 60 repetições ficou assintomático até os 60 anos. A maioria das expansões encontram-se entre 40 e 49 trinucleotídeos, e destes, apenas 31% apresentam idade de início antes dos 40 anos, e 69% apresentam início tardio. Para variações de 50 a 59 trinucleotídeos, 96,3% foram afetados antes dos 40 anos de idade. (CRAUFURD & DODGE, 1993)

A contribuição da sequência CAG na determinação da idade de início, será tão menor, quanto menor for o tamanho da sequência. Assim a relação entre a sequência CAG e a idade de início pode ser vista em 20% dos casos, quando o tamanho da sequência for menor ou igual a 52 repetições. (RUBINZTEIN, D.C., et al 1996)

A variabilidade na idade de início é um marco na DH, e tem sido atribuída tanto à heterogeneidade mutacional como à influência dos genes alelos e não alelos modificados.

O sexo dos genitores na idade de início, é bem conhecido, particularmente nas formas juvenis. A idade de início chega a se antecipar em 9 anos, quando o genitor é do sexo masculino e, em 3 anos, quando for do sexo feminino.

A função do gen da DH é influenciada não somente pela expansão patológica causadora da doença, mas também pelo sexo do genitor.

Estes dados, analisados conjuntamente, sugerem que o aumento na instabilidade pela transmissão paterna, conduz a uma expansão entre as gerações e se associa ao fenômeno de antecipação. (SNELL et al., 1993)

Examinou-se a idade de início em 3.160 DH, divididos quanto ao sexo do genitor. Discreta diferença foi observada entre as mães e os seus descendentes afetados. Por outro lado, os pais apresentaram dois padrões distintos, quando comparadas a idade de início de seus descendentes. Em um grupo maior, a idade de início era bem próxima a dos pais, enquanto em um grupo menor, a idade de início dos filhos chegava a 24 anos de diferença, quando comparada com a do pai.

A análise do avô afetado leva a crer que a tendência à antecipação tem sua origem na formação da linha germinativa de um homem que herdou o gene de uma mãe afetada, embora a tendência seja transmitida pela linhagem paterna, algumas gerações antes do aparecimento do caso juvenil.

Isto sugere uma explicação com base na impressão do genoma, onde se determina o gene materno ou paterno, por graus variáveis de metilação. A metilação pode influir na ativação, inativação e na expressão do

gene. O gene de um óvulo difere do gene de um espermatozóide, pois este último é menos metilado. Após a concepção, estes estados de metilação persistem, exceto em células que formam a linha germinativa, pois estes são remetilados, de acordo com a origem materna ou paterna, no sexo do embrião.

A propensão para homens com DH terem descendentes severamente afetados aumenta, quando os alelos da DH é transmitido de uma mulher para um homem. A remetilação dos alelos (como é na origem paterna) é defeituosa e conduz a um aumento na expressão e na precocidade das manifestações. Por outro lado, a impressão genômica dos alelos, na DH de origem materna, modifica o gene em favor da demora ou redução na expressão e no início tardio da doença.

Ainda não está claro se a metilação é relevante para a expressão das repetições dos trinucleotídeos, mas se observa um efeito do sexo do genitor em determinar a severidade da doença na distrofia miotônica e na síndrome do X frágil. Em ambos os casos, a amplificação da repetição é preferencialmente associada com a transmissão feminina. (A.E.HARDING,1994 ; CHATKUPT, ANTONOWICZ, JOHNSON, 1995)

Comparando-se a transmissão materna e paterna constatou-se que, nos casos de transmissão materna havia alteração em 80%-85% dos casos, com um aumento em 2/3 e redução em 1/3. No caso materno, a variação média oscilava em torno de 4 unidades CAG.

Dos 85% de alteração observados na transmissão paterna, 1/3 apresentava uma importante expansão (mais que o dobro), e nos casos definidos como forma juvenil, a variação oscilava de 44 a 121 repetições CAG.

Em um estudo com 82 pacientes portadores do DH, 3 casos apresentavam a forma juvenil, com idade de início entre 12 e 20 anos, e cuja expansão da sequência CAG era maior ou igual a 64 repetições. (SIMPSON, DAVIDSON, BARRON, 1993 ; MACMILLAN & QUINN, 1993)

Um outro trabalho ensina-nos que 69% dos DH com genitores do sexo masculino apresentaram expansão contra 32% no caso de genitora feminina. Neste último caso, apenas 2% dos filhos manifestaram expansão com mais de 5 trinucleotídeos, enquanto, entre os filhos de genitores do sexo masculino, 21% tiveram expansão maiores que 7 trinucleotídeos.

A maior expansão entre os filhos de genitores masculinos foi de 74 trinucleotídeos, contra 16 dos genitores femininos.(NANCE 1996.)

Um estudo, comparando o cromossomo dos genitores com o dos seus descendentes, procurou analisar o nível de alterações intergeracionais nas sequências CAG e sua relação com a idade de início.

As variações no tamanho da sequência CAG correlacionaram-se significativamente com as mudanças na idade de início dos filhos.

As três variáveis responsabilizadas pela variação na idade de início dos descendentes são: tamanho da sequência CAG, idade de início do genitor e sexo do genitor. No entanto, estas três variáveis podem ser responsáveis por apenas 69% nas variações na idade de início, o que sugere a existência de fatores ambientais e/ou genéticos envolvidos neste fenômeno (RANEN et al., 1995).

As variações dos limites da sequência CAG, contidas na literatura, devem ser vistas com certa cautela. A maioria dos exames de DNA, incluem em seu fragmento uma sequência polimórfica CCG, pensadas como invariáveis até então.

As descobertas atuais revelaram uma variabilidade na sequência CCG, oscila entre 7 e 12 trinucleotídeos, o que nos leva a rever os limites do normal e anormal para a DH.

Um conjunto de laboratórios ao redor do mundo, enviaram amostras de DNA de 178 indivíduos cuja extensão variavam de 30-40 CAG. Desta amostra, 7 indivíduos com 36 repetições eram DH, enquanto 4 indivíduos com a mesma extensão e com idades que variavam de 74 a 87 anos, eram assintomáticos. Da mesma forma, entre os assintomáticos foram encontrados um indivíduo com 37 repetições (69 anos), 2 indivíduos com 38 repetições (69 e 90 anos) e 3 indivíduos assintomáticos com 39 repetições (67, 90 e 95 anos).

Como os laboratórios normalmente realizam exames de PCR que se utilizam de “primers” que incluem a sequência CCG no fragmento, o que para um laboratório são 36 repetições, para os outros pode variar de 34 a 38.

Constatou-se que 90% dos idosos assintomáticos, com sequência CAG variando de 36-39 repetições, tinham associados aos seus alelos 7 trinucleotídeos CCG.

Dos 178 indivíduos avaliados pelos laboratórios de Cambridge, 45% estavam de acordo com o laboratório de origem, 25% variaram em um trinucleotídeo e 29% variaram em mais de 1 trinucleotídeo. (RUBINZTEIN, et al., 1996 ; GELLERA et al., 1996)

As mudanças intergeracionais, na sequência CAG dos cromossomos normais, são extremamente raras e ocorrem numa proporção de 3/440 meioses.

Em contrapartida, o cromossomo com o gene mutante, apresenta uma variação na sequência CAG em 70% das meioses, onde a expansão é responsável por 73% destas alterações. O sexo do genitor foi o maior fator determinante para as mudanças intergeracionais, ao mesmo tempo em que o tamanho da expansão da sequência no gene mutante do genitor foi considerado como fator secundário nas variações intergeracionais. (KREMER et al., 1995)

Um outro estudo intergeracional revelou que, entre mãe e filhos, observa-se uma alteração da ordem de 0,08 unidades.

A relação pai e filhos apresentou uma variação média de +2,92 unidades. Os aumentos intergeracionais maiores ou iguais a 5 unidades, só foram observados quando a transmissão era paterna (NORREMOLLE et al., 1995).

A existência de alelos com um número intermediário (30 a 38 repetições) em alguns pais saudáveis, tem sido responsável pelo aparecimento de casos esporádicos de DH. Baseados nestes fatos, nós temos definido pré-mutação para a DH, pois estes alelos intermediários são instáveis durante a transmissão por meio da linha germinativa masculina.

Um fato que tem se tornado relevante na pré-mutação é a idade do genitor masculino na época da fecundação.

Nos casos esporádicos, os genitores masculinos têm uma idade média em torno de 36,7 anos (22 a 55 anos) no momento da fecundação.

Isto indica a existência de vários fatores, dentre os quais, a presença de alelos intermediários ou pré-mutagênicos em indivíduos normais (mais de 30 repetições CAG), mas menores que os normalmente visto em DH. Temos observado 10 expansões em 24 meioses de indivíduos pré- mutagênicos (42%), o que proporciona um risco máximo de 25% para cada descendente desenvolver a doença.

Não podemos excluir a possibilidade de que indivíduos portadores de alelos intermediários 'normais' venham a desenvolver alguns sintomas da DH em idade avançada.(GOLDBERG et al., 1993)

Quando indivíduos apresentam o início dos sintomas acima dos 50 anos de idade e estão associados a um curso discreto, temos um caso de início tardio. Este tipo de fenômeno tem uma frequência que oscila em torno de 10 a 25%.

O estudo de 107 famílias com início tardio dos sintomas, apresentou um nível de expansão médio de 42 trinucleotídeos CAG (38 a 48).

Contudo, o tamanho da sequência CAG é responsável por apenas 7% da variação na idade de início dos sintomas, nos indivíduos acima dos 50 anos. Não se observou qualquer correlação entre idade de início e tamanho da sequência CAG, quando o início dos sintomas ocorre acima dos 60 anos. Não houve predomínio na transmissão materna nestes casos.

De forma geral, a extensão da sequência CAG é responsável por apenas 50% na variação da idade de início. Porém, quando isolamos

especificamente a forma de início juvenil, o tamanho da sequência CAG é responsável por 73% na variação da idade de início da doença.

Levando em conta o acima exposto, concluímos que outros fatores, que não o tamanho da sequência CAG, podem estar envolvidos na determinação da idade de início, principalmente para aqueles indivíduos cujo aparecimento dos sintomas ocorre após os 50 anos de idade.

Uma das possibilidades seria a tendência ao polimorfismo da sequência CCG, adjacente à sequência CAG, na 5^a porção final do gene, e que quase não altera a sequência CAG.

Um fato de grande relevância na análise da idade de início seria a imprecisão em se detectar a mesma, o que dificulta a correlação com o tamanho da expansão CAG. (KREMER et al., 1993)

Se por um lado, o comprimento da sequência (CAG)_n guarda uma íntima correlação com a idade de início, o mesmo não pode ser dito com relação ao tipo de sintoma que começa a doença(psiquiátrico, neurológico ou ambos) nem com relação à progressão da doença.

Por estes motivos, os fatores que determinam tanto a natureza dos sintomas de início como a forma de progressão da DH, parecem estar operando independentemente do comprimento da sequência (CAG)_n.

De qualquer maneira, estas conclusões devem ser vistas com cautela, após o relato da instabilidade mitótica do gene IT15. Diferentes estruturas cerebrais podem apresentar diferentes comprimentos das sequências (CAG)_n. O fato de alguns parâmetros não se correlacionarem com o comprimento da sequência CAG dos linfócitos, não implica que o mesmo padrão se repita com

as diferentes estruturas do cérebro. (CLAES et al., 1995 ; TELENIOUS et al., 1994)

VI-Novas mutações

Outro estudo visando correlacionar o comprimento da sequência(CAG)_n com a progressão da DH trouxe-nos importantes revelações.

Em primeiro lugar, os DH com longas extensões da sequência (CAG)_n apresentam uma progressão da doença bem mais acentuada que os que apresentam pequenas expansões, quando avaliados por um período de 2 anos.

Se por um lado o comprimento da sequência(CAG)_n é o parâmetro mais adequado para as alterações dentro do QNE(Quantified Neurological Examination), a idade de início é melhor preditora das alterações da função cognitiva sobre o tempo, embora a sequência (CAG)_n correlacione-se de forma significativa, com a idade de início.

O levantamento bibliográfico realizado pelos autores deste trabalho, revelou que, em torno de 2,9% dos indivíduos com a sequência CAG, dentro dos parâmetros de normalidade, desenvolveram a doença, e que, na amostra por eles estudada, tal índice encontra-se na casa dos 9% (BRANDT et al.,1996).

O estudo da expansão CAG, em 20 casos aparentemente esporádicos de DH, trouxe importantes informações.

A expansão dos trinucleotídeos CAG tem variado de 39 a 53 trinucleotídeos em 18 dos 20 casos estudados, sendo todos heterozigotos.

Se extrapolarmos estes resultados para todos os pacientes com suspeita de DH esporádico, 90% deles poderiam ter seus diagnósticos confirmados como DH.

Dos 18 casos confirmados, um doente teve início dos sintomas aos 30 anos (51 trinucleotídeos) enquanto outro, teve início aos 23 anos (48 trinucleotídeos). Os pais dos dois doentes estavam assintomáticos aos 60 e 74 anos respectivamente, e apresentavam uma seqüência com 41 trinucleotídeos. As novas mutações, até então tidas como muito raras, têm ocorrido com uma freqüência de 15% (17/111 casos) neste trabalho. (DURR et al., 1995)

Quando se utiliza critérios rigorosos para determinar a incidência de novas mutações, tais como exame de DNA dos pais, juntamente com o de paternidade, a incidência cai dos 3% para 1,2%. O critério de novas mutações refere-se a indivíduos sem sinais ou sintomas de DH, cuja extensão da seqüência CAG é incapaz de lhe produzir a doença. O limite inferior dos alelos intermediários pode ser tão pequeno como 27 trinucleotídeos. Um estudo multicentrico demonstrou que 48 DH(2% do total) apresentavam a extensão da seqüência CAG completamente dentro da normalidade. Assim, alelos que variam de 30-39 CAG representam menos de 1% dos alelos normais e quase 3% dos alelos patológicos.

Apesar da sobreposição entre alelos normais e patológicos, devemos enfatizar que a penetrância incompleta não é sinônimo de um alelo intermediário ou pré-mutação, pois apresentam diferentes definições clínicas e implicações. A penetrância será reconhecida quando um indivíduo, com a

expansão CAG na faixa patológica, falecer após os 85 anos de idade, sem ter qualquer manifestação clínica da doença, e ao exame anatomopatológico não houver indícios característicos da mesma. (NANCE, 1996)

VII-Patogenia da proteína huntingtina

O fato de um indivíduo apresentar expansão CAG no gene IT15, não altera a produção do RNA mensageiro e nem a leitura do gene, a qual resulta na proteína huntingtina.

Esta, por sua vez, não é inativada pela expansão, pois pessoas, cuja transcrição do gene é inativada por deleição ou translocação, não apresentam sintomas da doença.

Como a expansão do segmento CAG não tem influenciado a transcrição ou a tradução do gene na DH, é possível que a ação patogênica do gene seja exercida através da proteína huntingtina.

Desta forma, três possíveis cenários podem ser visualizados:

1. A mutação aumentaria a atividade normal da proteína huntingtina, acima de seus níveis normais, com conseqüências deletérias.

- 2.A proteína huntingtina poderia ter um efeito negativo dominante, inativando ou reduzindo a atividade de sua equivalente normal.

3. A proteína originária do gene mutante, poderia interagir com outros componentes celulares, de maneira quantitativa ou qualitativamente diferente da proteína proveniente do gene normal. Esta última possibilidade

poderia ocorrer apenas em células alvo e não envolver completamente a atividade normal da proteína. (GUSELLA & MACDONALD, 1994)

Partindo da necessidade de se conhecer melhor o produto do gene, a proteína huntingtina, desenvolveram-se anticorpos (Acs) monoclonais, dirigidos a 4 regiões distintas da proteína. Estes Acs têm a possibilidade de detectar esta proteína em várias linhagens de células humanas. Quando utilizados em DH, têm revelado a existência de dois tipos de proteína: uma normal e outra mutante.

Embora a expressão do gene possa ser vista em todos os tecidos, sua expressão mais evidente é no cérebro e nos testículos.

Mesmo no cérebro, podemos ver diferenças regionais na manifestação do gene, ainda que de forma estatisticamente não significativa. Dentro do universo celular, nenhuma marca nuclear foi encontrada, no que diz respeito à proteína huntingtina. Não foi encontrada qualquer correlação entre a densidade dos pontilhados corados e a densidade das terminações nervosas nos neurônios estriatais eferentes. A *pars reticulata* da substância *nigra* foi uma das regiões cerebrais que apresentou intensos pontilhados corados e recebeu aferências gabaérgicas dos neurônios spiny médios do estriado. Estes neurônios estriatais estão entre os neurônios precocemente degenerados na DH. As diferenças regionais cerebrais, quanto à manifestação do gene, não podem ser sobrepostas ao padrão neuropatológico da DH.

A diferença de migração entre a proteína huntingtina alterada e normal, dentro de um gel de poliacrilamida desnaturada, é maior que a

esperada e sugere que a extensão de poliglutamina produza uma conformação peculiar que talvez altere os domínios da proteína vizinha.

As possíveis ações patogênicas das repetições de poliglutamina podem ser devidas à :

1- Modificação da estrutura/função da proteína, causando anormalidades na interação com outras proteínas.

2-À ação das enzimas transglutaminases, as quais usam a proteína alterada como um substrato anormal, levando a um acúmulo de toxinas através da ligação com o produto.

3-Modificação das propriedades psicofísicas da proteína mutante ou uma alteração de seu catabolismo, conduzindo a um depósito intracelular de fragmentos protéicos tóxicos, por analogia com a alteração dentro do precursor da beta amilóide ou proteína prion duplicada na D.Alzheimer. Contudo, não tem sido observado qualquer depósito de proteína na DH (TROTIER et al.,1995).

A tentativa de fazer uma correlação entre a expressão regional e celular do RNA mensageiro para o gene IT15, com a susceptibilidade seletiva para a degeneração celular, não tem sido positiva.

A expressão do RNA mensageiro tem sido observada tanto em células nervosas como não nervosas, o que sugere uma função geral ou constitutiva para muitos tipos celulares, e que sua expressão, dentro do corpo estriado, não é maior do que a observada em outras regiões cerebrais normais.

O padrão de expressão do gene IT15 na região estriatal não equivale ao padrão de degeneração característico da DH, pois a intensidade dos sinais de hibridização provenientes das regiões afetadas (n. caudado e putâmen) não diferem das regiões não afetadas, como por exemplo, o n. acumbens. A expressão do RNA mensageiro do gene IT15 é observada praticamente em todos os neurônios estriatais, e tanto os grandes interneurônios colinérgicos (relativamente poupados na DH) como os interneurônios médios (conhecidos pela grande vulnerabilidade) apresentam um padrão de expressão equivalente. Também não foram identificadas diferenças entre os neurônios das diferentes camadas corticais.

Assim, o padrão neuropatológico e fenotípico da DH não pode ser atribuído unicamente à expressão do gene.

A presença de trinucleotídeos expandidos não afeta os sinais de hibridização dentro do corpo estriado de indivíduos pré-sintomáticos para a DH, assim como não afeta os neurônios reminiscentes do corpo estriado de doentes na fase avançada.

Contrariando o trabalho acima mencionado, a técnica de imuno-histoquímica tem mostrado que a proteína huntingtina tem localização tanto nuclear quanto citoplasmática.

Os registros de proteínas conhecidas, depositados em um banco de proteínas suíço, revelam que não constam proteínas com mais de 38 glutaminas, o que nos leva a concluir que, provavelmente, um organismo não suporte longas expansões na sequência de glutamina (LANDWEHRMEYER et al., 1995).

A hipótese de que agregados anormais da região NH₂-terminal da proteína huntingtina, se acumulam seletivamente em neurônios que se degeneram foi testada.

Anticorpos voltados para este fragmento terminal da proteína huntingtina, e analisados por meio das técnicas de imunoblot e imunohistoquímica, detectou a presença da proteína no homogenado proteico total, mas não na fração nuclear, conforme aceito pela literatura. Contudo, o fragmento mutante da proteína huntingtina, transloca-se para o núcleo, e contribui para a formação das inclusões intranucleares (IINs).

As IINs estão ligados ao início da doença, uma vez que pode ser vistas nos doentes, mas não nos positivos assintomáticos. As IINs encontram-se dentro dos neurônios em todas as camadas corticais, e são muito mais frequentes na forma juvenil que na forma clássica. Embora as IINs sejam únicas, observamos a existência de neurônios com duas ou três em 6 a 7% dos casos.

A frequência das IINs na forma juvenil alcança 38 a 52% dos neurônios, enquanto na forma clássica, a frequência é de 3 a 6%.

Os fragmentos aglutinados do fragmento NH₂-terminal da proteína huntingtina pode ser vistos em estruturas extracelulares, na forma de neurites distróficas (DNs).

Contrário ao padrão das IINs, as DNs são mais frequentes nas formas clássicas que na juvenil, e pode ser visto na camada 6 do córtex de assintomáticos geneticamente positivos. Tanto as IINs como as DNs são encontradas em estruturas envolvidas no processo neurodegenerativo da DH, e o

comprimento da cadeia de poliglutaminas, influências o acúmulo destes fragmentos dentro das estruturas.

Concluimos que a huntingtina mutante, é alvo de proteólise que se agregam e se tornam muito difícil a remoção.

A agregação da proteína mutante, pode ser parte do mecanismo patogênico da DH, e que medidas terapêuticas que inibam a agregação da proteína mutante, ou aumente a eficiência da proteólise pode ser um dos caminhos a seguir (DIFIGLIA, 1997).

Não se concluiu ainda se a proteína mutante provoca a doença por ganho ou perda de função. Assim, modelos animais de DH foram criados e, os genes alvos foram inativados.

A inativação dos heterozigotos produziram animais fenotipicamente normais, enquanto os homozigotos exibiam uma gastrulação anormal entre o 7º e o 8º dia da embriogênese e eram absorvidos entre o 8º e o 9º dia. Concluiu-se que a proteína huntingtina é de importância crítica no desenvolvimento embriológico, antes mesmo do aparecimento do sistema nervoso.

Outro fato relevante, é que o heterozigoto inativado não mimetiza as alterações neuropatológicas do DH adulto, sugerindo um ganho de função (DUYAO et al., 1995).

VIII- Diagnóstico pré-sintomático

A questão a ser levantada no momento é quando fazer a indicação do teste genético para indivíduos pré-sintomáticos. Quando se tem um

indivíduo de risco, com 50% de probabilidade de desenvolver a doença, os motivos para que este se submeta ao teste são os mais variados.

Os motivos variam desde o desejo de fazer o planejamento familiar e pessoal, visando a procriação ou apenas para aliviar a ansiedade proveniente da dúvida. Alguns indivíduos argumentam que qualquer diagnóstico é menos estressante que uma dúvida de 50%. Contudo, apesar dos possíveis benefícios, existe uma possibilidade real de que a qualidade de vida, durante os anos que antecedem o início dos sintomas, em caso de teste genético positivo, seja posta em perigo.

Por outro lado, devemos usar o teste genético como instrumento diagnóstico, quando nos encontramos diante de um paciente com sinais e sintomas neurológicos compatíveis com a D.H, com história familiar positiva ou não. No caso de história familiar negativa, o teste genético nos irá auxiliar no diagnóstico diferencial da D.H com outras patologias que tenham como sintoma os movimentos coreicos (tais como coreia hereditária benigna, neuroacantocitose) ou ainda detectar o aparecimento de casos esporádicos (1-3% dos casos). Sabendo que o avanço nos métodos diagnósticos não foram acompanhados pelos avanços terapêuticos, o emprego de testes genéticos continua exigindo um aconselhamento extensivo, suporte psicológico, exames neurológicos e acompanhamento do indivíduo após o teste (HERSCH et al.,1994).

O diagnóstico da doença de Huntington, passa por varios estágios desde a desconfiança de ser um portador assintomático do gen, até a fase terminal.

Estas fases podem ser assim divididas:

1- Estágio de advertência.

Neste momento o individuo toma consciência de que pode ser um portador assintomático do gene. As consequências mais comuns são ansiedade e negação.

2-Estágio incipiente

Aqui aparecem os primeiros sintomas sugestivos de doença. Tem consciência que a doença esta presente. Reage com ansiedade, medo e negação.

3-Estágio de inrupção (“break through”)

observa-se uma acentuação dos sintomas, de maneira que estes passam a interferir na vida cotidiana. Aquí, observamos uma redução das posturas defensivas.

4-Estágio do diagnóstico.

A reação ao diagnóstico, depende muito de como se processou os estágios anteriores.

O continuo suporte psicológico na fase de elaboração do diagnóstico é de grande importância na reação de ajustamento.

5- Estágio de ajustamento

Este momento depende de todos os outros anteriores. Contudo, apesar de todos os estágios terem sido acompanhados por um terapeuta, existem pessoas com reações de ajustamento inadequada. Isto relaciona-se normalmente a histórias psiquiátricas pregressas (BLOCH et al., 1993).

As razões para um indivíduo de risco considerar a possibilidade de se submeter a um teste genético foram pesquisadas, em um grupo de 12 pessoas que se recusaram a fazer o teste e um grupo de 20 indivíduos indecisos quanto à realização do teste. Os resultados podem ser vistos na tabela abaixo:

Motivos	Recusaram N=12	Indecisos N=20
1-Para não se preocuparem mais com a possibilidade de ter ou não a doença	58,3%	70%
2-Para decidir sobre Ter ou não filhos	33,3%	25%
3-Para colaborar com o programa de pesquisa	58,3%	25%
4-Para conscientizar meus filhos sobre o risco	25%	25%
5-Para decidir sobre o casamento	16,7%	30%
6-Para decidir sobre Seguro	16,7%	30%
7-Para realizar a escolha educacional	8,3%	25%
8-Para tomar decisões sobre a carreira	8,3%	25%
9-Por suspeitar que eu já tenha a doença	16,7%	10%
10-Caso meu cônjuge queira saber	0,0%	15%
11-Para obter mais informações sobre a DH	0,0%	5%

Concluimos pela análise da tabela acima, que os indivíduos mesmo não querendo se submeter aos testes genéticos, estão sempre prontos a considerar a possibilidade, por várias razões, tais como reduzir suas preocupações sobre a possibilidade de ter a doença, dar aos seus descendentes uma estimativa de seus próprios riscos e até mesmo para colaborar com o grupo de pesquisa. (CODORI, HANSON, BRANDT, 1994)

As vantagens e desvantagens dos testes genéticos preditivos têm sido motivo de debates, desde a descoberta do primeiro marcador genético, e bem antes de qualquer indivíduo de risco submeter-se a esse tipo de avaliação.

Apesar de alguns levantamentos revelarem que alguns indivíduos de risco, se soubessem do resultado desfavorável do seu teste, tornar-se-iam depressivos e desenvolveriam idéias suicidas, o ponto de vista dominante dos indivíduos já submetidos ao teste, era de que este poderia trazer mais benefícios do que malefícios. Assim, esse estudo procura avaliar os benefícios e malefícios em indivíduos submetidos ao teste, após 6 anos.

Efeitos positivos

- 1- Hoje gasto menos tempo me preocupando com o assunto.
- 2- Disse aos meus filhos sobre os riscos para desenvolverem a doença.
- 3- Retornei aos estudos.
- 4- Passei a priorizar atividades que fossem realmente importantes para minha vida..
- 5- Passei a planejar minha vida financeira.
- 6- Tenho viajado mais.
- 7- Tenho procurado ampliar meu seguro.
- 8- Perco menos tempo procurando sintomas.

Efeitos negativos

- 1- O teste não mudou minha vida para melhor.
- 2- Há outras coisas necessárias na vida para ser feliz.

3- Sinto-me culpado por não ter um teste positivo.

4- A informação sobre o resultado do teste foi uma violência emocional para mim.

5- Eu penso mais sobre a doença agora.

6- Eu procuro mais sintomas agora.

7- Estou sem qualquer esperança para o futuro.

8- Sinto-me culpado por ter passado o gen para meus filhos.

Efeitos inesperados

1- Após o teste sinto, no meu coração, que posso ter o oposto do resultado que me foi dado. Tem sido muito difícil ajustar-me ao resultado.

2- Embora eu conheça meu risco para a D.H ainda sinto a mesma incerteza que me impeliu a ter o teste em primeiro lugar.

3- Eu pensei que o resultado do teste iria me ajudar a planejar o futuro, mas agora sei que poderia ter planejado meu futuro sem precisar conhecer o resultado do teste.

4- Embora eu soubesse que iria me sentir culpado com o resultado do meu teste, tem sido duro para mim ter antecipado esse conhecimento.

5- Antes de receber o resultado do meu teste, eu imaginei que isso poderia trazer grandes mudanças para minha vida, no entanto nada mudou.

6- Eu não tenho experimentado a sensação de alívio que sempre pensei que teria, após saber do meu baixo risco.

7- Estou surpreso de que a perspectiva de qualidade de vida sem o desenvolvimento da DH é angustiante para mim.

8- Eu não tenho experimentado nada de novo.

(CODORI, HANSON , BRANDT, 1994)

A história da testagem genética dos familiares de risco, desde os marcadores de DNA em 1993 e posteriormente em 1996 com a identificação do próprio gene, tem se apresentado como uma história de sucesso. Os poucos resultados adversos se diluem dentro de um contexto em que milhares de pessoas recebem alívio de suas ansiedades, pelo término da dúvida quanto a desenvolver ou não a doença.(BUNDEY 1997)

Um outro passo dado, no exame genético pré-sintomático, é o teste genético pré-implantação uterina. Neste caso, é realizada a fertilização *in vitro* e, quando o embrião atinge um número de células tão pequenas como 3 ou 4, ele é biopsiado sem lesar o todo, e o diagnóstico é concluído. Os embriões portadores do gene mutante seriam eliminados, e os sem anomalias para o gene estudado, seriam implantados no útero da mãe. A vantagem deste método está na prevenção da doença sem que o genitor saiba se é portador ou não da doença. Por outro lado, embora não revelado, o diagnóstico do genitor é realizado (SCHULMAN *et al.*,1996).

2.6 – NEUROPATHOLOGIA

Neuropatologia

I Histórico

O substrato morfológico da DH permaneceu obscuro durante as primeiras quatro décadas de existência deste distúrbio nosológico.

No período correspondente a 1872/1912, as alterações neuropatológicas da D.Huntington, descritas por vários pesquisadores, não apresentaram elementos suficientes que possibilitassem um consenso.

Embora os gânglios da base fossem defendidos por eminentes pesquisadores, tais como Meynert (1877-85), Harbinson (1880) e Anton (1896), a D.Huntington era vista como um tipo de coréia infecciosa por outros pesquisadores também eminentes, dentre os quais destacamos Charcot. Para eles, a doença era uma forma disseminada miliar de uma encefalite crônica não purulenta

As hipóteses sobre o processo degenerativo primário dos gânglios da base surgiram no século XIX e se consolidaram já no início do século XX. (BRUYN, 1968)

Entretanto, há relatos anatomopatológicos em que 3% das formas clássicas da DH apresentam um núcleo caudado normal, tanto macro quanto microscopicamente. Da mesma forma, há casos descritos de indivíduos com história familiar positiva para DH, completamente assintomáticos, mas com importantes alterações no núcleo caudado, putâmen e globo pálido, sugerindo que reservas funcionais podem ser encontradas dentro do sistema que envolve o corpo estriado, de maneira que lesões, nestas áreas, não encontrem até aquele momento, expressão dentro da sintomatologia clínica.

(WARDLAW, SELLAR, ALBERNETHY, 1991 ; AYLWARD, et.al., 1996)

II- Macroscopia

Embora a característica neuropatológica da D.Huntington seja a atrofia do corpo estriado, outras estruturas são comprometidas em graus variáveis, entre elas o neocórtex, globo pálido, diencéfalo, tronco cerebral e a medula espinhal. (ZWEIG et al., 1989)

As leptomeninges apresentam-se espessadas e opacificadas. O cérebro atrófico, embora apresente dilatação ventricular, não apresenta alargamento de sulcos, conferindo a este o aspecto de cérebro pequeno.

A redução do peso cerebral varia de 150 - 400 gramas, e a relação cérebro/cerebelo cai de 7,2:1 nos indivíduos normais para 5,8:1 nos indivíduos portadores da DH. A secção coronal revela dilatação dos ventrículos laterais e nos casos mais graves, do terceiro ventrículo. O corpo caloso mostra-se adelgado. Os graus mais severos de atrofia são vistos na cabeça do núcleo caudado, na parte anterior do putâmen e no segmento lateral do globo pálido. A medula oblonga e a espinhal não apresentam alterações dignas de nota, (BRUYN, 1968).

Estudos morfométricos mais recentes têm produzido novos subsídios para o estudo macroscópico das atrofias cerebrais.

Dada a vulnerabilidade seletiva das células e estruturas nervosas à atuação do gene, a atrofia cerebral processa-se de forma difusa e assimétrica. A redução do peso cerebral total oscila entre 21-31%. O córtex cerebral apresenta uma redução volumétrica que varia de 21-29%, enquanto a substância branca subcortical varia de 29-34%. As estruturas subcorticais tais

como o núcleo caudado, o putâmen e o globo pálido alcançam os 60% de redução volumétrica.

A redução do volume cortical é acompanhada, normalmente, pela redução da substância branca. Entretanto, no lobo frontal e no núcleo geniculado lateral, a substância branca apresenta um índice de atrofia maior que a do córtex (21% para o córtex e 31% para a substância branca).

Outras estruturas subcorticais como a amígdala, hipocampo, tálamo e núcleo *acumbens*, apresentam reduções volumétricas que oscilam entre 19- 31%.

A retração tecidual não consegue explicar a dilatação ventricular, uma vez que o ventrículo apresenta um aumento volumétrico de 200% contra uma retração tecidual de 30-60%. Assim, o termo hidrocefalia *ex vacuo* não pode ser usado para dilatação ventricular na D.Huntington, pois esta deve ser primária e independente da perda tecidual.

(DE LA MONTE, VONSATTEL, RICHARDSON, 1988)

As alterações neurodegenerativas da DH avançam no sentido lateral e basal através dos eixos antero-posterior, latero-medial e ventro-basal. As estruturas nas quais o fenômeno atrófico são mais evidentes são o núcleo caudado, putâmen, globo pálido e córtex cerebral.

O núcleo caudado apresenta o fenômeno atrófico de forma mais severa em sua porção dorso-medial da cabeça e cauda. O envolvimento do globo pálido e putâmen é posterior ao do núcleo caudado (VONSATTEL, et al., 1985 ; JACOBS &HUBER, 1992).

A classificação neuropatológica da D.Huntington distribui-se por cinco graus, a saber:

Grau 0 -Com evidências clínicas subcorticais, mas sem alterações macroscópicas e microscópicas objetivas.

Grau 1 - Não se observam alterações macroscópicas distintas em nível do bloco CAP e GP. Microscopicamente, observa-se astrocitose fibrilar moderada bem mais evidente que a perda neuronal. No nível de CAP, a metade medial da cabeça do N.caudado está especialmente afetada e em uma menor extensão, a metade dorsal do putâmen. A metade lateral do N.caudado, quando afetada é sempre menor que a medial. No nível de GP, o núcleo caudado mostrou envolvimento mais difuso e menos severo que o observado na porção paracapsular do núcleo.

O putâmen apresenta discreta astrocitose dorsal. As estruturas anatômicas estão aparentemente normais no CAP e GP. Embora não utilizada na classificação, a cauda do núcleo caudado apresenta gliose e perda neuronal mais evidente que na sua cabeça.

Grau 2 - À macroscopia, a cabeça do núcleo caudado em nível de CAP torna-se mais acentuada, mantendo contudo a convexidade da superfície ventricular. Discreto alargamento dos ventrículos laterais. Ao nível de GP, a atrofia era mais evidente e o putâmen discretamente atrófico, tanto no nível de CAP como no de GP. O globo pálido apresenta-se inalterado. Microscopicamente, observa-se perda neuronal concomitante com astrocitose

fibrilar, na porção medial do núcleo caudado e dorsal do putâmen. As pontes de substância cinzenta entre a cabeça do núcleo caudado e o putâmen são normais ou apresentam discreta astrocitose fibrilar. O núcleo *acumbens* é normal. No bloco GP, a cabeça do núcleo caudado exibe marcada perda neuronal e astrocitose. O putâmen apresenta moderada astrocitose fibrilar e discreta perda neuronal. O globo pálido apresenta-se normal ou com discretas alterações.

Grau 3 – Macroscopicamente, em nível de CAP, observa-se retração do N.caudado de forma mais acentuada que nos níveis anteriores. O aspecto medial da cabeça do núcleo caudado, assemelha-se a uma fita estreita, e o mesmo é observado no nível do bloco GP. O putâmen e o globo pálido apresentam moderada redução de tamanho nos dois níveis. O n. *acumbens* é normal.

Microscopicamente, no plano de CAP, o n.caudado revela severa perda neuronal e astrocitose fibrilar em sua porção medial, enquanto na porção lateral é apenas moderada. O mesmo é observado em termos de GP. O putâmen apresenta perda neuronal e gliose que predominam na porção superior e em menor proporção na base. O globo pálido apresenta astrocitose fibrilar em sua porção lateral.

Grau 4 – Em nível de CAP, observa-se extrema retração do n.caudado de forma que a superfície medial torna-se côncava e a área apresenta cor acastanhada. O putâmen também apresenta concavidade na superfície medial e o n.*acumbens* é menor que o normalmente visto. Em termos de GP, o núcleo caudado está reduzido a uma estreita fita côncava medialmente.

À microscopia, observa-se severa perda neuronal e astrocitose fibrilar no n.caudado e putâmen (bloco CAP e GP). As pontes de substância cinzenta entre a cabeça do n.caudado e o putâmen revelam perda neuronal e astrocitose. O n.*acumbens* apresenta perda neuronal e astrocitose, em grau que varia de discreto a moderado, em seu dorso. O globo pálido mostrou astrocitose fibrilar, especialmente no segmento lateral.

(VONSATTEL, et.al, 1985)

III- Microscopia

Histologicamente, a D.Huntington concilia uma redução de pequenas células ganglionares (Golgi tipo II) e fibras, com um aumento dos astrócitos fibrosos e oligodendrócitos. Embora obrigatória na D.Huntington, estas alterações não são as únicas. As grandes células ganglionares apresentam alterações degenerativas como formações fantasmas, citoplasma pálido, picnose nuclear, vacuolização e aumento de pigmentos hipocrômicos citoplasmáticos. O aumento dos astrócitos e oligodendrócitos constitui uma característica obrigatória da doença. O núcleo dos astrócitos são comumente maiores e mais pálidos que os normalmente vistos, e o citoplasma contém freqüentemente pigmentos de lipofucsina.

A lâmina de Weil (zona do N.caudado que faz limite com os ventrículos laterais) revela uma marcada proeminência de capilares. O conjunto mielínico estriatal apresenta-se pálido e o alargamento dos espaços

perivasculares, tanto abaixo como acima dos limites do putâmen, testemunham uma atrofia

O corpo estriado (n.caudado e putâmen) apresenta na grande maioria das vezes, uma redução no nível de pequenas células ganglionares e aumento glial, juntamente com a retração tecidual, conferindo ao tecido um aspecto marmóreo. A perda celular é difusa, mas o *fundus striati* (onde a cabeça do n.caudado se une ao putâmen através de pontes de substância cinzenta) está melhor preservado,

As maiores perdas celulares são vistas nas porções ântero-superiores e dorso-medial, enquanto nas porções posteriores a perda celular é menos significativa. O segmento lateral do globo pálido adjacente ao putâmen, revelou uma redução das fibras estriato-palidais, assim como importante descoloração (*status dismyelinisatus*).

Os oligodendrócitos satélites do feixe mielinizado e as grandes células nervosas formam um aglomerado em função da retração tecidual. O globo pálido externo apresenta, em sua porção dorsal, dismielinização com astrocitose correspondente.

Fato semelhante, mas menos severo, observa-se na porção lateral do globo pálido externo, sendo pouco evidente nas porções medial e interna. As células ganglionares palidais apresentam retração, aumento de pigmentos hipocrômicos, distorções, estreitamentos e perda axonal. Observa-se regularmente astrocitose fibrosa. As alterações talâmicas são inconstantes e as evidências descritas são freqüentemente contraditórias. Degenerações das

células nervosas retrógradas, associadas a discreta gliose difusa têm sido descritas.

O *claustrum*, em função da perda celular e do aumento não significativo dos astrócitos, pode ser reduzido a algumas células.

Os núcleos hipotalâmicos, tais como supra-óptico, paraventricular, núcleo túbero-lateral e corpos mamilares, apresentam menor impacto degenerativo. O elemento mais freqüente do comprometimento cerebelar é a degeneração generalizada das células do núcleo denteado. A redução da malha das células de Purkinje é pouco específica.

Também não é específica a degeneração observada nas células dos núcleos motores e do n. olivar inferior. A medula espinhal apresenta palidez das colunas anteriores e laterais associada a discreta gliose. (BRUYN, 1968)

A redução da população neuronal e o aumento dos astrócitos e oligodendrócitos aparecem primeiramente na porção dorsomedial da cabeça e cauda do núcleo caudado, avançando no sentido ventro-lateral. A porção lateral, no entanto, é afetada de forma menos significativa que a porção medial. A gliose e a redução neuronal é mais evidente na cauda do que na cabeça do núcleo caudado.

(JACOBS & HUBER, 1992 ; VONSATTEL, et al., 1985)

O aprofundamento das investigações histopatológicas na DH tem nos fornecido novos conhecimentos.

A atrofia do N.caudado, decorrente de perda neuronal e astrocitose fibrilar, inicia-se pela porção dorsomedial da cabeça e cauda e avança no sentido ventro-lateral

O *fundus Striati* onde se observa pontes de substância cinzenta entre a cabeça do n.caudado e o putâmen, não apresenta alterações na fase inicial, com perda neuronal e astrogliose nas fases avançadas. (VONSATTEL et al., 1985 / JACOBS & HUBER, 1992).

Ainda que macroscopicamente inalterada, a metade dorsal do putâmen apresenta perda neuronal e astrocitose fibrilar em grau menos severo que a do n.caudado. Com a evolução do quadro patológico, perda neuronal e astrocitose fibrilar têm sido observadas. O processo de morte neuronal tem-se mostrado diversamente difuso através do putâmen. Enquanto a porção ventral anterior do putâmen é relativamente poupada, sua porção dorsal anterior, posterior e ventral posterior são mais significativamente comprometidas(VONSATTEL et al, 1985 ; ROOS et al., 1985).

Nas fases mais avançadas da doença pode se observar astrocitose na porção lateral do globo pálido. Com a redução volumétrica, o índice de compactação celular aumenta na mesma proporção, mostrando que a redução volumétrica não ocorre em função da perda celular. A redução volumétrica é assimétrica e pode atingir 50% do globo pálido externo. Isto se deve ao fato de a morte neuronal no corpo estriado, incidir primeiramente sobre os neurônios que enviam fibras para o globo pálido externo. Tal observação permite-nos concluir que o globo pálido externo e o globo pálido interno recebem aferências diferentes e independentes. O globo pálido interno faz parte do circuito

direto cortical-gânglio da base tálamo, enquanto o globo pálido externo faz parte de uma via indireta, onde as fibras passam primeiro pelo globo pálido externo, em seguida pelo n.subtalâmico e finalmente para o globo pálido interno. Os dados expostos sustentam a hipótese de que o DH tem uma disfunção nas vias indiretas, uma vez que não se observa redução volumétrica no N. subtalâmico.

(WAKAI, TAKAHASHI, HASHIZUME , 1993 ; VONSATTEL, et al., 1985)

Os microneurônios talâmicos são destruídos durante a evolução da DH. Estes se distribuem de forma assimétrica e difusa . Enquanto o n.posterior possui 40% dos microneurônios, os núcleos intra e extralamelares possuem apenas 15%. De qualquer forma, 75% dos microneurônios não são afetados. O impacto do processo degenerativo recai sobre os 25% de microneurônios do n.ventro-lateral. A densidade dos microneurônios que é de 521 entre os indivíduos normais, cai para 221 nos D.H. Desta forma, as alterações macroscópicas do tálamo são muito discretas. Estes microneurônios são inibitórios e usam o GABA como neurotransmissor na DH(DOM, MALFROID, SARO, 1976).

O núcleo túbero-lateral do hipotálamo, alterado em todos os DH, tem apresentado uma redução na população neuronal e gliose. O comprometimento deste núcleo é seletivo na sua área, uma vez que os núcleos adjacentes como o túbero-mamilar não apresentam tais alterações. A magnitude da redução neuronal é determinada por regiões dentro das quais a idade de início das alterações motoras e a idade de morte são as maiores determinantes. Existe um padrão paralelo entre os dados clínicos e neuropatológicos. Nos indivíduos normais, o número de células do N.túbero- lateral oscila de 47.500 a 71.700,

enquanto nos D.H a oscilação é de 2.800 a 40.600. Esta ampla variação depende mais da idade de início que da idade de morte

A vulnerabilidade à ação do gene e a simplicidade do n.tubero-lateral, torna-o adequado para o estudo das características da morte neuronal na DH (KREMER et.al, 1991).

O processo degenerativo atua de forma seletiva sobre o hipocampo. A área CA1, responsável por grande parcela do hipocampo, sofre uma redução celular de 35%. Este percentual é responsável pela redução de 20% do volume total do hipocampo. Também no hipocampo, o metabolismo do glutamato, desempenha uma função crítica na morte celular da área CA1 (SPARGO,EVERALL,LANTOS, 1993).

O quadro demencial da doença de Huntington cursa com atividade normal de colina acetiltransferase.

A maior fonte desta enzima é o n.basal de Maynert que, por sua vez, não se apresenta alterado na DH ; contrariamente ao observado na D.Alzheimer, em que a colina acetiltransferase mostra-se reduzida, a demência de Huntigton cursa com atividade normal desta enzima(CLARK et al., 1983).

Das seis camadas corticais, uma das mais alteradas é a VI camada. As aferências da VI camada dirigem-se principalmente para o tálamo, *claustrum* e outras regiões corticais. A degeneração das células da VI camada possui uma pequena possibilidade de ser secundária a uma patologia primária do corpo estriado.

Contudo, a perda neuronal não é simétrica ao longo de todo o manto cortical pois, na região dorsal do lobo frontal, observa-se uma redução de

43%, enquanto outras áreas apresentam 57%. Ainda na região dorsal do lobo frontal, a V camada apresenta uma redução de 29% contra os 71% das outras áreas.

Os neurônios da V camada constituem a principal fonte de projeções para as regiões subcorticais e também para outras regiões do córtex cerebral.

A perda neuronal em nível de córtex cerebral é seletiva. No lobo frontal e temporal, os neurônios piramidais são eliminados enquanto os que contém NPY e somatostatina são preservados. Os dados revelam uma significativa redução dos grandes neurônios piramidais nas camadas III, IV e V, sem um correspondente das células gliais. Os pequenos neurônios são normais ou discretamente alterados. Esta sutil, progressiva e seletiva perda dos grandes neurônios piramidais, sugere uma degeneração retrógrada dos neurônios glutamatérgicos corticais que se projetam principalmente para os corpos celulares, primariamente degenerados do n. caudado. (SOTREL & MYERS, 1990 ; CUDKOWICS & KOWALL, 1990)

Em virtude da pequena inervação adrenérgica no corpo estriado e os níveis de norepinefrina serem repetidamente descritos como normais, as discretas alterações observadas no *locus coeruleus*, parecem não contribuir para as manifestações clínicas na DH. Por outro lado, a relação entre depressão e *locus coeruleus* foi confirmada na D.Alzheimer(ZWEIG, et al., 1992).

Realizou-se um estudo histopatológico quantitativo do tecido cerebral do DH, com base em 2 dos 14 blocos estudados por Vonsattel, em seu trabalho de 1985. O estudo apresenta cinco graus, a saber:

Grau 0 - 18 neurônios e 18 astrócitos sem citoplasma visível por campo.

Grau 1 - 12 neurônios e 25 astrócitos com citoplasma visível por campo.

Grau 2 - 9 neurônios e 32 astrócitos do tipo reativo.

Grau 3 - 6 neurônios e 40 astrócitos.

Grau 4 - 2 neurônios e 65 astrócitos

(VONSATTEL, et al., 1985)

IV- Histoquímica e Microscopia Eletrônica

A análise ultra-estrutural das células do córtex e do N.caudado não apresentaram qualquer diferença. Embora não se evidencie perda celular na fase pré-sintomática no corpo estriado ou córtex, os neurônios podem perder sua função fenotípica neurotransmissora sem se degenerar. Os neurônios da economia cerebral, apresentam vulnerabilidade seletiva para a atuação do gene. Os interneurônios colinérgicos (neurônios cujos axônios terminam completamente dentro do estriado), os interneurônios contendo somatostatina e neuropeptídeo Y, todos do corpo estriado, são grandemente poupados, enquanto se observa uma perda neuronal precoce dos neurônios encefalinérgicos que se projetam para o globo pálido externo, assim como dos neurônios que contém substância P, e que se projetam para o globo pálido interno ou *pars compacta* da substância nigra. A degeneração das projeções que vão do estriado para o globo pálido externo são responsáveis pela coréia, enquanto a degeneração das projeções neuronais que

vão do estriado para a substância nigra são responsáveis pelas anormalidades oculomotoras (ALBIN et al., 1990 a ; ALBIN et al., 1990 b).

A morte neuronal do estriado na DH é vista como decorrente de uma excitotoxicidade. Subtipos de receptores glutaminérgicos como o N-Metil-D-Aspartato (NMDA) muito densos na superfície cortical, e o kainato, muito denso nas camadas mais profundas tipo V e VI, podem estar envolvidos. No entanto, os receptores kainatos parecem estar mais intensamente envolvidos.

O efeito tóxico do glutamato pode desconectar o córtex de seu alvo, resultando em uma degeneração retrógrada das células corticais que produzem a entrada excitatória glutamatérgica para o estriado. (HEDREEN et.al. 1991 ; SOTREL & MYERS, 1990)

A hiperativação do N-Metil-D-Aspartato foi confirmada por outros trabalhos, o que não aconteceu no caso da degeneração retrógrada. As alterações corticais não são uma simples consequência da degeneração estriatal, pois não há qualquer correlação entre a atrofia estriatal e comprometimento do manto cortical.

Acredita-se que haja um processo patológico paralelo, que se manifesta de forma diferenciada no corpo estriado e no córtex. (CUDKOWICZ & KOWALL, 1990)

No campo ultra-estrutural e histoquímico, as alterações da D.Huntington levantam a hipótese de um distúrbio no metabolismo das nucleoproteínas e nas vias de transporte intracelulares. As rupturas que ocorrem em nível de cisterna e de espaço perinuclear, retículo endoplasmático, assim como as variações nas concentrações dos elementos intracelulares sustentam a

tese de distúrbio no transporte . Este distúrbio pode ser causado tanto por interferências bioquímicas na migração fisiológica como pela coalescência de microtúbulos e filamentos. A coalescência dos elementos granulares torna-se indistinguível da coalescência dos microtúbulos. As alterações ultra-estruturais das células dos gânglios da base não diferem das células do córtex(ROIZIN, STELLAR , LIU, 1979).

O processo patológico subjacente às anormalidades cognitivas e comportamentais na DH pode envolver uma cadeia complexa de eventos desencadeados pela morte seletiva dos pequenos neurônios no estriado, possivelmente devido ao efeito tóxico do glutamato. Isto pode desconectar o córtex de seu alvo, resultando na degeneração retrógrada das células corticais que produzem a entrada excitatória glutamatérgica para o estriado. (SOTREL & MYERS, 1990)

V- Anatomia Funcional

Os gânglios da base apresentam uma função relevante tanto no processo cognitivo quanto no controle do comportamento.

Tal afirmação baseia-se primeiramente no fato de que lesões, limitadas ao corpo estriado, resultam em uma deficiência na aquisição de novas regras, no controle do comportamento, no desempenho da memória e na seletividade da atenção. Em segundo lugar, alterações cognitivas tem sido detectada em pacientes que desenvolveram uma doença neurodegenerativa. O fundamento neuroanatômico desta hipótese é sustentado por cinco circuitos

cortico-estriatais, que se dispõem de forma paralela e independente. Os cinco circuitos são enumerados nominalmente como se segue:

- 1- Circuito motor
- 2- Circuito oculomotor
- 3- Circuito Dorsolateral
- 4- Circuito Orbitofrontal
- 5- Circuito do Cíngulo Anterior

O circuito dorsolateral está envolvido no planejamento e flexibilidade das funções cognitivas e uma disfunção neste circuito é reponsabilizada pelos sintomas psicóticos observados na DH. O circuito orbitofrontal, por sua vez, contribui para inibir as interferências oriundas do mundo exterior, dando autonomia para o indivíduo quanto ao mundo externo. Finalmente, cíngulo anterior está envolvido na motivação, na iniciativa e no direcionamento do comportamento. (Dubois, et. al., 1995 ; DOLAN et al., 1993).

Trabalhos da última década têm nos mostrado que a segunda e a sexta camada cortical pré-frontal enviam, em sua quase totalidade, projeções para o n.caudado bilateralmente. As projeções provenientes tanto das camadas corticais, supragranulares como infragranulares, em direção ao n.caudado, parecem ser as únicas entre todas as outras fibras corticofugais, em direção a estruturas subcorticais. Considerado somente quanto a seu papel motor, o n.caudado tem uma função crítica no processo cognitivo, pois está envolvido no processamento de informações relacionadas ao córtex pré-frontal. Deficiências no processamento cognitivo, podem ser devidas à desconexão córtico-cortical, via n. caudado. (RICHFIELD, TWYMAN, BERENT, 1987)

Os DH, cujos n.caudados estão atroficos, apresentam deficiências na função elaborativa e executiva, o que inclui a capacidade para planejar, organizar, e adaptar as respostas mentais às novas necessidades do meio. Distúrbio na criatividade e no pensamento abstrato são vistos em lesões frontais dorsolaterais.

Com a progressão da doença, a característica mais notável e constante, é a deficiência para sustentar a atenção. Se solicitado a realizar uma atividade complexa, que envolva a realização de varias ações sucessivas, ou a observação de uma série de fenômenos, sua capacidade de sustentar a atenção é imediatamente manifesta.

Embora a noção de tempo e espaço se mantenha inalterada, a espacialidade egocêntrica revela-se significativamente comprometida.

Como observado em estudos com animais, lesões circunscritas ao caudado, resultam em um prejuízo no desempenho em testes de orientação egocêntrica(capacidade de perceber e definir um objeto no espaço, tendo como referência de direção e distância, o próprio observador).

Conclui-se, a partir daí, que o núcleo caudado está envolvido no processo de compensação do movimento auto-produzido.

Os problemas de visuoespacialidade têm sido pouco estudado. Uma das razões para isso é a incapacidade de distinguir aspectos puramente visuoespaciais de outros aspectos cognitivos tais como atenção, memória e desempenho motor.

Para exemplificar, os erros na nomeação de objetos, não implicam em problemas semânticos, mas podem refletir problemas de ordem

representacional visual unimodal, localizado na cauda do n.caudado e(ou) em suas conexões com o lobo temporal.

Os problemas de memória podem ser percebidos nos primeiros 12 meses do início da doença, mas não poupa o indivíduo da capacidade de orientar-se e ter "insights" ainda que na fase tardia.

Clinicamente, a memória pode ser classificada como imediata, recente e remota. Entre os DH, a memória imediata não se mostra significativamente comprometida, como pode ser visto na memória recente. Os distúrbios na memória recente, no entanto, são devidos à deficiência no processo de recuperação, antes que uma deficiência nos processos de registro e armazenamento.

A memória remota esta comprometida se comparada a controles normais. No entanto, este comprometimento difere da amnésia de Korsakoff, pois não apresenta gradiente temporal como a citada.

Na verdade, quando comparamos os DH com SK, observamos um "crossover" entre a memória declarativa e a memória. Assim como memória de reconhecimento verbal se encontra dentro dos limites de normalidade entre os DH, a memória procedural entre os SK, encontra-se entre os limites de normalidade.

O distúrbio da linguagem é um indicador sensível de uma doença orgânica cerebral, e todos os aspectos da linguagem encontram-se comprometidos nos estados demenciais avançados.

A disartria é uma característica da fala entre os DH, e conduz à perda da fluência verbal e à redução da comunicação. Esta redução se

manifesta por um declínio significativo da produção léxica, um aumento expressivo nos números de pausa e uma diminuição da complexidade sintática.

O problema de comunicação não é puramente lingüístico. Os problemas de motricidade da fala afetam comumente a prosódia, e incluem disartria e problemas respiratórios. A fala hesitante e explosiva na fase inicial, que evoluem para o mutismo nas fases mais avançadas, não pode ser visto apenas como um problema motor. A grafia, omissões de letras e as interrupções inexplicáveis no ato da escrita têm sido observadas. O reconhecimento do estímulo verbal é seletivamente preservado na D.H, poupando relativamente o conteúdo semântico

A prosódia mostra-se comprometida tanto no seu aspecto afetivo(alegria, tristeza, ira, etc.) como proposicional(pergunta, ordem, etc.).

Apesar dos problemas de produção lingüística, a compreensão da fala mantém-se inalterada. (JACOBS & HUBER, 1992 ; MORRIS, 1995 ; MARTONE et al.1984)

A coréia resulta de uma perda seletiva dos neurônios do corpo estriado projetando-os para o globo pálido. Na forma rígido-acinética, encontramos profundas evidências da destruição dos neurônios estriatais que se projetam para o globo pálido externo, interno e substância nigra. Esta perda não seletiva de neurônios que se projetam para o estriado, correlacionam-se com a rigidez e a ausência de coréia exibida pelos pacientes. (ALBIN, et al.,1990)

Estudos neuropsicológicos evidenciaram que os problemas da flexibilidade cognitiva associa-se à patologia do lobo frontal. Tais achados suportam a hipótese de que o lobo frontal atua no processo de organização

cognitiva e na mediação do complexo processo de tomar decisão, que envolve múltiplas regiões cerebrais, contudo, distúrbios da flexibilidade cognitiva têm sido observados em lesões do corpo estriado.

Diferenças significativas podem ser vistas entre a perda da flexibilidade por disfunção dos lobos frontais daquelas observadas nas disfunção dos gânglios da base.

Se por um lado, as síndromes frontais(SF) apresentam dificuldade para elaborar novos padrões de comportamento, a disfunção dos gânglios da base(DGB) apresentam dificuldade para ativar velhos padrões de comportamento. A SF é deficiente no processo de reorganização da atividade psíquica, segundo as novas exigências do meio, enquanto a DGB apresenta dificuldade em manter o padrão psíquico necessário às exigências do meio ou corrigi-lo. A SF é deficiente em reprimir um comportamento imitativo, enquanto a DGB não consegue manter aderência ao método proposto.

Como podemos ver, o lobo frontal e os gânglios da base, não apresentam uma função similar mas complementar. Os dados levam-nos a crer, que os gânglios da base são elementos de uma cadeia anatômica que suporta a expressão de um comportamento pré-elaborado, automático e aprendido. Sendo assim, os gânglios da base constituem-se um apoio para a memória procedural e os comportamentos automatizados.

A flexibilidade espontânea é a capacidade de gerar uma diversidade de idéias (FAS) e está associada à idéia de fluência. A flexibilidade reativa é a capacidade de mudança cognitiva e comportamental de forma a

adaptar-se ao novo contexto. O método mais empregado para esta avaliação é o "Wisconsin sort card test" e o "Trail Making Test".

Os gânglios da base operam fisiologicamente em concerto com o lobo frontal, entre outras regiões corticais, provavelmente por convergir padrões têmporoespaciais de ativação e inibição (ELSINGER & GRATTAN,1993 ; DUBOIS,etal.1995)

Nos últimos anos, tem se feito uma distinção entre dois sistemas de memória funcional e anatomicamente separados: a memória declarativa e a de procedimento. O produto da primeira é a reprodução de informações armazenadas através de uma linguagem, enquanto a segunda pode ser expressa por meio de um hábito,

A memória declarativa, a qual envolve registro, armazenamento e recuperação, está comprometida. A deficiência na estratégia de recuperação é o problema primário na memória declarativa.

O processo de recuperação torna-se muito eficaz, quando-se empregam estratégias semânticas. Quando se utiliza um "priming" (é um fenômeno no qual, experiências anteriores com estímulo perceptivo, facilita o indivíduo inconsciente e temporalmente a identificar o estímulo quando for reapresentado)observa-se uma importante melhora na performance do DH. Estes, quando apresentam deficiências na memória visuoespacial, podem igualmente se beneficiar com o "priming visual".

Estudos de "priming" têm suportado a idéia de que mecanismos léxicos, semânticos e pictóricos passam pelo n.caudado.

Os pacientes amnésicos adquirem métodos necessários para solucionar problemas cognitivamente. Nestes casos, a base neuropatológica envolve circuitos córtico-límbico-diencefálicos associados a amígdala, hipocampo, corpos mamilares e estruturas de linha média do tálamo, como pode ser visto na síndrome de Korsakoff. O D.H apresenta deficiência tanto na memória declarativa quanto no método de aprendizado. Contudo, o método de aprendizado é significativamente comprometido enquanto a memória declarativa, de reconhecimento verbal, é próxima ao normal.

Na fase inicial, o método de aprendizado mantém-se preservado, indicando que a disfunção do gânglio da base não atingiu seu limiar crítico. No entanto, na fase avançada, observa-se deficiência tanto no domínio do procedimento como no declarativo, conforme se observa o envolvimento gradual do neocórtex e sua progressão para o córtex.

Doenças dos gânglios da base apresentam baixos desempenhos nos testes cognitivos de procedurais, sugerindo que os circuitos fronto-caudados podem ser críticos para a pesquisa heurística e para o sucesso das estratégias de procedimentos que, quando estabelecidas, caem sob o domínio do lobo frontal aliado à região cortical. O neocórtex (especialmente o n.caudado) é tido como a chave da função da memória de procedimento (SANT-CYR, TAYLOR, LANG, 1988 ; Jacobs & Huber, 1992).

2.7 – NEUROPSICOLOGIA

NEUROPSICOLOGIA

I-Introdução

O estudo neuropsicológico dos indivíduos assintomáticos de risco para a DH tem como objetivo estabelecer uma fase prodrômica. Esta se reveste de grande importância científica, pois uma vez reconhecidos os primeiros sintomas, pode-se compreender melhor o mecanismo de ação do gene mutante.

O método longitudinal, mais comumente usado, é acompanhado de problemas tais como manter um grupo ao longo do tempo, a grande variabilidade na idade de início das manifestações clínicas e a dificuldade de se obter um grupo controle normal. Sabe-se que os indivíduos assintomáticos de baixo risco apresentam um desempenho nas avaliações neuropsicológicas discretamente inferior, se comparados a um grupo controle sem, familiares com DH. Isto se deve provavelmente ao ambiente estressante em que vivem.

Apesar dos problemas metodológicos, da grande variabilidade na composição das baterias neuropsicológicas, muitas vezes reduzida à pequenas amostras, esta revisão conclui pela existência de deficiências sutis nos indivíduos de alto risco para a DH. Os testes empregados até agora, não são suficientemente sensíveis para detectá-las. (BLACKMORE, SIMPSON, CRAWFORD, 1995)

A correlação entre alterações psicológicas e DH tem sido descrita há mais de 150 anos. Menos exuberantes que os transtornos motores, as alterações psíquicas assumem uma posição de destaque na fenomenologia da DH. O estudo retrospectivo tem revelado que as alterações psíquicas podem

preceder as alterações motoras, com intervalos que podem alcançar até 10 anos. Concluiu-se portanto, que as alterações psíquicas focais são partes integrantes e iniciais de um transtorno psíquico global e tardio dentro da sintomatologia da DH e que estes devem ser levados em conta quando for realizado o diagnóstico. (BRUYN, 1968)

Uma outra corrente de pensamento sustenta a hipótese de que não há concretamente, qualquer diferença entre os indivíduos assintomáticos de risco e seus familiares normais e que as alterações observadas na fase assintomática, não podiam ser caracterizadas como indicadores seguros da evolução da DH.

Buscando a conciliação das hipóteses anteriores, conclui-se pela existência de distúrbios comportamentais que se associam a indivíduos que futuramente irão desenvolver a DH. No entanto, tais alterações não são marcadoras em potencial da DH, mas sim de uma síndrome cerebral crônica em indivíduos ainda assintomáticos (GOODMAN, et al., 1996)

Com o objetivo de fornecer subsídios para a solução do conflito e buscar marcadores pré-sintomáticos, um grupo de 11 DH, com idade média de 50,9 anos (42 a 57 anos) foi submetido a uma bateria de testes neuropsicológicos.

O resultado deste trabalho nos mostra que quociente de inteligência (QI.) médio dos 11 DH é de 74,4 (63 a 92) e que quando comparados a um grupo controle normal com idades que variam de 72-74 anos, permitiu-nos concluir que o padrão de declínio cognitivo nos DH se assemelhavam em muito ao declínio cognitivo do envelhecimento normal, e que nenhuma alteração focal foi

observada. Chama a atenção no entanto, o grau de consciência da doença, ausente na D. Alzheimer e na D. Pick (AMINOFF, et.al., 1975).

Contudo, a simples comparação entre os escores totais não nos fornece subsídios capazes de individualizar quadros demenciais de diferentes etiologias.

A primeira tentativa sistematizada de avaliar os transtornos neuropsicológicos trouxe importantes contribuições.

Neste trabalho, os transtornos neuropsicológicos da DH são representados por uma deficiência na atenção, concentração, dificuldade na solução de problemas, formação de conceitos e uma reduzida capacidade de armazenamento de informações verbais.

Desta forma, as deficiências na DH não se restringem apenas a provas motoras ou psicomotoras, mas a uma ampla variedade de funções mentais superiores, as quais independem da habilidade motora.

(BOLL, HEATON, REITAN, 1974)

Os dados acima leva-nos a concluir que o emprego de métodos analíticos quantitativos e qualitativos para as avaliações neuropsicológicas, permitem dizer que, demências de diferentes etiologias, produzem padrões neuropsicológicos distintos.

Um estudo comparativo entre dois grupos, compostos por DH e lesionados cerebrais, tem fortalecido tal hipótese. A simples comparação dos escores brutos revelou apenas que o declínio cognitivo entre os dois grupos variava de moderado a severo. Contudo, uma análise individualizada de cada

subteste(qualitativa), revelou que os dois grupos se diferenciavam quanto ao desempenho nos subtestes(NORTON, 1975).

Um grupo de 156 indivíduos de risco (IR) foi submetido a uma detalhada avaliação clínica e ao teste visuomotor de Bender. A escolha deste teste deve-se a sua fácil aplicação e a sua popularidade no diagnóstico das disfunções cerebrais orgânicas. A etapa do Bender, utilizado neste teste, é o desenho de memória. Os resultados deste trabalho revelaram que o Bender é 3-4% mais eficaz que as avaliações clínicas para diferenciar grupos de DH, mas, em casos individuais, não se observou qualquer diferença.

De qualquer forma, este trabalho fornece subsídios à hipótese de marcadores pré-sintomáticos para a DH. (LYLE & QUAST, 1976)

As deficiências cognitivas dos quadros demenciais, não são difusas e homogêneas como se imaginava, mas se caracterizam pela relativa integridade das várias funções corticais superiores. Assim, a nova abordagem neuropsicológica, ao mesmo tempo que permite diferenciar formas de demências, revela os pontos de similaridades entre quadros de diferentes etiologias.(CAINE, et.al., 1978)

Estudos comparativos entre os DH e os controles normais têm se mostrado problemáticos, porque estes últimos necessitam ser igualados por sexo, idade, história psiquiátrica anterior e sobre a existência de risco para doenças neurodegenerativas, enquanto o mesmo estudo entre DH em diferentes estágios ou quando comparados com outras patologias neurodegenerativas revela-se bem mais produtivo.

Um estudo comparativo entre DH, em fase avançada (DHA), com DH na fase inicial(DHI), revelou diferentes padrões neuropsicológicos. Na fase inicial, a deterioração cognitiva é focal enquanto na fase avançada ela se apresenta difusa. Conclui-se que estágios diferentes na evolução da DH produzem padrões neuropsicológicos distintos (JOSIASSEN,et.al.,1984).

Estudo evolutivo sobre o quadro sintomatológico entre os DH revela que o declínio cognitivo tem se associado mais intimamente com a severidade dos sintomas motores do que com a duração da doença.

Os movimentos oculares, mediante estímulo, demonstram longas latências e lentidão. O rastreamento do estímulo alvo é feito por abalos bruscos e curtos, em vez de movimentos suaves, como observado entre a população normal.

A inabilidade para manter o olhar fixo na trajetória até o estímulo alvo justifica a demora na realização de testes tais como dígito-símbolo e o "trail making test". Com a progressão da doença o nível de atenção diminui, e dificuldades aparecem na realização de mudanças no foco de atenção.

A memória apresenta um padrão específico de deterioração, o que é um dos parâmetros mais precoces da deterioração cognitiva. Discretos na fase inicial, os distúrbios de memória acentuam-se com a progressão da doença. A memória recente é extremamente vulnerável a interferências, como pode ser observado nos testes de memória com período de distração intercalado. A aquisição de novas informações encontra-se comprometida ainda mais quando se somam os problemas na estratégia de recuperação.

O emprego de dicas semânticas e testes de reconhecimento atenuam em muito tais deficiências.

Estes recursos, utilizados para melhorar o desempenho não apresentam a mesma eficiência com a progressão da doença

Assim, os problemas de memória pela deficiência em estratégias de recuperação, não excluem os problemas de codificação e capacidade de armazenamento reduzida (LEZAK, 1995).

Em um estudo comparativo entre DH com 15 anos de evolução (DHA) com DH recentemente diagnosticados (DHR) e controles normais (CN), algumas diferenças ficam evidentes. O quociente de inteligência (Q.I.) dos DHA é inferior tanto aos DHR quanto aos do CN. O Q.I. dos DHR, embora inferior aos CN, aparece dentro dos limites normais. Este estudo traz à luz um dado muito importante. Os DHR apresentam um quociente de memória (Q.M.) desproporcionalmente inferior ao Q.I., em um mesmo indivíduo.

A comparação entre DHR e CN revelou deficiências quanto à memória lógica e ao aprendizado associativo, enquanto o controle mental permanece dentro do limite de normalidade. Um teste de memória recente entre CN e DHR, em intervalos de 3,9 e 18 segundos, revela que os DHR só se diferenciam dos CN após 9 segundos.

O teste de fluência verbal (FAS) permite a diferenciação entre os três grupos, embora a diferença entre DHR e CN não alcance significação estatística. Nos primeiros 5 anos de evolução da DH, as áreas mais sensíveis de deterioração recaem sobre a fluência verbal, a habilidade visuoespacial e cálculos matemáticos. (BUTTERS et al, 1978)

Estudo comparativo entre DH, com familiares de risco e controles normais revelou baixo desempenho entre os DH, se comparados com os familiares de risco e os controles normais.

Os familiares de risco, assim como os controles normais, se dividiram em 4 grupos a saber:

- 1 - Familiares de risco de alto desempenho;
- 2 - Familiares de risco de baixo desempenho;
- 3 - Controles normais de alto desempenho;
- 4 - Controles normais de baixo desempenho.

Não houve diferenças entre os grupos 1 e 3. A baixa performance entre os DH eram mais significativas que as baixas performances dos grupos 2 e 4. Quantitativamente, os baixos escores do grupo 2 não apresentou diferenças estatisticamente significantes com o grupo 4, mas diferiram de forma qualitativa. Apesar do exposto acima, as deficiências neuropsicológicas não podem ser usadas como único parâmetro para o diagnóstico, uma vez que os resultados dos testes são indefinidos e insuficientemente precisos para se afirmar um diagnóstico (WEXLER, 1979).

Problemas na formação de conceito, percepção e memória têm sido encontrados entre as alterações neuropsicológicas observadas entre os DH.

Contudo, os diferentes transtornos neuropsicológicos não se instalam de uma única vez, respeitando os diferentes estágios evolutivos da doença.

Um estudo comparativo entre um grupo de DH com 5 anos de evolução (DHA) e um outro com menos de 12 meses (DHR), tem confirmado esta idéia.

O grupo DHR apresentou uma importante dissociação entre o Quociente de Inteligência (Q.I.) e o Quociente de Memória(Q.M.). Neste grupo, o Q.M. era desproporcionalmente menor que o Q.I., que na grande maioria dos casos, estava dentro dos limites de normalidade.

Assim, as deficiências da memória, presentes nas fases iniciais da DH, não podem ser atribuídas ao declínio cognitivo global observado nas fases mais tardias da doença.

Entendemos que o emprego de uma bateria de testes de memória recente e remota, além de testes de aprendizado, são potencialmente marcadores de indivíduos de risco(ALBERT, BUTTERS, BRANDT, 1981 b)

O estudo comparativo entre DHA, DHR e familiares de risco (FR), detectou que algumas das alterações observadas nos DHR podem ser vistas também em alguns familiares de risco. Tais alterações precoces compreendem as deficiências na memória auditiva, estabilidade motora e habilidade visuoespacial. Esta última inclui distúrbios no julgamento visuoespacial, na integração perceptual motora, na memória visual e na agilidade motora. Este estudo revela que tais alterações são progressivas e que, portanto,

podem ser vistas entre os DHA. Os transtornos observados em uma parcela dos familiares de risco assemelhavam-se às alterações vistas nos DHR.

Pelo exposto, concluímos que as alterações neuropsicológicas da DH não se desenvolvem de forma uniforme, pois como podemos constatar o declínio no desempenho motor e na flexibilidade cognitiva, aumentam com a evolução da doença(JOSIASSEN, CURRY, MANCALL, 1983).

Um estudo prospectivo, em um grupo de 60 DH por um período de 30 e 42 meses, realizado de forma periódica (a cada 6 meses e posteriormente aos 12 meses)revelou-nos que a capacidade mais sensível às alterações, com a progressão da doença, é a habilidade psicomotora e, que as habilidades visuoespaciais e o conhecimento semântico mostram relativamente estáveis ao longo do tempo(BAMFORD et.al, 1995).

Além de se comparar o tempo de manifestação da doenças com dados neuropsicológicos e neuroanatomicos, procurou-se correlacionar DH, recentemente diagnosticados, em diferentes estágios da capacidade funcional total (TFC), com aspectos neuropsicológicos e de neuroimagem. Assim, 34 DH com uma TFC entre 11-13 (estágio I) e 26 DH com uma TFC entre 7-10 (estágio II), foram examinados segundo a capacidade psicomotora/executiva, memória verbal, visuoespacial e conhecimentos gerais e comparados com o índice bicaudado. Este apresentou relação altamente significativa com a capacidade psicomotora/executiva, que por sua vez apresentou correlação altamente significativa com a capacidade funcional total.

O capacidade psicomotora/executiva e a visuoespacial, permitiu claramente diferenciar o estágio I do II.

A atrofia do corpo estriado, apresentou uma correlação altamente significativa com as manifestações neurológicas e comportamentais decorrentes da progressão da doença.

Entretanto, o índice bicaudado foi responsável por apenas 30% da variância, sugerindo que este índice não é sensível o suficiente para detectar anormalidades iniciais(BAMFORD,1989)

De posse dos novos conhecimentos sobre a genética molecular e neuroimagem, foram avaliados indivíduos assintomáticos para a DH, divididos em dois grupos. O grupo assintomático gene(+) com 22 indivíduos e o grupo assintomático gene(-) com 37 indivíduos.

Foram avaliados quanto ao comprimento da sequência CAG, volume parcial das estruturas do corpo estriado , testes neuropsicológicos e cálculo aproximado para a idade de início da doença.Realizou-se uma avaliação, que se repetiu 12 e 24 meses depois.

Não se observou uma correlação significativa entre a idade prevista para o início, com o comprimento da sequência CAG e a maioria dos testes neuropsicológicos, durante os dois anos de estudo.

Este estudo permitiu a conclusão de que não se observa diferenças neuropsicológicas, em um período de dois anos, entre um grupo com longas expansões e outro com curtas expansões.

Os indivíduos que, no período de dois anos, apresentaram alterações nos testes de atenção sustentada e rapidez mental, apresentavam

tanto redução do volume do núcleo caudado como do metabolismo pelo PET. (CAMPODONICO, CODORI, BRANDT, 1996)

Um grupo de DH foi comparado com um grupo de pacientes com S.Korsakoff quanto ao desempenho na memória recente. Os dados revelaram que o processamento das informações na SK é tempo dependente e por isso não envolve os mesmos mecanismos da DH.

Quando se solicita ao DH que repita as informações fornecidas após um período de quatro segundos observa-se que o volume de informações é reduzido se comparado à repetição imediata.

Por outro lado, o aumento do tempo que vai da apresentação do estímulo até a repetição pelo paciente, melhora o desempenho dos pacientes com S. Korsakoff. (BUTTERS & GRADY, 1977)

Procurando detalhar cada vez mais os transtornos de memória recente entre os DH e os pacientes com S. Korsakoff, uma bateria de testes neuropsicológicos foi aplicada sob três situações distintas.

Na primeira, o tempo que vai da apresentação do estímulo à sua resposta foi preenchido por 20 segundos de silêncio. Na segunda, este período de 20 segundos foi preenchido com uma contagem regressiva de 1 em 1. E, finalmente, um terceiro período de 20 segundos foi preenchido pela contagem regressiva de 2 em 2.

Não houve diferença significativa após 20 segundos de silêncio entre os dois grupos e os controles normais. Todavia, o grupo de pacientes com S. Korsakoff apresentava um declínio na performance com o aumento da interferência no período de 20 segundos, mas se o período estivesse

livre de interferências o desempenho dos mesmos melhorava com o aumento do tempo. Os DH não apresentavam declínio no desempenho sob interferências e o aumento do período não melhorava a performance como nos pacientes com S.Korsakoff (MEUDELL, BUTTERS, MONTGOMERY, 1978).

Uma maneira de se salientar os resultados dos exames de memória recente, entre os pacientes com S. Korsakoff e os DH, é a realização desse exame sob diferentes circunstâncias.

Quando variamos o tempo de latência entre a apresentação do estímulo e a obtenção da resposta por parte do paciente, ou quando introduzimos algumas interferências dentro deste período, ou ainda, quando fornecemos dicas léxicas ou semânticas, a diferença entre os dois quadros de demência torna-se muito evidente. A uma melhora DH com o emprego de mediadores verbais, mas esta não se altera com a introdução de interferências ou variações no tempo de latência. Por outro lado, indivíduos com S.Korsakoff melhoram o desempenho com o aumento do tempo de latência, mas a pioram com o emprego de interferências. Se, por um lado, o uso de mediadores verbais não apresenta qualquer efeito sobre a S. Korsakoff, o emprego de interferências não influi sobre o armazenamento de informações dos DH.

Além da memória recente, os dois grupos diferenciam-se pela memória remota. O grupo dos korsakovianos apresenta um gradiente temporal, ou seja, os fatos mais antigos são lembrados com mais detalhes que os fatos mais recentes, enquanto a deficiência de memória entre os DH assemelha-se em todos os períodos da vida (ALBERT et al., 1981 a)

A memória de reconhecimento verbal e a habilidade para o aprendizado foram examinadas em um grupo de pacientes com S. Korsakoff (SK), um grupo com DH e um grupo controle normal.

Não houve diferença entre o grupo dos SK e o grupo dos controles normais, quanto à habilidade para o aprendizado.

Por sua vez, o grupo dos DH apresentou um desempenho semelhante a dos controles normais, nos testes de reconhecimento verbal.

Quando comparamos o grupo dos SK com o grupo dos DH, constatamos que o reconhecimento verbal, normal entre os DH, é completamente deficiente entre os SK, o oposto ocorrendo com a habilidade de aprendizado.

Um teste de leitura em espelho revelou que o grupo dos SK adquire normalmente a habilidade e passam a ler em um tempo cada vez menor. Por outro lado, a habilidade dos DH melhora discretamente na fase inicial, parando depois em um nível inferior ao grupo dos SK. Quando as palavras utilizadas na leitura em espelho são apresentadas aos dois grupos, o grupo dos SK não conseguem reconhecer as palavras, enquanto o grupo dos DH o fazem com certa tranquilidade.

Concluimos que a deficiência do grupo de DH quanto à memória se deve à incapacidade para recuperar o material armazenado, mas quando este lhe é apresentado sob forma de reconhecimento, a necessidade de desenvolver estratégias de procura é eliminada.

Assim sendo, os DH apresentam uma capacidade de armazenamento e processamento dentro dos limites de normalidade, o que não

ocorre com os amnésicos. Os dementes diferem qualitativamente dos amnésicos (MARTONE, et.al, 1984 ; BUTTERS et al. 1976).

Quando comparamos um grupo de DH com um grupo composto por amnésicos de Korsakoff, em diferentes condições, obtemos informações que nos permitem diferenciar os dois grupos.

Assim, quando testes de memória são aplicados sob a influência de uma interferência pró-ativa, por exemplo, uma variação no tempo de processamento, ou quando fornecemos dicas, o desempenho nestes teste altera-se em função do tipo de patologia estudada.

A redução de interferências pró-ativas e o aumento do tempo de processamento, antes da resposta, melhoram o desempenho dos testes de memória entre os amnésicos de Korsakoff, mas o fornecimento de dicas não altera o resultado do teste, o que não acontece com os DH. Estes apresentam memória de reconhecimento verbal dentro dos limites de normalidade, ocorrendo o inverso com os korsakovianos.

Enquanto os DH apresentam deficiências na memória de procedimento, ou seja, na memória que permite adquirir habilidades, os korsakovianos apresentam memória procedural normal.

Os korsakovianos apresentam problemas no armazenamento de informações, enquanto os DH apresentam dificuldades em gerar estratégias que permitam a recuperação das informações armazenadas (BUTTERS, et.al., 1985).

Os distúrbios de memória são os que têm recebido mais atenção por estarem comprometidos já em uma fase inicial da DH, e podem funcionar como um marcador de risco para assintomáticos de risco.

De forma global, os transtornos de memória dos DH são tão severos quanto os dos pacientes com SK. Contudo, uma análise detalhada permite-nos constatar que, embora igualmente importantes, eles diferem qualitativamente. Os DH que não sofrem influências das interferências pró-ativas, apresentam um nível de reconhecimento verbal semelhante ao dos indivíduos normais e são melhores que os pacientes com SK nos testes de reconhecimento visual, quando se utilizam mediadores semânticos. Os SK apresentam-se muito melhor na memória de procedimento, e também recuperam mais palavras que os DH no teste de fluência verbal (BUTTERS,et.al., 1986).

Os distúrbios da memória declarativa (registro de fatos específicos) e da memória de procedimento (registro de uma habilidade), observados em alguns quadros de demência, podem ser atribuídos às diferenças anatômicas.

Os amnésicos de Korsakoff apresentam transtornos na memória declarativa e uma memória procedural preservada. O fundamento neuroanatômico da SK são as estruturas talâmicas da linha média e o lobo temporal. Os DH, por sua vez, apresentam transtornos tanto na memória procedural quanto na declarativa, embora em graus variáveis. A base neuroanatômica da DH reside no corpo estriado, o qual, por sua vez, apresenta uma função primordial na memória procedural (SAINT CYR et al., 1988).

Um estudo mais detalhado sobre a memória procedural (ou implícita) e a memória declarativa (ou explícita) foi realizado com 15 DH e comparados a 15 controles normais.

Os teste de tomada de decisão por meio de estímulos semânticos revelou que, à semelhança dos controles normais, os DH reduziam seu tempo de decisão após exposições repetidas, ainda que em grau menor. Os DH, assim como os controles normais, exibiram equivalente retenção implícita após 6 meses. A memória explícita ou declarativa, normalmente avaliada por testes de recordação e/ou reconhecimento, parece depender da integridade do hipocampo, estruturas do lobo temporal medial, corpos mamilares e núcleos talâmicos da linha média. A memória implícita ou procedural, normalmente avaliada por testes que se utilizam de estímulos repetitivos para aquisição de uma habilidade (ex: leitura em espelho), parece depender da integridade do gânglio da base, córtex motor e motor suplementar. As patologias dos gânglios da base não permitem aos indivíduos desenvolverem novas habilidades, nem tampouco aplicarem as habilidades já existentes na melhora de suas atividades (BYLSMA, REBOK, BRANDT, 1991).

A memória de procedimento (habilidade para reter informações que não passam em nível consciente) pode envolver a habilidade na aquisição motora, perceptual ou conceitual.

Nenhuma correlação foi encontrada entre a memória procedural e as deficiências cognitivas.

As deficiências na memória procedural podem ser atribuídas a dois fatores. O primeiro seriam as limitações na fonte de atenção , sendo o

segundo uma deficiência no "feedback" associada à deficiência na memória espacial. A deficiência no "feedback", gerada pela imprecisão das respostas proprioceptivas e a deficiência na memória espacial, deve-se à interrupção das fibras dorsolaterais e pré-frontais com o núcleo caudado.

A memória procedural pode estar completamente prejudicada entre os DH, o que não acontece com a memória declarativa(KNOPMAN & NISSEN, 1991).

A severidade dos distúrbios de memória, entre os DH, tem ofuscado outros transtornos cognitivos comumente encontrados, tais como a habilidade construtiva e visuoespacial.

O exame das habilidades construtivas e visuoespaciais entre os DH e os D.Alzheimer (DA) tem apresentado uma dupla dissociação.

Os DA apresentam deficiências nos testes de percepção extra-pessoal e de construção, o mesmo não ocorrendo entre os DH.

Por outro lado, os transtornos da espacialidade egocêntrica, comum entre os DH, não é observada entre os DA. Traçando um paralelo neuroanatômico, a disfunção frontal dos DH leva a um distúrbio da espacialidade egocêntrica, enquanto uma disfunção no córtex parietal leva-os a um distúrbio da espacialidade extra-pessoal. É possível que as diferenças observadas entre as DH e a DA reflitam (mais que puramente uma diferença entre duas patologias) uma diferença entre demências corticais e subcorticais (BROUWERS, et.al., 1984).

Uma bateria de testes para a memória de reconhecimento com estímulos variados (espaciais, verbais, coloridos, faciais e de formas) e para

memória de repetição verbal (com variação no tempo de repetição de 15 segundos e 2 minutos), foi aplicado em um grupo de DH, D.Alzheimer (DA) e a um grupo de S. Korsakoff (SK).

Os grupos de DA e de SK mostraram-se deficientes face a todos os estímulos na bateria de testes de reconhecimento verbal, enquanto o grupo dos DH, sem alterações no reconhecimento para estímulos verbais, encontrava-se deficiente apenas em quatro estímulos.

Os DH, diferentes dos outros grupos, podem fazer uso de mediadores verbais com o objetivo de melhorar o desempenho na memória contextual e na memória para reconhecimento de material pictórico. O grupo dos DH foi o único onde o desempenho nos testes de reconhecimento verbal foi superior ao teste de reconhecimento espacial.

Quanto ao teste de repetição verbal, todos os grupos se mostraram comprometidos já aos 15 segundos. Contudo, o tempo de 2 minutos tem permitido, de forma clara, a diferenciação do grupo dos DA, uma vez que, após este período, a grande maioria do grupo não se lembra de qualquer palavra. Com base no exposto, concluímos que o índice de esquecimento dos DA é maior que o dos outros grupos. O tempo é também um diferenciador entre os DH e os SK. Estes últimos, contrariamente aos DH, têm melhorado nos testes de memória recente, com o aumento do tempo.

Por outro lado, o emprego de interferência pró-ativa piora muito a memória recente dos SK, mas não altera a dos DH. A memória remota também é um elemento diferenciador entre os DH e os SK, pois estes últimos apresentam um gradiente de memória onde os fatos mais antigos são lembrados

com mais precisão que os fatos mais recentes, o mesmo não ocorrendo entre os DH. Concluimos que o emprego de uma bateria de testes para memória recente, remota e de reconhecimento, sob condições variáveis de tempo e de estímulos, tem se revelado capaz de diferenciar quadros de demência de etiologias diferentes(MOSS et al., 1986).

Estudo neuropsicológico comparativo foi realizado entre um grupo de DH e um outro de D. Alzheimer. Os DH caracterizavam-se pela deficiência na atenção, concentração, lentidão psicomotora, apatia, depressão, disartria (sem fenômenos afásicos) e distúrbios de memória (sem amnésia).

Os DA caracterizaram-se por severos distúrbios da linguagem (fenômenos afásicos), apraxia, agnosia, distúrbio de memória e uma acentuada deficiência na realização do raciocínio abstrato.

Os diferentes perfis eram independentes da severidade da doença e suficientemente significativos para diferenciar os dois grupos com 84% de precisão. Assim, as diferenças não devem ser vistas como um epifenômeno das diferenças quantitativas, uma vez que os DH, apresentavam menor declínio cognitivo que os DA durante o mesmo período de evolução. A memória dos DH pode ser melhorada com o uso de mediadores verbais, o que não pode ser visto entre os DA, uma vez que estes apresentam deficiências na codificação semântica.

Por outro lado, os DA apresentam um desempenho superior aos DH na aquisição de habilidades (BRANDT, FOLSTEIN, FOLSTEIN, 1988).

Um outro estudo comparativo entre DH e DA revelou que, enquanto os DH apresentavam baixo rendimento na iniciativa, os DA

apresentavam baixo desempenho nos testes de memória. A memória episódica, severamente afetada entre os DA, caracterizava-se pela deficiência na consolidação de informações, por um rápido índice de esquecimento, pela maior susceptibilidade aos efeitos deletérios da interferência pró-ativa.

Ao que tudo indica, os DA apresentam um colapso na estrutura e organização da memória semântica, pelo fato de que a incapacidade de produzir uma lista de categorias semânticas é mais severa que a incapacidade de gerar uma lista de palavras que comecem por uma determinada letra. O DA apresenta uma deficiência hierarquizada nas estruturas do conhecimento semântico.

Por outro lado, os DH fundamentam suas deficiências de memória, na incapacidade de produzir estratégias de recuperação sistematizada, tanto de natureza semântica como léxica. Contudo, nos testes que se utilizam de dicas léxicas ou semânticas, o desempenho nos testes encontra-se dentro dos parâmetros de normalidade.

Da mesma forma, a memória de repetição verbal difere da memória de reconhecimento verbal, pois esta última encontra-se normal entre os DH. Quanto à memória de repetição verbal, após um período de tempo variável, esta nos revela que os DA, após um período de 2 minutos, esquecem praticamente todas as palavras, o que não ocorre entre os DH.

Por outro lado, os DH apresentam-se mais comprometidos que os DA nos testes de aritmética (ex: contar de 7 em 7 de forma regressiva). O índice de esquecimento fica relativamente inalterado, se comparado ao índice dos DA, enquanto a memória remota está deteriorada ao longo de toda a história da

vida pessoal e não apresenta gradiente como na síndrome de Korsakoff. Estes dados fortalecem a hipótese de que formas de demência, etiologicamente distintas, produzem diferentes padrões neuropsicológicos (SALMON et.al. 1989).

A memória semântica e a memória episódica foram comparadas entre um grupo de DH e um grupo de demência tipo Alzheimer (DAT). A memória semântica mostra-se comprometida entre os DAT e relativamente preservada entre os DH. A memória episódica aparece comprometida tanto entre os DH como entre os DAT.

As deficiências da memória semântica entre os DAT têm sido atribuídas à desintegração das estruturas hierarquizadas do conhecimento semântico. A deficiência da memória entre os DH, tem sido atribuída à incapacidade de gerar estratégias de recuperação do material armazenado. Quando igualados por idade, o declínio cognitivo do grupo dos DAT é mais acentuado que o do grupo dos DH. (HODGES, SALMON, BUTTERS, 1990)

Um estudo comparativo entre demências subcorticais (DH e paralisia supranuclear progressiva) e corticais (demências tipo Alzheimer) foi realizado, usando como instrumento o "Teste de Fluência Verbal" (léxicas) e o "Teste de Fluência de Categorias" (semânticas). O grupo foi igualado por nível global de demência, por idade e comparado com 25 controles normais.

O grupo controle apresentou maior dificuldade com fluência de letras que na fluência de categorias. O "Teste de Fluência verbal" revelou que, enquanto um controle normal produzia uma média de 44,5 palavras (somando as letras F, A, S), os DA obtinham em média 34,8. Dentro dos quadros subcorticais,

as paralisias supranucleares progressivas produziram em média 20,7 enquanto os DH alcançaram em média 17,8 palavras.

Assim, quando comparamos os DAT aos grupos controles constatamos uma redução de 22%. Se comparados ao grupo de patologias subcorticais, a redução alcança aproximadamente 60%.

Já no teste de categorias ocorre o contrário, pois as DAT apresentam uma redução de 46%, quando comparadas aos controles normais, contra uma redução de apenas 22% entre os quadros de demência subcortical. As demências subcorticais apresentam deficiências mais salientes na iniciativa e nas estratégias de recuperação, enquanto as demências corticais apresentam suas deficiências mais salientes na estrutura do conhecimento semântico.

As alterações para as demências subcorticais são descritas nos casos de síndromes do lobo frontal (ROSSER & HODGES, 1994).

Um grupo de DH e de esclerose múltipla (EM) com nível de gravidade, variando de discreto a moderado, equiparados por idade, sexo, nível educacional e habilidade social, foram comparados por meio de uma bateria de testes neuropsicológicos.

Uma análise global dos testes não revelou qualquer diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Contudo, uma análise qualitativa de cada subteste revelou que os DH apresentavam baixo desempenho nos testes de memória de repetição verbal, aritmética, visuoespacial e problemas com o uso da linguagem tais como uma redução do volume da fala e da escrita, simplificação das formas gramaticais e deficiências em gerar listas de palavras.

O grupo de EM apresenta problemas de nomeação de objetos, geração espontânea de listas de palavras, deficiência na memória verbal e não verbal, tanto na memória de reconhecimento como na de repetição verbal. Apesar das pequenas diferenças entre os dois quadros, estas podem estar refletindo aspectos relativamente específicos, ou seja, o substrato neurobiológico da doença (CAINE et.al, 1986).

Embora sejam sintomas importantes, observa-se uma fraca correlação entre o declínio cognitivo e os transtornos motores entre os DH.

Contrariando tal raciocínio, um grupo de estudo desenvolveu um método simples e objetivo de mensurar os movimentos coréicos, com o propósito de estabelecer uma nova correlação com os aspectos cognitivos.

Os resultados deste estudo confirmou a premissa inicial, uma vez que uma forte correlação foi encontrada entre o declínio cognitivo e os movimentos coréicos. Por outro lado, nenhuma outra alteração psiquiátrica ou no tempo de evolução correlacionou-se com a coréia neste trabalho (WEBB & TRZEPACZ, 1987)

Com o emprego de dois parâmetros distintos (tempo de reação e tempo de movimento), tanto a acinesia como a hipercinesia foi correlacionada com o declínio cognitivo.

Os dados revelaram que o tempo de reação e o teste de porca/parafuso, guardam uma correlação com o tempo da doença e que a hipercinesia não é um critério conveniente para determinar o estágio e a evolução da doença.

Por outro lado, a acinesia (e não a hipercinesia) avaliada pelo tempo de reação e pelo tempo de movimento, tem se mostrado um parâmetro mais apropriado para avaliar a progressão da doença, pois guarda uma relação significativa com o declínio cognitivo.

Como tem sido publicado, a inabilidade, envolvendo atividades diárias nos estágios mais precoces da doença, tem sido atribuída mais à deterioração cognitiva do que aos transtornos motores (GIROTTI et al., 1988).

Por meio de testes genéticos, 10 indivíduos de risco assintomáticos foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo era composto por 7 indivíduos positivamente marcados, ou seja, com alta probabilidade de desenvolver a DH (5 deles com uma probabilidade de 95%, e os outros 2 restantes com 91 e 92% respectivamente), e 3 indivíduos negativamente marcados e, portanto com baixa probabilidade de desenvolver a doença (um risco calculado de 4%). Dos 7 indivíduos positivamente marcados, 5 deles apresentaram transtornos neuropsicológicos em 4 das 41 variáveis examinadas. Os 2 restantes positivamente marcados e os 3 negativamente marcados não apresentaram qualquer transtorno que pudesse ser detectado por estes testes. A possível explicação para os dois assintomáticos positivamente marcados não apresentarem qualquer transtorno neuropsicológico deve-se ao fenômeno de recombinação entre os marcadores do gene. Estes dados levam-nos a admitir a existência clara de marcadores neuropsicológicos para assintomáticos de risco para a DH. (JASON, et.al, 1988)

A resposta a este estudo veio dois anos mais tarde, por meio de dois pesquisadores da Universidade John Hopkins nos EUA.

Para eles, os 10 pacientes do trabalho de Jason e colaboradores, não estavam uniformemente distribuídos, pois eram provenientes de apenas três famílias. Se os três indivíduos negativamente marcados fossem de uma única família, as diferenças observadas poderiam estar refletindo as diferenças genéticas entre as famílias e não a presença do gene.

A segunda crítica deve-se ao emprego de testes paramétricos e análise de variância para uma amostra reduzida, considerados inadequados. A terceira crítica cabe ao grande número de comparações estatísticas realizadas, aumentando a probabilidade de se encontrar diferenças significativas onde não havia.

A quarta crítica diz respeito ao fato de que duas diferenças estatisticamente significantes podem ser esperadas se as variáveis dependentes não forem elas mesmas correlacionadas. Como isto não ocorreu, seguramente o erro tipo 1 foi elevado. A quinta crítica refere-se ao fato de que a sensibilidade do exame neurológico não estava bem clara e que, tampouco, um exame psiquiátrico foi realizado.

Assim, procurou-se reproduzir este trabalho com 55 assintomáticos de risco. No entanto, 13 testes genéticos foram inconclusivos e não foram incluídos no trabalho. Do grupo restante, 12 foram positivamente marcados (com risco maior ou igual a 95%) e eram originários de 11 famílias diferentes. Ao mesmo tempo 30 indivíduos foram marcados negativamente(com risco menor ou igual a 5%) e eram originários de 13 famílias. Estes resultados falharam em confirmar os achados de JASON e colaboradores. Neste trabalho, nenhuma diferença atingiu nível de significância de 0,05 entre os grupos, donde

se conclui que é prematuro falar sobre a existência de transtornos neuropsicológicos em DH que precedam o início das manifestações clínicas (STRAUS & BRANDT, 1990).

A busca por marcadores pré-sintomáticos em indivíduos de risco para a D.H. tem apresentado algumas distorções tais como pequena amostragem e uma grande variabilidade de testes neuropsicológicos. Se, por um lado, Jason et al., (1988) encontraram indícios de alterações precoces em assintomáticos de alto risco, o trabalho de Straus & Brandt (1990) não os encontrou. O estudo longitudinal de 20 assintomáticos de risco (8 com alto risco e 12 com baixo risco) durante um período de quatro anos, concluiu que os indivíduos de alto risco não diferiram dos indivíduos de baixo risco nos testes neuropsicológicos. Contudo, ao se comparar o grupo de risco com controles normais, observa-se diferenças importantes.

O foco das futuras investigações deve ser centralizado em outros fatores, que não os genéticos. (GIORDANI, et. al., 1995)

Os trabalhos acima revelam o grande conflito entre a existência ou não de transtornos neuropsicológicos na fase pré-sintomática da DH. Contudo, tal conflito pode ser atribuído à grande variabilidade das idades de início e dos tipos de testes empregados.

Um estudo desenvolvido pelo laboratório de neuropsicologia do Hospital Nacional em Oslo (Noruega) trouxe uma importante contribuição para o impasse.

Um grupo de 43 familiares de risco (FR) foram submetidos ao exame genético pelo método baseado em marcadores RFLP e a uma bateria de

testes neuropsicológicos. Posteriormente foram comparados com um grupo de 12 DH, com um grupo de 22 D.Parkinson, recentemente diagnosticados e não demenciados e, finalmente, com um grupo de 8 pacientes com problemas dermatológicos. Para cada indivíduo de risco, uma área funcional foi definida como significativamente deficiente, o que implica em ter uma área que seja igual ou inferior a 50% do padrão normal. Para explorar a especificidade dos sinais precoces dentro do conjunto, subgrupos naturais foram formados, baseados na pontuação conseguida em cada subteste. Desta forma, 3 subgrupos emergiram. O primeiro com sinais incipientes de DH, pois os resultados assemelhavam-se com o padrão de testes descrito para os pacientes já doentes, ou seja, de uma disfunção subcortical. Este grupo, posteriormente foi confirmado como geneticamente positivo.

O segundo grande subgrupo caracterizou-se por um declínio seletivo na memória verbal. Os testes de aprendizado e memória verbal são muito sensíveis para detectar alterações cognitivas precoces na DH. A disfunção na memória verbal está presente na grande maioria de indivíduos geneticamente positivos. O terceiro subgrupo foi mais heterogêneo, e envolveu deficiência na agilidade psicomotora/ eficiência cognitiva e/ou função executiva. A variabilidade dentro deste subgrupo não permitiu identificar um modelo progressivo de deficiência cognitiva e, portanto, podem representar uma outra categoria de prognóstico.

Quando comparados com o grupo dos D.Parkinson(DP) e com o grupo dos controles normais, constatou-se que 60% dos (fr) positivamente marcados encontravam-se dentro do grupo das demências subcorticais(DH e

DP), enquanto a maioria dos (FR) negativamente marcados estavam entre os controles normais. A diferença entre os subgrupos pode ser explicada pela grande variabilidade da idade de início e, conseqüentemente, estágios clínicos e subclínicos distintos. Estas conclusões podem ser correlacionadas com achados anatomoclínicos uma vez que nem todas as estruturas do SNC são afetadas e, dentre as afetadas, as células parecem ter um padrão temporal particular para se degenerarem(LUNDERVOLD & REINVANG,1995)

Uma revisão sobre as alterações neuropsicológica da DH apresenta-nos o seguinte quadro:

Em primeiro lugar, constata-se no DH, uma redução do tônus psíquico, evidenciada pela diminuição da atenção e concentração. Esta queda nos níveis de atenção dificulta um fluxo sustentado e contínuo dos pensamentos, o que podemos comprovar pelo baixo desempenho nos testes de aritmética.Em segundo lugar, observamos uma deficiência na visuoespacialidade, facilmente detectada no teste de Bender.

Os transtornos na cópia e orientação dos desenhos fundamenta-se nos distúrbios da percepção da forma e na desorganização da produção grafomotora. Embora tenham condições de segurar um lápis corretamente, erros tais como número de lados, ângulos e posição da conexão entre eles, são observados sem dificuldades.

Olham o desenho várias vezes e tentam fazer a correção em suas cópias, confirmando a consciência que eles têm sobre suas deficiências.

Embora a espacialidade extra-pessoal seja preservada, a espacialidade egocêntrica mostra-se severamente comprometida entre os DH. Apesar disso, não se observa um quadro atáxico.

A espacialidade egocêntrica é definida como a dificuldade de identificar sua posição no espaço, com relação a um ponto fixo, no caso em que sua posição seja alterada.

O Q.I. altera-se muito pouco na fase inicial da DH e mesmo em indivíduos com mais de 10 anos de evolução (raramente abaixo de 70).

Se por um lado, os testes de conhecimentos gerais e vocabulário são poupados, os testes de aritmética, dígito-símbolo, intervalo numérico e organização de gravuras em seqüência lógica ficam comprometidos já na fase inicial.

Apesar do Q.I. encontrar-se dentro dos limites de normalidade na fase inicial, o quociente de memória apresenta-se seriamente comprometido.

Assim, a memória, alterada nas fases mais precoces da doença, apresenta um grande problema metodológico para a sua comparação, uma vez que esta varia em função da severidade e duração da demência e que nem todos usam o mesmo método para estimar tais dados. Apesar de tudo, a deficiência na memória recente é observada tanto na SK como entre os DH. Contudo, há diferenças qualitativas muito importantes entre elas. O mesmo ocorre entre a memória remota e a memória de procedimentos. A linguagem falada equipara-se à linguagem escrita pela redução do volume de palavras. Na escrita, as sentenças são mais curtas e menos complexas gramaticalmente.

A linguagem falada apresenta uma deficiência no controle da duração das pausas, das frases e das sílabas. O baixo índice de repetição silábica e o baixo desempenho nos testes de fluência verbal é uma regra.

Os D.H. pronunciam poucas palavras e depois entram em silêncio. As deficiências ao acesso às informações léxicas são evidentes. A inervação recíproca entre a cabeça do núcleo caudado e o lobo pré-frontal, justifica a síndrome frontal observada entre eles (verificável pelo "Trail Making Test A e B" e pelo "Wisconsin sort Card Test").

As deficiências na nomeação de objetos, quando estas ocorrem, são vistas nos estágios mais avançados.(FOLSTEIN, BRANDT, FOLSTEIN, 1990 a ; FOLSTEIN, BRANDY, STARKSTEIN, 1990).

O nível de atenção foi estudado nos seus mais diversos aspectos. Assim, a atenção fásica, a vigilância, a flexibilidade de resposta, a inibição de respostas e a integração intermodal foram separadamente examinadas.

A atenção fásica, avaliada por meio de estímulos externos eventuais, encontra-se dentro dos limites de normalidade.

A vigilância, auto-sustentada pela estimulação interna, mostra deficiente.

A integração intermodal avaliada através de múltiplos canais de estimulação (atenção dividida), mostrou-se também alterada. Da mesma forma, a flexibilidade de resposta, que se utiliza de estímulos internos para a reação e a inibição de respostas, apresentaram um baixo desempenho. Isto

ocorre, provavelmente, pela não integridade do lobo frontal (circuitos córtico-estriato-talâmicos) observada na DH.

Chama-nos a atenção neste estudo, o fato de que o tempo de reação face a estímulos visuais, ser maior que o dos estímulos auditivos.

Provavelmente o fundamento anatômico para tal fenômeno se deva à atrofia do córtex parietal, parte integrante do sistema de atenção posterior, ao qual se atribui a função de localização, seleção e mudança de um estímulo para outro. Um outro substrato anatômico para o fenômeno pode ser atribuído às alterações oculomotoras

Um outro fato intrigante é o aumento desproporcional dos erros por omissão no teste de atenção dividida. Isto sugere uma deficiência na distribuição da fonte de atenção para as diferentes modalidades. Os dados sugerem que, pelo menos em parte, as alterações das funções corticais superiores podem ser atribuídas às deficiências básicas da atenção (SPRENGELMEYER, LANGE, HOMBERG, 1995).

Se a integridade do circuito cortico-estriato-talâmico e do lobo parietal são de importância capital na mudança seletiva do foco atencional, e estas estruturas estão comprometidas nos DH, devemos esperar que os pacientes apresentem grande dificuldade em reorientar o foco da atenção de um estímulo esperado para um inesperado. Estudo sobre as propriedades da atenção não só confirmaram as premissas, como revela que as respostas psicomotoras são mais lentas para estímulos inesperados que para os esperados, e que a manutenção da atenção auto-sustentada fica comprometida. (GEORGIU et.al., 1996).

As estruturas da linguagem-vocabulário, gramática e sintaxe tendem a ser preservadas até os estágios mais tardios da DH, quando a demência torna-se essencialmente global.

Contudo, as produções verbais tornam-se simplificadas, curtas e susceptíveis a erros semânticos.

A redução da fluência verbal é um dos sinais precoces da presença da deterioração cognitiva.

Os mecanismos de produção de fala se alteram, evidenciando a disartria coréica, com uma fala explosiva e simplificada, intercalada por períodos de silêncio. Com a progressão da doença, a evolução da linguagem é para o mutismo. (LEZAK, 1995)

A função correspondente à linguagem tem sido referida como normal entre os DH, embora ainda não se tenha avaliado com detalhe os efeitos da demência sobre a mesma.

Nenhuma parafasia semântica, agramatismo ou paragramatismo tem sido descrita.

Os mecanismos instrumentais da linguagem, tais como acesso à palavra e à geração de estruturas sintáticas, permanecem inalterados. A redução da complexidade sintática, freqüentemente descrita entre os DH, não reflete uma deficiência afásica, mas uma deficiência pragmática/conceitual, resultante da demência. (WALLESCH & FEHRENBACH, 1988)

Um grupo de DH sem sintomas de demência foi comparado a pacientes com seqüelas de AVC unilateral e com um grupo de controles normais,

quanto à prosódia. Uma fita contendo falas filtradas e de diferentes tonalidades emocionais foi apresentada aos três grupos.

As deficiências na compreensão da prosódia pelos DH eram similares às dos indivíduos com AVC, mas inferiores às dos controles normais. Posteriormente, o grupo de DH foi comparado ao grupo composto por maridos e esposas normais, e a um grupo de familiares de risco.

Neste segundo experimento, foi usada a prosódia afetiva e a proposicional, além de testes para discriminar ritmos e para memórias tonais. Os DH apresentaram deficiências em discriminar ambos os tipos de prosódias, além de deficiências na memória tonal. Contudo, os DH se igualavam aos seus familiares de risco na discriminação de ritmos. Assim, o comprometimento da habilidade para compreender os aspectos mais sutis da prosódia da comunicação pode contribuir de certa forma para o declínio das relações sociais, observadas entre os DH, já na fase inicial. A prosódia proposicional também se encontra comprometida entre os DH. Como o desempenho dos DH nos testes cognitivos era discretamente menor que a de seus cônjuges e familiares de risco, os testes de discriminação da prosódia afetiva e a deficiência na prosódia proposicional indicam que estes testes são indicadores sensíveis da deterioração cognitiva (SPEEDIE et.al, 1990).

Contrários a esta linha de pensamento, alguns autores aceitam o fato de transtornos neuropsicológicos antecederem o início das manifestações clínicas, mas salientam que tais alterações não são suficientemente específicas para justificar um diagnóstico.

Os transtornos neuropsicológicos mais comuns entre os DH são a lentidão do pensamento e a incapacidade de adquirir novos conhecimentos, além das alterações na memória declarativa, de procedimento e de reconhecimento para estímulos não verbais. As deficiências na memória de procedimento indicam a incapacidade do DH em examinar um modelo organizado que lhe permita agir em função dele. (BROOKER,et.al, 1991)

Um grupo de casos clinicamente diagnosticados como DH, mas sem qualquer história familiar, foi submetido ao teste genético para detectar o gene IT15 e a uma bateria de testes neuropsicológicos.

Assim, os casos esporádicos de DH, que obtiveram confirmação genética, apresentaram transtornos neuropsicológicos característicos de DH com história familiar.

Deficiências na atenção, concentração, capacidade de iniciativa e memória, foram encontradas em todos os indivíduos com teste genético positivo, enquanto o grupo com teste genético negativo não apresentava tais alterações. Em estudo recente, dos 1.007 casos suspeitos de DH, 995 apresentaram expansão no gene IT15.

Este estudo conclui que existe um padrão neuropsicológico específico para indivíduos com teste genético positivo e que tais alterações permitem diferenciar a DH de outras patologias semelhantes a ela (DURR et.al., 1995)

2.8 – NEUROQUÍMICA

NEUROQUÍMICA

Muitos avanços ocorreram para a elucidação das alterações neuroquímicas e genéticas da DH. Sabemos que vários neurotransmissores, neuropeptídios e aminoácidos têm sua concentração alterada nestes doentes. Já se tem alguns conhecimentos sobre o gen envolvido na transmissão da doença, porém ainda nos falta conhecer o mecanismo intermediário que atua sobre os neurônios corticais e os gânglios da base, causando sua degeneração. (MENDES, 1991).

Vamos iniciar nosso relato a partir do I Simpósio Internacional sobre a D.Huntington, em 1972, que marcou o início de um novo esforço, objetivando conhecer os fundamentos bioquímicos subjacentes da DH. A discussão sobre a neurodegeneração passava pelo acúmulo de lipofucsina no cérebro dos DH. Tal acúmulo tem sido atribuído à redução da atividade da enzima lisossomal peroxidase que, em função de sua baixa atividade, leva a um acúmulo de peróxidos tóxicos, lesionando as membranas celulares e subcelulares que, por sua vez, liberam lipídeos insaturados que serão peroxidados e incorporados a um composto lipopigmentar polimerizado.

Os aminoácidos leucina, isoleucina e valina têm apresentado sua concentração plasmática reduzida na DH. O ácido kaínico, quando administrado localmente, tem apresentado um alto poder degenerativo junto a dendritos e corpos celulares, sem contudo afetar as fibras que passam pelo local. A hipótese da excitotoxicidade favorece particularmente o neocórtex, o qual recebe fibras glutamatérgicas corticoestriatais e tem elevada concentração de receptores de glutamato. Desta forma, a injeção local do ácido kaínico tem

reproduzido muitas das manifestações neuropatológicas, bioquímicas e comportamentais da DH em seres humanos.

Como não tem sido encontrado um aumento do glutamato nos terminais nervosos, nem tampouco uma excitabilidade aumentada dos neurônios glutamatérgicos ou de seus receptores, a hipótese mais provável seria uma alteração estrutural dos receptores de membrana dentro do corpo estriado, a qual poderia modificar a sensibilidade do receptor, promovendo a excitotoxicidade mesmo na vigência de níveis normais de glutamato.

O complexo envolvimento das monoaminas na patogênese da DH ocorre em nível de sensibilidade de receptor. Tanto os receptores dopaminérgicos como os serotoninérgicos têm apresentado uma sensibilidade elevada. Por outro lado, a sensibilidade colinérgica encontra-se reduzida. Como os neurônios colinérgicos trabalham em série e não em paralelo com os neurônios dopaminérgicos, podemos observar receptores dopaminérgicos em membrana de neurônios colinérgicos que atuam como moduladores na sua manifestação. (BARBEAU, 1979 ; PERRY,HANSEN, KLOSTER, 1973)

A morte neuronal, na DH, não está restrita ao núcleo caudado, mas alcança também outras estruturas cerebrais. Isto nos sugere que as alterações neuroquímicas da DH não está restrita a um único sistema de neurotransmissão. O estudo neuroquímico da DH tem confirmado tal suposição, após a descoberta de neurotransmissores elevados, normais e reduzidos nesta doença. Tanto o receptor como o neurotransmissor inibitório GABA estão reduzidos no cérebro dos DH, mas não de maneira uniforme. Enquanto os níveis de GABA encontram-se reduzidos em 60% na substância nigra, putâmen, globo

pálido; níveis normais são vistos no lobo frontal. A atividade da descarboxilase do ácido glutâmico apresenta uma redução de 85% no núcleo caudado, fato não observado no lobo frontal.

A perda seletiva dos neurônios gabaérgicos sugere uma diminuição da inibição do sistema nigroestriatal dopaminérgico.

O balanço colinérgico/dopaminérgico, tido como de grande importância para a função estriatal normal, pode estar alterado. A enzima colina acetiltransferase, cuja concentração é elevada nos gânglios da base, apresenta uma redução em sua atividade de 50%. Da mesma forma, os receptores colinérgicos muscarínicos apresentam-se reduzidos em 50% no núcleo caudado, putâmen e globo pálido, o que não acontece em outras regiões cerebrais. .

A dopamina aparece elevada em alguns estudos, mas não em outros

Os níveis de glutamato, um importante aminoácido excitatório das conexões corticoestriatais, podem estar aumentados. A somatostatina, um peptídeo composto por 14 aminoácidos, é amplamente distribuída pelo cérebro, incluindo o gânglio da base e o córtex cerebral.

A concentração de somatostatina apresenta uma elevação de 3-5 vezes no N.caudado, no putâmen e no globo pálido. Tal fenômeno não ocorre na amígdala, hipocampo ou substância nigra. É possível que a somatostatina possa contribuir para o aumento da função dopaminérgica, comumente vista nos DH. É também provável que a somatostatina realce a ação dopaminérgica, contribuindo assim para a manifestação dos sintomas da DH. (MARTIN, 1984)

Os neurotransmissores alterados na DH são expostos na tabela abaixo:

Neurotransmissores	Corpo estriado	Globo pálido	Substância negra
GABA	Diminuído	diminuído	Diminuído
Acetilcolina	Diminuído	Inalterado	Inalterado
Substância P	inalterado ou diminuído	diminuído	Diminuído
Meta-encefalina	Inalterado	diminuído	diminuído
Dinorfina	Diminuído	diminuído	Diminuído
Somatostatina	Aumentado	aumentado ou inalterado	Inalterado
Neuropeptídeo Y	Aumentado	inalterado	Inalterado
Colecistoquinina	Inalterado	diminuído	Diminuído

(MARTIN & GUSELLA , 1986)

O glutamato, abundante em sua forma livre no sistema nervoso, apresenta muitos precursores e vias metabólicas para sua síntese. Sua atuação pode ser vista nas vias de associação corticais, junto às fibras corticofugais tais quais trato piramidal, hipocampo, cerebelo e vias medulares.

O ácido kaínico, um derivado cíclico do glutamato, após sua aplicação intra-estriatal, reproduziu muitas das anormalidades histológicas e bioquímicas da DH. Tais lesões excitotóxicas causam a degeneração do ácido 4-aminobutírico (GABA) e dos neurônios colinérgicos, mas deixam intactas as aferências dopaminérgicas, glutamatérgicas e serotoninérgicas na região.

O surpreendente paralelo entre as lesões excitatórias e a DH levantam a possibilidade da neurotoxicidade pelo glutamato.

Os mecanismos pelo qual a excitotoxicidade degenera os neurônios não são bem conhecidos; agentes que atuam sobre os receptores de NMDA, quisqualato e kainato podem ter diferentes mecanismos de ação.

O aumento do influxo de cálcio tem sido proposto como causa da morte neuronal.

A excitotoxina mata as células, causando um influxo passivo de cálcio que, por sua vez, leva a um influxo de cátions e água, e conseqüentemente à morte neuronal. (GREENAMYRE, 1986)

Estudo medindo os níveis regionais de dopamina, serotonina e seus metabólitos foi realizado em várias subdivisões do núcleo caudado e putâmen.

O nível médio de serotonina ou ácido 5-hidróxi-indol-acético estava elevado na maioria das subdivisões, ao passo que a dopamina e seus metabólitos, entre os quais o ácido homovanílico, apresentavam uma redução discreta para moderada. Esta redução sugere uma marcada queda na regulação dos neurônios dopaminérgicos nigroestriais ou ainda, uma redução na arborização dos neurônios dopaminérgicos do corpo estriado.

Desta forma, a dopamina e o HVA apresentam reduções junto à porção caudal do n.caudado, em torno de 59% e 56% respectivamente. Por outro lado, a elevação da serotonina em nível de corpo estriado, assim como de seus metabólitos, pode facilitar o processo neurodegenerativo no corpo estriado dos DH. Enquanto a serotonina apresenta uma elevação de 56-81% se comparado aos controles normais em nível do putâmen. Ao mesmo tempo, a elevação não ultrapassa 32- 41% do n.Caudado.

A dopamina e a serotonina dos controles normais encontram no mesmo nível no n.acumbens e na substância nigra. (KISH, SHANNAK , HORNYKIEWICZ, 1987)

Estudo com tomografia por emissão de positron, tem revelado uma redução significativa dos receptores D1 e D2 entre os DH.

Os DH na forma rígido-acinética apresentaram uma redução mais acentuada dos receptores D1 e D2 no corpo estriado. O globo pálido e a *pars compacta* da substância *nigra* representam o relé final das eferências do corpo estriado.

O neurotransmissor GABA apresenta um papel fundamental tanto nas vias diretas como nas vias indiretas. Contudo, a dinorfina e a substância P predominam nas vias diretas, enquanto as encefalinas predominam nas vias indiretas,

Os dados deste estudo leva-nos a sugerir, uma relação inversa entre os receptores D2 no N.caudado e a duração da doença. Os receptores D2 foram encontrados normais nos assintomáticos de alto risco (TURJANSKI et.al., 1995).

A somatostatina e o neuropeptídeo Y apresentam seus níveis triplicados no n.acumbens, n.caudado e putâmen. Os aumentos dos níveis de somatostatina e neuropeptídeo Y não se correlacionam com o grau de severidade da doença. Tal fenômeno oferece suporte aos achados neuropatológicos mostrando que neurônios Aspiny são relativamente poupados, neurônios estes que apresentam os maiores níveis de somatostatina e neuropeptídeo Y (NPY).

O globo pálido externo e não o interno, o núcleo subtalâmico, a *pars compacta* da substância *nigra*, o *claustrum*, o talamo anterior e o dorsomedial, o n. rubro da estria *terminalis*, o *locus coeruleus*, os córtices frontal, temporal e occipital, também apresentam elevados níveis de somatostatina e neuropeptídeo Y (BEAL et.al., 1988).

O cálcio, magnésio, sódio e potássio foram medidos no córtex frontal, putâmen e substância *nigra* dos DH e controles normais, equiparados por idade; a concentração de sódio estava elevada enquanto a de potássio estava baixa tanto no córtex frontal como na substância *nigra* dos DH.

Contudo, foi no putâmen que se constatou a maior mudança de cátion, chegando a duplicar o espaço extracelular.

O GABA correlaciona-se positivamente com o potássio nas três áreas estudadas, enquanto no putâmen observa-se uma correlação negativa com o sódio. Estas correlações sugerem uma perda dos neurônios gabaérgicos ou de suas terminações nervosas. O GABA é produzido dentro dos neurônios e não dentro da glia. Desta forma, a redução do GABA pode refletir na perda do pericário e das terminações nervosas gabaérgicas dentro do n. caudado, putâmen e substância *nigra*. A redução dos níveis de GABA não é acompanhada pela redução do conteúdo do glutamato. Aparentemente, a menor fração do glutamato cerebral encontra-se dentro dos neurônios gabaérgicos. Uma vez que o glutamato correlaciona-se positivamente com o potássio e negativamente com o sódio dentro do putâmen, a redução do conteúdo do glutamato deve-se mais à degeneração tecidual do que a uma disfunção metabólica. À semelhança do glutamato, o sódio e o potássio quase que permitem diferenciar o grupo doente

dos controles. Assim, se a elevação do sódio no putâmen de indivíduos vivos é substancial e se a sensibilidade das imagens por ressonância magnética do sódio for aprimorada, isto pode se constituir em um método diagnóstico precoce para a DH. (GRAMSBERGEN,DUIN, KORF, 1986)

Estudos mais recentes sobre os níveis de aminoácidos plasmáticos têm sido realizados. A alanina e a isoleucina têm apresentado redução significativa no plasma. A redução da isoleucina plasmática parece ser uma característica consistente da DH. A isoleucina foi encontrada reduzida no liquor de DH e em alguns familiares de risco. Os mecanismos patológicos subjacentes destas reduções são ainda desconhecidos. (REILMANN, ROLF,LANGE, 1995)

O ácido quinurênico (KYNA), um antagonista dos receptores aminoácidos excitatórios, apresenta uma função neuroprotetora e foi encontrado reduzido em várias regiões do cérebro de D.H. Sua função neuroprotetora deve-se à propriedade que possui para bloquear os receptores aminoácidos excitatórios inotrópicos, através de uma ação direta sobre o sítio da glicina, um co-agonista do receptor NMDA. Em função do exposto acima, o ácido quinurênico tem sido especulativamente ligado à patogênese da DH. A dosagem dos níveis de ácido quinurênico e de suas duas enzimas biossintéticas denominadas quenurenina aminotransferase tipos I e II (KAT I e KAT II) foi realizada em 12 regiões cerebrais de DH e controles normais.

Os níveis de KYNA caíram de 733 ± 95 fmol/mg de tecido nos controles normais para 401 ± 62 fmol/mg de tecido nos D.H.

Os níveis de KAT I e KAT II, quando expressos em mg de peso, apresentaram uma redução que varia de 48-55% no putâmen dos D.H. Os dados acima são sugestivos de uma deficiência seletiva na biossíntese do ácido quinurênico dentro do putâmen e n.caudado, provavelmente devido a perda de um ou mais ativadores endógenos do KAT. Desta forma, a hipótese da excitotoxicidade por hiperestimulação dos receptores NMDA como causadora do fenômeno neurodegenerativo, vem sendo substituída pela hipótese da excitotoxicidade por redução dos componentes neuroprotetores do cérebro.

Conclui-se que uma intervenção farmacológica que resulte na normalização dos níveis de ácido quinurênico pode apresentar grande valor terapêutico. O método mais promissor, no momento, seria a inibição da biossíntese do ácido quinolínico, o que realçaria a biossíntese do ácido quinurênico(JAUCH et al., 1995).

Estudo envolvendo a inibição irreversível do succinato desidrogenase pelo ácido 3-nitropropionico, induziu a morte seletiva de neurônios do corpo estriado e gliose, quando sistematicamente administrado. Além disso, os neurônios de projeção são afetados de maneira mais sistemática que os interneurônios.

A exposição, de animais de laboratório, a doses subclínicas de ácido 3-nitropropionico, tem conduzido à progressiva atrofia estriatal e a distúrbio do movimento(período de 2 anos).

Os efeitos tóxicos do ácido 3-nitropropionico pode ser bloqueado por antagonistas do NMDA e por antagonistas dos receptores metabólicos de glutamato.

O suporte à teoria de um distúrbio metabólico no corpo estriado do DH, é sustentado pelo aumento dos níveis de ácido láctico, determinados por espectroscopia por ressonância Magnética. Indivíduos com DH têm um nível de lactato aumentado, quando comparado aos controles normais, e a co-enzima Q parece reduzir os níveis do mesmo. Se a co-enzima Q afeta a progressão da doença, está para ser estudado(YOUNG, 1997).

A degeneração neuronal, observada no corpo estriado de pacientes com DH, pode ser reproduzida por agonistas de receptores NMDA, tais como aspartato e glutamato. Após reflexão sobre a observação acima relatada, foram mensurados o glutamato, o aspartato, a glutamina e a fenilalanina que se encontravam dentro das plaquetas e do plasma de DH, equiparados por sexo e idade com controles normais. Tal estudo se justifica pelo fato das plaquetas servirem como modelos periféricos para o transporte, metabolismo e liberação de neurotransmissores no SNC. As plaquetas lembram os neurônios em muitos aspectos e defeitos metabólicos básicos, causados pelo defeito de um gene dominante.

Provavelmente, isto se deva a origem embriológica comum entre as plaquetas e os neurônios.

Desta forma, constatou-se que o aspartato plaquetário estava elevado, enquanto o plasmático estava reduzido. A glutamina estava aumentada nas plaquetas, mas normal no plasma, enquanto o glutamato e a fenilalanina eram normais, tanto no plasma como nas plaquetas, se comparados aos controles normais.

Nenhuma correlação foi encontrada entre a concentração do aspartato, glutamato, glutamina e fenilalanina, com a severidade da coreia, nem tampouco com o grau de demência ou duração da doença (REILMANN, ROLF, LANG, 1994).

Os receptores de glutamato são amplamente distribuídos por todo o sistema nervoso.

Recentes achados bioquímicos e de biologia molecular têm revelado uma notável e complexa heterogeneidade de receptores de glutamato. Esta complexidade molecular pode explicar as diferenças regionais dos efeitos fisiológicos mediados pelos aminoácidos excitatórios. Os receptores de glutamato podem ser classificados dentro de duas grandes categorias, com base em seus mecanismos de transdução.

A primeira categoria é composta por receptores inotrópicos, os quais são acoplados aos canais de cátions, enquanto a segunda categoria é composta por receptores metabotrópicos, os quais estão acoplados ao turnover de Inositol 1,4,5-trifosfato, mediado pela proteína G.

Os receptores ionotrópicos são mais sensíveis que os receptores metabotrópicos à ação lesiva do etanol.

Estes canais são permeáveis aos cátions e podem ser classificados de acordo com a elevada afinidade pelos ligantes no interior do receptor NMDA, Kainato e AMPA.

Uma característica incomum dos receptores NMDA é a necessidade de uma despolarização incompleta para sua ativação. Dentro do quiescente neurônio, o canal NMDA encontra-se bloqueado pelo magnésio.

Quando o neurônio é parcialmente despolarizado através da ação do glutamato sobre os receptores NMDA, o bloqueio de magnésio é removido e um grande influxo de cálcio para o interior da célula é observado.

A fenilciclidina e sua análoga MK 801, ligam-se ao sítio dentro do canal, de forma a atuarem como antagonistas não competitivos, não permitindo ao glutamato superar o bloqueio.

A glicina serve como facilitador obrigatório da ativação do glutamato, na abertura do canal.

Os receptores de glutamato regulam a diferenciação neuronal, a plasticidade sináptica e a memória(TSAI, GASTFRIEND, COYLE, 1995).

A perda dos neurônios gabaérgicos “spiny” médios, com marcada redução do glutamato descarboxilase (GAD) e GABA, assim como uma redução das projeções gabaérgicas provenientes do corpo estriado, são as maiores características de severa anormalidade. Os receptores muscarínicos, colinérgicos e dopaminérgicos associados aos neurônios gabaérgicos também ficam reduzidos. As projeções oriundas dos neurônios “spiny” médios para a camada externa do globo pálido, cuja neurotransmissão é feita pelo GABA e encefalinas degeneram-se mais precocemente que os neurônios, cujas projeções para o globo pálido interno ou *pars reticulata* da substância *nigra* é feita através do GABA e substância P. Outros neurônios peptidérgicos, como os que contém somatostatina e neuropeptídeo Y, são poupados.

A concentração de dopamina e norepinefrina fica aumentada nos gânglios da base. No caso da dopamina, tal aumento pode resultar em hiperativação das fibras nigroestriatais.

Neste caso, pelo menos em alguns receptores, a DH é um espelho bioquímico da D.Parkinson.

Ao que tudo indica, a desinibição descontrolada dos neurônios subtalâmicos poderá ser a causa da coréia.

O envolvimento dos neurônios GABA/substância P do corpo estriado, os quais projetam para a camada interna do globo pálido (fibras diretas) a inibição exagerada (perda da desinibição), resulta em aparente bradicinésia e rigidez. A perda das projeções inibitórias da *pars compacta* poderia ser responsabilizada pela aparente hiperatividade do sistema dopaminérgico. Drogas que interferem com a função dopaminérgica têm melhorado os sintomas. A reserpina e alfa-metildopa (reduzindo a quantidade de dopamina e algumas outras monoaminas no cérebro), a alfa-metil-p-dopa (inibindo a síntese de catecolaminas em nível de tirosina hidroxilase), assim como os neurolépticos (promovendo um bloqueio pós-sináptico dos receptores dopaminérgicos) têm apresentado efeitos benéficos.

A injeção de neurotoxinas excitatórias, tais como o ácido kainico (um análogo rígido do glutamato), dentro do neo-estriado causa a destruição intrínseca dos neurônios colinérgicos e gabaérgicos, mas poupa a glia e os axônios aferentes.

Os neurônios afetados são aqueles que possuem receptores para aminoácidos excitatórios, incluindo o NMDA, AMPA e receptores kainato. O

ácido quinolínico (um metabólito do tryptofano, encontrado no cérebro e outros tecidos), tem a mais restrita neurotoxicidade.

A ação do ácido quinolínico promove a redução do GABA e substância P cerebral, mas difere do ácido kaínico por não alterar a somatostatina e o NPY.

Quanto ao processo neurodegenerativo, as hipóteses mais discutidas seriam: 1- excessiva liberação de aminoácidos excitatórios; 2- inadequado mecanismo neuroprotetor; 3- distúrbio na homeóstase dos íons; 4- deficiência na apreensão do cálcio intracelular. (KOPIN, 1994)

2.9 – NEURORRADIOLOGIA

NEURORRADIOLOGIA

As grosseiras alterações anatomopatológicas da DH, tais como atrofia do n. caudado e alargamento do sulco cortical, podem ser visualizadas por meio da peneumoencefalografia(PEG). Contudo seu emprego em grande escala é limitado pelo desconforto e a morbidade produzidos pelo método. A introdução da tomografia computadorizada de crânio, permitiu o estudo não só de DH, mas de seus familiares de risco, em busca de alterações morfológicas discretas nos indivíduos ainda assintomáticos. Todavia, o resultado dos familiares de risco não diferiram dos controles normais .

O índice bicaudado(FH/CC) composto pela divisão da maior distância entre os cornos anteriores dos ventrículos laterais, pela menor distância entre as porções medianas dos núcleos caudados, tem-se mostrado de grande valor na diferenciação da DH de outras patologias que cursam com atrofia cerebral. Este trabalho revela que índices bicaudados menores ou igual a 2, apresentam uma acurância diagnóstica de 90,5%. Resultados menores ou iguais a 1,6, não costumam dar falso-positivo com outras doenças atroficas(NEOPHYTIDES et al., 1991 ; TERRENCE, DELANEY, ALBERTS, 1977).

No entanto, o índice FH/CC, sofre grandes alterações com a rotação vertical do crânio. Dentre os índices propostos, o índice $CC/OT \times 100$ foi o que apresentou menor comprometimento.

Nosso trabalho revela que a confecção de tais índices deve levar em conta que o ventrículo, no sexo feminino, é menor que o do sexo masculino, para a mesma idade.(BARR, et.al 1978).

Dos vários índices criados (índice bicaudado, índice bifrontal, índice do III ventrículo, índice do sulco cortical, etc.), o índice bicaudado é o que apresenta a mais elevada sensibilidade e especificidade. Isto se deve provavelmente ao fato da atrofia cortical e subcortical serem fenômenos independentes, além de aparecerem em períodos diferentes durante o curso da doença

Assim, a atrofia cortical não é um epifenômeno da atrofia subcortical ou vice-versa, uma vez que não há uma correlação significativa entre elas. Neste trabalho, o Índice bicaudado é a divisão entre a menor distância entre as bordas internas dos n. caudados, dividida pela distância entre as duas faces internas da calota craniana, no mesmo nível da primeira medida, e cujo resultado é multiplicado por 100 ($OT/CC \times 100$).

Desta forma, um índice $CC/OT \times 100$ menor ou igual a 14 é compatível com DH, enquanto um índice maior que 14 é considerado normal (STARKSTEIN et al., 1989).

Contudo, a área do núcleo caudado tem apresentado um poder discriminante maior que o índice bicaudado. Estudo duplo cego conduzido com DH, DH recentemente diagnosticados, familiares de risco assintomáticos e controles normais, tendo como padrão ouro o teste genético, revelou que a área do n. caudado, à semelhança do índice bicaudado, reduz-se com a idade. Os limites de normalidade para a área, foram definidos como ± 2 desvios padrões. A área do núcleo caudado foi considerada anormal quando abaixo de 1cm quadrado e o índice bicaudado (FH / CC) abaixo de 10.

O resultado dos testes genéticos constatou que não havia falso positivo ou falso negativo, quando a área do caudado era utilizada (100% de sensibilidade e especificidade), já o índice bicaudado não apresentou resultados tão satisfatórios (65% de sensibilidade e 100% de especificidade)(WARDLAW et al., 1991).

Com o objetivo de produzir dados cada vez mais precisos, um estudo por ressonância magnética revelou dados muito importantes.

No nível do putâmen, a atrofia alcançava 50,1% do volume total, o que é quase duas vezes maior que a atrofia do núcleo caudado (27,7%), e o índice bicaudado apresentava um aumento de 28,5%, quando comparado aos controles normais. A análise das funções discriminantes foi efetiva em 94% na realização do diagnóstico da DH, baseado apenas no putâmen. A correção do volume do putâmen, pelo tamanho do crânio, elevou o poder diagnóstico para 100%. Da mesma forma, o poder discriminante do índice bicaudado era de 73,3% e, após a correção pelo volume global, não ultrapassou os 82,4%. A medida volumétrica do putâmen é o indicador mais sensível das anormalidades cerebrais na fase inicial da DH, se comparada à atrofia do núcleo caudado.

A ressonância magnética produz resultados similares à tomografia de crânio para o cálculo do índice bicaudado, porém este é mais sensível que o volume do n.caudado, no estadiamento da doença.

Somente 60% dos pacientes com DH recente apresentam o índice bicaudado com dois desvios padrões acima da média. (HARRIS et al.,1992)

Estudos volumétricos dos ganglios da base por ressonância magnética em pacientes assintomaticos tanto com teste genético positivo quanto negativo têm revelado que o volume dos primeiros é menor que os geneticamente negativos e que a diferença aumenta, quanto mais próximo estiver do início da doença. Indivíduos com idade para o início da doença maior ou igual a 5,95 anos, apresentava uma redução em todas as estruturas dos gânglios da base, exceto para o globo pálido. Por outro lado, quando resta ao indivíduo um tempo menor ou igual a 5,69 anos para o início da doença, todas as estruturas revelam um quadro atrófico que se acentua mais no putâmen(AYLWARD et.al., 1996).

Estudo comparativo entre morfometria por ressonância magnética e testes neuropsicológicos foram realizados em um grupo de DH.

Distúrbios de memória e rapidez no processamento cognitivo correlacionam-se de forma significativa com a atrofia do núcleo caudado, com a do lobo frontal e com a atrofia da cisterna silviana à esquerda (mas não à direita).

Este trabalho fornece mais subsídios para a relação entre morfometria e alterações neuropsicológicas (STARKSTEIN et.al, 1992).

A ressonância magnética tem sido usada com o objetivo de identificar diferenças entre as variantes clínicas da DH. Assim, 18 DH divididos em dois grupos (7 formas rígido-acinéticas e 11 formas hipercinéticas) foram submetidos à ressonância magnética de crânio. Todos os indivíduos apresentaram atrofia tanto focal como difusa, envolvendo particularmente a cabeça do núcleo caudado. No entanto, nenhuma diferença quanto à severidade da atrofia foi encontrada entre os dois grupos. Entretanto, todos os pacientes com

a forma rígida da DH apresentaram hiperintensidade de sinal, variando de um grau discreto a moderado, tanto no núcleo caudado como no putâmen.

Já no grupo hipercinético, apenas um rapaz de 17 anos, com história de 2 anos de evolução, apresentou hiperintensidade no estriado, semelhante ao observado nas formas rígidas. A hiperintensidade de sinais, em imagens intermediárias e em T2, é consistente com o aumento da quantidade de água compatível com a perda celular e gliose,

A hiperintensidade de sinais não é exclusiva na forma rígida da DH, mas permite uma certa diferenciação na forma hipercinética. (SAVOIARDO,et.al., 1991)

O emprego do PET nos DH revela uma redução no consumo de glicose no n.caudado e putâmen e que este hipometabolismo regional precede à perda tecidual. Assim, pode-se observar hipometabolismo nos ganglios da base de indivíduos ainda assintomáticos para a DH.

As sinapses são os locais primários na utilização de glicose no cérebro e o hipometabolismo pode refletir uma redução das conexões dendríticas nos gânglios da base dos DH, bem antes da morte neuronal(KUHL, et.al.1982 ; HAYDEN et al. 1987).

Os movimentos sacádicos dos olhos, freqüentemente alterados na DH, foram avaliados tanto pelo PET como pela ressonância magnética de crânio.

Durante os movimentos oculares, observou-se uma ativação dos núcleos lenticulares (putâmen e globo pálido) e tálamo, estruturas de localização subcortical, e um aumento bilateral do metabolismo dos giros

paracentrais, que correspondem à área motora suplementar. Outra região que mostra elevação do metabolismo é o *vermis* cerebelar (PETIT, et.al., 1993).

Em um grupo de DH, examinados por meio de uma bateria de testes neuropsicológicos, procurou-se detectar algumas correlações com o metabolismo cerebral, avaliado pelo PET. Tal estudo foi comparado a um grupo controle de pessoas normais.

Nos DH, observa-se uma correlação positiva entre o metabolismo cerebral e o desempenho nos testes neuropsicológicos. Nos controles normais, a correlação era inversa (quanto mais elevado o metabolismo mais baixo era o desempenho).

O nível de aprendizado verbal apresentou uma correlação significativa com o metabolismo do núcleo caudado. Por outro lado, apesar do metabolismo do putâmen e do núcleo caudado apresentarem uma forte relação entre si, este não apresentou uma correlação estatisticamente significativa com os testes neuropsicológicos. (BERENT et al., 1988).

Um estudo procurou comparar o grau de equivalência entre o PET e o SPECT em 8 DH. e em 7 assintomáticos de risco.

O hipometabolismo foi evidenciado em todos os DH.(8), enquanto apenas 7 pacientes apresentaram hipoperfusão.

Dos 7 assintomáticos de risco, 5 mostraram-se normais tanto no metabolismo quanto na perfusão; um deles revelou tanto hipometabolismo como hipoperfusão; o último apresentava apenas hipometabolismo.

Os resultados do SPECT e do PET foram concordantes em 7 dos 8 D.H. e em 6 dos 7 assintomáticos de risco.

Os resultados do SPECT são sobrepostos aos resultados do PET em 87% dos casos, na detecção das disfunções do corpo estriado.

Os dados revelam-nos que existe uma certa sobreposição entre fluxo e metabolismo no cérebro em repouso, e que o mesmo padrão pode ser visto nas doenças neurodegenerativas. (BOECKER et.al., 1994)

Os estudos com PET, em particular, têm produzido valiosas informações sobre o padrão de progressão das alterações metabólicas na DH.

Contudo, as imagens obtidas pelo SPECT, após progressiva melhora de suas técnicas, têm se sobreposto às imagens do PET, e ao que tudo indica, com vantagens.

No estudo do SPECT tem se utilizado um radiofármaco denominado hexamethylpropyleneamineoxime(HMPAO) combinado com o tecnécio (99TC). Este material, quando administrado por via endovenosa, é avidamente captado pelo tecido nervoso. O padrão de captação permanece inalterado por 8 horas, permitindo imagens de boa qualidade.

Assim, o estudo de cintilografia de perfusão cerebral pelo SPECT revelou hipoperfusão nas áreas críticas para a DH, tais como o núcleo caudado. Observaram ainda que os assintomáticos de risco e, sem atrofia constatada no núcleo caudado pela CT, apresentaram-se hipoperfundidos(REID et.al. 1988).

Um estudo com o SPECT em 18 D.H e 19 controles normais revelou uma redução na captação dos radiofármacos no n.caudado (20%), putâmen(8%), córtex frontal (11%) e córtex parietal (13%).

A análise de regressão, realizada com os dados do SPECT e a avaliação neuropsicológica, revelou uma relação linear entre o desempenho nos testes ("WSCT" e organização de gravuras) e o grau de hipoperfusão no núcleo caudado.

O fluxo cortical correlacionou-se melhor com o reconhecimento de palavras e faces e os testes de similaridades. De qualquer forma, observa-se áreas de hipoperfusão tanto cortical como subcortical, e ambas as áreas correlacionam-se com a função cognitiva.

Os dados sobre a perfusão do córtex frontal sugere-nos que a disfunção cognitiva é mais um problema de atrofia do núcleo caudado e sua conseqüente desconexão, que um problema intrínseco do lobo frontal (HASSELBACH et.al.,1992).

Realizou-se estudo da perfusão cerebral por meio do SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographic), em 14 DH. Durante o exame, os pacientes eram submetidos a três diferentes avaliações neuropsicológicas, direcionadas à função pré-frontal. Os pacientes também submeteram-se à avaliação morfométrica dos gânglios da base por CT.

O fluxo cortical pré-frontal manteve-se dentro da normalidade, durante as provas de função cognitiva.

Por outro lado, foi constatada uma correlação significativa entre o grau de atrofia do núcleo caudado e desempenho nos testes cognitivos. Embora aparentemente paradoxal, a função cognitiva, atribuída à função cortical, guarda uma relação de significância com uma patologia subcortical e, portanto, as deficiências cognitivas não são atribuídas a uma disfunção cortical pré-frontal

intrínseca, mas refletem o impacto da patologia do núcleo caudado sobre aquela estrutura.

Da mesma forma, o fluxo sanguíneo não se correlacionou com o desempenho cognitivo, mas sim com o grau de atrofia cortical. Entretanto, tal correlação direta ocorreu durante uma prova específica (WSCT), sugerindo que o efeito neurodegenerativo sobre a função cortical é mais pronunciada durante a atividade cognitiva. Assim, quanto maior a atrofia do núcleo caudado, maior é o fluxo cortical pré-frontal, revelando uma resposta fisiológica normal do córtex à desconexão entre a cabeça do núcleo caudado e o córtex pré-frontal.

O aumento do fluxo, portanto, teria a função de compensar a progressiva desconexão entre as duas estruturas.(WEINBERGER, et.al., 1988).

Estudo de SPECT em que se utilizam marcadores para os receptores de dopamina(D2) tem revelado uma diminuição e, em algumas vezes, até ausência de receptores D2 no putâmen e no n.caudado. Além disso, áreas de hipoperfusão em ambos os gânglios da base e pequenas áreas de hipoperfusão parietal e frontal têm sido observadas (GRUENTHAL & OLSON, 1994).

O emprego de técnicas de neuroimagem para o diagnóstico da DH tem se reduzido após a descoberta do gene.

Apesar da precisão, o diagnóstico genético só nos diz quem irá ou não ter a doença, mas nada sobre quando ela se manifestará. Assim, os métodos de neuroimagem funcionais revestem-se de grande importância na detecção dos sintomas mais precoces. Tal procedimento é muito importante para acompanhar medidas terapêuticas que atenuem ou retardem o processo.

Estudo em 10 DH, por meio do SPECT, revelou que as maiores reduções de fluxo poderiam ser vistas nos núcleos caudados (21,5%) e no putâmen (12,6%) se comparados aos controles normais. Contudo, o volume parcial do putâmen mostra-se o método mais eficaz para discriminar controles normais de DH recentes. Diante do exposto, quando o método for volume parcial, o putâmen (e não o n.caudado) será o elemento mais sensível para discriminar DH recentes, pois apresenta três ou mais desvios padrões abaixo dos controles normais. Assim, nenhuma medida realizada pelo SPECT foi tão eficaz quanto à medida de volume do putâmen, para diferenciar DH dos controles normais, além de se correlacionar melhor com avaliações neurológicas e neuropsicológicas.

Quando o método for fluxo, o núcleo caudado é o elemento que melhor permite diferenciar D.H. de controles normais.

O hipofluxo observado no n.caudado é substancial, ao ponto de se manter após um estudo de covariância com idade e volume do caudado. O putâmen, por sua vez, apesar de sua importância no estudo volumétrico, após sua covariância com idade e volume, tinha suas diferenças reduzidas a um padrão normal ou quase normal. (HARRIS,et al., 1996).

A hipoperfusão identificada nos gânglios da base não nos permite distinguir as estruturas envolvidas (n.caudado, putâmen e globo pálido).

As alterações da perfusão dos gânglios da base, embora sejam bilaterais, não são simétricas. As alterações corticais aparecem de forma focal ou difusa, e não parecem ser específicas da doença. Contudo, na fase tardia, as alterações corticais podem exceder as alterações dos gânglios da base. A redução na perfusão dos gânglios da base refletem a queda na função

neuronal e, subseqüentemente, a degeneração neuronal da DH. As alterações funcionais, observadas no SPECT, parecem preceder as alterações morfológicas obtidas pela CT e MRI (NAGEL, ICHISE, HOLMAN ,1991).

À semelhança das alterações neuropsicológicas, o hipometabolismo detectado pelo estudo de PET pode anteceder as manifestações clínicas, ou o início clínico da doença em até 5 anos(AZZARI & PITRINI, 1995 ; HYDEN et al., 1986 ; MAZZIOTTA et al., 1987) Os resultados conflitantes podem ser atribuídos à grande variabilidade na idade de início. (LUNDERVOLD & REINVANG, 1995)

2.10 – POTENCIAL EVOCADO

Potencial evocado

A extensão das alterações morfológicas e funcionais da DH está ainda por ser determinada. O tronco cerebral, pensava-se até então, estaria livre dos processos neurodegenerativos da DH. No entanto, a histopatologia tem revelado fenômenos degenerativos nos núcleos olivares, vagais e hipoglosso. Funcionalmente, distúrbios no reflexo oculomotor, no reflexo de piscar e no reflexo mandibular, têm revelado uma disfunção no nível do tronco cerebral. Estudos por potencial evocado apresentam um aumento na latência do segundo componente do reflexo de piscar, mas com um reflexo corneano normal. Da mesma forma, uma redução na latência do reflexo mandibular indica uma desinibição do arco reflexo no nível do tronco cerebral, como consequência de uma disfunção cortical. (BOLLEN et.al., 1986).

As anormalidades na amplitude do potencial evocado somatossensorial (PESS), na DH, podem ser atribuídas aos distúrbios no córtex cerebral associativo, mas não unicamente. Ao que tudo indica, a redução da ativação cortical por eferências talâmicas pode ser de maior importância.

Quando se estuda o PESS, por meio de um estímulo pareado, podemos chegar a importantes conclusões.

O primeiro estímulo produz uma baixa amplitude nos DH, mas o segundo estímulo normaliza a amplitude. A normalização, com estímulo pareado, foi observada em indivíduos normais, mas em DH foi detectada pela primeira vez.

A possível explicação para isto, deve-se às alterações no corpo estriado, refletidas no tálamo. Assim, a baixa amplitude do primeiro

estímulo seria desbloqueada funcionalmente, levando a amplitude aos níveis normais. (KANDA et.al., 1989)

Os potenciais evocados auditivos (PEA), visuais (PEV) e somatossensoriais (PESS) foram realizados em um grupo de 12 DH. Foram realizadas três avaliações em um período de 2 anos (0, 1 e 2 anos), de forma a detectar a evolução das anomalias durante a progressão da doença. Observou-se anormalidade no PESS, enquanto o PEA e o PEV não apresentaram nenhuma. Sendo assim, não se revela de grande utilidade o uso de potencial evocado para diagnósticos individuais; no entanto, como método fisiológico objetivo, para seguir o curso da doença e o efeito das intervenções terapêuticas, pode ser de grande auxílio (EHLE et.al., 1984).

As anormalidades no PESS, nos DH, foram primeiramente descritas por Takahashi e Okada em 1972. Eles observaram um aumento da latência e uma redução na amplitude do PESS. A redução da amplitude pode ser detectada tanto na fase inicial da DH, como em alguns indivíduos de risco. A latência, por sua vez, não apresenta diferenças significativas na fase de risco. O estudo de uma população de risco revelou que a amplitude encontrava-se reduzida em 43% dos casos, normal em 53% dos casos e ambígua nos 4% restantes (NOTH et.al., 1984).

Embora a redução na amplitude e a distorção na forma da onda do PESS possa sugerir uma disfunção cortical, fenômeno oposto (aumento da amplitude) pode ser observado na atrofia cortical, em casos de demência tipo Alzheimer.

Ao que tudo indica, o envolvimento das fibras leminiscais subcorticais, provavelmente no nível talâmico, possa ser responsabilizado pela redução na amplitude e das anormalidades na condução vista na DH.

Neste trabalho, as anormalidades no PESS não se relacionam com a severidade ou duração da doença. (ABBRUZZESE et.al., 1990)

O P300 é um marcador eletrofisiológico para indivíduos com alterações cognitivas. Entende-se por P300 a medida da atividade cerebral, processando uma informação. Sua amplitude é o índice de atenção focalizada sobre uma atividade cerebral. A latência do P300 é o índice de rapidez do processo e aumenta com a idade e em indivíduos demenciados. A latência do P300 não se correlaciona com os dados de atrofia cerebral ou núcleo caudado pela tomografia computadorizada (TC), nem com a lentificação do E.E.G ou anormalidades neuropsicológicas. Além de tudo isso, há evidências de que o P300 possa ser normal em uma proporção significativa dos pacientes demenciados (ROSENBERG,NUDLEMAN,STARR,1985) ; BROOKER et al.,1991)

Um grupo composto por DH e familiares de risco foi submetido a um estudo comparativo entre testes neuropsicológicos e o potencial evocado.

Anormalidades no potencial evocado foram encontradas na maioria dos DH e em 25% dos familiares de risco, clinicamente normais.

Contrariamente aos resultados acima, a latência do P300 correlacionou-se, de forma significativa, com testes neuropsicológicos que exijam rapidez no processamento de informações junto a testes não verbais, como é o

caso do dígito-símbolo. O emprego do P300 como uma medida objetiva da função cognitiva tem óbvias vantagens sobre a avaliação clínica subjetiva.

A latência do P300 não se correlaciona com depressão ou quadros psicóticos, o que evita a contaminação dos resultados, como por exemplo, na pseudo-demência depressiva(HOMBERG et.al, 1986).

O componente P300 dos potenciais evocados, relacionados a eventos auditivos e visuais, foram estudados em 13 DH, sendo depois comparados com o P300 de um grupo controle normal.

A latência P300 era considerada anormal quando apresentava dois desvios padrões acima do padrão normal corrigido pela idade.

Dos 13 pacientes, 7 apresentavam latência anormal tanto nos eventos visuais como nos auditivos, enquanto doze apresentavam latências anormais em pelo menos um dos dois eventos. Assim, a latência de P300, alterada em uma modalidade, não implicava alteração em outra.

Dos 13 DH estudados, 12 apresentaram 2 desvios padrões acima da linha de base corrigido pela idade. Mesmo prolongando o ponto de corte para 3 desvios padrões, ainda havia um grupo de oito DH remanescentes.

Conclui-se que 92,3% dos DH, apresentam 2 ou mais desvios padrões acima da linha base corrigido por idade.

As anormalidades de P300 não se relacionaram com os resultados tomográficos, eletroencefalográficos ou neuropsicológicos.

O componente P300 é considerado um marcador de patologias que cursam com declínio cognitivo, embora sua latência seja normal em um volume significativo de patologias demenciais(ROSENBERG et al.,1985).

A amplitude tanto do PEA quanto do PEV eram menores que os controles normais e, quando medicados com neurolépticos, a amplitude tornava-se ainda menor. O PESS, por sua vez, apresentou um conjunto de anormalidades já na fase inicial da DH. Dentre elas temos um aumento do espaço entre os P15 e N20, aumento da latência do P30 e ausência do P45. A provável diferença entre o PEA e o PESS deve-se ao fato de os PEA não ter em sua origem no córtex sensorial primário como ocorre com o PESS. (JOSIASSEN, et.al, 1984)

Um estudo procurou correlacionar testes neuropsicológicos com a análise espectral das ondas cerebrais. Nenhum valor absoluto do E.E.G correlaciona-se com índices clínicos de severidade da doença.

O padrão eletroencefalográfico dos DH varia amplamente nos doentes adultos. De 30-60% dos pacientes apresentam primariamente um aumento da frequência e redução da amplitude (< 10mv para um padrão > 25mv) e ausência de atividade alfa posterior. A elevação gradual das ondas alfa que vai do frontal para o occipital, e a predominância das ondas alfa no hemisfério esquerdo, não é observada na DH.

A redução na frequência da onda teta está restrita à região fronto-medial. A frequência beta é maior no hemisfério esquerdo que no direito, na DH. O lobo frontal, intimamente conectado com o gânglio da base através de inúmeras vias recíprocas, apresenta perda celular progressiva, tornando-se desconectado.

Como as conexões córtico-estriatais são inibitórias, a redução destas resulta na elevação da frequência beta, no DH. (BYLSMA et al.1994)

2.11 – TRATAMENTO

Tratamento

As descobertas sobre os transtornos bioquímicos existentes na DH, tem direcionado os ensaios terapêuticos da doença.

As informações sobre a redução da atividade da descarboxilase do ácido glutâmico e da colina acetil-transferase, permitiu a criação de 3 linhas de tratamento:

1- Reposição dos elementos deficientes

2-Inibir as enzimas envolvidas no catabolismo

3-Utilizar agonistas ou facilitadores dos elementos deficientes.

A reposição do GABA falhou devido à dificuldade deste, ultrapassar a barreira hematoquímica. O passo seguinte foi inibir a GABA-T, principal enzima envolvida com o processo de degradação do GABA, além do uso de drogas facilitadoras da ação GABAérgica.

O mesmo procedimento foi aplicado para a Acetilcolina (Ach) e, à semelhança do GABA, obtiveram resultados insatisfatórios. (SHOULSON,1979 ; GROWDON&WURTMAN,1979 ; PERRY,et.al,1979)

Experimentalmente, o uso de baixas doses de agonistas dos receptores dopaminérgicos, tem resultado em inibição psicomotora. Tais agonistas, atuam sobre os auto-receptores dopaminérgicos existentes nos dendritos e corpos celulares, exercendo um efeito modulador sobre a atividade dopaminérgica. Tal hipótese tem sido confirmada entre os DH, uma vez que doses iguais ou maiores

que 45mg de bromocriptina agravam a sintomatologia e doses entre 5-15mg melhoram os sintomas. (PROUS, CALANDRE, DIAZ, 1979 ; TSUNEIZUMI, et.al. 1994).

Se as manifestações comportamentais mediadas pelo sistema dopaminérgico, podem ser influenciadas pelo sistema noradrenérgicos, e o corpo estriado possui uma concentração relativamente alta de receptores alfa e beta-adrenérgicos, é de se supor que o emprego de antagonistas destes receptores, possa trazer alívio aos sintomas na DH. Novamente, os ensaios clínicos foram insatisfatórios.(NUTT, GILLESPIE, CHASE, 1979).

É provável que o desequilíbrio do sistema GABAérgico e colinérgico resulte em uma hiperativação relativa do sistema dopaminérgico.

Esta hipótese sustenta-se pela relativa melhora dos movimentos coréicos quando se usa drogas que reduzam a atividade dopaminérgica pós-sináptica, tais como haloperidol e fenotiazinas. Infelizmente, esta terapêutica não exerce qualquer influência sobre a progressão da DH(PERRY, HANSEN, MACLOAD 1979 ; SHOULSON, 1979.).

Em razão da múltipla sintomatologia da DH, inúmeras terapêuticas, direcionadas a sintomas específicos, vieram à luz.

Assim, com o objetivo de se atenuarem os transtornos motores, utilizou-se canabidiol (CONSROE et al., 1991), alfa-tocoferol(PEYSER et al.,1995), milacemida (GIUFFRA, MOURADIAN, CHASE, 1992), Naltrexone(SAX, KORNETSKY, KIM, 1994), Dexametasona(NUTI et.al. 1991).

As manifestações psicóticas e depressivas da DH têm recebido antidepressivos tricíclicos, ECT (Eletrochoque) e neurolépticos atípicos,

como é o caso da clozapina. (RANEN, PEYSER, FOLSTEIN, 1994 ; BONUCCELLI et al.,1994 ; SAJATOVIC et al., 1991).

A hipótese dos mecanismos excitotóxicos, mediados pelo glutamato para a DH, teve como resposta, o desenvolvimento de drogas razoavelmente potentes e seletivas por antagonizar a ação do glutamato através da inibição de sua liberação pela membrana pré-sináptica. Dentre estas temos o riluzole, que tem se mostrado eficaz em aumentar a sobrevida da esclerose lateral amiotrófica(DOBLE, 1995).

Seguindo a mesma linha da excitotoxicidade, a hipótese do metabolismo anormal do triptofano, como causa da lesão cerebral em DH foi levantada. Por um lado, o ácido quinolínico, um subproduto do metabolismo do triptofano foi encontrado em concentrações normais na DH, mas um outro subproduto, pouco estudado, mas tóxico, o 3-hidroxiquinurenina, tem concentrações elevadas no cérebro do DH.

Tal hipótese ganhou mais sustentação, quando um paciente ao ser submetido a um dieta pobre em triptofano, apresentou uma inesperada melhora.

É possível que uma dieta pobre em triptofano, possa alterar o curso da DH, podendo até postergar, o início da doença(REYNOLDS & PEARSON, 1993 ; PASCOE, 1993).

As perspectivas quanto a um futuro próximo está no transplante de tecido embrionário do corpo estriado. O NECTAR (Network of European CNS Transplantation and Restoration), iniciou um programa com o

objetivo de definir sob quais condições, o enxerto de células fetais do corpo estriado podem se realizadas, como método terapêutico na DH.

A validade desta técnica terapêutica é sustentada por três importantes fatos:

1- Os dados clínicos, anatomopatológicos e de neuroimagem revela-nos, que a DH é um distúrbio, de uma população neuronal específica do corpo estriado.

2-Um grande número de pesquisas realizadas em ratos e primatas não humanos, tem revelado que os enxertos de tecido embriológicos podem não só sobreviver, como apresentar atividade funcional.

3- Experiências em transplante de células embriológicas, têm-se adquirido com D.Parkinson.

(LINDVALL ,1991 ; PESCHANSKI, CESARO, HANTRAYE,1995).

3 – OBJETIVOS

OBJETIVOS

I-Gerais

- 1-Examinar doentes de Huntington e seus familiares por meio de bateria de testes neuropsicológicos e por propedeutica armada.
- 2-Separar os sujeitos em três grupos distintos (positivo sintomático, positivo assintomático e negativos), com base no resultado do exame de DNA.
- 3-Detectar sinais e sintomas que possibilitem discriminar cada um dos três grupos separadamente.
- 4-Detectar sinais na propedeutica armada que possibilitem discriminar cada um dos três grupos separadamente.
- 5-Estabelecer paralelos entre o resultado do exame de DNA, com os elementos neuropsicológicos e de propedeutica armada.

II- Específicos

- 1-Confirmar a existência de transtornos neuropsicológicos anterior ao início clássico da DH.
- 2-Estabelecer que tais transtornos neuropsicológicos, constituem marcadores pré-sintomáticos em indivíduos com história familiar positiva para a DH, mas ainda sem a confirmação genética.
- 3-Possibilitar estabelecer a hipótese diagnóstica de DH mesmo na ausência de história familiar ou teste genético positivo.

4 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Considerações Éticas

As recomendações concernentes ao uso de testes preditivos para a detecção precoce da Doença de Huntington (DH) foram esboçadas por um comitê composto por representantes da INTERNATIONAL HUNTINGTON ASSOCIATION (I.H.A.) e da WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY (W.F.N.).

O estabelecimento de um comitê específico, com a função de preparar as diretrizes básicas, foi decidido pelas duas referidas instituições na Conferência de Lille, em setembro de 1985.

O comitê está consciente do fato de que suas recomendações não representam uma imposição. A adequação desses conhecimentos será realizada por instituições nacionais e internacionais.

Assim, as recomendações são :

- 1 - Todo indivíduo que desejar se submeter ao teste deverá ser atualizado com informações relevantes sobre o teste, permitindo ao mesmo realizar uma decisão voluntária e informada.
- 2 - A decisão de se submeter ao teste diz respeito apenas ao indivíduo. Não deverá haver influência de terceiros, sejam eles familiares ou qualquer outra pessoa.
 - 2.1 - O teste deverá somente realizar-se em indivíduos que alcançaram a maioridade (de acordo com as leis do respectivo país).
 - 2.2 - A posse legal do DNA armazenado permanece com o depositante; o resultado do teste ficará com o indivíduo que o solicitou.

2.3 - Espera-se que todos os laboratórios encontrem o mesmo padrão elevado de acurácia. Eles poderão trabalhar com conselheiros e outros profissionais, ao fornecerem o serviço de diagnóstico.

2.4 - Cada indivíduo deverá ser capaz de realizar o teste, independente de seu poder aquisitivo.

3 - O participante do programa de diagnóstico pré-sintomático deve ser encorajado a escolher um(a) companheiro(a), para o acompanhar nos diferentes estágios do processo, a saber: o pré-teste, o teste, o conhecimento do resultado e o período pós-teste.

3.1 - Esse companheiro poderá ser o cônjuge ou equivalente, um amigo, um assistente social, ou qualquer indivíduo que tenha a confiança do participante.

3.2 - A unidade de aconselhamento deve desenvolver um protocolo para o seguimento desses participantes, durante o pré e o pós-teste, independente do fato de o participante ter ou não um companheiro.

3.3 - Aos participantes, com história de transtorno psiquiátrico ou na vigência dos mesmos, a realização do teste pode ser postergada, e um serviço de apoio ser acionado.

4 - Tanto o teste como o aconselhamento deve ocorrer dentro de unidades de aconselhamento genético especializado, e com pleno domínio sobre a genética molecular da DH. Preferivelmente, tal estrutura deve ser o departamento de uma universidade. Esses centros deverão trabalhar em fina sintonia com as leis organizacionais do país.

4.1- O resultado do teste não deverá ser comunicado à equipe de aconselhamento, ainda que tenha se tornado muito íntima do participante, mas ao próprio participante.

4.2 - Sob nenhuma circunstância, qualquer membro da equipe de aconselhamento ou da equipe técnica deverá comunicar o resultado a terceiros.

4.3 - O centro de pré-testagem não deverá estabelecer contato direto com parentes de quem o sangue foi colhido para a realização do teste, sem a permissão dos técnicos diretamente envolvidos. Todo cuidado deverá ser tomado quanto à aproximação com os parentes do participante.

4.4 - Não poderão ser realizados testes, com o objetivo de se obter diagnóstico, de pessoas que não se propuseram a isto, exceto em uma única circunstância (5.2.6 & 5.4.4).

5 - É essencial que o participante receba todas as informações necessárias no período de pré-teste.

5.1 - Informações gerais.

5.1.1 - A DH apresenta uma ampla variedade de manifestações clínicas, a discussão do aspecto genético, as opções para procriação, os tratamentos disponíveis, etc.

5.1.2 - As implicações de não-paternidade.

5.1.3 - As normas estabelecidas para a DH, considerando os aspectos legais, a documentação disponível sobre o tema DH, o endereço para assistência quando necessária, contatos sociais etc.

5.2 - Informações pertinentes ao teste.

5.2.1 - Como o teste é feito.

5.2.2 - A necessidade de DNA proveniente de outros membros da família, incluindo os indivíduos afetados e os possíveis problemas decorrentes disso.

5.2.3 - As limitações do teste (índice de erros, a possibilidade de resultados não informativos, etc.)

5.2.4 - Um risco elevado, não fornecerá qualquer informação sobre a idade de início, o tipo dos sintomas, a severidade da doença ou o índice de progressão.

5.2.5 - O teste preditivo fornece-nos a informação de um indivíduo ter herdado ou não o gene, mas não que ele seja positivo. Não faz um diagnóstico corrente da DH.

5.2.6 - A opção de se fazer uma análise genética molecular por exclusão ocorrerá naquele caso em que 25% dos indivíduos de risco queiram ser testados e 50% dos outros indivíduos de risco da mesma família não queiram saber nada sobre eles, mesmo quanto ao teste. Caso os 25% testados apresentem um baixo risco ou mesmo um risco de 50%, os remanescentes por exclusão terão uma idéia sobre a situação em que se encontram.

5.3 - Informações sobre conseqüências.

5.3.1 - Para o próprio indivíduo.

5.3.2 - Para o cônjuge ou equivalente.

5.3.3 - Para o parente afetado e seu cônjuge.

5.3.4 - Para outros membros participantes da família.

5.3.5 - Conseqüências sócio-econômicas, incluindo emprego, seguro, previdência social, data para aposentadoria, e outros problemas que podem ocorrer se o resultado indicar um risco elevado.

5.4 - Informações sobre as alternativas que os candidatos aos exames podem adotar.

5.4.1 - Não realizar o exame de sangue, enquanto vivo.

5.4.2 - Fornecer o DNA para pesquisa.

5.4.3 - Depositar o DNA para armazenamento e possível uso futuro, por sua família ou por eles mesmos.

5.4.4 - O depósito de DNA, conforme o item 5.4.2, poderá servir para avaliação dos membros da família do doador, após a morte do mesmo, desde que isso seja essencial para obter resultados informativos.

5.4.5 - No caso do DNA depositado sob as condições do item 5.4.2 e/ou 5.4.3, a unidade coletora do sangue deverá oferecer ao indivíduo uma declaração por escrito, de que seu sangue não será usado para outro propósito que os especificados na referida declaração, com exceção do item 5.4.4.

6 - Informações essenciais para o diagnóstico pré-natal.

6.1 - Qualquer casal, que solicite o diagnóstico pré-natal, deverá tomar consciência sobre o fato de que, se eles tencionam completar a gestação seja qual for o resultado, não existem praticamente motivos para realizarem o teste.

6.2 - O teste pré-natal poderá ser realizado em duas situações:

(a) quando um dos pais dele ou dela apresentam alto risco de desenvolver a doença e,
(b) se um dos pais apresenta risco de 50% e a presença do gene poderá ser excluída ou predita, com o mesmo risco de um dos pais (teste de exclusão).

6.3 - Um indivíduo que já recebeu o diagnóstico de risco elevado poderá ser aceito para exame pré-natal dos futuros filhos.

7 - Importantes informações antes da realização do teste.

7.1 - Exames neurológicos e neuropsicológicos são considerados importantes para se estabelecer os fundamentos evolutivos de cada indivíduo.

7.2 - É de fundamental importância verificar que o diagnóstico de DH dentro da família é correto.

7.3 - O suporte psicológico e o aconselhamento deverão ser realizados antes de começar o procedimento para a obtenção do diagnóstico.

7.4 - Qualquer outro teste médico especializado não é compulsório, e a recusa não afetará a realização do teste.

8 - O teste e a emissão do resultado.

8.1 - Excluindo circunstâncias excepcionais, deve existir um intervalo entre as informações no pré-teste e a realização do exame genético e a emissão dos resultados (de três a seis meses, guardando um mínimo absoluto de um mês). Durante este período, o conselheiro poderá se certificar de que as informações foram corretamente assimiladas, permitindo assim uma decisão segura. O contato será mantido somente com os candidatos ao teste.

8.2 - O resultado do teste deverá ser fornecido ao candidato tão rápido quanto racionalmente possível, em uma data previamente acertada entre o técnico, o conselheiro e o indivíduo.

8.3 - O participante tem o direito de decidir, antes da data fixada para receber o diagnóstico, se esses resultados poderão ser fornecido a um terceiro.

8.4 - O resultado poderá ser fornecido pessoalmente pelo conselheiro ao indivíduo ou a ele e seu cônjuge. O conselheiro deverá dispor de quanto tempo for necessário para discutir com o indivíduo qualquer questão.

8.5 - Todas as provisões pós-teste(ver item 9) poderão ser avaliadas no momento em que o resultado do teste for fornecido.

9 - Aconselhamento pós-teste

9.1 - O conselheiro terá um encontro com o indivíduo, dentro da primeira semana após obtenção do resultado.

9.2 - A frequência e a forma do aconselhamento pós-teste, previamente discutidas com a equipe, antes da obtenção do resultado, poderão sofrer modificações. O participante

tem o direito de alterar o planejamento programado. Embora a intensidade e frequência variem de caso para caso, o aconselhamento deverá passar por sucessivas avaliações.

9.3 - Se não tiver ocorrido nenhum contato adicional dentro de um mês, a contar do conhecimento do resultado, o conselheiro poderia iniciar o seguimento.

9.4 - As leis organizacionais apresentam uma importante função na continuidade do período pós-teste. As informações e suporte que tais leis podem fornecer devem sempre ser oferecidas aos participantes.

5 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA E MÉTODOS

I - CASUÍSTICA

Os princípios éticos deste trabalho, seguem as recomendações estabelecidas pela “International Huntington Association” e a “World Federation of Neurology”, na cidade de Lille (França), em setembro de 1985, e publicadas no Journal of the Neurological Sciences em 1989.

Nossa população-alvo foi obtida através de 16 doentes de Huntington (DH), atendidos no ambulatório de distúrbio do movimento, do Hospital das Clínicas da UNICAMP, no ano de 1992. O décimo-sexto paciente e, conseqüentemente, sua família, foram excluídos da amostra, após exame do DNA, por se tratar de outra patologia. Das 15 famílias remanescentes, aqui denominadas tronco, conseguimos identificar aproximadamente 57 famílias delas derivadas.

Embora a população decorrente destas famílias chegue próxima à casa das 2000 pessoas, os exames só eram realizados após informação e o consentimento prévio do familiar, o que o tornava um colaborador. Assim, de uma população de 2000 pessoas, apenas 360 colaboraram com a pesquisa, e, destas, apenas 218 apresentaram um tal volume de exames, que permitiu a inclusão neste trabalho.

Nossa amostra é composta por 125 mulheres, com idade média de 32 anos e 93 homens, com idade média de 34,2 anos.

Das 125 mulheres, 44 (35,2%) apresentavam o 1º grau incompleto, 11 (8,8%) apresentavam o 1º grau completo, 15 (12%) o 2º grau incompleto, 29 (23,2%) o 2º grau completo, 8 (6,4%) o 3º grau incompleto, 18 (14,4%) o 3º grau completo.

Dos 93 homens, 5 (5,37%) eram analfabetos, 47 (55,3%) com o 1º grau incompleto, 6 (6,45%) com o 1º grau completo, 13 (13,97%) com o 2º grau incompleto, 15 (16,12%) com o 2º grau completo, 3 (3,22%) com o 3º grau incompleto e 4 (4,30%) com o 3º grau completo.

Dos 93 homens, 72 eram destros, 8 canhotos e para 13 não há informação, enquanto que para as mulheres, 104 eram destras, 3 canhotas e para 18 não há informação.

A amostra de 218 indivíduos foi dividida em 3 categorias, a saber:

- geneticamente negativos (NE): 100 mulheres e 59 homens;
- geneticamente positivos, mas assintomáticos (PA): 11 mulheres e 28 homens;
- geneticamente positivos e sintomáticos (PS): 14 mulheres e 6 homens.

II - MÉTODOS

II.a - Coleta dos dados

Mais de 90% da nossa amostra não foi obtida dentro do HC-UNICAMP, mas nas cidades onde havia o maior número de colaboradores de cada família.

Após selecionar as cidades mais adequadas, iniciávamos o contato com os secretários de saúde locais, via telefone. Explicávamos o objetivo de nossa pesquisa, informando-os sobre a existência, muitas vezes desconhecida, da DH em seus municípios, e solicitávamos a liberação de um espaço dentro do posto de saúde ou hospital local, que possibilitasse a realização dos exames. Escolhíamos normalmente fins-de-semana prolongados por feriados, de forma a permitir um maior comparecimento dos nossos colaboradores.

A realização dos exames, no local de moradia, deve-se a alguns fatores :

- baixa condição sócio-econômica da maioria dos nossos colaboradores;
- a grande distância que separa o HC da UNICAMP das cidades onde vivem;
- reduzir os componentes ansiogênicos, promovendo a confraternização de familiares;
- criar um ambiente amigável e de colaboração mútua, tornando a figura do profissional de saúde acessível aos questionamentos sobre a doença.
- possibilitar-nos um conhecimento mais apurado sobre a história da família, e as raízes dos medos e preconceitos.

Os exames de neuro-imagem e neurofisiologia clínica foram realizados dentro do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

II.b - Bateria neuropsicológica

A bateria de avaliação neuropsicológica, como a concebemos hoje, foi idealizada a partir de um estudo piloto com 10 doentes de Huntington e 54 familiares assintomáticos.

Neste estudo foi utilizado o protocolo de afasia M1 alfa Toulouse-Montreal, a escala de depressão de Beck, uma escala de avaliação psiquiátrica (AMDP), testes para ansiedade (date I e II), a escala de memória de Wechsler e o teste visuomotor de Bender.

A exposição dos resultados a críticas dos colegas brasileiros e estrangeiros (EUA e Inglaterra) e a leitura do livro "Subcortical Dementia", do prof. J. Cummings (1986), permitiram a depuração do protocolo, de maneira a assumir a forma que o temos hoje.

Assim, a bateria de avaliação neuropsicológica apresenta-se na forma de um livreto, com uma folha de rosto, 24 páginas de teste, 1 folha com as referências bibliográficas e duas folhas em branco para as anotações.

O livreto tem início com os dados do paciente, e alguma queixa que ele considere relevante; na segunda página, temos a entrevista sócio-linguística; e na terceira página o teste de lateralização manual, acompanhado por 18 testes descritos a seguir.

II.b.1- Teste de atenção

Composto por 11 linhas com 25 números distribuídos aleatoriamente, dando o formato de um retângulo com 275. Os números estímulos eram o 3 e o 6. O paciente deveria cortar com um risco 3 e fazer um círculo em torno do 6. A primeira linha era realizada pelo examinador, diante do paciente, após as explicações, para certificar-se de que o paciente entendeu o que fora dito. Assim, nas 10 linhas restantes, havia 8 números-estímulos, dando ao teste a pontuação máxima de 80 pontos. O paciente deveria realizar a prova no tempo de máximo de 90 segundos. A prova foi potencializada, na medida que colocamos dois números-estímulo diferentes, e esperávamos duas respostas também diferentes.

II.B.2 - Teste de atenção concentrada

Este teste é conhecido como Toulouse-Piéron ou Zazzo's Test, e é construído da seguinte maneira.

Um pequeno quadrado apresenta espículas, saindo de diferentes posições, a partir do mesmo, formando 8 formas distintas. Quatro destes quadrados são escolhidos como estímulos, e distribuídos aleatoriamente ao longo de 23 linhas, com

20 figuras em cada uma. Havia 50% das figuras como respostas corretas, mas distribuídas de forma aleatória. O paciente era orientado a fazer um risco sobre cada figura que correspondesse à figura-estímulo. O tempo era livre e a primeira linha era realizada pelo examinador, diante do paciente, após a explicação, buscando a certeza da compreensão. Marcava-se o tempo inicial e o tempo final. As linhas 2, 6, 10, 14, 18, 22 e 23 foram cronometradas individualmente. Na correção era avaliado o tempo total, o tempo das linhas citadas, com o objetivo de verificar se o tempo aumentava pela fadiga ou se reduzia pelo aprendizado. O número de erros totais e por linha foi obtido, de forma a cruzar o tempo das linhas cronometradas em separado com o volume de erros. Os erros foram avaliados também quanto à forma de ocorrência. Se a figura errada era assinalada, o erro era de adição, e, se era omitida a figura correta, o erro era de omissão.

II.b.3 – Dígito-Símbolo

O dígito-símbolo é um teste de atenção complexo, pois, por ser um teste de percepção visual, necessita de concentração, atenção visual e mudanças rápidas no foco da atenção visual. O teste é composto por uma seqüência de 9 pequenos quadrados, divididos ao meio. A porção de cima contém um número, e, a debaixo, o símbolo que o identifica. Esta seqüência constitui no modelo a ser seguido. Abaixo desta seqüência, existem 4 linhas com 25 quadrados cada, contendo, no quadrante de cima, números de 1 a 9 aleatoriamente distribuídos, e com o espaço em branco no quadrante inferior para ser preenchido pelo seu símbolo correspondente. Dos 100 quadrados existentes, o paciente deverá realizar como aprendizado os primeiros 10

com o objetivo de garantir ao examinador, que compreendeu as instruções. Os 90 quadrados restantes eram cronometrados, e o tempo era livre.

A correção leva em consideração o tempo gasto e o número de erros realizados.

II.b.4 - Controle mental.

É um subteste da Escala de Memória de Wechsler, subdividido em três itens :

- contar de 20 a 1
- contar o alfabeto
- contar de 1 a 40 de 3 em 3

O tempo foi livre nos três itens. Na correção leva-se em conta o tempo de realização de cada item, e o número de erros.

II.b.5 - Teste de aprendizado

Este foi elaborado segundo o trabalho de Albert, Butters, Levin (1979). As 11 palavras foram modificadas com o objetivo de adaptá-las à realidade sócio-cultural de nossa população. Assim, algumas palavras foram retiradas de cartilhas de alfabetização como o C da casa, o B do balde, E do elefante, o M de macaco, o N do navio, o P do pato e o S do Sapo. Outras palavras foram tiradas do cotidiano como alface, repolho, palmito, caminhão.

Dava-se ao indivíduo 8 oportunidades para repetir a seqüência de 11 palavras. Antes de repetir a primeira leitura, perguntava-se ao indivíduo, quantas palavras ele achava que conseguiria responder. A correção constituía na soma dos acertos por linha, e na soma dos acertos totais. Quando o paciente acertava todas as palavras, era-lhe dada mais uma chance que, se confirmados os acertos, o teste era finalizado,

e as demais tentativas consideradas como tendo acertado tudo. O nível de aspiração era posteriormente comparado com o efetivamente realizado.

II.b.6 - Dígito Span

Este subteste da Escala de Memória de Wechsler é subdividido na forma de repetição direta e na de inversa. Na forma direta, temos seqüências de 3 números até seqüência de 9 números.

Assim, temos duas seqüências diferentes com 3 números, com 4 números, e continua até chegar a duas seqüências diferentes de 9 números.

Na forma indireta a estrutura é a mesma, mas inicia-se por duas seqüências diferentes com dois dígitos e finaliza com duas seqüências diferentes com 8 dígitos.

Na aplicação, as seqüências eram lidas ao indivíduo na mesma velocidade (um número por segundo), e o teste só era interrompido se houvesse erro em duas seqüências consecutivas.

Na correção obtêm-se três dados distintos. A soma dos acertos na forma direta, a soma na forma inversa e o total obtido pela soma da forma direta com a inversa.

II.b.7 - Palavras pareadas

Este teste compõe a Escala de memória de Wechsler. Consiste em um teste de memória e de aprendizado incorporado, de forma que cada palavra lembrada tem, em seu bojo, uma dica. Assim, o teste é composto por 6 pares de palavras de fácil associação e 4 pares de palavras de difícil associação. Estes 10 pares de palavras são repetidos por mais duas vezes, mas com os pares em ordem alterada.

O teste tem início com o examinador realizando a leitura dos 10 pares e colocando a seguinte questão ao final: - Eu lhe dou a primeira palavra e você me fala a palavra a ela associada. Tal procedimento se repetiu até o décimo par.

Após cada leitura, solicita-se que o indivíduo repita os 10 pares, de forma que se computam separadamente as associações fáceis e as difíceis. Este procedimento era repetido por mais duas vezes. A pontuação era obtida pela soma das associações fáceis, dividida por dois e somada ao total das associações difíceis.

II.b.8 - Memória lógica.

Este teste é composto por 2 pequenas histórias, contendo 22 idéias a serem memorizadas em cada uma. Após a leitura de cada história, o paciente deverá iniciar a repetição imediata, e, a cada idéia, corretamente recordada, conta-se um ponto. A pontuação máxima é de 22 pontos, ou seja, a soma das duas, dividida por dois.

II.b.9 - Teste de fluência verbal escrita

O paciente deveria escrever tantas palavras quanto possível, que tivesse início com as letras F.A.S., em um espaço de tempo de 5 minutos. As palavras seriam válidas se não fossem nomes próprios, palavras derivadas das que escreveu, verbos conjugados. Só eram consideradas válidas as palavras no infinitivo impessoal. Solicitávamos que trabalhassem rapidamente, mas com letra legível. A correção eliminava as palavras que não obedecessem aos critérios expostos, seguido pela soma parcial de cada letra, e da soma do total de todas as letras-estímulo em 5 minutos.

II.b.10 - Provérbios

Os testes de interpretação de provérbios estão entre as mais amplamente usadas técnicas para avaliação da qualidade do pensamento (LEZAK,1995). Esta prova é composta de 5 provérbios populares. Os provérbios constam do protocolo anexo à tese. Na correção, as interpretações que continham a idéia dos provérbios recebiam 1 (um) ponto. Assim, a pontuação máxima era de 5 pontos.

II.b.11- Crítica a Histórias Absurdas

Este teste é composto por duas sentenças separadas. Cada sentença contém uma idéia absurda. Após a leitura da primeira, solicitava-se ao paciente para dizer se tal idéia era certa ou errada. Quando dizia errada, recebia 5 pontos, e, quando dizia certo, recebia zero. Sendo duas idéias absurdas, a pontuação máxima é 10 pontos e a mínima zero.

II.b.12 - Crítica à Figura Absurda.

Apresentamos um desenho, onde um operário serra um tronco de árvore com o lado da serra na borda superior do serrote. O paciente receberia 5 pontos se descobrisse o erro, e zero pontos se errasse.

II.b.13 - Teste de trilha (“Trail making test”)

A escolha deste teste deve-se ao fato de que tanto a parte A como a B são altamente correlacionadas com a atrofia do núcleo caudado (Starkstein *et al.*, 1988). Este teste avalia a velocidade de rastreamento visual, a atenção, a flexibilidade mental e trajetória visuo-motora. Aqui, nós realizamos o teste na sua forma habitual e na

forma simplificada, ambas com o componente A e B. Na forma simplificada, círculos alinhados, contendo números de 1 a 9 de forma aleatória em seu interior, são colocados em paralelo com uma reta contendo nove pontos. O indivíduo deve unir o círculo contendo o número 1 com o primeiro ponto, o número dois com o segundo ponto, e assim por diante até chegar no nono círculo. A parte B – a linha de círculos, contendo números de 1 a 10 de forma aleatória em seu interior – é parelhada com a linha de círculos, contendo letras do alfabeto de A até J. É solicitado ao indivíduo que faça uma linha, unindo o círculo com o número 1 ao círculo com a letra A, e assim sucessivamente até o número 10 e a letra J. Pede-se ao indivíduo que realize o teste o mais rápido possível.

Na forma habitual, os mesmos números do “Trail Making Test A” são distribuídos no espaço, aleatoriamente, por sobre uma folha.

O mesmo ocorre com o “Trail Making Test B”, mas, diferenciando-se da forma simplificada, por solicitar ao paciente que não retire a ponta do lápis de sobre o papel.

O tempo de realização do teste é livre, o número de erros é computado, e o resultado é obtido pela comparação da forma A com a B.

II.b.14 - Wisconsin Sort Card Test

Este teste examina a habilidade na formação de conceitos abstratos, a capacidade do indivíduo em manter tais conceitos na mente e sua flexibilidade cerebral que permite a passagem de uma abstração para outra. Assim, o “Wisconsin Card Sort Test” é tido como o protótipo dos testes de raciocínio abstrato. (BARCELÓ *et al.*, 1997).

O “Wisconsin” consiste em 4 cartas, estímulo e 64 cartas que deverão ser colocadas sobre as cartas-estímulo, seguindo um determinado princípio.

O teste coloca diante do paciente 4 cartas-estímulos (carta 1- triângulo vermelho; carta 2- duas estrelas verdes; carta 3 - três cruces amarelas ; carta 4- quatro círculos azuis).

O indivíduo recebe um pacote com 64 cartas, com formas semelhantes aos estímulos dados, mas variando em cor, em forma e em número, e recebe as seguintes instruções:

a- Aqui estão quatro cartas chaves.

b- Você deve classificar cada uma das cartas que você tem nas mãos, sob uma das quatro cartas-chave.

c- Você deve aplicar certas regras para classificar as cartas mas eu não posso dizer quais são essas regras. Não posso ajudá-lo(a).

d- Você deve encontrar essas regras de classificação, pois cada vez que você colocar uma carta, eu direi certo ou errado.

e- Prestando atenção ao que eu direi é que você encontrará.

f- As regras poderão mudar, mas eu o(a) avisarei durante o exame.

g- Após 6 tentativas bem sucedidas, as regras mudam.

h- Eu gostaria que você encontrasse uma outra regra de classificação.

A correção leva em conta o número de respostas corretas, o de respostas erradas, o de erros perseverantes e o de categorias formadas.

II.b.15 -Teste Gestáltico Vísuo-motor de Bender (LA PUENTE & MACIEL 1984).

Dos diversos modos de aplicação deste Teste Bender, optamos por três, a saber:

- Taquistoscópico
- Cópia
- Exame de limites

O primeiro (taquistoscópico) é o comum e consiste na reprodução dos 9 cartões que o aplicador do teste vai expondo, um por um, ao examinando, o qual os copia numa folha de papel branco colocada diante dele, na posição vertical. O examinando utiliza apenas lápis e borracha, não tendo tempo determinado para a realização da prova. Toda vez que o examinando modifica a colocação do cartão-estímulo ou da folha de resposta, ambos devem ser recolocados na posição “*standard*” pelo aplicador (horizontal, para o cartão e, vertical, para a folha), observando-se o número de vezes dessas ocorrências. Esse mesmo procedimento será observado na aplicação do método taquistoscópico e no exame de limites.

A operacionalização da aplicação multimodal do teste deverá seguir a seguinte ordem:

(1) Método Taquistoscópico: (a) “Vou mostrar a você alguns cartões que têm desenhos, um de cada vez. Eu deixarei olhar os cartões só durante alguns segundos. Depois eu vou retirar cada cartão e vou pedir a você para reproduzir a figura de cor. Compreendeu?”.

(b) Após 5 segundos de exposição, o aplicador retira o cartão dizendo:

“Reproduza esse cartão de cor”, continuando a expor os outros cartões de modo semelhante. A primeira ordem (a) pode ser acompanhada pela seguinte explicação complementar. “Lembre-se, eu vou mostrar o cartão só durante alguns segundos e você o observará cuidadosamente de modo que possa reproduzi-lo de cor, quando eu o retirar de sua vista”.

(2) Método de cópia: (a) Indicando a pilha de cartões: “Vou mostrar a você estes cartões, um de cada vez. Cada cartão tem uma figura simples, que eu gostaria que você copiasse na folha de papel do melhor modo possível. Esta é uma prova de habilidade pessoal e você pode trabalhar depressa ou devagar, como quiser, mas tente copiar os desenhos da forma mais parecida ao modelo”. (b) Passando o primeiro cartão: “Copie isto do jeito que está aí, tão bem quanto puder”, continuando a expor os outros cartões segundo esse procedimento.

(3) Exame de Limites: (a) Mandando repetir alguns cartões em que são observadas modificações mais importantes: “Vamos repetir alguns cartões da prova para ver se você pode aumentar seu rendimento”. Nível 1: “Copie isto do jeito que está aí tão bem quanto puder”. Nível 2: se a reprodução não corresponder ao modelo: “Quer copiá-lo de novo como está aí?”. Nível 3: havendo ainda modificações: “Parece que a sua cópia não é parecida à figura do cartão. Vamos tentar de novo?”, indicando o cartão. (b) Mudando a posição dos cartões, para observar a real rotação das reproduções: “Copie a figura da forma como está aí”, indicando o cartão (3 níveis).

Em qualquer desses métodos, toda vez que o examinando perguntasse alguma coisa acerca da execução da prova, a resposta do aplicador deveria ser semelhante a esta: “Faça como está no cartão”. O examinando tem direito a utilizar tantas folhas de resposta quantas desejar. O aplicador deve anotar as verbalizações do examinando, a seqüência da reprodução de cada uma das partes da figura e a direção do traçado. Deve ainda observar tudo o que se refere ao comportamento nas respostas do examinando: rotação do cartão e/ou da folha, aspectos referentes à retificação e perfeccionismo e tudo o que diz respeito ao exame de limites.

II.b.16 - Escala de Montgomery-Asberg para Avaliação da Depressão.

A escala de Montgomery-Asberg é composta por 10 itens, com graduação de zero a seis pontos cada. Assim a pontuação mínima é de zero e a máxima de 60 pontos. Quanto mais alta a pontuação, mais grave é o quadro depressivo.

A escolha da escala de Montgomery-Asberg deve-se aos seguintes fatores:

- Cada item recebeu uma descrição explícita, evitando-se a ambigüidade de muitos termos psiquiátricos.
- A não-inclusão de itens relacionados a traços de carácter e variáveis sócio-culturais.
- A não-inclusão de itens geralmente identificados com síndromes psiquiátricas particulares.
- Resume um amplo espectro de sinais e sintomas considerados importantes pela experiência clínica.
- Um nível de sensibilidade capaz de detectar as modificações mais sutis e precoces da sintomatologia psiquiátrica.

A Escala de Montgomery-Asberg, consta de 10 itens que avaliam:

- 1 - Tristeza aparente
- 2 - Tristeza relativa
- 3 - Tensão interior
- 4 - Alteração do sono
- 5 - Diminuição do apetite
- 6 - Dificuldade de concentração.
- 7 - Inibição motora

8 - Incapacidade de sentir

9 - Pensamentos pessimistas.

10 - Pensamentos suicidas.

As avaliações foram realizadas por mim, em função de ser psiquiatra e ter experiência clínica com depressão, por mais de 10 anos.

Os resultados obtidos foram classificados da seguinte maneira:

I - Ausência de sinais ou sintomas depressivos (zero pontos).

II - Presença de sinais e sintomas depressivos leves (1 a 6 pontos).

III - Presença de sinais e sintomas depressivos moderados (7 a 20 pontos).

IV - Presença de depressão clinicamente constatável (mais de 20 pontos).

II.c - Genética

II.c.1 - Reação em cadeia por polimerase

A metodologia para a detecção das mutações é a análise do DNA, por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de eletroforese em gel de poliacrilamida 16% .

A PCR, introduzida por Saiki e colaboradores (1988), possibilita a amplificação de uma pequena sequência de DNA através do uso de dois iniciadores (“primers”) que flanqueiam o fragmento escolhido. Os “primers” escolhidos são aqueles citados por Riess e colaboradores (1993). O DNA é misturado com um excesso desses “primers”, e repetidos ciclos de desnaturação do DNA. O anelamento e extensão desses *primers* resultam em uma amplificação exponencial da sequência alvo pela enzima Taq DNA polimerase. Foram, então, submetidos à eletroforese em gel de poliacrilamida para serem analisados.

II.c.2 - Extração de DNA de leucócitos

O DNA é extraído de células de sangue periférico, segundo o método clássico com fenol/clorofórmio (Sambrook *et al.*, 1989) com algumas modificações.

São coletados 10 a 20 ml de sangue total em tubo estéril vacutainer contendo EDTA a 10% como anticoagulante. O sangue é centrifugado a 2000 rpm por 10 min, desprezando-se o plasma. Transferem-se 5 ml da papa de hemácias para um tubo de centrífuga (Falcon) e adicionam-se 5 ml do tampão TKM1 (10 mM Tris HCL pH 7.6; 10mM KCl; 10 mM MgCl₂; 0,2 M EDTA) e 125 ul de Triton 100X (Niodet P40) para o lise das hemácias. Misturam-se várias vezes por inversão. Centrifugam-se a 2.200 rpm por 10 min, à temperatura ambiente. O sobrenadante é descartado e, em seguida, lava-se o creme leucocitário em 5 ml de TKM1, centrifugam-se a 2200 rpm por 10 min. O sobrenadante é descartado e os leucócitos são ressuspensos em 800ul de tampão TKM2 (10 mM Tris Hcl PH 7.6; 10 mM KCl; 10 mM MgCl₂ e 0.4 M de NaCl) e adicionam-se 50 ul de SDS 10%, e incuba-se em banho-maria a 55^oC por 15 min. Após essa fase, adicionam-se 300ul de NaCl 5M, misturando-se bem para promover um aumento na molaridade que irá desnaturar as pontes e precipitar as proteínas. A seguir, a amostra total é dividida para cerca de 5 tubos de microcentrífuga ("eppendorf") e, a cada um, é adicionado: 250ul da mistura de clorofórmio e álcool isoamílico e 250 ul de fenol (1 amostra: 1 clorofórmio + álcool isoamílico e fenol). As amostras são homogeneizadas e centrifugadas a 12.000 rpm por 5 min em microcentrífuga. O sobrenadante que contém o DNA é transferido para outro "eppendorf" e adiciona-se à solução de clorofórmio + álcool isoamílico 1X o volume da amostra. Novamente as amostras são homogeneizadas e centrifugadas a 12.000 rpm por 5 min e o sobrenadante é transferido para outro "eppendorf", onde são

adicionados 2X o volume da amostra de etanol 100 % gelado e acetato de sódio 3 M (10% do volume total). Deixam-se as amostras no freezer por 30 min ou “overnight” para precipitar o DNA. Em seguida, a amostra é centrifugada a 12.000 rpm por 5 min, despreza-se o sobrenadante e adiciona-se ao DNA 1 ml de etanol 70 % gelado. Após a centrifugação a 12.000 rpm por 5 min, o sobrenadante é descartado e o DNA é ressuspenso em 200ul de água, colocado em banho-maria a 37^o “overnight” para que o DNA entre em solução.

II.c.3 - Amplificação Gênica

Os componentes da reação de amplificação são 30 pmol de cada “primer”, 200 uM de cada nucleotídeo (dATP, dCTP, dTTP e dGTP),; Taq DNA polimerase; tampão da enzima (50 mM Tris-HCl pH 8,3; 1,5 mM KCl e 1,5 mM MgCl) e 1 ug de DNA genômico.

A reação de amplificação é realizada em aparelho ciclador de temperatura com desnaturação inicial a 94^oC, por 7 min, seguida de 1 ciclo de 95^oC por 5 min. A seguir mantêm-se os tubos de reação a 50^oC por 1 minuto (anelamento) e uma extensão a 74^oC por 2 min. Seguem-se 34 ciclos de 95^oC por 1 min; 50^oC por 1 min e 74^oC por 2 min e, por fim, 1 ciclo de 74^oC por 9 min (terminalização).

Após, faz-se uma corrida eletroforética em gel de poliacrilamida 16%, onde, junto com controles positivos e marcadores de tamanho, analisam-se o tamanho do fragmento ampliado. É feita uma coloração com brometo de etídio e submete-se o gel à luz UV de um transiluminador. Se existir um fragmento que corra na altura dos 200 bp para cima, a expansão é constatada.

II.d - Neuro imagem

II.d.1 - Tomografia Computadorizada de Crânio.

Os exames por tomografia computadorizada do crânio foram realizados pelo serviço de radiologia do HC-UNICAMP. Foram utilizados dois aparelhos da marca Siemens. Os laudos foram emitidos por uma pesquisadora duplo-cego, e as medidas lineares foram realizadas por uma residente por ela supervisionada.

As medidas lineares, neste trabalho, foram obtidas pelas normas dos trabalhos de WARDLAW *et al.*, 1991; BARR *et.al.*, 1978; STARKSTEIN *et al.*, 1989.

Foram realizados cortes em intervalos de 10mm, seguindo da base à convexidade do crânio, sem o emprego de contraste. As medidas lineares eram realizadas na chapa, onde se observava o máximo de contraste entre os núcleos caudados e as estruturas cerebrais adjacentes. As outras medidas foram realizadas nas áreas onde a visualização era máxima. Foi utilizada régua milimétrica para obter as seguintes medidas:

- 1 - a maior distância entre o cornos anteriores dos ventrículos laterais, e aqui denominados de FH ("frontal horns").
- 2 - a menor distância entre as bordas mediais das cabeças dos núcleos caudados, e aqui denominadas de CC (caudate).
- 3 - a medida do núcleo caudado direito e a medida do núcleo caudado esquerdo.
- 4 - A distância entre a face interna da tábua óssea do crânio, no mesmo nível de CC, e aqui denominado de OT .

Estas medidas deram origem aos seguintes itens:

- 1 - Index bicaudado = FH / CC
- 2 - Index bicaudado = OT / CC .

Na ausência de dados estandardizados para a nossa população, o nosso grupo-controle foi retirado dentre os familiares assintomáticos, e geneticamente negativos.

II.d.2 - Cintilografia de perfusão cerebral.

A cintilografia de perfusão cerebral foi realizada segundo o método duplo-cego, uma vez que nem os médicos que deram os laudos nem eu sabíamos dos resultados da genética. Os pacientes e seus familiares assintomáticos que se dispuseram a realizar o exame, receberam uma injeção venosa de 1.110 Mbq (30 mCi) de (Tc-99m) HMPAO, após repouso em ambiente escuro e silencioso. As imagens foram obtidas após 10 minutos, usando uma câmara de cintilação tomográfica, equipada com colimador fan-beam.

Todos os exames cintilográficos cerebrais foram submetidos à análise visual e semi-quantitativa, com enfoque nos núcleos da base, usando como referência o cerebelo ou a ponte, esta no caso de hipoperfusão cerebelar.

II.e - Neurofisiologia clínica

II.e.1 - Eletro-encefalograma.

II.e.2 - Potencial Evocado.

Diferente das avaliações neuropsicológicas e da coleta de sangue, os exames de potencial evocado foram realizados no HC-UNICAMP. Devido aos aspectos sócio-econômicos, anteriormente citados, mais a voluntariedade dos pacientes que lá compareciam, o número de indivíduos que realizaram o exame, sofreu uma queda de 50%.

O exame foi realizado em um Neuropack de 4 canais da marca NIHON KOHDEN, pelo método mais comumente empregado, o paradigma “oddball” (OKEN 1989).

Foram utilizados estímulos auditivos freqüentes e raros. Os estímulos freqüentes foram apresentados em 2 séries de 100 estímulos, com intervalos de 1segundo cada. A tonalidade dos estímulos freqüentes era de 1khz e dos estímulos raros de 2khz. A ocorrência de estímulos raros foi de 20% em relação aos estímulos freqüentes. Cada vez que o paciente percebia um estímulo raro, ele deveria levantar o polegar.

II.f - Método Estatístico.

Em razão da participação voluntária em nosso estudo, e da grande variabilidade de testes a serem realizados, era natural esperar que nem todos cumprissem as etapas propostas.

Procurando atenuar ao máximo este fator, as coletas de sangue e as avaliações neuropsicológicas foram realizadas, em sua maioria, na cidade onde se concentrava o maior número de membros de uma determinada família, como exposto acima.

Mesmo assim, alguns colaboradores resolveram desistir dos testes no meio do caminho, o que era permitido, sem qualquer pressão psicológica por parte dos examinadores.

Os exames não passíveis de realização dentro das comunidades, tais como o EEG, a tomografia de crânio, o potencial evocado, a cintilografia da perfusão cerebral, obtiveram um grande número de abstenções.

Foram considerados casos válidos aqueles colaboradores que apresentavam 18 anos ou mais, ou aqueles que fariam 18 anos antes da apresentação deste

trabalho. Além disso, para selecionar quais pacientes seriam eleitos para análise estatística, dividiu-se a avaliação neuropsicológica em cinco classes, cada uma com um conjunto de testes relacionados ao seu conteúdo, a saber:

Primeira classe: memória

- memória imediata direta e inversa
- memória recente
- memória lógica
- aprendizado

Segunda classe: atenção

- atenção
- atenção concentrada
- dígito símbolo
- memória imediata direta e inversa.

Terceira classe: abstração

- provérbios
- histórias absurdas
- contar de 3 em 3
- figuras absurdas

Quarta classe: flexibilidade cognitiva

- atenção concentrada
- teste de fluência verbal (FAS)

- “Wisconsin card sort test”
- “trail making test”

Quinta classe: cognitiva motora

- teste vísuo-motor de Bender
- “trail making test”
- dígito-símbolo

Para cada paciente, verificou-se a ocorrência de, no mínimo um teste, em cada uma das classes. Caso isso ocorresse, por exemplo na memória, ele seria utilizado na análise desta classe, mesmo que não estivesse presente em qualquer uma das outras quatro.

A não-realização do exame de DNA colocava o indivíduo no grupo dos casos não-válidos, o que não ocorria com os exames de EEG, T.C., potencial evocado, cintilografia de perfusão cerebral e a escala de depressão.

Análise estatística

O estudo estatístico de nossa amostra tem como objetivo comparar a análise estatística univariada com a análise de *cluster* para separar familiares assintomáticos e geneticamente ativos, familiares assintomáticos e geneticamente positivos e os indivíduos geneticamente positivos e sintomáticos.

Os dados desta amostra serão separados por grau de escolaridade e tipo de teste empregado, sendo calculados média, mediana e desvio padrão.

A análise descritiva foi aplicada a cada conjunto de teste descrito acima.

Nos casos válidos será utilizado o teste T, com o objetivo de comparar médias de variáveis contínuas. As tabelas de contingência serão construídas visando detectar associações entre os três subgrupos (negativo assintomático, positivo assintomático, positivo sintomático) e variáveis categóricas. No caso de o resultado de associações ser em muitas classes (sete, ou mais), elas serão reagrupadas em categorias semelhantes ou intervalos regulares. Nessas tabelas, foi utilizado o teste exato de Fisher e o qui-quadrado. O nível de significância estatística foi considerado como menor ou igual a 0,05.

Análise de *cluster*

Análise de *cluster* é a arte de encontrar conjuntos dentro de uma determinada amostra (KAUFMAN & ROUSSEEUW, 1990).

O objetivo da análise de *cluster* é encontrar pontos centrais dentro de uma amostra, de forma que a totalidade dos componentes desta se agrupe em torno de cada um deles. Formados os *clusters*, inicia-se um processo de troca de elementos entre eles de forma que os componentes de um determinado *cluster* se aproxime o máximo possível do centro. Por outro lado o intercâmbio de componentes de cada *cluster* a visa obter a maior distância entre eles. Assim, uma análise de *cluster* será tanto melhor quanto mais próximo o componente de um *cluster* estiver de seu centro, e mais longe ficar um *cluster* do outro.

A proximidade dos elementos do centro é o que determina o grau de homogeneidade do *cluster*, e é representado por “R-squared” (R^2), para cada variável das tabelas inseridas nos resultados. Assim, um *cluster* pode apresentar variáveis altamente homogêneas (R^2 elevado) coexistindo com variáveis de baixa homogeneidade (R^2 reduzido).

O problema desta análise é determinar quantos *clusters* existem dentro de uma amostra. Para solucionar este problema, empregamos o “Cubic Clustering Criterion” que tem como objetivo determinar quantos *clusters* tem uma amostra, com grande percentual de acerto (MILLIGAN & COOPER, 1985).

Este método, assim como a análise descritiva, terá como função separar os voluntários geneticamente negativos dos geneticamente positivos (ambos assintomáticos) e dos geneticamente positivos (sintomáticos).

6 – RESULTADOS

RESULTADOS

1- Aspectos demográficos

A forma desenvolvida para a obtenção de dados (*in loco*), permitiu experiências muito ricas, as quais passo a comentar.

A grande parcela de nossa amostra vive em cidades de pequeno e médio porte. Uma parcela pequena, mas não desprezível, vive em grandes cidades como São Paulo, Belo Horizonte, Brasília, Recife e Campinas. Independentemente do tamanho da cidade ou da condição socio-econômica, vivem normalmente próximos uns dos outros, desenvolvem laços afetivos mais fortes e se ajudam mutuamente.

Dos 218 voluntários, que se tornaram casos válidos para o trabalho, 125 eram mulheres e 93 eram homens. A idade média do grupo feminino era de 32 anos e do grupo masculino de 34,2 anos. O grupo das mulheres era dividido em 35,2% com o primeiro grau incompleto; 8,8% apresentavam o primeiro grau completo; 12% apresentavam o segundo grau incompleto; 23,2% com o segundo grau completo; 6,4% o terceiro grau incompleto; e 14,4% apresentavam o terceiro grau completo. Quanto aos homens, 5,37% eram analfabetos; 55,3% apresentavam o primeiro grau incompleto; 6,45% apresentavam o primeiro grau completo; 13,97% com o segundo grau incompleto; 16,12% com o segundo grau completo; 3,22% com o terceiro grau incompleto; e 4,30% com o terceiro grau completo.

2- Distribuição geográfica

A grande maioria de nossa amostra reside no eixo São Paulo-Belo Horizonte. As famílias encontradas fora desse eixo normalmente possuem algum grau de parentesco com as famílias do eixo São Paulo-Belo Horizonte. Por outro lado, as famílias dentro do eixo São Paulo-Belo Horizonte, cuja origem está no nordeste do país.

Para ilustrar, as cidades-alvo de nossa pesquisa são Belo Horizonte, Ervália, Ilícínia, Varginha, Campestre, Andradas, Poços de Caldas, São João da Boa Vista, Mogi Guaçu, Mogi Mirim, Aguaí, Jaguariúna, Campinas, Paulínia, Americana e São Paulo.

Nossa experiência revela que os membros de uma família vivem muito próximos geograficamente, e, quando alguém se distancia, fazem um novo núcleo onde se estabelecem.

3- Início dos Sintomas

Nossa amostra apresenta uma idade de início mais precoce, tendo sua maior incidência entre 20 e 30 anos. Entre os doentes, temos uma criança de 3 anos de idade, a quem a mãe atribui movimentos involuntários de língua e braços desde o nascimento. A mãe é geneticamente positiva, mas assintomática e casada com um primo de primeiro grau geneticamente negativo. Um outro menino, cujo pai já havia falecido com a doença, apresentava sintomas desde os 8 anos de idade. Por outro lado, temos dois irmãos gêmeos com mais de 60 anos, cujo pai e irmãos mais novos já morreram da doença, na condição de positivos assintomáticos.

Outro caso relevante foi observado em uma jovem senhora de 34 anos com início dos sintomas com aproximadamente 29 anos, com Cintilografia com perfusão

cerebral anormal e sem apresentar alterações significativas nos testes neuropsicológicos. Este caso colocou os doentes, em alguns momentos, no mesmo nível de assintomáticos.

Apesar dos poucos doentes examinados, pois havia uma parcela na fase final e sem qualquer condição para cooperar, boa parte das famílias iniciaram suas impressões sobre o paciente, falando dos transtornos mentais. O número de relatos de transtornos mentais no início da doença superou os relatos de transtornos motores.

O tempo de evolução de nossos pacientes até a morte, tem variado em torno de 30 anos.

4 - Escala de Depressão de Montgomery-Asberg

Em função das circunstâncias de nossa pesquisa, somente 2 das 4 faixas de pontuação da Escala de Montgomery-Asberg foram utilizadas.

Isto se justifica pela troca do grupo-controle pelo grupo-contraste. Este é formado por familiares de risco, sem o conhecimento de sua negatividade no teste genético. Sendo assim, um indivíduo sujeito às mesmas pressões psicossociais e familiares que os positivos assintomáticos e sintomáticos.

Assim, aceitamos como normais tanto indivíduos com zero pontos como indivíduos com 1 a 6 pontos. Passamos a considerar os estágios de 7 a 20, como indivíduos portadores de sinais e sintomas sugestivos de depressão (SSD), e o estágio acima de 20 pontos, como indivíduos deprimidos (D).

Observamos que os SSDs são maiores entre os negativos e positivos assintomáticos do que entre os doentes. Por outro lado, os Ds são maiores entre os doentes que entre os negativos e positivos assintomáticos.

Esta classificação está disposta da seguinte maneira:

	Negativo assintomático	Positivo Assintomático	Positivo Sintomático	Total
Normal	59 38,31% 79,73% 50,86%	12 7,79% 16,22% 50,00%	3 1,95% 4,05% 21,43%	74 48,05%
Sinal	46 29,87% 77,97% 39,66%	9 5,84% 15,25% 37,50%	4 2,60% 6,78% 28,57%	59 38,31%
Depressão	11 7,14% 52,38% 9,48%	3 1,95% 14,29% 12,50%	7 4,55% 33,33% 50,00%	21 13,64%
	116 75,32%	24 15,58%	14 9,09%	154 100,0%

Figura nº 1 - Tabela sobre o desempenho dos 03 grupos (PS, PA e NE) na escala de depressão de Montgomery-Asberb.

5- Genética

A nossa amostra de 218 sujeitos foi dividida em 3 subgrupos conforme o resultado do teste genético. Assim temos:

Geneticamente Negativos: 100 (80%) mulheres e 59 (63,44%) homens.

Geneticamente positivos: 25 (20%) mulheres e 34 (36,56%) homens.

OBS: Dos geneticamente positivos, 11 (8,8%) mulheres são assintomáticas e 28 (30,10%) homens são assintomáticos.

6- Tomografia Computadorizada de Crânio

Os resultados do exame tomográfico seguem os seguintes critérios:

- 1- O padrão de normalidade foi obtido de 29 familiares geneticamente negativos e que não apresentavam outras anormalidades neurológicas.
- 2- O padrão de normalidade foi obtido pela média das medidas mais 2 desvios

-padrão.

3- Os grupos de positivos assintomáticos e positivos sintomáticos foram comparados com o padrão de normalidade estabelecido (negativos assintomáticos).

Os números da padronização estão dispostos nas tabelas abaixo:

Média para cada fator

CD -	0,78	a	1,30
CE -	0.75	a	1,31
CC / OT -	0,05	a	0,13
FH / CC -	1,80	a	5,00

Análise estatística descritiva das medidas tomográficas

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
CD	29	1.0396552	0.1311891	0.8000000	1.3000000
CE	29	1.0293103	0.1404821	0.8000000	1.3000000
FH/CC	29	3.4038966	0.7979314	2.2300000	5.2300000
CC/OT	29	0.0911724	0.0216499	0.0580000	0.1420000

Os resultados das medidas do núcleo caudato direito estão dispostos na tabela abaixo.

	Positivo Assintomático	Positivo Sintomático	Total
Dentro do padrão	11 78,57% 91,67% 100%	1 7,14% 8,33% 33,33%	12 85,71%
Acima do padrão	0 0,00 0,00	2 14,29% 100%	2 14,29%

	0,00	66,67%	
Total	11	3	14
	78,57%	21,43%	100%

Figura nº 2 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelos negativos assintomáticos com os grupos positivos assintomáticos e positivos sintomáticos, quanto à medida do núcleo caudado direito.

Como podemos ver, 100% dos indivíduos fora do padrão estão no grupo dos positivos sintomáticos e apenas 8,33% dos positivos sintomáticos se encontram dentro do padrão de normalidade.

Os resultados das medidas do núcleo caudado esquerdo estão dispostos abaixo:

	Positivo Assintomático	Positivo Sintomático	Total
Dentro do padrão	10 71,43% 90,91% 90,91%	1 7,14% 9,09% 33,33%	11 78,57%
Fora do padrão	1 7,14% 33,33% 9,09%	2 14,29% 66,67% 66,67%	3 21,43%
Total	11 78,57%	3 21,43%	14 100%

Figura nº 3 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelo grupo negativo assintomático com os grupos positivo assintomático e positivo sintomático, quanto à medida do núcleo caudado esquerdo.

Como podemos ver, 66,67% dos positivos sintomáticos se encontram fora do padrão, contra 33,33% dos positivos assintomáticos. Os positivos assintomáticos, por outro lado, apresentam 90,91% dos seus componentes dentro do padrão, contra 9,09% dos positivos sintomáticos.

Resultados do índice bi-caudado pela relação FH / CC.

	Positivo Assintomático	Positivo Sintomático	Total
--	------------------------	----------------------	-------

Dentro dos Padrões	11 78,57% 84,62% 100,0%	2 14,29% 15,38% 66,67%	13 92,86%
Fora dos Padrões	0 0,00 0,00 0,00	1 7,14% 100,0% 33,33%	1 7,14%
Total	11 78,57%	3 21,43%	14 100%

Figura nº 4 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelo grupo negativo assintomático e os grupos positivos sintomáticos e positivos assintomáticos, quanto ao índice bi-caudado (FH/CC).

Estes dados nos mostram que 100% dos positivos assintomáticos e 66,67% dos doentes estão dentro do padrão de normalidade definidos para este trabalho.

Embora 100% dos indivíduos fora do padrão sejam positivos sintomáticos, isto representa apenas 1/3 de todos os doentes.

Resultados do índice bi-caudado pela relação CC / OT.

	Positivo Assintomático	Positivo sintomático	Total
Dentro dos Padrões	10 71,43% 100,0% 90,91%	0 0,00 0,00 0,00	10 71,43%
Fora dos Padrões	1 7,14% 25,00% 9,09%	3 21,43% 75,00% 100,0%	4 28,57%
Total	11 78,57%	3 21,43%	14 100%

Figura nº 5 - Tabela comparativa entre o padrão de normalidade estabelecido pelo grupo negativo assintomático com os grupos positivo sintomático e positivo sintomático, quanto a medida do índice bi-caudado (CC/OT).

Como podemos observar, o índice pela correlação entre a menor distância dos núcleos caudados e a lâmina interna da tábua óssea possui 100% dos positivos sintomáticos acima do índice padrão. Dos positivos assintomáticos, um indivíduo já se encontrava fora dos Padrões de normalidade definido para este trabalho.

7- Estudo Eletro-encefalográfico

O E.E.G não apresentou qualquer elemento que possibilitasse a separação desta amostra da população normal. Como esperado, os indivíduos que iniciaram os sintomas antes dos 10 anos (2 casos) apresentaram alterações não-específicas ao E.E.G

8- Potencial Evocado

Dada a ausência de um padrão estandardizado em nossa população, resolvemos proceder à semelhança das medidas lineares para a tomografia computadorizada.

Nosso padrão é decorrente do cálculo de limite de normalidade (média + / - 2 desvios-padrão) de 35 familiares de risco geneticamente negativos.

Os positivos assintomáticos e os positivos sintomáticos, foram avaliados segundo o padrão determinado para cada um dos 5 elementos do exame (latências de N1, N2, P2, P3 e amplitude de P3).

A latência de N1 estava dentro do padrão proposto tanto para os positivos assintomáticos como para os sintomáticos.

A latência de N2 revelou que 20% dos positivos sintomáticos estão fora do padrão proposto, e o restante está de acordo com o padrão normal.

A latência de P2 revelou que 7,69% dos positivos assintomáticos e 20% dos sintomáticos estão fora do padrão de normalidade proposto.

A latência de P3 revelou apenas 20% dos positivos sintomáticos fora do padrão proposto. A amplitude de P3 revelou 15,38% dos positivos assintomáticos e 20% dos sintomáticos fora do padrão proposto. Ver tabela de padronização abaixo:

LATN1:	(81.15 ; 150.27)
LATN2:	(125.1 ; 344.38)
LATP2:	(103.13 ; 254.81)
LATP3:	(182.46 ; 465.66)
AMPLP3:	(2.84 ; 21.68)

Análise estatística descritiva

Variável	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
LN1	35	115.7142857	17.2806785	92.0000000	178.0000000
LN2	35	234.7428571	54.8218199	168.0000000	514.0000000
LP2	35	178.9714286	37.9174690	152.0000000	380.0000000
LP3	35	324.0571429	70.8029340	178.0000000	662.0000000
AP3	35	12.2591429	4.7110629	5.3400000	24.1000000

9- Cintilografia com Perfusão cerebral

Foram estudados 31 indivíduos (18 mulheres e 13 homens), com idade entre 5 e 60 anos, com média de 34 anos. Clinicamente eram distribuídos em 9 sintomáticos e 22 assintomáticos.

Foi realizada avaliação neuropsicológica em toda a amostra, e comparada com os resultados da cintilografia.

O resultados dos 9 doentes são:

8 indivíduos com hipoperfusão cortical difusa

8 indivíduos com hipoperfusão dos gânglios da base

6 com sinais indiretos de dilatação ventricular

2 com hipoperfusão parietal, sendo que um deles com hipoperfusão temporal associada

1 com hipoperfusão do giro do cíngulo

1 com hipoperfusão cerebelar

Os resultados dos 22 assintomáticos revelaram 7 indivíduos com SPECT normal, embora 3 deles apresentassem avaliação neuropsicológica anormal.

Dos 15 indivíduos restantes e com alteração no SPECT, 2 apresentavam exames neuropsicológicos normais e 13 anormais.

Para esses indivíduos os resultados são:

11 com hipoperfusão dos gânglios da base

3 com hipoperfusão cortical difusa

3 com hipoperfusão temporal bilateral

3 com hipoperfusão parietal bilateral

2 com sinais indiretos de dilatação ventricular

1 com hipoperfusão nos tálamos e hipocampo à direita

1 com hipoperfusão central.

10- Análise de *cluster* da avaliação neuropsicológica

- I- Atenção
- II- Memória
- III- Flexibilidade Cognitiva
- IV- Abstração
- V- Sincronismo cognitivo motor.

I.a – Avaliação estatística dos sub-testes de atenção para os sujeitos de 1 a 7 anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 3 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo destes *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva.

A distância de um *cluster* informa apenas o grau de diferença entre os *clusters* e não o desempenho de cada um. Assim, se a maior distância do *cluster* A for o *cluster* B, podemos entender que, onde um grupo apresentou bom desempenho, o outro pode ter apresentado um pior desempenho. Contudo, os dois podem estar entre os que apresentaram, a título de exemplo, o pior desempenho.

Os 3 *clusters* formados estão divididos em melhor desempenho (*cluster* nº 1), desempenho intermediário (*cluster* nº 2) e pior desempenho (*cluster* nº 3).

O *cluster* de nº 1 é formado por 22,45% de todos os negativos, o que corresponde a 78,57% deste *cluster* ; 25% de todos os positivos assintomáticos, o

que corresponde a apenas 21,43% do *cluster*, e não se observou qualquer positivo sintomático dentro dele.

O *cluster* de nº2 é formado por 73,47% de todos os negativos, o que corresponde a 76,60% do seu *cluster*, 75% de todos os positivos assintomáticos, o que corresponde a 19,15% do *cluster* e 66,67% de todos os positivos sintomáticos, o que corresponde a 4,26% do *cluster*.

O *cluster* de nº 3 possui 4,08% de todos os negativos, o que corresponde a 66,67% do *cluster*. Não foi observado positivo assintomático neste *cluster*, mas apenas 33,33% dos positivos sintomáticos, que equivale ao mesmo percentual de doentes dentro do *cluster*.

1- Distribuição dos *clusters*

	Negativos assintomáticos	Positivos assintomáticos	Positivos sintomáticos	Total
Cluster nº 1	11 17,19% 78,57% 22,45%	3 4,69% 21,43% 25,00%	0 0,00 0,00 0,00	14 21,88%
Cluster nº 2	36 56,25% 76,60% 73,47%	9 14,06% 19,15% 75,00%	2 3,13% 4,26% 66,67%	47 73,44%
Cluster nº 3	2 3,13% 66,67% 4,08%	0 0,00 0,00 0,00	1 1,56% 33,33% 33,33%	3 4,69%
Total	49 76,56%	12 18,75%	3 4,69%	64 100,0%

Figura nº 6 - Tabela de distribuição dos *clusters* de atenção para os indivíduos com 1 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA, PS.

2- Distância entre clusters centróides

	1	2	3
1	.	3.416526173	7.941236653
2	3.416526173	.	5.945144820
3	7.941236653	5.945144820	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
MEMIMDIR	1.000000	0.691344	0.537216	1.160836
SPANDIR	1.000000	0.745130	0.462407	0.860144
MEMIMINV	1.000000	0.753630	0.450072	0.818419
SPANINV	1.000000	0.738116	0.472480	0.895664
DST	1.000000	0.684979	0.545698	1.201181
DSE	1.000000	0.644585	0.597700	1.485706
1.000000	0.880461	0.249399	0.332266	
TEMPOTOT	1.000000	0.961879	0.104160	0.116271
EROGERAL	1.000000	0.801042	0.378702	0.609533
OVER-ALL	1.000000	0.772638	0.421982	0.730049

4- Média dos clusters

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	DST
1	1.34565	1.22005	1.25744	1.28871	-0.59481
2	-0.33457	-0.28561	-0.34699	-0.35821	-0.02265
3	-1.03808	-1.21909	-0.43189	-0.40200	3.13059

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
MEMIMDIR	64	27.2343750	16.2810067	3.0000000	75.0000000
SPANDIR	64	5.5468750	1.5423100	3.0000000	9.0000000
MEMIMINV	64	10.2656250	9.1047558	2.0000000	62.0000000
SPANINV	64	3.1875000	1.2955969	2.0000000	8.0000000
DST	64	331.0312500	139.4738377	120.0000000	942.0000000
DSE	64	1.2031250	4.2842631	0	29.0000000
ATENCAO	64	49.9687500	15.5236315	8.0000000	78.0000000
TEMPOTOT	64	719.7031250	269.1384066	300.0000000	1980.00
EROGERAL	64	45.9531250	40.2509705	2.0000000	165.0000000
ARTEMPO	64	666.7500000	304.6551655	171.0000000	2532.50
ARERROS	64	49.9140625	42.5735176	0	171.5000000
AROMISSA	64	39.1406250	37.9562686	0	146.0000000
ARADICAO	64	8.7734375	19.1700680	0	93.0000000

I.b – Avaliação estatística dos sub-testes de atenção para os sujeitos de 8 a 14 anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 5 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva.

Os motivos para o uso de todos estes elementos já foram discutidos na análise anterior.

Assim, a seqüência do melhor para o pior *cluster*, sem pretender ser muito preciso, coloca os *clusters* nº 3 e nº 2 com o melhor desempenho, o *cluster* de nº 5

com desempenho intermediário e os *clusters* nº 1 e nº 4 com os piores desempenhos.

O *cluster* de nº 3 é composto por 90,91% de negativos, o que corresponde a 19,23% de todos os negativos; 9,09% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 6,67% de todos os positivos assintomáticos e não se observam positivos sintomáticos entre eles. O *cluster* de nº 2 é composto por 78,57% de negativos, o que corresponde a 63,46% de todos os negativos; 19,05% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 53,33% de todos os positivos assintomáticos e 2,38% de positivos sintomáticos, o que corresponde a 20% de todos os sintomáticos.

O *cluster* nº 1 é composto por 40% de negativos, o que corresponde a 7,69% de todos os negativos; 20% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 13,33% de todos os positivos assintomáticos e 40% de positivos sintomáticos, o que corresponde a 80% de todos os positivos sintomáticos. O *cluster* nº 4 é composto por 50% de negativos e 50% de positivos assintomáticos, o que corresponde, respectivamente, a 1,92% de todos os negativos assintomáticos e a 6,67% de todos os positivos assintomáticos.

1- Distribuição dos *cluster*

	Negativos assintomáticos	Positivos assintomáticos	Positivos sintomáticos	Total
Cluster nº 1	4 5,56% 40,00% 7,69%	2 2,78% 20,00% 13,33%	4 5,56% 40,00% 80,00%	10 13,89%
Cluster nº 2	33 45,83% 78,57% 63,46%	8 11,11% 19,05% 53,33%	1 1,39% 2,38% 20,00%	42 58,33%
Cluster nº 3	10 13,89% 90,91% 19,23%	1 1,39% 9,09% 6,67%	0 0,00 0,00 0,00	11 15,28%
Cluster nº 4	1 1,39% 50,00% 1,92%	1 1,39% 50,00% 6,67%	0 0,00 0,00 0,00	2 2,78%
Cluster nº 5	4 5,56% 57,14% 7,69%	3 4,17% 42,86% 20,00%	0 0,00 0,00 0,00	7 9,72%
Total	52 72,22%	15 20,83%	5 6,94%	72 100,00%

Figura nº 7 - Tabela de distribuição dos clusters de atenção para os indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PS e PA.

2- Distância entre os *clusters* centróides

1	2	3	4	5
1	3.40561370	5.20339148	4.53926874	4.21693729
2	3.40561370	3.28427714	6.35115809	3.26620624
3	5.20339148	3.28427714	7.94706516	4.41181180
4	4.53926874	6.35115809	7.94706516	5.85784049
5	4.21693729	3.26620624	4.41181180	5.85784049

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
MEMIMDIR	1.000000	0.769950	0.440575	0.787551
SPANDIR	1.000000	0.815865	0.371866	0.592016
MEMIMINV	1.000000	0.703971	0.532344	1.138326
SPANINV	1.000000	0.701207	0.536010	1.155217
DST	1.000000	0.628408	0.627351	1.683493
DSE	1.000000	0.491124	0.772386	3.393397
ATENCAO	1.000000	0.721604	0.508623	1.035098
TEMPOTOT	1.000000	0.787694	0.414493	0.707923
EROGERAL	1.000000	0.678071	0.566122	1.304798
OVER-ALL	1.000000	0.705753	0.529975	1.127544

4- Média dos *clusters*

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	DST
1	0.26282	0.22894	-1.14465	-1.23881	1.23879
2	-0.41986	-0.37378	-0.03217	0.01935	-0.34672
3	1.44222	1.31939	1.43563	1.36464	-0.42710
4	-0.39084	-0.65412	-0.95108	-0.97282	3.32669
5	-0.01099	0.02920	-0.15603	-0.21286	0.03128

Cluster	DSE	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL
1	-0.22078	-1.21230	1.54120	0.32430
2	-0.34436	0.17332	-0.23277	-0.26928
3	-0.23552	0.81492	-0.33335	-0.48844
4	0.42804	-2.52257	0.60562	3.77644
5	2.62936	0.13211	-0.45431	0.84094

5- Desvio-padrão dos *clusters*

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	DST
1	1.37158	1.25317	0.42373	0.59842	0.95503
2	0.56535	0.71221	0.55349	0.62548	0.51940
3	0.73758	0.55247	1.11423	0.81961	0.41943
4	0.47004	0.52035	0.85549	1.25387	1.93177
5	0.81879	1.02823	0.98995	0.94784	0.53188

Cluster	DSE	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL
1	0.51293	0.62904	1.56464	0.84693
2	0.25028	0.80404	0.57991	0.55201
3	0.48906	0.19150	0.53408	0.34931
4	1.14695	0.99060	0.34230	0.58120
5	1.11931	0.76082	0.68075	1.31012

6- Análise Estatística Descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este subgrupo de 72 pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
MEMIMDIR	72	37.0555556	18.0522629	6.0000000	84.0000000
SPANDIR	72	6.3888889	1.3589096	3.0000000	9.0000000
MEMIMINV	72	16.8611111	8.2654986	4.0000000	48.0000000
SPANINV	72	4.0972222	1.1278763	2.0000000	7.0000000
DST	72	204.2916667	91.1442808	101.0000000	632.0000000
DSE	72	0.2361111	0.6165112	0	3.0000000
ATENCAO	72	67.1111111	12.1348707	28.0000000	80.0000000
TEMPOTOT	72	566.8888889	214.8404948	180.0000000	1463.00
EROGERAL	72	27.5416667	31.6325459	0	160.0000000
ARTEMPO	72	528.1527778	352.7376598	199.0000000	3014.00
ARERROS	72	27.2430556	32.0726500	0	167.0000000
AROMISSA	72	25.1875000	29.2843560	0	139.0000000
ARADICAO	72	3.7847222	6.7316921	0	34.5000000

I.c –Avaliação estatística dos sub-testes de atenção para sujeitos com 15 ou mais anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 3 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo destes *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. A separação dos *clusters* em melhor, intermediário e pior desempenho, deve levar em conta que o *cluster* nº 1 está a dois desvios-padrão dos *clusters* nº 2 e 3, enquanto o *cluster* nº 3 está a menos de 1 desvio-padrão do nº 2.

O *cluster* nº 1, ou seja, o de melhor desempenho, é composto por 50% negativos e 50% por positivos assintomáticos, o que corresponde a 6,57% de todos os negativos assintomáticos e 25% de todos os positivos assintomáticos respectivamente. O *cluster* de nº 2 é composto por 75% de negativos, o que

corresponde a 60% de todos os negativos; 25% dos positivos assintomáticos, o que corresponde a 75% dos positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos. O *cluster* nº 2 representou o pior desempenho. O *cluster* nº 3 é composto por 83,33% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 33,33% de todos os negativos assintomáticos; 16,67% de todos os positivos sintomáticos, o que corresponde a 100% de todos os positivos sintomáticos.

Os *clusters* estão distribuídos conforme tabela abaixo:

1- Distribuição dos *cluster*

	Negativos Assintomáticos	Positivos assintomáticos	Positivos sintomáticos	Total
Cluster nº 1	1 5,00% 50,0% 6,67%	1 5,00% 50,0% 25,0%	0 0,00 0,00 0,00	2 10,0%
Cluster nº 2	9 45,0% 75,0% 60,0%	3 15,0% 25,0% 75,0%	0 0,00 0,00 0,00	12 60,0%
Cluster nº 3	5 25,0% 83,33% 33,33%	0 0,00 0,00 0,00	1 5,00% 16,67% 100,0%	6 30,0%
Total	15 75,0%	4 20,0%	1 5,00%	20 100,0%

Figura nº 8 - Tabela de distribuição dos *clusters* de atenção para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA, PS.

2- Distância entre os *clusters* centróides

	1	2	3
1	.	5.801989729	4.160606678
2	5.801989729	.	3.181708725
3	4.160606678	3.181708725	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
MEMIMDIR	1.000000	0.790448	0.440961	0.788783
SPANDIR	1.000000	0.814597	0.406281	0.684298
MEMIMINV	1.000000	0.582393	0.696522	2.295132
SPANINV	1.000000	0.703231	0.557522	1.260000
DST	1.000000	0.702518	0.558420	1.264594 DSE
1.000000	0.909883	0.259259	0.350000	ATENCAO
1.000000	0.603353	0.674285	2.070164	
TEMPOTOT	1.000000	0.800037	0.427315	0.746161
EROGERAL	1.000000	1.028314	0.053878	0.056946
OVER-ALL	1.000000	0.782094	0.452716	0.827204

4- Média dos clusters

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	DST
1	1.19080	2.43584	2.17043	-0.73827	
2	-0.79990	-0.84476	-0.19700	-0.12352	1.10394
3	0.22391	-0.30747	-0.29998	-0.42893	

Cluster	DSE	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL
1	-0.32489	0.81147	-0.91029	-0.54176
2	0.75808	-1.21306	0.93631	-0.14296
3	-0.32489	0.47129	-0.31644	0.16177

5- Desvio-padrão dos clusters

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	DST
1	0.15693	0.43181	1.56226	1.49729	0.07835
2	0.58263	0.81167	0.37244	0.43223	1.15423
3	0.89949	0.84208	0.48914	0.68960	0.39573

Cluster	DSE	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL
1	0.00000	0.00000	0.21470	0.00000
2	1.67774	1.00492	1.05448	0.54805
3	0.00000	0.32182	0.69251	1.22380

6- Análise Estatística Descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para para este subgrupo de 20 pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
MEMIMDIR	20	37.7500000	18.0230116	14.0000000	68.0000000
SPANDIR	20	6.5500000	1.6375527	4.0000000	9.0000000
MEMIMINV	20	15.9500000	9.0523332	4.0000000	48.0000000
SPANINV	20	3.9500000	0.9445132	2.0000000	7.0000000
DST	20	180.3000000	72.1957135	107.0000000	370.0000000
DSE	20	0.1000000	0.3077935	0	1.0000000
ATENCAO	20	71.8500000	10.0434582	43.0000000	80.0000000
TEMPOTOT	20	531.4000000	161.3774262	297.0000000	960.0000000
EROGERAL	20	20.0000000	22.1502049	1.0000000	76.0000000
ARTEMPO	20	471.0500000	156.1003304	261.5000000	933.5000000
ARERROS	20	25.4500000	25.0771966	0	83.5000000
AROMISSA	20	16.4750000	18.9767690	0	66.5000000
ARADICAO	20	9.1750000	17.1642798	0	73.5000000

II.a – Avaliação estatística dos sub-testes de memória para sujeitos de 1 a 7 anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 3 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo destes *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. Utilizando a tabela com a distância entre os *clusters* centróides constatamos que o maior intervalo está entre o *cluster* nº 1 e o *cluster* nº 3. O *cluster* de nº 1 apresentou o melhor desempenho enquanto o nº 3 o pior. O *cluster* de nº 2 assume uma posição intermediária entre o nº 1 e o nº 3, mas mais próximo do último. Assim o *cluster* nº 1 está a 2 desvios-padrão do *cluster* nº 2 e nº 3. O *cluster* nº 3 por sua vez está a mais de 1 e a menos de dois desvios-padrão do *cluster* de nº 2.

O *cluster* nº 1 é composto por 71,43% de negativos, o que corresponde a 10% de todos os negativos; 28,57% dos positivos assintomáticos, o que equivale a 16,67% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos.

O *cluster* nº 2 é composto por 81,48% de negativos, o que corresponde a 44% de todos os negativos; 18,52% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 41,67% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos.

O *cluster* nº 3 é composto por 74,19% de negativos, o que corresponde a 46% de todos os negativos; 16,13% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 41,67% de todos os positivos assintomáticos e 9,68% de positivos sintomáticos, o que corresponde a 100% de todos os doentes.

1- Distribuição dos *cluster*

	Negativo assintomático	Positivo assintomático	Positivo sintomático	Total
Cluster nº 1	5 7,69% 71,43% 10,00%	2 3,08% 28,57% 16,67%	0 0,00 0,00 0,00	7 10,77%
Cluster nº 2	22 33,85% 81,48% 44,00%	5 7,69% 18,52% 41,67%	0 0,00 0,00 0,00	27 41,54%
Cluster nº 3	23 35,38% 74,19% 46,00%	5 7,69% 16,13% 41,67%	3 4,62% 9,68% 100,0%	31 47,69%
Total	50 76,92%	12 18,46%	3 4,62%	65 100%

Figura nº 9 - Tabela de distribuição dos *clusters* de memória para indivíduos com 1 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

2- Distância entre os *clusters* centróides

	1	2	3
1	.	3.333573397	5.416967109
2	3.333573397	.	2.606173785
3	5.416967109	2.606173785	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
MEMIMDIR	1.000000	0.585254	0.668181	2.013694
SPANDIR	1.000000	0.622747	0.624306	1.661738
MEMIMINV	1.000000	0.716833	0.502209	1.008875
SPANINV	1.000000	0.679356	0.552899	1.236629
MEMRECEN	1.000000	0.789806	0.395700	0.654807
MEMREMOT	1.000000	0.794440	0.388588	0.635558
TOTAL	1.000000	0.867923	0.270251	0.370334
OVER-ALL	1.000000	0.728396	0.486019	0.945597

4- Média dos Clusters

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	MEMRECEN	MEMREMOT	TOTAL
1	1.83261	1.57138	1.82058	1.88489	0.10531	0.99769	1.24874
2	0.34890	0.44870	0.12889	0.15819	0.69411	0.46074	0.16588
3	-0.71770	-0.74563	-0.52336	-0.56340	-0.62833	-0.62657	-0.42645

5- Desvio-padrão dos clusters

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	MEMRECEN	MEMREMOT	TOTAL
1	0.67495	0.53804	1.75340	0.96942	0.76488	0.66748	0.27484
2	0.70135	0.70346	0.62872	0.78427	0.58419	0.87046	0.56694
3	0.43642	0.56099	0.32325	0.48248	0.93616	0.74737	1.12389

6- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para para este sub-grupo de 65 pacientes:

Variável	N	Média	Desv. Pad.	Mínimo	Máximo
MEMIMDIR	65	27.6307692	16.0259255	3.0000000	75.0000000
SPANDIR	65	5.6153846	1.5175258	3.0000000	9.0000000
MEMIMINV	65	10.7846154	9.1420941	2.0000000	62.0000000
SPANINV	65	3.2769231	1.2931030	2.0000000	8.0000000
MEMRECEN	65	14.5230769	4.5289268	4.5000000	21.0000000
MEMREMOT	65	5.3000000	3.2074133	0.5000000	14.0000000
TOTAL	65	59.6615385	13.4272076	18.0000000	82.0000000

II.b – Avaliação estatística dos subtestes de memória para sujeitos de 8 a 14 anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 3 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo destes *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. Utilizando a tabela da distância entre os *clusters*, perceberemos que o maior intervalo está entre o *cluster* nº 1 e nº 3. A semelhança do grupo de 1 a 7 anos de escolaridade, o *cluster* nº 2 assume uma posição intermediária, entre os *clusters* de melhor desempenho (*cluster* nº 1) e o de pior desempenho (*cluster* nº 3)

O *cluster* nº 1 é composto por 92,31% de voluntários assintomáticos negativos, o que representa 22,22% de todos os negativos; 7,69% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 6,67% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos.

O *cluster* nº 2 é composto por 75% de voluntários geneticamente negativos, o que corresponde a 66,67% de todos os negativos assintomáticos; 22,92% dos positivos assintomáticos, o que corresponde a 73,33% de todos os positivos assintomáticos e 2,08% de positivos sintomáticos, o que corresponde a 10% de todos os doentes .

O *cluster* nº 3 é composto por 33,33% de voluntários geneticamente negativos, o que corresponde a 11,11% de todos os negativos; 16,67% dos positivos assintomáticos, o que corresponde a 20% de todos os positivos assintomáticos e 50% dos positivos sintomáticos, o que corresponde a 90% de todos os doentes.

1- Distribuição dos *Clusters*

	Negativo assintomático	Positivo assintomático	Positivo Sintomático	Total
Cluster nº 1	12 15,19% 92,31% 22,22%	1 1,27% 7,69% 6,67%	0 0,00 0,00 0,00	13 16,46%
Cluster nº 2	36 45,57% 75,00%	11 13,92% 22,92%	1 1,27% 2,08%	48 60,76%

	66,67%	73,33%	10,00%	
Cluster nº 3	6 7,59% 33,33% 11,11%	3 3,80% 16,67% 20,00%	9 11,39% 50,00% 90,00%	18 22,78%
Total	54 68,35%	15 18,99%	10 12,66%	79 100%

Figura nº 10 - Tabela de distribuição dos *clusters* de memória para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

2- Distância entre os *clusters* centróides

	1	2	3
1	.	3.129099752	5.409043375
2	3.129099752	.	2.836065729
3	5.409043375	2.836065729	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
MDIR	1.000000	0.645604	0.593882	1.462341
SPANDIR	1.000000	0.715788	0.500785	1.003145
MEMIMINV	1.000000	0.717902	0.497831	0.991362
SPANINV	1.000000	0.693298	0.531662	1.135211
MEMRECEN	1.000000	0.792169	0.388558	0.635479
MEMREMOT	1.000000	0.828640	0.330962	0.494682
TOTAL	1.000000	0.793389	0.386674	0.630455
OVER-ALL	1.000000	0.743433	0.461479	0.856939

4- Média dos *Cluster*

Cluster	MEMINDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	MEMRECEN	MEMREMOT	TOTAL
1	-0.64662	-0.60993	-1.00932	-1.16000	-1.26864	-0.97913	-1.07117
2	1.67499	1.53014	1.26866	1.14958	0.41747	0.83590	0.68922
3	-0.22005	-0.19435	0.01359	0.09746	0.32938	0.11793	0.18878

5- Desvio-padrão dos *clusters*

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	MEMRECEN	MEMREMOT	TOTAL
1	0.64679	0.80783	0.69850	0.75353	0.85666	0.49010	1.03836
2	0.76933	0.55040	1.20811	0.98479	0.59621	1.15027	0.38125
3	0.61663	0.72616	0.54826	0.59084	0.75070	0.81926	0.81108

6- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de 79 pacientes:

Variável	N	Média	Desv. Pad.	Mínimo	Máximo
MEMIMDIR	79	34.5443038	17.0345030	6.0000000	84.0000000
SPANDIR	79	6.2151899	1.3172513	3.0000000	9.0000000
MEMIMINV	79	16.1772152	7.9851778	4.0000000	48.0000000
SPANINV	79	4.0126582	1.1265294	2.0000000	7.0000000
MEMRECEN	79	15.3607595	4.2951499	2.5000000	21.0000000
MEMREMOT	79	6.5886076	3.5749839	0.5000000	18.0000000
TOTAL	79	66.8101266	13.2220445	28.0000000	86.0000000

II.c – Avaliação estatística para os sub-testes de memória para sujeitos com 15 ou mais anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 4 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise

estatística descritiva. Por meio da tabela de distâncias entre *clusters* centróides, constatamos que o maior intervalo é visto entre o *cluster* de nº 1 e o de nº 3.

O *cluster* de nº 1 apresentou o melhor desempenho, o nº 2 um desempenho intermediário e o de nº 3 e 4 os piores desempenhos. Embora intermediário, o *cluster* de nº 2 está mais próximo dos *clusters* de pior desempenho, e os *clusters* de nº 3 e 4 apresentam um desempenho que nos impossibilita de saber qual é o pior de todos.

O *cluster* de nº 1 é composto por 1 indivíduo (100%) positivo assintomático, do sexo feminino, com 25 anos e de nível universitário. Este único indivíduo corresponde a 25% de todos os positivos assintomáticos desta amostra. O *cluster* nº 2 é composto por 77,78% de negativos, o que corresponde a 46,47% de todos os negativos; 22,22% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 50% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos.

O *cluster* nº 3 é composto por 100% de todos os positivos sintomáticos. O *cluster* nº 4 possui 88,89% de todos os negativos, o que corresponde a 53,33% de todos os negativos ; 11,11% de positivos assintomáticos, que corresponde a 25% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos. A distribuição dos *clusters* estão abaixo:

1- Distribuição dos *clusters*

	Negativos assintomáticos	Positivos assintomáticos	Positivos sintomáticos	Total
Cluster nº 1	0 0,00 0,00 0,00	1 4,76% 100,0% 25,00%	0 0,00 0,00 0,00	1 4,76%
Cluster nº 2	7 33,33% 77,78%	2 9,52% 22,22%	0 0,00 0,00	9 42,86%

	46,67%	50,00%	0,00	
Cluster nº 3	0	0	2	2
	0,00	0,00	9,52%	9,52%
	0,00	0,00	100,0%	
	0,00	0,00	100,0%	
Cluster nº 4	8	1	0	9
	38,10%	4,76%	0,00	42,86%
	88,89%	11,11%	0,00	
	53,33%	25,00%	0,00	
Total	15	4	2	21
	71,43%	19,05%	9,52%	100,0%

Figura nº 11 - Tabela de distribuição dos *clusters* de memória para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS.

2- Distância entre *clusters* centróides

1	2	3	4	
1	6.070482164	8.670987179	7.374269320	1
2	6.070482164	.	3.979700091	2.505007506
3	8.670987179	3.979700091	.	3.122496634
4	7.374269320	2.505007506	3.122496634	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
MEMIMDIR	1.000000	0.540127	0.752023	3.032639
SPANDIR	1.000000	0.606933	0.686887	2.193738
MEMIMINV	1.000000	0.548257	0.744502	2.913921
SPANINV	1.000000	0.583783	0.710317	2.452055
MEMRECEN	1.000000	0.848847	0.387540	0.632759
MEMREMOT	1.000000	0.587065	0.707051	2.413566
TOTAL	1.000000	0.658458	0.631468	1.713471
OVER-ALL	1.000000	0.632484	0.659970	1.940916

4- Média dos *clusters*

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	MEMRECEN	MEMREMOT	TOTAL
1	1.86578	1.09469	3.73682	3.58569	0.94992	2.97545	0.77686
2	0.72922	0.81855	-0.08764	0.00000	-0.10626	0.37370	0.43849
3	-0.40734	-0.76924	-0.43354	-0.59761	-1.66077	-0.96960	-2.26843
4	-0.84601	-0.76924	-0.23122	-0.26561	0.36977	-0.48884	-0.02072

5- Desvio-padrão dos clusters

Cluster	MEMIMDIR	SPANDIR	MEMIMINV	SPANINV	MEMRECEN	MEMREMOT	TOTAL
1	.	.	.	.	.	.	.
2	0.62810	0.45137	0.61635	0.59761	0.79613	0.72858	0.58457
3	0.25379	0.87867	0.41534	0.84515	0.09467	0.53992	1.33302
4	0.46624	0.69465	0.48712	0.52705	0.94668	0.40632	0.59791

6- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de 21 pacientes:

Variável	N	Média	Desv. Pad.	Mínimo	Máximo
MEMIMDIR	21	34.8095238	16.7171141	14.0000000	66.0000000
SPANDIR	21	6.2380952	1.6094956	4.0000000	9.0000000
MEMIMINV	21	16.1904762	8.5124559	7.0000000	48.0000000
SPANINV	21	4.0000000	0.8366600	3.0000000	7.0000000
MEMRECEN	21	15.4523810	3.7346511	8.5000000	21.0000000
MEMREMOT	21	6.8095238	3.9289827	1.5000000	18.5000000
TOTAL	21	66.2857143	13.7918195	22.0000000	85.0000000

III.a – Avaliação estatística para os sub-testes de flexibilidade cognitiva para sujeitos de 0 a 7 anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 2 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. Aqui, em função de possuímos apenas 2 *clusters*, fizemos uma análise dos fatores componentes de cada *cluster* e concluímos que em alguns deles a diferença entre os dois supera dois desvios-padrão, e em outros, está abaixo de 1 desvio-padrão. De maneira geral, o *cluster* de nº 1 apresentou o melhor desempenho.

O *cluster* de melhor desempenho é composto por 70% negativos (77,78% de todos os negativos), 25% de positivos assintomáticos (100% de todos os positivos assintomáticos) e 5% de positivos sintomáticos (33,33% de todos os doentes)

O *cluster* nº 2 é composto de 66,67% de negativos (22,22% de todos os negativos) e 33,33% dos positivos sintomáticos (66,67% de todos os positivos sintomáticos). Ver tabela abaixo:

1- Análise de *cluster*

	Negativo Assintomático	Positivo Assintomático	Positivo sintomático	Total
<i>Cluster</i> nº 1	14 53,85% 70,00% 77,78%	5 19,23 25,00% 100,0%	1 3,85% 5,00% 33,33%	20 76,92%
<i>Cluster</i> nº 2	4 15,38% 66,67%	0 0,00 0,00	2 7,69% 33,33%	6 23,08%

	22,22%	0,00	66,67%	
	18	5	3	26
	69,23%	19,23%	11,54%	100,00%

Figura nº 12 - Tabela de distribuição dos *clusters* de flexibilidade cognitiva para indivíduos com 0 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre os *clusters* centróides

	1	2
1	.	3.889465203
2	3.889465203	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
ATENCAO	1.000000	0.732762	0.484537	0.940004
TEMPOTOT	1.000000	0.909300	0.206246	0.259836
EROGERAL	1.000000	0.817714	0.358090	0.557850
PERSEVE	1.000000	0.895894	0.229480	0.297824
CATEGOR	1.000000	0.853531	0.300626	0.429850
TRAILAT	1.000000	0.762461	0.441907	0.791816
TRAILAE	1.000000	1.013712	0.013493	0.013678
TRAILBT	1.000000	0.811103	0.368427	0.583348
TRAILBE	1.000000	1.015224	0.010547	0.010660
FLUENCIA	1.000000	0.803963	0.379498	0.611597
OVER-ALL	1.000000	0.866455	0.279285	0.387511

4- Média dos *Clusters*

Cluster	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL	PERSEVE	CATEGOR
0.37386	-0.24391	-0.32140	-0.25729	0.29448	1
2	-1.24620	0.81305	1.07132	0.85762	-0.98160

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	FLUENCIA
-0.35703	-0.06239	-0.32600	-0.05516	0.33086	1
2	1.19011	0.20796	1.08667	0.18386	-1.10288

5- Desvio-padrão dos *clusters*

Cluster	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL	PERSEVE	CATEGOR
1	0.78098	0.34524	0.67481	0.94582	0.93287
2	0.50947	1.87506	1.21620	0.67320	0.43577

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	FLUENCIA
1	0.65065	1.00682	0.76216	1.01059	0.86281
2	1.08708	1.03948	0.97494	1.03263	0.52309

6- Análise estatística descritiva

Este sub-grupo de 26 pacientes apresenta a seguinte distribuição:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	26	38.1538462	13.8034555	17.0000000	64.0000000
ATENCAO	26	44.7692308	14.3925194	19.0000000	73.0000000
TEMPOTOT	26	905.3461538	635.8641957	360.0000000	3720.00
EROGERAL	26	49.3076923	37.5166835	5.0000000	149.000000
AROMISSA	26	38.9423077	37.7081760	0	144.500000
ARADICAO	26	4.7307692	13.8081358	0	70.500000
PERSEVE	26	27.6923077	11.8246158	1.0000000	46.000000
NPERSEVE	26	6.4230769	4.3190099	1.0000000	20.000000
CATEGOR	26	2.3846154	1.9199359	0	7.000000
TRAILAT	26	89.8846154	41.6896408	38.000000	199.000000
TRAILAE	26	0.8461538	1.5412283	0	5.000000
TRAILBT	26	225.6923077	108.2581246	81.000000	480.000000
TRAILBE	26	13.6923077	8.0188240	0	24.000000
FLUENS	26	4.1153846	2.9976914	0	10.000000
FLUENA	26	5.7307692	3.7046748	0	13.000000
FLUENF	26	5.8846154	3.3861710	1.000000	13.000000
FLUENCIA	26	15.7307692	8.5208342	1.000000	31.000000

III.b – Avaliação estatística para os sub-testes de flexibilidade cognitiva para sujeitos de 8 a 14 anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 3 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à

classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. Utilizando a tabela de distância entre *clusters*, observamos que o maior intervalo está entre o *cluster* de nº1 e o de nº 2. Contudo, foi o *cluster* de nº 3 que apresentou o melhor desempenho e está eqüidistante dos outros dois de pior desempenho.

O pior desempenho está com o *cluster* de nº 2, e o de nº 1 assume uma posição intermediária. O *cluster* de nº 3 é composto por 82,76% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 61,54% de todos os negativos assintomáticos; 17,24% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 41,67% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos (doentes). O *cluster* de nº 2, é composto por 64,29% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 23,08% de todos os negativos assintomáticos; 28,57% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 33,33% de todos os positivos assintomáticos e 7,14% de doentes, o que corresponde a 100% de todos os positivos sintomáticos.

O *cluster* de nº 1, ou seja, o que apresentou desempenho intermediário, apresenta 66,67% de negativos, o que corresponde a 15,38% dos negativos. Por outro lado, temos 33,33% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 25% dos positivos assintomáticos, e não se observa qualquer doente entre eles.

1- Análise de cluster

	Negativos Assintomáticos	Positivos Assintomáticos	Positivos sintomáticos	Total
Cluster nº 1	6 11,54% 66,67% 15,38%	3 5,77% 33,33% 25,00%	0 0,00 0,00 0,00	9 17,31%
Cluster nº 2	9 17,31% 64,29% 23,08%	4 7,69% 28,57% 33,33%	1 1,92% 7,14% 100,0%	14 26,92%
Cluster nº 3	24 46,15% 82,76% 61,54%	5 9,62% 17,24% 41,67%	0 0,00 0,00 0,00	29 55,77%
Total	39 75,00%	12 23,08%	1 1,92%	52 100,0%

Figura nº 13 - Tabela de distribuição dos *clusters* de flexibilidade cognitiva para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre *clusters* centróides

	1	2	3
1	.	3.621444168	3.588911943
2	3.621444168	.	3.423427996
3	3.588911943	3.423427996	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
CAO	1.000000	0.725236	0.494660	0.978864
TEMPOTOT	1.000000	0.888901	0.240841	0.317246
EROGERAL	1.000000	0.928268	0.172110	0.207889
PERSEVE	1.000000	0.507330	0.752710	3.043835
CATEGOR	1.000000	0.593534	0.661532	1.954492
TRAILAT	1.000000	0.846856	0.310959	0.451293
TRAILAE	1.000000	0.992047	0.054437	0.057571
TRAILBT	1.000000	0.666420	0.573301	1.343574
TRAILBE	1.000000	0.892746	0.234260	0.305926
FLUENCIA	1.000000	0.918103	0.190142	0.234784
OVER-ALL	1.000000	0.810728	0.368495	0.583519

4- Média dos clusters

Cluster	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL	PERSEVE	CATEGOR
0.47109	-0.45174	0.69092	1.78393	-1.65728	
2	-1.14690	0.79076	0.27079	0.05175	-0.08352
3	0.40747	-0.24155	-0.34515	-0.57861	0.55465

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	FLUENCIA
1	-0.04704	-0.07941	-0.17553	0.46009	-0.12933
2	0.88323	0.37778	1.21671	0.58528	-0.64996
3	-0.41179	-0.15773	-0.53290	-0.42534	0.35391

5- Desvio-padrão dos clusters

Cluster	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL	PERSEVE	CATEGOR
1	0.73734	0.87013	1.52432	0.64359	0.53708
2	0.73162	1.33616	1.07463	0.71364	0.87066
3	0.71874	0.58098	0.55489	0.30922	0.42677

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	FLUENCIA
Ffff					
1	0.76564	0.61942	0.46610	1.25384	1.04446
2	1.39137	1.56446	1.00023	1.21158	0.65730
3	0.43444	0.69014	0.50063	0.51384	0.98123

5- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de 52 pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	52	28.3269231	10.1975029	17.0000000	58.0000000
ATENCAO	52	68.4038462	9.7563647	42.0000000	80.0000000
TEMPOTOT	52	544.4807692	180.8632340	180.0000000	1320.00
EROGERAL	52	26.5576923	26.6924484	2.0000000	131.0000000
AROMISSA	52	22.3269231	22.9196988	0	109.0000000
ARADICAO	52	2.6730769	5.6541540	0	34.5000000
PERSEVE	52	10.2692308	12.7419569	0	48.0000000
NPERSEVE	52	5.8461538	3.1770292	1.0000000	22.0000000
CATEGOR	52	6.4615385	2.9602699	0	10.0000000
TRAILAT	52	36.1153846	14.2645232	18.0000000	95.0000000
TRAILAE	52	0.1538462	0.5381382	0	3.0000000
TRAILBT	52	92.1538462	47.7191065	28.0000000	261.0000000
TRAILBE	52	4.1346154	5.2618823	0	21.0000000
FLUENS	52	9.9615385	4.7484220	3.0000000	28.0000000
FLUENA	52	10.7692308	4.4528703	3.0000000	22.0000000
FLUENF	52	10.5000000	4.0365973	2.0000000	18.0000000
FLUENCIA	52	31.2307692	11.2347769	10.0000000	53.0000000

III.c – Avaliação estatística para os sub-testes de flexibilidade cognitiva para sujeitos com 15 ou mais anos de escolaridade.

Esta amostra nos permitiu a formação de 3 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva.

A tabela de distâncias entre *clusters* revela que o maior intervalo está entre o nº 1 e o nº 2. Assim, enquanto os *clusters* de nº 1 e nº 3 ficam com os piores resultados, o *cluster* de nº 2 apresentou o melhor desempenho. Embora o nº 3 esteja mais próximo do nº 2, não há meios de saber se foi o de nº 1 ou nº 3 o *cluster* de pior desempenho .

O *cluster* nº 2 é composto por 71,43% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 38,46% de todos os negativos assintomáticos; 28,57% dos positivos assintomáticos, o que corresponde a 66,67% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos.

O *cluster* nº 1 é composto por 75% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 23,08% de todos os negativos assintomáticos e 25% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 33,33% dos positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos.

O *cluster* de nº 3 é composto por 83,33% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 38,46% de todos os negativos assintomáticos; 0% de positivo assintomático e 100% de todos os positivos sintomáticos.

1- Análise de cluster

	Negativos Assintomáticos	Positivos Assintomáticos	Positivos Sintomáticos	Total
Cluster nº 1	5 29,41% 71,43% 38,46%	2 11,76% 28,57% 66,67%	0 0,00 0,00 0,00	7 41,18%
Cluster nº 2	3 17,65% 75,00% 23,08%	1 5,88% 25,00% 33,33%	0 0,00 0,00 0,00	4 23,53%
Cluster nº 3	5 29,41% 83,33% 38,46%	0 0,00 0,00 0,00	1 5,88% 16,67% 100,00%	6 35,29%
Total	13 76,47%	3 17,65%	1 5,88%	17 100,0%

Figura nº 14 - Tabela de distribuição dos *clusters* de flexibilidade cognitiva para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre *clusters* centróides

cluster	1	2	3
1	.	3.999981075	3.634582682
2	3.999981075	.	3.403455196
3	3.634582682	3.403455196	.

3- Grau de homegeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
ATENCAO	1.000000	0.786814	0.458308	0.846067
TEMPOTOT	1.000000	0.753281	0.503496	1.014084
EROGERAL	1.000000	1.036093	0.060698	0.064620
PERSEVE	1.000000	0.439245	0.831181	4.923508
CATEGOR	1.000000	0.538997	0.745797	2.933868
TRAILAT	1.000000	0.619798	0.663869	1.975031
TRAILAE	1.000000	0.918679	0.261525	0.354142
TRAILBT	1.000000	0.785788	0.459720	0.850891
TRAILBE	1.000000	0.801850	0.437407	0.777485
FLUENCIA	1.000000	0.968488	0.179277	0.218438
OVER-ALL	1.000000	0.785491	0.460128	0.852290

4- Média dos clusters

Cluster	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL	PERSEVE	CATEGOR
1	0.03534	0.13418	0.19023	1.59387	-1.50981
2	0.68415	-0.76582	0.16852	-0.51678	0.48900
3	-0.82174	0.80401	-0.32343	-0.45967	0.43605

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	FLUENCIA
1	-0.56232	0.77548	0.34402	0.89501	-0.45564
2	-0.59593	-0.50031	-0.77231	-0.70570	0.48302
3	1.07014	0.06671	0.67168	0.22664	-0.25976

5- Desvio-padrão dos clusters

Cluster	ATENCAO	TEMPOTOT	EROGERAL	PERSEVE	CATEGOR
1	0.86819	0.53013	0.88427	0.79878	0.87579
2	0.11099	0.51059	1.41412	0.29141	0.49858
3	1.12533	1.05231	0.37002	0.23555	0.23441

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	FLUENCIA
1	0.18968	1.62864	1.41140	1.24079	0.51485
2	0.68333	0.00000	0.54551	0.52243	1.27403
3	0.70264	0.87843	0.42020	0.74098	0.72075

6- Análise estatística descritiva.

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de 17 pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	17	32.1764706	10.2544825	20.0000000	53.0000000
ATENCAO	17	71.8823529	10.4036193	43.0000000	80.0000000
TEMPOTOT	17	520.0000000	156.5079870	297.0000000	960.0000000
EROGERAL	17	22.1176471	23.0376929	3.0000000	76.0000000
AROMISSA	17	14.8823529	16.5892750	0	66.5000000
ARADICAO	17	8.0588235	17.7973684	0	73.5000000
PERSEVE	17	6.8823529	9.1711665	0	29.0000000
NPERSEVE	17	6.4705882	2.7412964	3.0000000	12.0000000
CATEGOR	17	6.8235294	2.6980385	1.0000000	10.0000000
TRAILAT	17	35.8235294	11.6899278	18.0000000	58.0000000
TRAILAE	17	0.2941176	0.5878675	0	2.0000000
TRAILBT	17	88.5882353	35.3519073	29.0000000	153.0000000
TRAILBE	17	4.7058824	4.2391731	0	13.0000000
FLUENS	17	12.6470588	4.5681120	5.0000000	25.0000000
FLUENA	17	12.7647059	4.9438018	6.0000000	27.0000000
FLUENF	17	13.2352941	6.0779253	6.0000000	31.0000000
FLUENCIA	17	38.6470588	14.0398592	17.0000000	83.0000000

IV.a – Análise de *cluster* para voluntários de 0 a 7 anos de escolaridade, quanto à abstração.

Esta amostra nos permitiu a formação de 5 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva.

É importante salientar que o *cluster* de nº 3 é composto por um único indivíduo do sexo masculino, com idade de 28 anos e positivo assintomático. Apesar de apresentar um bom desempenho na grande maioria dos testes, apresentou, de forma desproporcional, um péssimo desempenho no teste de aritmética, fato que o levou a fazer parte de um *cluster* distinto.

Utilizando a tabela de distância entre *cluster*, concluímos que o maior intervalo é observado entre o *cluster* de nº 3 e o de nº 5. O *cluster* de nº 3 apresentou o melhor desempenho e o *cluster* mais próximo é o de nº 2. O *cluster* de nº 5 apresentou o pior desempenho e seu *cluster* mais próximo é o de nº 4 e o de nº 1. O *cluster* nº 3 é composto na sua totalidade (100%) por positivos assintomáticos o que representa 10% de todos os positivos assintomáticos.

O *cluster* de nº 2 é composto por 77,78% de negativos, o que corresponde a 13,73% de todos os negativos; 11,11% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 10% de todos os positivos assintomáticos e 11,11% de doentes o que corresponde a 25% de todos os positivos sintomáticos.

O *cluster* de pior desempenho, o de nº 5, é composto por 86,67% de negativos, o que corresponde a 25,49% de todos os negativos; 13,33% de positivos

assintomáticos, o que corresponde a 20% de todos os positivos assintomáticos e 0% de positivos sintomáticos. O *cluster* de nº 4, também com baixo desempenho, é composto por 78,57% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 43,14% de todos os negativos assintomáticos; 14,29% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 40% de todos os positivos assintomáticos e a 7,14% de doentes, o que corresponde a 50% dos positivos sintomáticos. O *cluster* de nº 1 é composto por 75% de negativos assintomáticos, 16,67% de todos os negativos assintomáticos; 17,65% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 20% de todos os positivos assintomáticos e 25% de todos os positivos sintomáticos.

1- Análise de *cluster*

	Negativo Assintomático	Positivo assintomático	Positivo sintomático	Total
Cluster nº 1	9 13,85% 75,00% 17,65%	2 3,08% 16,67% 20,00%	1 1,54% 8,33% 25,00%	12 18,46%
Cluster nº 2	7 10,77% 77,78% 13,73%	1 1,54% 11,11% 10,00%	1 1,54% 11,11% 25,00%	9 13,85%
Cluster nº 3	0 0,00 0,00 0,00	1 1,54% 100,0% 10,00%	0 0,00 0,00 0,00	1 1,54%
Cluster nº 4	22 33,85% 78,57% 43,14%	4 6,15% 14,29% 40,00%	2 3,08% 7,14% 50,00%	28 43,08%
Cluster nº 5	13 20,00% 86,67% 25,49%	2 3,08% 13,33% 20,00%	0 0,00 0,00 0,00	15 23,08%
Total	51 78,46%	10 15,38%	4 6,15%	65 100%

Figura nº 15 - Tabela de distribuição dos *clusters* de abstração para indivíduos com 0 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre os *clusters*

cluster	1	2	3	4	5
1	.	3.91862816	5.11644965	2.73032092	3.06165086
2	3.91862816	.	4.47160854	2.61203147	3.58190148
3	5.11644965	4.47160854	.	4.76275197	5.40400536
4	2.73032092	2.61203147	4.76275197	.	2.31428382
5	3.06165086	3.58190148	5.40400536	2.31428382	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
PROVERB	1.000000	0.391333	0.856430	5.965246
HIS1ABSU	1.000000	0.541451	0.725154	2.638405
HIS2ABSU	1.000000	0.900431	0.239898	0.315613
FIGABSUR	1.000000	0.301941	0.914530	10.70000
C3EM3T	1.000000	0.825777	0.360711	0.564238
C3EM3E	1.000000	1.003044	0.056783	0.060201
OVER-ALL	1.000000	0.711367	0.525584	1.107857

4- Média dos *clusters*

Cluster	PROVERB	HIS1ABSU	HIS2ABSU	FIGABSUR	C3EM3T	C3EM3E
1	-0.56724	0.12403	-0.40830	-1.98456	0.58470	0.11887
2	2.13061	0.18376	0.91867	0.22051	-0.60051	0.33294
3	2.13061	0.66152	0.91867	0.49614	3.83421	0.48863
4	-0.24607	0.66152	0.13671	0.49614	-0.19236	0.02990
5	-0.50729	-1.48842	-0.54100	0.49614	-0.00398	-0.38324

5- Desvio-padrão dos clusters

Cluster	PROVERB	HIS1ABSU	HIS2ABSU	FIGABSUR	C3EM3T	C3EM3E
1	0.00000	0.97234	0.98003	0.00000	1.10879	1.04659
2	0.44964	0.94803	0.00000	0.82690	0.48786	1.15596
3	.	.	.	.	.	.
4	0.50245	0.00000	0.98995	0.00000	0.78357	0.98157
5	0.23219	0.00000	0.91111	0.00000	0.79773	0.91079

6- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	65	38.7692308	13.5666978	17.0000000	69.0000000
PROVERB	65	0.6307692	1.1119975	0	4.0000000
HIS1ABSU	65	0.6923077	0.4651303	0	1.0000000
HIS2ABSU	65	0.5384615	0.5023981	0	1.0000000
FIGABSUR	65	0.8000000	0.4031129	0	1.0000000
C3EM3T	65	33.7230769	14.1559481	12.0000000	88.0000000
C3EM3E	65	4.9076923	4.2819500	0	13.0000000

IV.b – Análise de *cluster* para voluntários de 8 a 14 anos de escolaridade, quanto à abstração.

Esta amostra nos permitiu a formação de 6 *clusters* segundo o "Cubic Clustering Criterion". O estudo destes *clusters* passa inicialmente pela análise do

grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. Utilizando a tabela de distâncias entre os *clusters*, observamos que o maior intervalo está entre o *cluster* nº 1 e o nº 2. Embora os mais distantes entre si, tanto *cluster* nº 1 quanto o *cluster* nº 2 apresentam os piores desempenhos. Os melhores desempenhos foram observados nos *clusters* de nº 5 e de nº 4. Os *clusters* restantes, ou sejam, o de nº 3 e nº 6 estão mais próximos dos melhores e piores desempenhos, respectivamente.

O *cluster* de nº 1 é composto por uma mulher positiva sintomática, professora primária, com uma vida intelectual muito ativa, e a razão de ocupar um *cluster* só para ela se deve ao fato de ter apresentado um bom desempenho nos provérbios, mas um baixo desempenho nos testes de aritmética.

O *cluster* de melhor desempenho (nº 5) é composto por 100% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 7,41% de todos os negativos assintomáticos. O *cluster* nº 4 é composto por 88,89% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 29,63% de todos os negativos assintomáticos; 11,11% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 13,33% de todos os positivos assintomáticos. Assim, os dois *clusters* de melhor desempenho representam 37,04% de negativos e 13,33% dos positivos assintomáticos e 0% dos doentes.

O *cluster* nº 2, ou seja, o de pior desempenho, é composto por 57,14% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 7,41% dos negativos assintomáticos; 14,29% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 6,67% dos positivos assintomáticos e 28,57% dos doentes, o que corresponde a 22,22% de todos os positivos sintomáticos. O *cluster* nº 1 é composto de 100% de doentes

(detalhado acima) e o *cluster* de nº 6 é composto por 47,37% dos negativos assintomáticos, o que corresponde a 16,67% de todos os negativos assintomáticos; 36,84% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 46,67% de todos os positivos assintomáticos e 15,79% dos doentes, o que corresponde a 33,33% de todos os positivos sintomáticos. Assim, pegos conjuntamente, os três piores *clusters* representam 53,34% de todos os positivos assintomáticos e a 66,66% de todos os positivos sintomáticos. O *cluster* de nº 3 pode ser visualizado na tabela abaixo, e apresenta um desempenho intermediário, mais próximo dos *clusters* de melhor desempenho.

1- Análise de *cluster*

	Negativo Assintomático	Positivo Assintomático	Positivo sintomático	Total
Cluster nº 1	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	1 1,28% 100,0% 11,11%	1 1,28%
Cluster nº 2	4 5,13% 57,14% 7,41%	1 1,28% 14,29% 6,67%	2 2,56% 28,57% 22,22%	7 8,97%
Cluster nº 3	21 26,92% 72,41% 38,89%	5 6,41% 17,24% 33,33%	3 3,85% 10,34% 33,33%	29 37,18%
Cluster nº 4	16 20,51% 88,89% 29,63%	2 2,56% 11,11% 13,33%	0 0,00 0,00 0,00	18 23,08%
Cluster nº 5	4 5,13% 100,0% 7,41%	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	4 5,13%
Cluster nº 6	9 11,54% 47,37% 16,67%	7 8,97% 36,84% 46,67%	3 3,85% 15,79% 33,33%	19 24,36%
Total	54 69,23%	15 19,23%	9 11,54%	78 100%

Figura nº 16 - Tabela de distribuição dos *clusters* de abstração para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre os clusters centróides

clusters	1	2	3	4	5	6
1	.	6.52993	5.99357	6.38664	5.82487	5.72209
2	6.52993	.	4.00796	4.02934	5.12307	3.76041
3	5.99357	4.00796	.	1.80383	3.38741	2.70444
4	6.38664	4.02934	1.80383	.	3.08648	2.48615
5	5.82487	5.12307	3.38741	3.08648	.	4.21772
6	5.72209	3.76041	2.70444	2.48615	4.21772	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
PROVERB	1.000000	0.636283	0.621433	1.641543
HIS1ABSU	1.000000	0.832449	0.352027	0.543275
HIS2ABSU	1.000000	0.336219	0.894297	8.460470
FIGABSUR	1.000000	1.3577E-16	1.000000	.
C3EM3T	1.000000	0.806807	0.391331	0.642930
C3EM3E	1.000000	0.802229	0.398219	0.661734
OVER-ALL	1.000000	0.646191	0.609551	1.561157

4- Média dos clusters

Cluster	PROVERB	HIS1ABSU	HIS2ABSU	FIGABSUR	C3EM3T	C3EM3E
2.92662	-1.81400	-1.53644	0.31197	4.10975	-1.22353	
2	-0.21660	-1.14023	-0.29132	-3.16430	-0.03158	0.00966
3	-0.06079	0.38157	0.64251	0.31197	0.43216	0.75265
4	-0.12929	0.41319	0.64251	0.31197	-0.53108	-0.77060
5	2.92662	0.54420	0.64251	0.31197	-0.67730	-0.38427
6	-0.47509	-0.57284	-1.53644	0.31197	-0.21857	-0.27700

5- Desvio-padrão dos cluster

Cluster	PROVERB	HIS1ABSU	HIS2ABSU	FIGABSUR	C3EM3T	C3EM3E
1						
0.67101	1.15068	1.16470	0.00000	0.95254	1.19436	
3	0.52865	0.60813	0.00000	0.00000	0.89696	0.49911
4	0.58828	0.55583	0.00000	0.00000	0.50957	0.55715
5	1.12281	0.00000	0.00000	0.00000	0.54791	0.96909
6	0.70544	1.20973	0.00000	0.00000	0.86864	1.12321

6- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de 78 pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	78	30.5641026	10.9492213	17.0000000	64.0000000
PROVERB	78	0.8717949	0.7271895	0	4.0000000
HIS1ABSU	78	0.7692308	0.4240521	0	1.0000000
HIS2ABSU	78	0.7051282	0.4589365	0	1.0000000
FIGABSUR	78	0.9102564	0.2876640	0	1.0000000
C3EM3T	78	26.1282051	13.1082991	8.0000000	80.0000000
C3EM3E	78	5.1025641	4.1703647	0	14.0000000

IV.c – Análise de *cluster* para voluntários com 15 ou mais anos de escolaridade, quanto à abstração.

Esta amostra nos permitiu a formação de 3 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo destes *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. O uso da tabela de distância entre *clusters* nos mostra que o maior intervalo foi encontrado entre o *cluster* nº 1 e nº 2. Contudo, o *cluster* nº 3 foi o que apresentou o melhor desempenho.

O *cluster* nº 2 assume uma posição intermediária e o *cluster* nº 1 o pior desempenho.

O *cluster* nº 3 é composto por 66,67% de negativos assintomáticos, o que corresponde a 76,92% de todos os negativos assintomáticos; 20% de positivos assintomáticos, o que corresponde a 75% dos positivos assintomáticos e 13,33% de doentes, o que equivale a 100% dos positivos sintomáticos. Quando analisamos individualmente o teste de aritmética, separando-o da prova de abstração, o *cluster* de nº 1 passa a ter o melhor desempenho e o nº 3 o pior.

É importante registrar que o *cluster* de nº 1 é constituído com 100% de negativos assintomáticos, e não conta com nenhum doente ou positivo assintomático.

O *cluster* nº 2 é composto por um positivo assintomático e um negativo assintomático, o que corresponde a 25% e 7,69% de todos os positivos assintomático e negativos assintomáticos, respectivamente.

1- Análise de cluster

	Negativo Assintomático	Positivo Assintomático	Positivo Sintomático	Total
Cluster nº 1	2 10,53% 100,0% 15,38%	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	2 10,53%
Cluster nº 2	1 5,26% 50,00% 7,69%	1 5,26% 50,00% 25,00%	0 0,00 0,00 0,00	2 10,53%
Cluster nº 3	10 52,63% 66,67% 76,92%	3 15,79% 20,00% 75,00%	2 10,53% 13,33% 100,0%	15 78,95%
Total	13 68,42%	4 21,05%	2 10,53%	19 100,0%

Figura nº 17 - Tabela de distribuição dos *clusters* de abstração para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre os *clusters* centróides

Clusters	1	2	3
1	.	4.660027662	3.368833589
2	4.660027662	.	3.297136520
3	3.368833589	3.297136520	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
////////////////////////////////////				
PROVERB	1.000000	1.051570	0.017067	0.017363
HIS1ABSU	1.000000	1.0599E-16	1.000000	.
HIS2ABSU	1.000000	1.018928	0.077143	0.083591
FIGABSUR	1.000000	5.0675E-17	1.000000	.
C3EM3T	1.000000	1.033499	0.050559	0.053252
C3EM3E	1.000000	1.029248	0.058354	0.061970
OVER-ALL	1.000000	0.843750	0.367187	0.580246

4- Média dos clusters

Cluster	PROVERB	HIS1ABSU	HIS2ABSU	FIGABSUR	C3EM3T	C3EM3E
////////////////////////////////////						
1	-0.24623	-2.83772	-0.52351	0.33385	-0.63745	-0.50335
2	-0.24623	0.33385	-0.52351	-2.83772	0.10299	0.52132
3	0.06566	0.33385	0.13960	0.33385	0.07126	-0.00240

5- Desvio-padrão dos clusters

Cluster	PROVERB	HIS1ABSU	HIS2ABSU	FIGABSUR	C3EM3T	C3EM3E
////////////////////////////////////						
1	0.00000	0.00000	1.56296	0.00000	0.52357	1.28809
2	0.00000	0.00000	1.56296	0.00000	0.22439	0.48304
3	1.12418	0.00000	0.91518	0.00000	1.09432	1.03707

6- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de 19 pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	19	32.5263158	10.2706076	20.0000000	53.0000000
PROVERB	19	1.2105263	0.8549820	0	4.0000000
HIS1ABSU	19	0.8947368	0.3153018	0	1.0000000
HIS2ABSU	19	0.7368421	0.4524139	0	1.0000000
FIGABSUR	19	0.8947368	0.3153018	0	1.0000000
C3EM3T	19	27.5263158	9.4537965	13.0000000	45.0000000
C3EM3E	19	6.2105263	4.3916454	0	14.0000000

V.a – Análise de *cluster* para voluntários de 0 a 7 anos de escolaridade, quanto ao desempenho cognitivo-motor.

Esta amostra nos permitiu a formação de 6 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo destes *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva. A tabela de distância entre os *clusters* centróides revela que o maior intervalo está entre o *cluster* nº 3 e o nº 4. Neste caso, os *clusters* mais distantes representam o melhor e o pior desempenho.

O *cluster* de nº 4 e nº 5 representam os piores desempenhos, enquanto os *clusters* nº 2 e nº 3 representam o melhor desempenho.

Os *clusters* nº 1 e nº 6 apresentam um desempenho intermediário.

O *cluster* de nº 3 é composto por 100% de negativos, o que corresponde a 4,17% de todos os negativos assintomáticos.

O *cluster* de nº 2 é composto por 100% de negativos assintomáticos, o que representa 2,08% de todos os negativos assintomáticos.

Os *clusters* de desempenho intermediário, representados pelos de nº 1 e nº 6 são compostos no conjunto por 72,92% de todos os negativos assintomáticos, 80% de todos os positivos assintomáticos e 25% de todos os positivos sintomáticos.

Os *clusters* de pior desempenho, representados pelos nº 4 e nº 5, são compostos no conjunto por 20,83% de todos negativos assintomáticos , 20% de todos os positivos assintomáticos e 75% de todos os positivos sintomáticos.

1- Análise de *cluster*

	Negativos assintomáticos	Positivos assintomáticos	Positivos sintomáticos	total
Cluster nº 1	17 27,42% 73,91% 35,42%	5 8,06% 21,74% 50,00%	1 1,61 4,35 25,00	23 37,10%
Cluster nº 2	1 1,61% 100,0% 2,08%	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	1 1,61%
Cluster nº 3	2 3,23% 100,0% 4,17%	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	2 3,23%
Cluster nº 4	0 0,00 0,00 0,00	1 1,61% 50,00% 10,00%	1 1,61% 50,00% 25,00%	2 3,23%
Cluster nº 5	10 16,13% 76,92%	1 1,61% 7,69%	2 3,23% 15,38%	13 20,97%

	20,83%	10,00%	50,00%	
Cluster nº 6	18 29,03% 85,71% 37,50%	3 4,84% 14,29% 30,00%	0 0,00 0,00 0,00	21 33,87%
Total	48 77,42%	10 16,13%	4 6,45%	62 100%

Figura nº 18 - Tabela de distribuição dos *clusters* de desempenho cognitivo-motor para indivíduos com 0 a 7 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre Clusters Centróides

Clusters	1	2	3	4	5	6
1	.	7.48443	6.14511	7.72089	3.35442	2.43167
2	7.48443	.	9.16640	9.32627	7.07903	7.92507
3	6.14511	9.16640	.	9.36090	6.82187	7.28468
4	7.72089	9.32627	9.36090	.	5.82143	8.09568
5	3.35442	7.07903	6.82187	5.82143	.	3.75901
6	2.43167	7.92507	7.28468	8.09568	3.75901	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
TRAILAT	1.000000	0.793328	0.422218	0.730758
TRAILAE	1.000000	0.538476	0.733811	2.756726
TRAILBT	1.000000	0.747374	0.487217	0.950141
TRAILBE	1.000000	0.846041	0.342885	0.521804
DST	1.000000	0.674266	0.582631	1.395961
DSE	1.000000	0.340081	0.893825	8.418384
IPT	1.000000	0.737992	0.500010	1.000039
IPC	1.000000	0.657455	0.603183	1.520051
IPM	1.000000	0.960270	0.153465	0.181287
OE	1.000000	0.702140	0.547409	1.209501
AC	1.000000	0.653038	0.608497	1.554256
CR	1.000000	0.348137	0.888735	7.987537
OVER-ALL	1.000000	0.689422	0.563657	1.291775

4- Média dos clusters

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	DST	DSE
1	-0.47933	-0.09236	-0.48591	-0.69303	-0.41450	-0.13690
2	0.17143	6.62868	-0.32107	1.02462	0.76313	-0.31653
3	-0.40621	0.09039	-1.17135	0.04917	0.10164	-0.31653
4	2.03273	-0.14312	1.22944	1.02462	2.56452	5.10612
5	0.91792	-0.12516	1.16788	0.67759	1.01256	-0.01858
6	-0.20633	-0.13200	-0.18103	0.18852	-0.46310	-0.27964

Cluster	IPT	IPC	IPM	OE	AC	CR
1	-0.04807	0.20927	0.06366	0.73868	-0.03293	-0.09900
2	0.91557	1.71810	0.62755	-0.32375	1.13283	-0.21482
3	1.33696	1.57827	-1.80421	1.74893	0.93664	5.11272
4	1.21128	1.36521	-0.18304	-0.76010	2.37535	-0.21482
5	0.88713	0.59950	0.37814	-0.15592	0.80082	-0.21482
6	-0.78281	-0.96247	-0.14444	-0.79127	-0.82905	-0.21482

5- Desvio-Padrão dos Clusters

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	DST	DSE
1	0.48715	0.54060	0.41789	0.52369	0.41629	0.36877
2	.	.	.	.	.	.
3	0.63538	0.00000	0.14147	1.72438	0.55127	0.00000
4	1.07106	0.33023	0.56587	1.03463	0.12529	1.09554
5	1.29458	0.55963	1.08194	0.81468	1.17724	0.41964
6	0.64659	0.54502	0.80779	1.04981	0.48459	0.09259

Cluster	IPT	IPC	IPM	OE	AC	CR
1	0.61487	0.66551	0.99080	0.63882	0.70314	0.55543
2	.	.	.	.	.	.
3	1.16051	1.04520	0.00000	1.38847	0.64739	0.00000
4	1.50553	0.36723	1.14635	0.30855	0.83236	0.00000
5	0.89147	0.77958	0.60881	0.81709	0.56915	0.00000
6	0.67201	0.54506	1.10181	0.65557	0.63269	0.00000

6- Análise estatística descritiva

Abaixo está a estatística descritiva para este sub-grupo de 62 pacientes:

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	62	36.8064516	11.9134016	17.0000000	64.0000000
TRAILAT	62	78.3225806	38.9513249	28.0000000	199.0000000
TRAILAE	62	0.8064516	2.1412323	0	15.0000000
TRAILBT	62	197.0967742	99.9669961	68.0000000	519.0000000
TRAILBE	62	10.5967742	8.2012787	0	28.0000000
DST	62	360.7903226	169.3143489	130.0000000	942.0000000
DSE	62	1.2258065	3.8726420	0	24.0000000
IPT	62	83.5193548	16.9082465	38.2500000	130.5000000
IPC	62	66.7451613	18.7735703	32.7500000	110.2500000
IPM	62	4.2258065	1.2336718	1.0000000	5.0000000
OE	62	9.4838710	4.5834411	0	22.0000000
AC	62	14.3387097	7.6457286	1.0000000	37.0000000
CR	62	0.1612903	0.7508148	0	4.0000000

V.b – Análise de *cluster* para voluntários de 8 a 14 anos de escolaridade, quanto ao desempenho cognitivo-motor.

Esta amostra nos permitiu a formação de 7 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva.

A análise da distância entre os *clusters* centróides coloca o *cluster* nº 5 e nº 6 como os mais distantes entre si. Aqui, novamente, nas extremidades da maior distância, temos o melhor e o pior desempenho.

A análise dos *clusters* médios e de seus respectivos desvios-padrão tem-nos mostrado que o *cluster* de nº 5 obteve o melhor desempenho e que o de nº 6 o pior deles.

Os 5 *clusters* restantes se dividem em função da maior proximidade do melhor e pior *cluster*.

Assim, os *clusters* nº 3, 4 e 7 estão mais próximos do *cluster* de melhor desempenho, enquanto os *clusters* nº 1 e 2 aproximam-se mais do pior desempenho.

Separando os *clusters* de melhor e pior desempenho em dois blocos distintos temos: O bloco de melhor desempenho (nº 5, 3, 4, 7) é composto por 93,61% de todos os negativos assintomáticos, 76,92% de todos os positivos assintomáticos e 0% de todos os negativos.

O bloco de pior desempenho (nº 6, 2, 1) é composto por 6,39% de todos os negativos assintomáticos, 23,08% de todos os positivos assintomáticos e 100% de todos os positivos sintomáticos.

1- Análise de cluster

	Negativo Assintomático	Positivo assintomático	Positivo Sintomático	Total
Cluster nº 1	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	2 3,03% 100,0% 33,33%	2 3,03%
Cluster nº 2	2 3,03% 22,22% 4,26%	3 4,55% 33,33% 23,08%	4 6,06% 44,44% 66,67%	9 13,64%
Cluster nº 3	20 30,30% 83,33% 42,55%	4 6,06% 16,67% 30,77%	0 0,00 0,00 0,00	24 36,36%
Cluster nº 4	18 27,27% 78,26% 38,30%	5 7,58% 21,74% 38,46%	0 0,00 0,00 0,00	23 34,85%
Cluster nº 5	3 4,55% 100,0% 6,38%	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	3 4,55%
Cluster nº 6	1 1,52% 100,0% 2,13%	0 0,00 0,00 0,00	0 0,00 0,00 0,00	1 1,52%
Cluster nº 7	3 4,55% 75,00% 6,38%	1 1,52% 25,00% 7,69%	0 0,00 0,00 0,00	4 6,06%
Total	47 71,21%	13 19,70%	6 9,09%	66 100,0%

Figura nº 19 - Tabela de distribuição dos *clusters* de desempenho cognitivo-motor para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre clusters centróides

1	2	3	4	5	6	7
6.357340006	8.383409202	9.564392436	9.408271700	8.798210503	8.025595583	
5.357340006	3.366322690	4.878866504	5.708818824	6.815018432	4.130476488	
8.383409202	3.366322690	2.285615678	4.629027414	8.657254069	3.270902499	
9.564392436	4.878866504	2.285615678	5.280240866	9.437820197	3.712593754	
9.408271700	5.708818824	4.629027414	5.280240866	9.874770243	5.738985637	
8.798210503	6.815018432	8.657254069	9.437820197	9.874770243	8.798710337	
8.025595583	4.130476488	3.270902499	3.712593754	5.738985637	8.798710337	

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
TRAILAT	1.000000	0.672302	0.589732	1.437432
TRAILAE	1.000000	0.260481	0.938413	15.237174
TRAILBT	1.000000	0.554703	0.720707	2.580472
TRAILBE	1.000000	0.803303	0.414270	0.707273
DST	1.000000	0.554297	0.721116	2.585723
DSE	1.000000	0.674991	0.586443	1.418047
IPT	1.000000	0.686894	0.571729	1.334972
IPC	1.000000	0.677331	0.58357	1.401370
IPM	1.000000	0.778223	0.450273	0.819085
OE	1.000000	0.857034	0.333294	0.499911
AC	1.000000	0.583145	0.691332	2.239724
CR	1.000000	0.286748	0.925365	12.398601
OVER-ALL	1.000000	0.640879	0.627187	1.682311

4- Média dos Clusters

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	DST	DSE
1	2.23458	5.39533	0.48447	2.23097	1.78553	1.76367
2	1.30987	-0.09189	0.60227	0.87518	1.24548	0.20837
3	-0.36300	-0.21824	-0.13398	-0.22583	-0.23364	-0.32371
4	-0.30928	-0.21746	-0.35872	-0.42878	-0.49694	-0.31837
5	-0.25372	0.05251	-0.25986	-0.47151	-0.30830	-0.44650
6	2.48677	0.63011	6.28279	0.51121	4.34961	1.02695
7	-0.53954	-0.12799	-0.10662	0.96162	-0.29200	2.50040

Cluster	IPT	IPC	IPM	OE	AC	CR
1.89010	2.51592	0.79159	1.67732	2.37129	-0.23561	
2	1.17862	1.02514	0.50842	1.04278	1.07633	-0.23561
3	-0.80039	-0.81224	-0.89820	-0.33772	-0.93658	-0.23561
5	-0.05593	0.05292	0.79159	0.28621	0.46505	4.37193
6	0.52210	0.10355	0.79159	0.35943	1.14068	-0.23561
7	-0.52671	0.17364	0.31374	0.41434	-0.12613	-0.23561

5- Desvio-Padrão dos clusters

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	DST	DSE
0.49932	1.22528	0.18576	1.04233	0.94659	1.04189	
2	1.15376	0.43320	0.63852	1.22779	0.85151	1.07044
3	0.48698	0.08843	0.72501	0.76671	0.56299	0.41600
4	0.65125	0.09033	0.20661	0.47934	0.33087	0.61447
5	0.37179	0.50022	0.09016	0.32757	0.72882	0.00000
6	.	.	.	.	.	.
7	0.48554	0.21660	0.77736	1.43020	0.47259	1.20307

Cluster	IPT	IPC	IPM	OE	AC	CR
0.13624	0.47085	0.00000	0.00000	0.10237	0.00000	0.00000
2	0.44827	1.06212	0.56190	0.80288	0.57508	0.00000
3	0.72704	0.61695	0.74957	0.71045	0.63023	0.35269
4	0.63858	0.58479	0.89300	0.99042	0.50646	0.00000
5	1.42962	0.39948	0.00000	0.45724	0.22115	0.99756
6	.	.	.	.	.	.
7	0.57588	0.63879	0.95570	1.23441	0.91852	0.00000

6- Análise estatística descritiva

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
IDA	66	28.8030303	9.4888107	17.0000000	58.0000000
TRAILAT	66	40.6969697	19.8261441	18.0000000	101.0000000
TRAILAE	66	0.5454545	2.3083915	0	15.0000000
TRAILBT	66	110.3636364	106.5826709	28.0000000	780.0000000
TRAILBE	66	4.8787879	6.1055212	0	23.0000000
DST	66	209.6060606	97.1107027	101.0000000	632.0000000
DSE	66	0.3030303	0.6786796	0	3.0000000
IPT	66	71.5886364	19.4626680	34.2500000	110.2500000
IPC	66	57.5340909	21.4000758	20.5000000	118.5000000
IPM	66	3.7575758	1.5695233	0	5.0000000
OE	66	8.3636364	4.5527215	2.0000000	20.0000000
AC	66	10.1212121	6.9071093	0	27.0000000
CR	66	0.1363636	0.5787616	0	3.0000000

V.C – Análise de *cluster* para voluntários com 15 ou mais anos de escolaridade, quanto ao desempenho cognitivo-motor.

Esta amostra nos permitiu a formação de 2 *clusters* segundo o “Cubic Clustering Criterion”. O estudo desses *clusters* passa inicialmente pela análise do grau de homogeneidade da amostra, das médias e desvios-padrão dos *clusters* e da distância entre os *clusters* centróides. Se ainda houver dúvidas quanto à classificação do desempenho de cada *cluster*, lançaremos mão da análise estatística descritiva.

A análise das médias dos *clusters* e de seus respectivos desvios-padrão revelou que o *cluster* de nº 2 apresentou um desempenho melhor que o *cluster* nº 1.

O *cluster* de nº 2 é composto por 92,86% dos negativos assintomáticos e 100% de todos os positivos assintomáticos. O *cluster* nº 1 é composto por 7,14% de todos os negativos assintomáticos e 100% dos positivos sintomáticos. No *cluster* de nº1 não se observou qualquer positivo assintomático.

1- Análise de *cluster*

	Negativo assintomático	Positivo assintomático	Positivo sintomático	Total
Cluster nº1	1 5,56% 50,00% 7,14%	0 0,00 0,00 0,00	1 5,56% 50,00% 100,0%	2 11,11%
Cluster nº2	13 72,22% 81,25% 92,86%	3 16,67% 18,75% 100,0%	0 0,00 0,00 0,00	16 88,89%
Total	14 77,78%	3 16,67%	1 5,56%	18 100,0%

Figura nº 20 - Tabela de distribuição dos *clusters* de desempenho cognitivo-motor para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade. Este grupo é dividido em NE, PA e PS

2- Distância entre os *clusters* centróides

Nearest Cluster	1	2
1	.	5.247602851
2	5.247602851	.

3- Grau de homogeneidade da amostra

Variable	Total STD	Within STD	R-Squared	RSQ/(1-RSQ)
TRAILAT	1.000000	0.995375	0.067509	0.072397
TRAILAE	1.000000	0.652727	0.599010	1.493827
TRAILBT	1.000000	0.989602	0.078294	0.084944
TRAILBE	1.000000	0.917066	0.208461	0.263362
DST	1.000000	0.787127	0.416876	0.714901
DSE	1.000000	0.926893	0.191406	0.236715
IPT	1.000000	0.852266	0.316370	0.462779
IPC	1.000000	0.846744	0.325200	0.481921
IPM	1.000000	0.977746	0.100248	0.111417
OE	1.000000	0.930334	0.185391	0.227583
AC	1.000000	0.804430	0.390957	0.641921
CR	0	0	.	.
OVER-ALL	0.957427	0.847929	0.261793	0.354633

4- Média dos *clusters*

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	DST	DSE
1	0.71419	2.12741	0.76912	1.25501	1.77475	1.20257
2	-0.08927	-0.26593	-0.09614	-0.15688	-0.22184	-0.15032

Cluster	IPT	IPC	IPM	OE	AC	CR
1						
1.54607	1.56750	0.87030	1.18352	1.71869	0.00000	
2	-0.19326	-0.19594	-0.10879	-0.14794	-0.21484	0.00000

5- Desvio padrão dos clusters

Cluster	TRAILAT	TRAILAE	TRAILBT	TRAILBE	DST	DSE
1						
1	1.39383	1.23079	0.30121	0.64540	0.05728	2.18661
2	0.96297	0.59453	1.01909	0.93237	0.81281	0.77308

Cluster	IPT	IPC	IPM	OE	AC	CR
1						
1	0.34362	1.08355	0.00000	1.33477	0.00000	0.00000
2	0.87573	0.82855	1.00981	0.89691	0.83081	0.00000

7- COMENTÁRIOS

Comentários

Aspectos Demográficos

A análise demográfica de nossa amostra nos revela um grupo masculino em média mais velho e com um nível de escolaridade em média menor que o feminino. Uma explicação possível seria o fato de o número de indivíduos geneticamente positivos entre os homens ser 16,56% acima do encontrado para o grupo feminino.

Esta amostra de indivíduos se distribui ao longo do eixo São Paulo-Belo Horizonte. Residem na periferia das grandes cidades e na área rural das pequenas cidades. Vivem normalmente muito próximos, formando verdadeiros clãs, onde se amparam mutuamente. A história da doença é passada aos mais jovens pelos idosos que cuidaram dos doentes, os quais só falam quando muito estimulados. Após conviver de perto com eles, consegui perceber que o melhor é não falar, pois, quando se abre o assunto, quem vivenciou o processo o transmite de forma muito angustiosa e sem esperança.

As famílias de doentes de Huntington, que vivem nas grandes e médias cidades, apresentam um nível educacional maior, embora assumam a mesma postura quanto a doença dos que apresentam um nível de escolaridade menor.

Penso que a segregação natural seja devida à pressão psicossocial de ter um enfermo assim na família e o baixo nível de competitividade das áreas rurais e periferias de grandes cidades. O baixo nível socio-econômico e as pressões psicossociais favorecem o aparecimento de comportamentos anti-sociais,

alcoolismo, destruição da estrutura familiar, chegando mesmo a problemas com a justiça e a cumprir pena em prisão (BRUYN, 1968, SHIWACH, 1994, CAINE & SHOULSON, 1983, HARPER, 1996). Contudo, penso serem estes fatos decorrentes da própria condição marginal em que alguns vivem. Em nossa amostra, um percentual de indivíduos universitários como advogados, engenheiros, nutricionistas, economistas, professores, jornalistas. Algumas destas famílias vivem em áreas valorizadas, com bom emprego e bom conceito na comunidade.

Um outro fator, que na realidade não sei se é causa ou consequência, é que a doença começa mais cedo entre os indivíduos da zona rural se comparados aos da cidade, permitindo aos da cidade alcançar estabilidade financeira e social, antes do início dos sintomas que está entre a 4ª e 5ª década, o que está de acordo com a literatura (BRUYN, 1968; CRAUFURD & DODGE, 1993; HARPER, 1996). Na zona rural, a doença se inicia entre a 3ª e 4ª década, prejudicando o desenvolvimento escolar, a inserção no mercado de trabalho em posições melhores e a estabilidade financeira.

Depressão

Os sinais e sintomas depressivos (7 a 20 pontos) são mais freqüentes entre os assintomáticos que entre os doentes. A depressão por sua vez (20 ou + pontos) é mais freqüente entre os doentes que entre os assintomáticos.

Se por um lado podemos separar os sintomáticos dos assintomáticos, o resultado da escala de depressão não permite separar os assintomáticos positivos dos assintomáticos negativos.

Os sinais e sintomas depressivos dos positivos assintomáticos evoluirão para depressão da mesma forma que o assintomático evoluirá para a doença. Por outro

lado, grande parte dos sinais e sintomas depressivos dos assintomáticos negativos evoluirá para a cura, pois o número de depressão entre os negativos assintomáticos é 5 vezes menor que entre os doentes.

O que antes parecia confuso, agora foi esclarecido pela genética molecular. Quando SHIWACH & NORBURY (1994) falam do aspecto reativo da depressão e afirmam que esta não se constitui em um importante marcador pré-sintomático, nós concordamos em parte. Realmente os SSDs estão elevados tanto nos assintomáticos positivos como nos assintomáticos negativos, e, portanto, não é possível separá-los. Mas a depressão entre os doentes é 5 vezes maior que entre os assintomáticos negativos e 4 vezes maior que nos assintomáticos positivos. Se os SSDs dos positivos assintomáticos evoluem para a doença, então os SSDs entre os assintomáticos positivos é um marcador orgânico importante da fase pré-sintomática, no que estamos de acordo com HARPER, 1996 e PASSOS & MACIEL, 1996.

O percentual de depressão entre os doentes está de acordo com alguns textos (FOLSTEIN, FOLSTEIN, McHUGH, 1979; LEZAK, 1995) e elevado para outros textos (WHITEHOUSE, FRIEDLAND, STRAUSS, 1994; SHIWACH, 1994; HADDAD, 1995).

Tomografia computadorizada de crânio

Nossos resultados confirmam dados da literatura, pois, quando avaliamos o poder discriminante das medidas lineares dos núcleos caudados e os índices FH/CC e CC/OT, concluímos que o último é o mais discriminante que as outras medidas.

Em nossa amostra, 100% dos sintomáticos foram separados dos assintomáticos, e 10% dos positivos assintomáticos estavam fora do padrão

estabelecido pelo grupo-contraste. Embora não utilizando outras doenças neurodegenerativas como padrão, mas um grupo contraste de familiares negativos e assintomáticos, nossos dados estão de acordo com os trabalhos de BARR *et al.*, 1978 e STARKSTEIN *et al.*, 1989. Para eles, o índice CC/OT apresenta uma especificidade e sensibilidade maior que o FH/CC, além de este último estar sujeito a grandes alterações com a rotação vertical do crânio. Por outro lado, estamos em desacordo com os trabalhos de NEOPHYTIDES *et al.*, 1991 e TERRENCE, DELANEY, ALBERTS, 1977, que afirmam ter o índice FH/CC alta precisão diagnóstica.

Eletro-encefalografia

O E.E.G não permitiu separar os geneticamente positivos e muito menos os sintomáticos dos assintomáticos. Como previsto, os dois pacientes, que iniciaram os sintomas antes dos 10 anos de idade, apresentaram alterações inespecíficas no E.E.G. Esses dados estão de acordo com a revisão de BRUYN, 1968.

BYLSMA *et al.*, (1994) realizaram uma análise espectral das ondas cerebrais e encontraram algumas alterações. Contudo, nós realizamos apenas o E.E.G convencional e o que foi encontrado não os diferencia da população normal.

Potencial Evocado

Ao compararmos os positivos assintomáticos e sintomáticos com o grupo-contraste negativo, observamos que 20% dos doentes apresentam alterações na latência de N2 , P2, P3 e amplitude de P3.

Entre os positivos assintomáticos, observaram 7,69% de alterações na latência de P2 e 15,38% de alterações na amplitude de P3.

Segundo o GOODIN & AMINOFF (1986), a latência de N2 e P3 está prolongada tanto na DH como na D. Parkinson (DP) e D. tipo Alzheimer. Segundo eles, a latência de N1 estaria prolongada entre os DHs e DPs, o que nós não encontramos entre nossos doentes. Por outro lado, relata que o aumento da latência de P2 ocorreu apenas nos DHs, estando normal entre os DPs e as Demência tipo Alzheimer. Nosso estudo relata um prolongamento da latência de P2 em 20% dos positivos sintomáticos e em 7,69% dos positivos assintomáticos.

Encontramos um aumento da latência e uma redução na amplitude de P3 em 20% dos doentes e 15,38% dos positivos assintomáticos.

Estamos de acordo com ROSENBERG *et al.*, (1985) e BROOKER *et al.*, (1991), quando afirmam que, embora o P300 seja um marcador de patologias que cursam com declínio cognitivo, este pode estar normal em um volume significativo de patologias neurodegenerativas. Em nossa amostra, 20% dos DHs estavam alterados e 80% estavam normais.

Cintilografia da Perfusão cerebral

O SPECT foi capaz de identificar alterações funcionais em todos os indivíduos sintomáticos e em 68% dos assintomáticos (86,66% com exames neuropsicológicos alterados e 13,34% com exames neuropsicológicos normais).

Dadas as manifestações precoces no SPECT, este tem-se mostrado um bom marcador da evolução do processo degenerativo e deve ser realizado já na fase assintomática em indivíduos positivos assintomáticos. Estes resultados já foram apresentados no XVI Congresso Brasileiro de Neurologia em Fortaleza, CE, em

setembro de 1994, e no XVIII Congresso Brasileiro de Biologia e Medicina Nuclear, em Florianópolis, SC, em 11 de outubro de 1996.

As alterações perfusionais encontradas em nossa amostra estão de acordo com os trabalhos de REID *et al.*, 1988, e HASSELBACH *et al.*, 1992. Em indivíduo positivo assintomático, as alterações perfusionais antecederam as estruturais, identificadas por meio da tomografia computadorizada de crânio, e, portanto, de acordo com o trabalho de NAGEL, ICHISE, HOLMAN, 1991.

Em nossa amostra, não encontramos nenhum doente com padrão perfusional dentro da normalidade, como tem descrito WATERS & CHEN, 1990.

Estudo Neuropsicológico

1- Atenção

O conjunto de testes, que formam o teste de atenção para a faixa de 1 a 7 anos de escolaridade, mostra-nos que no *cluster* de melhor desempenho só existem assintomáticos, enquanto no *cluster* de pior desempenho predominam os sintomáticos. Assim, é possível separar os sintomáticos dos assintomáticos. Contudo, os dados não nos permitem separar os assintomáticos positivos (PA) dos negativos (NE), o que é o objetivo deste trabalho.

O transtorno da atenção encontrado entre os doentes está de acordo com a literatura, e pode ser encontrado entre os positivos assintomáticos, mas não de forma a permitir separar os PA dos NE. Quando realizamos a análise estatística descritiva e qualitativa dos testes de atenção, embora não seja o objetivo de nossa tese, observamos que todos os doentes e grande parte dos positivos e negativos

assintomáticos apresentam baixo desempenho, o que está de acordo com vários trabalhos (FOLSTEIN, BRANDT, FOLSTEIN, 1990; SPRENGELMEYER, LANGE, HOMBERG, 1995; GIOGIUO *et al.*, 1996). Contudo, é muito difícil avaliar a atenção individualmente, uma vez que a maioria dos testes utilizados requer habilidades cognitivas adicionais, como salientou o trabalho de FOLSTEIN, BRANDT, FLOSTEIN, 1990.

Quando os mesmos testes de atenção foram aplicados para indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade, observamos que, somando os dois *clusters* de melhor desempenho, os NEs superam os PAs em 22,69%. Da mesma forma, a soma dos dois *clusters* de pior desempenho revela um padrão inverso. Aqui os PAs superam os NEs em 10,39%. Este mesmo padrão se repete quando somamos os dois *clusters* de desempenho intermediário. Nestes, os PAs superam os NEs em 12,31%.

Assim, o teste de atenção para a faixa de 8 a 14 anos de escolaridade, não só separa os sintomáticos dos assintomáticos, como separa os positivos assintomáticos (PA) dos negativos assintomáticos (NE).

A aplicação da bateria de testes entre os indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade não só impossibilitou a separação dos sintomáticos dos assintomáticos, como não permitiu separar os PAs dos NEs.

No conjunto, a prova de atenção mostrou comprometimento tanto de sintomáticos como assintomáticos. Entretanto, o desempenho nos testes variam em função dos níveis de escolaridade. Somente nos indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade, os testes possibilitam a separação entre sintomáticos e assintomáticos, assim como positivos assintomáticos (PS) dos negativos assintomáticos (NE).

A prova de atenção para a faixa de 8 a 14 anos fornece subsídios para afirmar que as alterações neuropsicológicas, na fase assintomática, permitem separar os genéticamente positivos dos negativos.

Nas demais faixas de escolaridade, a análise de *cluster* mostrou incapacidade em separar sintomáticos dos assintomáticos (15 ou + anos de escolaridade) ou ainda positivos assintomáticos de negativos assintomáticos.

2- Memória

O conjunto de testes de memória, aplicados nos indivíduos de 1 a 7 anos de escolaridade, colocou 100% dos positivos sintomáticos (PS) dentro do *cluster* de pior desempenho. Isto nos permite separar os sintomáticos dos assintomáticos.

Embora não seja o objetivo da tese, a análise descritiva e qualitativa de cada teste revelou que nossos resultados estão de acordo com uma ampla lista de trabalhos sobre a memória, tanto no que diz respeito aos doentes como para os positivos assintomáticos (BUTTERS & GRADY, 1977; MEUDELL, BUTTERS, MONTGOMERY, 1978; MARTONE *et al.*, 1984; BUTTERS *et al.*, 1985; BUTTERS *et al.*, 1996; SAINT CYR *et al.*, 1988; KNOPMAN & NISSEN, 1991).

Embora os resultados permitam separar os sintomáticos dos assintomáticos, não foi possível separar os assintomáticos positivos dos assintomáticos negativos, que é o objetivo deste trabalho.

Quando os mesmos testes são aplicados nos indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade, os resultados são diferentes.

No *cluster* de melhor desempenho, os NEs superam os PAs em 15,55%, e nenhum PS foi encontrado entre eles. No *cluster* de desempenho intermediário, a

situação se inverte, pois os PAs superam os NEs em 6,66%. Da mesma forma, no *cluster* de pior desempenho, os PAs superam os NEs em 8,89%.

Enquanto 10% dos PSs estão no *cluster* intermediário, 90% estão no *cluster* de pior desempenho. A prova de memória, para este nível de escolaridade, permite separar não só os sintomáticos dos assintomáticos, mas também os assintomáticos positivos (PA) dos negativos (NE).

Para o grupo de indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade, o teste de memória separa os sintomáticos dos assintomáticos, mas não separa os PAs dos NEs.

Neste grupo, o *cluster* de melhor desempenho (nº 1) é composto por um único indivíduo que, apesar do bom desempenho nos testes de memória (à semelhança do *cluster* de nº 2), apresentou um baixo desempenho em aritmética.

No conjunto, a prova de memória mostrou comprometimento tanto nos sintomáticos como nos assintomáticos. Entretanto, o desempenho da prova varia em função dos níveis de escolaridade.

Somente os indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade permitiram a separação de sintomáticos e assintomáticos, além de separar os assintomáticos em positivos assintomáticos dos negativos assintomáticos. A mesma prova para os demais níveis de escolaridade permite a separação de sintomáticos e assintomáticos, sem separar contudo os positivos dos negativos assintomáticos.

3- Flexibilidade Cognitiva

O conjunto de testes, utilizados para avaliar a flexibilidade cognitiva entre os indivíduos de 1 a 7 anos de escolaridade, permitiu separar os sintomáticos dos

assintomáticos. Isto está de acordo com a literatura, onde a síndrome frontal constitui uma das características da D. Huntington (JACOBS & HUBER, 1992). Embora não sendo o objetivo deste trabalho, a análise descritiva e qualitativa de cada teste, que compõe a flexibilidade cognitiva, mostra que os resultados estão de acordo com vários trabalhos da literatura (WEXLER, 1979; ROSSER & HODGES, 1994; JOSIASSEN, CURRY, MANCALL, 1983; STARKSTEIN, *et al.*, 1988; CAINE *et al.*, 1978; FOLSTEIN, BRANDY, STARKSTEIN, 1990). Tais análises descritivas e qualitativas serão objeto de publicações posteriores.

Contudo, os dados não permitiram, pelo menos para este nível de escolaridade, separar os NEs dos PAs.

Quando o mesmo conjunto de testes é aplicado entre os indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade, observamos que 100% dos doentes (PS) estão no *cluster* de pior desempenho, o que nos possibilita separar os sintomáticos dos assintomáticos. Quanto aos assintomáticos positivos e negativos, observamos que no *cluster* de desempenho intermediário, os PAs superam os NEs em 9,62% e no *cluster* de pior desempenho, os PAs superam os NEs em 10,25%.

Quando falamos no *cluster* de melhor desempenho, a situação se inverte pois os NEs superam os PAs em 19,87%. Para esta faixa de escolaridade, a prova de flexibilidade cognitiva não só separou os sintomáticos dos assintomáticos, mas separou os assintomáticos positivos (PA) dos negativos (NE).

Para os indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade, 100% dos PSs estavam no *cluster* de pior desempenho, o que possibilitou a separação entre sintomáticos e assintomáticos. Contudo, entre os assintomáticos, não foi possível separar os PAs dos NEs.

No conjunto, a prova de flexibilidade cognitiva mostrou-se alterada tanto nos sintomáticos como nos assintomáticos. O desempenho desta prova variou em função do nível de escolaridade em que foi aplicada. Somente a prova aplicada na faixa de 8 a 14 anos de escolaridade permitiu separar sintomáticos dos assintomáticos, assim como os positivos dos negativos assintomáticos.

A prova de flexibilidade cognitiva, aplicada para os demais níveis de escolaridade, permitiu separar apenas os sintomáticos dos assintomáticos, não possibilitando separar os positivos dos negativos assintomáticos.

4- Abstração

A análise de *cluster* da amostra de 1 a 7 anos de escolaridade para a prova de abstração permitiu a formação de 5 *clusters*, os quais não permitem separar os sintomáticos dos assintomáticos, nem os positivos assintomáticos dos negativos assintomáticos. Embora não consiga separar o grupo de assintomáticos entre positivo e negativo geneticamente, a abstração encontra-se comprometida em todos os positivos sintomáticos, e está de acordo com a literatura (BOLL, HEATON, REITAN, 1974; BUTTERS *et al.*, 1978). Os dados da análise descritiva e qualitativa serão alvo de publicações posteriores.

Embora 50% dos doentes (PS) estejam nos *clusters* de pior desempenho, 68,63% dos NEs e 60% dos PAs também estão.

Quando os mesmos testes são aplicados em indivíduos com 8 a 14 anos de escolaridade, o resultado se altera. Quando somamos os 3 *clusters* de melhor desempenho e os 3 *clusters* de pior desempenho, observamos que 2/3 dos PSs estão entre os de pior desempenho e 1/3 entre os de melhor desempenho. Assim

podemos separar os sintomáticos dos assintomáticos. Quando a análise recai sobre os assintomáticos, percebemos que, entre os *clusters* de melhor desempenho, os NEs superam os PAs em 29,27% e quando a análise é feita entre os *clusters* de pior desempenho, os PAs superam os NEs em 29,27%.

A análise dos *clusters* de melhor e pior desempenho em conjunto nos possibilitou separar os sintomáticos dos assintomáticos, assim como os PAs dos NEs.

Quando os testes são aplicados em indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade, ocorre algo muito interessante. Se analisarmos no conjunto, o *cluster* de melhor desempenho é o de nº 3. Contudo, este possui 100% de todos os negativos, enquanto o de pior desempenho é o de nº 1, onde não se observa qualquer doente. Agora, se levarmos em conta apenas os testes de aritmética, o pior *cluster* passa a ser o melhor e o melhor passa a ser o pior. Na prova de memória, ocorreu um fato envolvendo novamente a aritmética. O *cluster* de melhor desempenho foi separado em dois, onde, em um deles, havia apenas um positivo assintomático, de nível universitário que, por ter apresentado um desempenho desproporcionalmente pior que os demais do grupo, mereceu um *cluster* só para ele. Na prova de abstração de 1 a 7 anos, um positivo assintomático ficou sozinho em um *cluster* por se separar de seu grupo, apresentando um péssimo desempenho em aritmética. Posteriormente na prova de abstração para a faixa de escolaridade de 8 a 14 anos, uma paciente positiva sintomática apresentou um baixo desempenho em aritmética, e ficou em um *cluster* só para ela.

Estes dados revelam o poder discriminante dos testes de aritmética, quando analisados individualmente.

No conjunto, a prova de abstração mostrou-se alterada tanto nos sintomáticos como nos assintomáticos. O desempenho na prova varia em função do nível de escolaridade do grupo. Assim, o único grupo a separar os sintomáticos dos assintomáticos e, destes, os positivos dos negativos, foi o grupo com 8 a 14 anos de escolaridade. Nos dois grupos restantes não foi possível separar os positivos dos negativos assintomáticos.

Nesta prova, pode ser observado o poder discriminante da aritmética, quando analisada em separado, de separar indivíduos sintomáticos dos assintomáticos e, destes, os geneticamente positivos dos geneticamente negativos.

5- Flexibilidade cognitiva-motora

A análise descritiva destes testes trouxe importantes informações, uma vez que os resultados estão alterados entre doentes, positivos assintomáticos e alguns negativos assintomáticos.

Poucas são as referências do teste de Bender para a DH na literatura; contudo, o nosso trabalho está de acordo com os resultados de LYLI & QUAST (1976). A análise estatística descritiva e qualitativa do teste de Bender, será alvo de uma publicação em separado.

O conjunto de testes integrantes da prova de flexibilidade cognitiva-motora entre os indivíduos de 1 a 7 anos de escolaridade revelou que 3/4 dos doentes estão nos 2 *clusters* de pior desempenho e 1/4 nos 2 *clusters* de desempenho intermediário.

Este teste possibilita separar os sintomáticos dos assintomáticos. Quando falamos em assintomáticos, os 2 *clusters* de melhor desempenho são compostos

apenas por NEs, não havendo qualquer PA ou PS. Nos *clusters* de desempenho intermediário, os PSs superam os NEs em 7,08%. Sendo assim, a prova cognitiva-motora para este nível de escolaridade permite separar assintomático positivo do assintomático negativo.

Quando aplicamos os testes na faixa de 8 a 14 anos de escolaridade, o mesmo padrão foi alcançado. Assim, somando todos os *clusters* de bom resultado de um lado e todos os *clusters* de pior desempenho ao outro, conseguimos separar os sintomáticos dos assintomáticos, pois 100% dos doentes estão dentro dos *clusters* de pior desempenho.

Quando analisamos os assintomáticos, os PAs superam os NEs em 16,69% no pior conjunto de *cluster* e os NEs superam os PAs em 16,69% no melhor conjunto de *cluster*.

A prova de flexibilidade cognitiva-motora, para a faixa de 8 a 14 anos, permite separar os sintomáticos dos assintomáticos e os PAs dos NEs.

A mesma prova para indivíduos com 15 ou + anos de escolaridade permite separar os sintomáticos dos assintomáticos, uma vez que 100% dos doentes estão no *cluster* de pior desempenho.

Quanto aos assintomáticos, os dados não permitem separar os PAs dos NEs.

No conjunto, a prova de flexibilidade cognitiva-motora mostrou-se alterada tanto entre sintomáticos como em assintomáticos. O desempenho na prova tem variado em função do nível de escolaridade de cada grupo. Assim, o grupo com 1 a 7 anos de escolaridade mais o grupo com 8 a 14 anos de escolaridade tem permitido a separação entre sintomáticos e assintomáticos, assim como de positivos de negativos assintomáticos. O grupo com 15 ou mais anos só permite a separação

entre sintomáticos e assintomáticos, não permitindo separar os assintomáticos por positivo ou negativo.

Para finalizar, nossos resultados estão de acordo com os trabalhos de JASON *et al.*, 1988; DURR *et al.*, 1995; LUNDERVOLD & REINVANG 1995.

As críticas dirigidas a estes trabalhos, como o tamanho da amostra e a forma estatística de analisar os dados, foram superadas por este trabalho. Em primeiro lugar, a nossa amostra é no mínimo 5 vezes maior que a maior amostra por eles utilizada. Para a análise dos dados, utilizamos tanto a análise estatística descritiva como a análise de *cluster* preconizada por LUNDERVOLD & REINVANG, 1995. À semelhança destes autores, chegamos à conclusão de que a análise de *cluster* é superior à análise estatística descritiva de variável por variável, para separar os positivos assintomáticos dos negativos assintomáticos.

Nosso trabalho tem como ponto positivo a comparação dos dados neuropsicológicos com o resultado da genética molecular do gene normal ou anormal. O tempo do estudo foi de 7 anos, o que permitiu um maior seguimento dos pacientes examinados.

Desta forma, nossos resultados estão em desacordo com os trabalhos de STRAUSS & BRANDT, 1990; BLACKMORE *et al.*, 1995 e GIORDANI *et al.* 1995.



8 – CONCLUSÕES

Conclusão

A análise dos resultados deste trabalho de tese nos permite chegar às seguintes conclusões:

1- O fato de não existirem diferenças estatisticamente significantes entre assintomáticos positivos e negativos quanto ao SSD nos permite concluir que existe um importante componente reativo entre os assintomáticos.

Por outro lado, o pequeno percentual de depressão entre os assintomáticos, quando comparados aos sintomáticos, nos permite concluir que a maioria dos SSDs entre os assintomáticos positivos, evoluem para a depressão na medida em que os assintomáticos positivos evoluem para a doença. Isto fortalece o aspecto biológico da depressão na DH.

2- O índice bi-caudado revelou-se muito sensível para separar assintomáticos de sintomáticos. Contudo, não permite, exceto em um único caso, separar assintomáticos positivos de negativos.

3- A cintilografia da perfusão cerebral se mostrou alterada em 100% dos positivos sintomáticos e em 68,18% dos positivos assintomáticos, revelando ser de grande auxílio no diagnóstico pré-sintomático. Este exame permite em mais da metade dos casos separar positivos assintomáticos dos negativos assintomáticos.

3- O potencial evocado apresentou alterações em 1/5 dos DHs e dos assintomáticos positivos. Na grande maioria, não houve diferença entre os DHs e

positivos assintomáticos dos negativos assintomáticos. Contudo, tais alterações merecem futuras investigações.

4- O poder discriminante do protocolo de avaliação neuropsicológica em separar os geneticamente positivos assintomáticos dos geneticamente negativos assintomáticos foi avaliado. Inicialmente, os resultados nos revelam dois pontos essenciais.

a- O primeiro mostra que todos os DHs apresentaram baixo desempenho em todas as provas propostas.

b- O segundo mostra que tais provas são poderosamente influenciadas pelo grau de escolaridade da amostra. Assim, a resposta será positiva para alguns níveis de escolaridade e negativas para outros.

5- A separação dos grupos genético-clínicos por tempo de escolaridade revelou que:

a- No grupo de 0 a 7 anos de escolaridade, somente o teste de Bender, cuja influência educacional é nula, permitiu separar positivos assintomáticos dos negativos assintomáticos. Os demais testes permitiram, com exceção do teste de abstração, separar apenas os sintomáticos dos assintomáticos.

b- No grupo de 8 a 14 anos de escolaridade, todas as provas permitiram separar os assintomáticos geneticamente positivos dos assintomáticos geneticamente negativos. Houve também em todas as provas, clara distinção entre sintomáticos e assintomáticos.

c- No grupo com 15 ou + anos de escolaridade, provavelmente em função do reduzido numero de indivíduos, não foi possível separar os assintomáticos geneticamente positivos dos assintomáticos geneticamente negativos. Entretanto, foi possível, com exceção da prova de abstração, separar sintomáticos dos assintomáticos.

6- Embora todos os sub-testes do protocolo proposto tenham se mostrado sensíveis em separar os sintomáticos dos assintomáticos, o Teste de Bender foi o que apresentou maior sensibilidade, como visto em nossos resultados.

9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBRUZZESE, G.; DALL'AGATA, D.; MORENA, M.; RENI, L.; FÁVALE, E.- Abnormalities of parietal and prerolandic somatosensory evoked potentials in Huntington's Disease. **Electroenceph. and Clin. Neuroph.**,77: 340-346, 1990.
- ALBERT, M.S. ; BUTTERS, N. ; LEVIN, J., - Temporal gradients in the retrograde amnesia of Patients With Alcoholic Korsakofrs Disease. **Arch of Neurol** 36:211-216, April, 1979.
- ALBERT, M.S. ; BUTTERS, N.; BRANDT, J.- Patterns of remote memory in amnesic and demented patients. **Arch neural.**, 38 pp 495-500, 1981.
- ALBERT, M.S.; BUTTERS, N.; BRANDT, J.; - Development of Remote Memory loss in Patients With Huntington's Disease. **J. of Clin. Neuropsychology** , 3 , Nº 1 pp 1-12, 1981.
- ALBIN, R.L.; YONG, A.B.; PENNEY, J.B. ;HALNDELIN, B.; BALFOUR, R.; ANDERSON, K.D.; MARKEL, D.S.; TOURTELLOTE, V.V.W.; REINER, A.-Abnormalities of Striatal projection neurons and N-Methyl-D-Aspartate receptors in presymptomatic Huntington's Disease. **N. Engl.J.med.**, vol 322, No.18, pp 1293-98, 1990.
- ALBIN, R.L. ; REINER, A. ; ANDERSON, K.D. ; PENNEY, J.B.; YONG, A.B,-Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's Disease:Implications for the Fuctional anatomy of chorea and rigid akinesia.**Ann Neural.**, 27:357-365, 1990.
- AMINOFF, M.J. ; MARSHALL, J. ; SMITH, E.M. ; WYKE, M.A. -Pattern of intellectual impairment in Huntington's Chorea. **Psychol. med.** 5 :169-172, 1975.

ANDREW, S.E. ; GOLDBERG, YP, KREMER, B. ; SQUITIERI, F. ; THEILMAN, J. ; ZEISLER, J. ; TELENUS, H. ; ADAM, S. ; ALMQVIST, E. ; ANVRET, M. ; LUCOTTE, G. ; STOESSL, AJ.; CAMPANELLA, G. ; HAYDEN, M.R. – Huntington's disease without CAG expansion: phenocopies or errors in assignment? **Am. J. Hum. Genet.** 54: pp.852-63, 1994.

AVANZINI, G. ; GIROTTI, F. ; CARACENI, T. ; SPREAFICO, R.
Oculomotor disorders in Huntington's chorea.
J.of Neural, Neurosurg and Psychiatry, 42:581- 589, 1979.

AYLWARD, E.H. ; CODORI, A.N. ; BARTA, P.E. ; PEARLSON, G.D. ; HARRIS, G.J. ; BRANDT, J. - Basal Ganglia volume and proximity to onset in presymptomatic Huntington Disease.
Arch Neurol 53: 1293.1296, 1996.

AZARRI, N.P. & PITRINI, P.- Preclinical stages in subjects atrisk for neurological Disorders: Can Pet-FDG tell us more?
J. neurol., 242 (2): 112.114, 1995.

BAMFORD, K.A. ; CAINE, E.D. ; KIDO, D.K. ; COX, C. ; Shoulson, I. -
A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: Functional and radiographic correlates.
Neurology 45 : 1867-1873, 1995.

BAMFORD, KA.; CAINE, ED.; KIDO, DK.; PLASSCHE, WM.; SHOULSON. I.-
Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease: a neuropsychological and computed tomography study. **Neurology**, 39: pp796-801, 1989.

BARCELÓ, F. ; SANZ, M. ; MOLINA, V. ; RUBIA, F.J. - The Wisconsin card sorting test and assessment of frontal function: a validation study with event-related potentials. **Neuropsychologia**, 35, nº 4, pp. 399-408, 1997.

BARINAGA, M. – New clues found to Huntington's.
Science, Vol.270, pp.1110 , 17 November 1995.

- BARR, A.N. ; HEINZE, W.J. ; DOBBEN, G.D. ; VALVASSORI, G.E. ; SUGAR, O.- Bicaudate index in computadorized tomography of Huntington's disease and Cerebral Atrophy. **Neurology 28**: 1196-1200, Nov 1978.
- BARBEAU, A.- Update on the biochemistry of Huntington's Chorea. IN: CHASE, T.N.; WEXLER, N.S.; BARBEAU, A., ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press, 1979 (Advances in Neurology vol.23) pp. 449-461.
- BARRON, L.H. ; WARNER, J.P. ; PORTEUS, M. ; HOLLOWAY, S. ; SIMPSON, S. ; DADIDSON, R. ; BROCK, D.J.H.- A Study of the Huntington's Disease associated trinucleotide repeat in the Scottish population. **J.Med Genet. 30**: 1003-1007, 1993.
- BEAL, M.F. ; MAZUREK, M.F. ; ELLISON, D.W. ; SWARTZ, K.J. McGARVEY, V. ; BIRD, E.D. ; MARTIN, J.B.-Somatostatin and neuropeptide Y concentrations in Pathologically graded cases of Huntignton's Disease. **Ann Neural 23**:562-569, 1988
- BEENEN, N. ; BUTTNER, U. ; LANGE, H.W.- The Diagnostic value of eye movement recordings in patients with Huntinton's Disease and their offlspring. **Eletroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, **63**, n°2-Feb., pp 119-127, 1986
- BERENT, S. ; GIORDANI, B. ; LEHTINEN, S. ; MARKEL, D. ; PENNEY, J.B. ; BUCHTEL, H.A. ; RUBINSTEIN, S.S. ; HICHWAR, R. ; YONG, A.B. - Positron Emission Tomographyc Scan investigations of Huntington's Disease : Cerebral Metabolic Correlates of Cognitive Function. **Ann Neural**, **23**:541-546, 1988
- BLACKMORE, L. ; SIMPSON, S.A. ; CRAWFORD, J.R.- Cognitive performance in UK sample of presyntomatic people carrying the gene for Huntington's disease. **J.Med.Genet 32**: 358.362, 1995

BLOCH, M. ; ADAM, S. ; FULLER, A. ; KREMER, B. ; WELCH, J.P. ; WIGGINS, S. ; WHYTE, P. ; HUGGINS, ; THEILMAN, J. ; HAYDEN, M.R.- Diagnosis of Huntington's Disease : A model for the Stages of Psychological response based on Experience of a Predictive testing Program.

Am. j. of Med. Gen. 47: 368- 374, 1993

BOECKER, H. ; KUWERT, T. ; LANGEN, K.J. ; LANGE, H.W. ; CZECH, N. ; ZIEMONS, K. ; HERZOG, H. ; SHIKARE, S. ; WEINDL, A. ; FEINENDEGEN, L.E. - Spect With HMPAO Compared to Pet with FDG in Huntington's Disease.

J.of Comput. Assist. Tomography. 18, n°4 : 542-548, 1994

BOLL, T.J. ; HEATON, R. ; REITAN, R.M. - Neuropsychological and Emotional Correlates of Huntington's Chorea.

J. Nerv. Ment. Dis. vol.158, n°1, pp 61-69,1974.

BOLLEN, E. ; ARTS, R.J.H.M. ; ROOS, R.A.C. ; VANDER VELDE, E.A. BURUMA, O.J.S.- Brainstem Reflexes and brainstem auditory evoked responses in Huntington's Chorea.

J.of Neural., Neurosur., and Psychiatry, 49 : 313-315, 1986

BONUCCELLI, U. ; CERAVOLO, R. ; MAREMMANI, C. ; NUTI, A. ; ROSSI, G. ; MURATORIO, A.- Clozapine in Huntington's chorea.

Neurology ,44(5):821-3, May,1994.

BRANDT, J. ; FOLSTEIN, S.E. ; FOLSTEIN, M.F.-Differential Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease and Huntington's Disease.

Ann Neural, 23:555-561,1988.

BRANDT, J. ; BYLSMA, F.W. ; GROSS, R. ; STINE, O.C. ; RANEN, N.; ROSS, C.A.- Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. **Neurology 46:** 527.531, 1996.

BROOKER,A.E. ; DOUGHERT, D.S. ; LOVE, K.F. ; KELLY, W.M.- Neuropsychological, Neurological, and MRI Correlates of Dementia in Advanced Huntinton's Disease: A Single Case Study.

Perceptual and Motor Skills, 72: 1363-1374 , 1991

- BROUWERS, P. ; COX, C. ; MARTIN, A. ; CHASE, T. ; FEDIO, P.-
Differential Perceptual-Spatial Impairment in Huntington's and
Alzheimer's Dementias.
Arch Neural vol. 41 pp 1073-1076, 1984
- BRUYN, G.W. - Huntington's chorea : historical, clinical and laboratory
synopsis. In: VINKEN,P.J. ; BRUYN, G.W., ed. **Extrapyramidal
disorders**. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1968.
pp 298-378. (Handbook_of Clinical Neurology, vol.6).
- BUNDEY, S.- Few psychological consequences of presymptomatic
testing for Huntington Disease.
Lancet vol.349 , N° 4, Jan, 1997
- BUTTERS, N. ; WOLF, J. ; GRANHOLM, E. ; MARTONE, M.- An
Assessment of Verbal Recall, Recognition and Fluency Abilities in
Patients With Huntinton's Disease .
Cortex, 22 pp 11-32, 1986
- BUTTERS,N. ; WOLF, J. ; MARTONE, M. ; GRANHOLM, E. ;
CERMARK, L.-Memory Disorders Associated With Huntington's
Disease: Verbal Recall, Verbal Recognition and Procedural Memory.
Neuropsychologia vol.23 pp 729-743,1985
- BUTTERS, N. & GRADY, M. - Effect of predistractor delays on the
short term memory performance of patients with Korsakofrs and
Huntington's Disease.
Neuropsychologia vol. 15 pp 701.706, 1977
- BUTTERS, N. ; TARLOW, S. ; CERMAK, L.S. ; SAX, D.- A Comparison
of the information processing Dificts of Pacients With Huntington's
Chorea and Korsakofrs Syndrome.
Cortex vol.12 pp 134-144,1976
- BUTTERS, N. ; SAX, D. ; MONTGOMERY, K. ; TARLOW, S. (1978)-
Comparison of the Neuropsychological Dificits of Associated with
Early and Advance Huntington's Disease.
Arch Neural vol. 35: pp 585-589,1978

BYLSMA, F.W. ; PEYSER, C.E. ; FOLSTEIN, S.E. ; FOLSTEIN, M.F. ;
ROOS, C. ; BRANDT, J. - EEG Power Spectra in Huntington's
Disease: Clinical Neuropsychological correlates.
Neuropsychologia, vol. 32 pp 137.150, 1994

BYLSMA, F.W. ; REBOK, G.W. ; BRANDT, J. - Long-Term retention of
implicit Learning in Huntington's Disease.
Neuropsychologia, vol 29, No. 12 pp 1213- 1221,1991.

CAINE, E.D. ; BANFORD, K.A. ; SHIFLER, R.B. ; SHOULSON, I. ;
SANFORD, L.- A controlled Neuropsychological Comparison of
Huntington's Disease and Multiple Sclerosis.
Arch Neural 43:249.254, 1986

CAINE, E.D. ; SHOULSON, I.- Psychiatry Syndromes in
Huntington's Disease.
Am J Psychiatry,140(6) pp 728-733, 1983

CAINE, E.D. ; HUNT, R.D. ; WEINGARTNER, H. ; EBERT, M.H.
Huntington's Dementia- clinical and neuropsychological features.
Arch Gen Psychiatry 35:377-384,1978

CAMPODONICO, J.R. ; CODORI, A.M. ; BRANDT, J.-
Neuropsychological Stability over two years in asymptomatic
carriers of the Huntington's Disease mutation.
J. Neurol, Neurosur. and Psychiatry, 61 : 621.624,1996.

CHATKUPT, S. ; ANTONOWICZ, M. ; JOHNSON, W.G.- Parents do
matter : genomic imprinting and parental sex effects in neurological
disorders.
J. Neurol. Sciences 130 : 1-10,1995

CLAES, S. ; ZAND, K.V. ; LEGIUS, E. ; DOM, R. ; MALFROID, M. ;
BARO, F. ; GODDERIS, J. ; CASSIMAN, J.J. ;-Correlations between
triplet repeat expansion and clinical features in Huntington's disease.
Arch Neural 113: 749.753, 1995.

- CLARK, A.W. ; PARHAD, I.M. ; FOLSTEIN S.E. ; WHITEHOUSE, P.J.
HEDREEN, J.C. ; PRICE DL, CHASE, G.A.- The Nucleus Basalis
in Huntington's Disease.
Neurology, **33**:1262-1267,1983
- CODORI, A.M. ; HANSON, R. ; BRANDT, J. – Self-selection in
predictive testing for Huntington's Disease.
Am.J of Med Genet **54** : 167.173,1994.
- COMUNALE, J.P. ; HEIER, L.A. ; CHUTARIAN, A.M.- Juvenile form of
Huntington's Disease MRI Imaging appearance.
Am J. Roentgen **165** :414- 415, 1995
- CONSROE, P. ; LAGUNA, J. ; ALLENDER, J. ; SNIDER, S. ; STERN,
L. ; SANDYK, R. ; KENNEDY, K. ; SCHRAM, K- Controlled Clinical
Trial of cannabidiol in Huntington's disease. Pharmacol.
Biochem. Behav. , **40**(3): 701-8, Nov., 1991
- CRAUFURD, D. & DODGE, A.- Mutation size and age at onset in
Huntington's disease.
J.Med Genet. **30**: 1008.1011,1993
- CUDKOWICZ, M. & KOWALL, N.W.C. - Degeneration of pyramidal
projection neurons in Huntinton's Disease Cortex.
Ann Neurol **27**:200.204,1990
- CUMMINGS, J.L.- Subcortical Dementia- Neuropsychology,
, Neuropsychiatry and Pathophysiology.
Br. J. Psychiatr., **149**:682.697,1986
- CUMMINGS, J.L.- Behavioral and Psychiatric Symptoms
Associated With Huntington's Disease. **Behavioral Neurology of
Movement Disorders.** edited by W.J.Weiner and A.E.Lang. -
Raven Press. Ltd. New York, 1995 (Advances in Neurology, Vol 65).

- DELA MONTE, S. ; VONSATTEL, J.P. ; RICHARDSON, E.P. -
Morphometric demonstration of Atrophic changes in the cerebral cortex,
white matter, and neostriatum in Huntington's Disease-
J. Neuropathol. and Exp. Neurol., vol. 47 nº.5 pp 516-525, 1988
- DI MAIO, L. ; SQUITIERI, F. ; NAPOLITANO, G. ; CAMPANELLA, G.
TROFATTER, J.A. ; CONNEALLY, P.M.-Suicide Risk in Huntington's
Disease - **J. Med Genet** 30:293-295, 1993.
- DIFIGLIA, M.; SAPP, E.; CHASE, K.O.; DAVIES, S.W.; BATES, G.P.;
VONSATTEL, J.P.; ARONIN, N.- Aggregation of huntingtin in neuronal
intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. **Science. Vol.277**;
pp 1990- 1993. 26 September 1997.
- DOBLE, A. (1995)- Excitatory amino acid receptors and
Neurodegeneration.
Therapie , 50(4) : 319-37, Jul-Aug, 1995.
- DOLAN, R.J. ; BENCH, C.J. ; LIDDLO, P.F. ; FRISTON, K.J. ; FRITH,
C.D. ; GRASBY, P.M. ; FRACKOVDAK - Dorsolateral prefrontal
cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease
specificity? **J. Neurol, Neurosur. and Psychiatr.** 56 : 1290-1294., 1993
- DOM, R. ; MALFROID, M. ; BARO, F. - Neuropathology of Huntington's
chorea studies of the Ventrobasal complex of the thalamus.
Neurology 26 :64-68, 1976
- DRATCU, L., Ribeiro, L.C. ; CALIL, M.H.- Escalas de Avaliação da
depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery-Asberg e
Visual Analógica do Humor.
Rev. Ass. Bras. Psiquiatria, vol 17, nº25, pp.59-65, 1985
- DUBOIS, B. ; DEFONTAINES, B. ; DEWEER, B. ; MALAPANI, C. ;
PILLON, B.- Cognitive and Behavioral changes in patients with focal
lesions of the Basal Ganglia. In: WEINER, W.J. & LANG, A.E., Ed-
Behavioral, Neurology of Movement Disorders. New York, Raven
Press. 1995(Advances in Neurology. Vol 65.)

- DURBACH, N. & HAYDEN, M.R. - George Huntington's: The man behind the eponym. **J.Med Genet** **30** : 406 - 409,1993
- DURR, A. ; DODÉ, C. ; HAHN, V. ; PECHEUX, C. ; PILLON, B. ; FEINGOLD, J. ; KAPLAN, J.C. ; AGID, Y. ; BRICE, A. - Diagnosis of Sporadic Huntington's Disease
J. Neurol. Scienc, **129**:51.55,1995
- DUYAO, M.P. ; AUERBACH, A.B. ; RYAN, A. ; PERSICHETTI, F. ; BARNES, G.T. ; McNEIL, S.M. ; GE, P. ; VONSATTEL, J.P. ; GUSELLA, J.F. ; JOYNER, A.L. ; MAcDONALD, M.E. -. Inactivation of the Mouse Huntington's Disease Gene homolog Hdh.
Science Vol 269 pp 407-409, 1995.
- EHLE, A.L. ; STUWART, R.M. ; LELLELID, N.A. ; LEVENTHAL, N.A. - Evoked Potentials in Huntington's Disease : a comparative and longitudinal Study. **Arch Neurol-vol.41**, april 1984.
- ESLINGER, P.Y. & GRATTAN, L.M. - Frontal lobe and Frontal-Striatal Substrates for Different forms of Human cognitive flexibility.
Neuropsychologia vol.31 No.1 pp17-28, 1993
- FEINGN, A. ; KICBURTZ, K. ; BORDWELL, K. ; COMO, P. ; STEINBERG, K. ; SOTACK, J. ; ZIMMERMAN, C. ; HICKEY, C. ; ORME, C. ; SHOULSON, I.- Functional Decline in Huntington's Disease.
Movement Disorders. vol.10 No.2, pp211-214, 1995.
- FOLSTEIN, S.E. ; FOLSTEIN, M.E. ; McHUGH, P.R.- Psychiatric Syndromes in Huntington's disease.
Adv Neurol **23** : 281-289, 1979.
- FOLSTEIN SE, BRANDT, J. ; FOLSTEIN, MF - Huntington's disease.In: Cummings, J.L. , Ed. **Subcortical Dementia**. pp 87-107, 1990.

FOLSTEIN, M.F. ; BRANDY, Y. ; STARKSTEINS, S. - Cognition in Huntington's Disease: Characteristics and correlates. In:FRANKS, A.Y. ; RONSI, Y.W.Y. ; MINDHAN, R.H.S. ; SMITH, R.Y. ; SPOILES, E.C.S. ; WINLOW, W., Ed. **Studies In Neuroscience: function and disfunction in basal ganglia. 1990.**

FOLSTEIN, S.E. ; LEIGH, R.Y. ; PARHAD, I.M. ; FOLSTEIN, M.F. - The Diagnosis of Huntington's Disease. **Neurology** , **36** : 1279-1283, 1986.

FOLSTEIN, S.E. ; CHASE, G.A. ; WAHL, W.E. ; McDONNELL, A.M. ; OLSTEIN, M.F. - Huntington Disease in Maryland : clinical aspects of racial variation. **Am J, Hum. Genet** **41**:168-179, 1987.

GAMA, AMV. ; RUOCCO, HH. ; VALENTE, A. ; BARROS, FB. ; PASSOS, WGA. ; ETCHEBEHERE, ECSC. ; TOGNI, LMA. ; CUNHA, ML. ; RAMOS, CD. ; MACIEL Jr. JÁ. ; CAMARGO, EE. – SPECT cerebral semi-quantitativo na identificação pré-sintomática de indivíduos de risco para doença de Huntington. Apresentado no **XVI Congresso Brasileiro de Biologia e Medicina nuclear em Florianópolis – SC. Outubro de 1996**

GELLERA, C. ; MEONI, C. ; CASTELLOTTI, B. ; ZAPPACOSTA, B. ; GIROTI, F. ; TARONI, F. ; DIDONATO, S.- Errors in Huntington Disease Diagnostic test caused by Trinucleotide Deletion in the IT15 Gene. **Am. J. Hum. Genet.** **59** : 475-477, 1996.

GEORGIU, N. ; BRADSHAW, J.L. ; PHILLIPS, J.G. ; CHIU, E. - The effect of Huntington's disease and Gilles de la Tourette's Syndrome on the ability to hold and shift attention. **Neuropsychologia Vol 34** nº9 pp 843-851, 1996

GIORDANI, B. ; BERENT, S. ; BOIVIN, M.J. ; PENNEY, J.B. ; LEHTINEN, S. ; MARKEL, D.S. ; HOLLINGSWORTH, BUTTERBAUGH, G.; HICHA, R.D. ; GUSELLA, J.F. ; YONG, A.B. - Longitudinal Neuropsychological and genetic Linkage. Analysis of Persons at risk for Huntington's Disease- **Arch Neurol-** **vol.52** jan., 1995

GIROTTI, F. ; MARANO, R.; SOLIVERI, P.; GEMINIANI, G.; SCIGLIANO, G.;
Relationship between motor and cognitive disorders in Huntington's
disease. **J Neurol** **235**.: 454-457, 1988.

GIUFFRA, M.E. ; MOURADIAN, M.M. ; CHASE, T.N.- Glutamatergic
therapy of Huntington's chorea.
Clin. Neuropharmacol. - Apr;15(2): 148-151, 1992.

GOLDBERG, Y.P. ; ANDREW, S.E. ; THEILMANN, KREMER, B. ;
SQUITIERI, F. ; TELENUS, H. ; BROWN, J.D. ; HAYDEN, M.R.-
Familial Predisposition to recurrent mutations causing Huntington's
disease: genetic risk to sibs of sporadic cases. **J.Med.Genet** **30** : 987-
990, 1993.

GOLDBERG, Y.P. ; NICHOLSON, D.W. ; RASPER, D.M. ; KALCHMAN, M.A. ;
KOIDE, H.B. ; GRAHAM, R.K. ; BROMM, M. ; KAZEMI-ESFARJANI, P. ;
THORNBERRY, N.A. ; VAILLANCOURT, J.P. ; HAYDEN, M.R.-
Cleavage of Huntington by apopain, a proapoptotic cysteine protease, is
modulated by the polyglutamine tract. **Nature Genetics Vol.13** august.,
1996

GOODMAN, R.M. ; HALL, C.L. ; TERANGO, L. ; PERNNE, G.A. ;
ROBERTS, P.L.- Huntington's Chorea: a multidisciplinary study of
affected parents and first generation offspring.
Arch neurol vol.15, oct ., 1996.

GOODIN, DS. & AMINOFF, MJ. – Electrophysiologic differences between
subtypes of dementia. **Brain** **109**, pp 1103 – 1113, 1986.

GRAMSBERGEN, J.B. ; DUIN, L.V.V.D. ; KORF, Y. - Cerebral cation
shifts and amino acids in Huntinton's Disease.
Arch Neurol.vol.43, dec., 1986.

GREENAMYRE, J.T. - The role of Glutamate Neurotransmission and in
Neurologyc Disease. **Arch Neurol- vol.43**, oct., 1986.

GROWDON, J.H.; WURTMAN, R.J.- Oral choline administration to patients with Huntington's disease. IN: CHASE, NT. ; WEXLER, NS. ;BARBEAU, A. Ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press, 1979,pp 765-776 (Advances in Neurology, Vol.23)

GRUENTHAL, M. & OLSON, W.L. - Diagnosis in Huntington's Disease. **J. Ky. Med. Assoc.**, **92**, nº7, pp 263-266 July. 1994

GUSELLA, J.F. & MACDONALD, M.E. - Huntington's Disease and repeating trinucleotides. **N. Engl. J. Med.** **vol.330** No.20 pp 1450-1451, 1994

GUSELLA, J.F. ; WEXLER, N.S. ; CONNEALLY, P.M. ; NAYLOR, S.L. ; ANDERSON, M.A. ; TANZI, R.E. ; WATKINGS, P.C. ; OTTINA, K. ; WALLACE, M.R. ; SAKAGUCHI, A.Y. ; YONG, A.B. ; SHOULSON, I. ; BONILHA, E. ; MARTIN, J.B.- A Polimorphic DNA marker genetically Linked to Huntington's Disease- **Nature** **vol.306** pp 334-338, 1983

HADDAD, M.S..- Doença de Huntington- Aspectos clínicos em 81 pacientes. São Paulo 1995.(**Dissertação - Mestrado** - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

HARDING, A. - Movement disorders: genetics aspects.
In: MARSDEN, C.D & FAHN, S. , Ed. **Movement Disorders vol 3**, Butterworth-Heinemann Ltd 1994, pp 46-64,

HARPER, P.S.- The epidemiology of Huntington's Disease. **Hum.Genet.** , **89** : 365-376, 1992

HARPER, P.S.- A specific mutation for Huntington's Disease. **J. of Med Genet.** **30** : 975-977, 1993.

HARPER, P.S – Huntington Disease. Second Edition, London, Saunders, 1996. 438 páginas. Série – **Major Problems in Neurology**.

- HARRIS, G.Y. ; PEARLSON, G.D. ; PEYSER, C.E. ; AYLWARD, E.H.; ROBERT, Y. ; BARTA, P.E. ; CHASE, G.A. ; FOLSTEIN, S.E.- Putamen volume Reduction on magnetic resonance image Exceeds caudate changes in mild Huntington's Disease. **Ann Neurol** **31**: 69-75, 1992.
- HARRIS, G.J. ; AYLWARD, E.H. ; PEYSER, C.E. ; PEARLSON, G.D. ; BRANDT, J. ; TWILLIE, J.V.R. ; BARTA, P.E. ; FOLSTEIN, S.E. - Single Photon Emission Computed Tomographic Blood Flow and Magnetic Resonance volume imaging of basal ganglia in Huntington's Disease. **Arch Neurol** **vol.53**.pp316-324 , 1996
- HASSELBACH, S.G. ; OBERG, G. ; SORENSEN, S.A. ; ANDERSEN, A.R., WALDEMAR, G. ; SCHMIDT, J.F. ; FENCER, K. ; PAULSON, O.B.- Reduced Regional cerebral Blood Flow in Huntington's Disease Studied by Spectc. **J. Neurol, Neurosur, and Psychiatr.** **55** : 1018.1023, 1992.
- HAYDEN, M.R. ; MARTIN, W.R.N. ; STOESSL, A.Y. ; CLARCK, C. ; HOLLENBERG, S. ; ADAN, M.Y. ; AMMAN, W. ; HARROP, R. ; ROCERS, Y. ; RUTH ; SAYRE, C. ; PATE, B.D. .- Positron Emission Tomography in the erly diagnosis of Huntington's Disease. **Neurology** **36** : 888-894, 1986
- HAYDEN, M.R. ; HEWITT, Y. STOESSL, A.Y. ; CLARCK, C. ; AMMAN W. ; MARTIN, W.R.W. - The combined use of positron emission tomography and DNA polymorphisms for preclinical detection of Huntington's Disease. **Neurology**: **37** :1441-1447, 1987.
- HEATHFIELD, K.W.G. - Huntington's Chorea: a centenary review. **Post-graduate Medical Journal**, **49** : pp32-45, 1973
- HEDREEN, J.C. ; PEYSER, C.E. ; FOLSTEIN, S.E. ; ROSS, C.A. - Neuronal Loss in Layers V an VI of cerebral cortex in Huntington's Disease. **Neuroscience Letters**, **133**: 257-261, 1991
- HERSCH, S. ; JONES, R. ; KOROSHETZ, W. ; OVAID, K. - The neurogenetics genie: testing for the Huntington's Disease Mutation. **Neurology**; **44**: 1369-1373, 1994.

HODGES, J.R. ; SALMON, D.P. ; BUTTERS, N. - Differential Impairment of semantic and episodic Memory in Alzheimer's and Huntington's Disease: a controlled prospective study.
J. Neurol., Neurosurg. and Psychiatry, **53** :1089-109, 1990

HOMBERG, V. ; HEFTER, H. ; GRANSEYER, G. ; STRAUSS, W. ; LANGE, H. ; HENNERICI, M.- Event-Related Potentials in patients with Huntington's Disease and relatives at risk in relation to detailed psychometry. **Electroencephalogr. and Neurophysiol.**, **63** : 552-569, 1986.

HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP-
A novel gene Containing a trinucleotide repeat that is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes.
Cell vol.72, 971-983 march 26, 1993.

JACOBS, D.H. & HUBER, S.J. - The role of the candidate in nonmotor behaviors in Huntington's Disease. **Behav. Neurol.** : **5** pp205-214, 1992

JASON, G.W. ; PAJURKOVA, E.M. ; SUCHOWERSKY, O. ; HEWITT, J. ; HILBERT, C. ; REED, J. ; HAYDEN, M.R. - Presymptomatic Neuropsychological Impairment in Huntington's Disease.
Arch. Neurol. vol **45** pp.769-773, 1998.

JAUCH, D. ; URBANSKA, E.M. ; GUIDETTI, P. ; BIRD, E.D. ; VONSATTEL, J.P.G. ; WHETSELL, W.O. ; SCHUWARCZ, R. - Dysfunction of Brain Kynurenic and Metabolism in Huntington's Disease focus on kynurenine amino transferases.
J. Neurol. Sciences, **130** pp 39-47, 1995.

JOSIASSEN, R.C. ; SHAGASS, C. ; MANCALL, E.L. ; ROEMER, R.A.- Auditory and Visual evoked potentials in Huntington's Disease.
Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol. , **57** : 113-118, 1984

JOSIASSEN, R.C. ; CURRY, L.M. ; MANCALL, E.L. - Development of Neuropsychological Deficits in Huntington's Disease.
Arch Neurol vol.40 pp 791- 796, 1983

JOSIASSEN, R.C. ; CURRY, L. ; ROEMER, R.A. ; DE BASE C. ;
MANCALL, E.L. - Patterns of Intellectual Deficit in Huntington's Disease.
J. Clin. Neuropsychol., vol.4 No.2 pp 173-183, 1982.

KANDA, F. ; JINNAI, K. ; TAKAHASHI, K. ; ABE, H. ; YASUDA, M. ; TADA,
K. ; FUJITA, T- Somatosensory evoked potentials in Huntington's
Disease- studies with paired stimulation.
Electromyogr. Clin. Neurophysiology, 29 : 287-291, 1989.

KAUFMAN, L.; ROUSSEEUW, PJ. – Finding Groups in Data - An Introduction to
Cluster Analysis. Ed. **John Wiley & Sons Inc.** 1990.

KISH, S.J. ; SHANNAK, K. ; HORNYKIEWICZ, O. - Elevated Serotonin
and reduced dopamine in Subregionally divided Huntington's Disease
Striatum. **Annals of Neurology**, vol.22 No.3 pp 386-389, 1987

KNOPMAN, D. & NISSEN, M.J. - Procedural Learning in Impaired
Huntington's Disease: Evidence from serial reaction time task.
Neuropsychologia vol.29 No.3 pp 245-254, 1991

KOLLER, W.C. & TRIMBLE, J.-The Gait Abnormality of Huntington's
Disease. **Neurology** No.35 pp 1450-1454, 1985

KOPIN, I.J.- Neurotransmitters and Disorders of the Basal
Ganglia. IN: **Basic Neurochemistry**. Edited by Seigel GJ, Agranoff
BW, Albers RW, Molinoff PB. 5~ Ed: Raven Press. pp.899-918, 1994

KREMER, H.P.H. ; ROOS, R.A.C. ; DINGJAN, G.M. ; BOTS G. ; BRUYN,
G.W. ; HOFMAN, M.A.- The Hypothalamic lateral tuberal nucleus and
the characteristics of neuronal loss in Huntington's disease.
Neurosc. letters, 132 : 101-104, 1991

KREMER, H.P.H. & ROOS, R.A.C. - Weight Loss in Huntington's Disease.
Arch Neurol. vol.49, pp.349, 1992.

KREMER, B. ; SQUITIERI, F. ;TELENIUS, H. ; ANDREW, S.E. ;
THEILMANN, J. ; SPENCE, N. ; GOLDBERG, Y.P. ;HAYDEN, M.R. -
Molecular analysis of late onset Huntington's Disease.
J.Med.Genet; **30** : 991-995, 1993.

KREMER, B. ; GOLDBERG, P. ; ANDREW, S.E. ; THEILMANN, J. ;
TELENIUS, H. ; ZEISLER, J. ; SQUITIERI, F. ; LIN, B. ; BASSETT, A. ;
ALMQUIST, E. ; BIRD, T.D. ; HAYDEN, M.R. - A world study of the
Huntington's Disease Mutation- The Sensitivity and Specificity of
Measuring CAG repeats.
N. Engl. J. Med. **vol.330** No.20 pp 1401-1406, 1994

KREMER, B. ; ALMQUIST, E. ; THEILMANN, J. ; SPENCE, N. ;
TELENIUS, H. ; GOLDBERG, Y.P. ; HAYDEN, M.R. - Sex Dependent
Mechanisms for Expansions and contractions of the CAG repeat on
Affected Huntington's Disease Chromosomes. **Am J. Hum. Genet.** , **57**
pp . 343-350, 1995.

KUHL, D.E. ; PHELPS, M.E. ; MARKHAN, C.H. ; METTER, E.J. ; RIEGE,
W.H. ; WINTER, J.- Cerebral Metabolism and atrophy in Huntington's
Disease Determined by FDG and Computed Tomography Scan.
Annals of Neurology **vol 12** No.5 pp 425-434, 1982

KURTZKE, J.F.- Huntington's Disease: Mortality and Morbidity Data from
outside the United State.In: CHASE, T.N. ; WEXLER, N.S. ;
BARBEAU,A. Ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press,
1979, pp13-25 (Advances in Neurology vol.23)

LA PUENTE, M. & MAACIEL, J.A.- Procedimentos Operacionais na
avaliação do teste de Bender Infantil. **Estudos de Psicologia** n°3 e
n°4/agosto/Dez, 1984

LA PUENTE, M. & MACIEL, J.A.- Procedimentos Multimodais no uso do teste de
Bender. **Estudos de Psicologia** n°2/Abril,1984

LANDWEHRMEYER, G.B. ; M.C NEIL, S.M. ; DURE, L.S. ; AIZAWA, H. ;
HVGANG, Q. ; AMBROSE, C.M. ; DUYAO, M.P. ; BIRD, E.D. ;
BONILHA, E. ; YOUNG, M. ; GONZALES, A.J.A. ; WEXLER, N.S. ;
DIFIGLIA, M. ; GUSELLA, J.F. ; MAC DONALD, M.E. ; PENNEY, J.B. ;
YOUNG, A.B., VONSATTEL, J.P. - Huntington's Disease Gene -
regional and cellular expression in brain of normal and affected
individuals. **Annals of Neurology** vol.37 No.2 pp 218.230, 1995.

LASKER, A.G. ; ZEE, D.S. ; HAIN, C, FOLSTEIN, S.E. ; SINGER, H.S. -
Saccades in Huntington's Disease initiation defects and distractibility.
Neurology No.37 pp 364-370, 1987.

LEIGH, R.J. ; NEWMAN, S.A. ; FOLSTEIN, S.E. ; LASKER, A.G. ;
JENSEN, B.A. - Abnormal Ocular Motor Control in Huntington's
Disease. **Neurology** No.33 pp 1268-1275, 1983.

LEZAK, D.M- Neuropathology for Neuropsychologists.
IN: **Neuropsychological Assessment**- Third Edition. 1995, pp231.238.
Published by Oxford University Press. Inc.

LEUNG, C.M. ; CHAN, Y.W. ; CHANG, C.M. ; YU, Y.L. ; CHEN, C.N. -
Huntington's Disease in Chinese - a hypothesis of its origin.
J. Neurosurg. and Psychiatry, 55 pp 681-684, 1992.

LINDVALL, O.- Prospects of transplantation in human neurodegenerative
diseases. **Trends Neurosci. - Aug ;14(8):** 376-84, 1991.

LUNDERVOLD, A.J. & REINVANG, I. -Variability in cognitive function
among persons at high genetic risk of Huntington's disease.
Act. Neurol. Scand 91: 462-469, 1995.

LYLE, O.E. & QUAST, W - The Bender Gestalt use of clinical judgment
versus recall scores in prediction of Huntington's Disease.
J. Consult. and Clin. Psychol. vol.44 No.2 pp 229-232, 1976.

MACDONALD, M.E. ; BARNES, J. ; SRINIDHI, J. ; DUYAO, M.P. ;
 AMBROSE, C.M. ; MYERS, R.H. ; GRAY, J. ; CONNELLY, P.M. ;
 YOUNG, A. ; PENNEY, J. ; SHOULSON, I. ; HOLLIGSWORTH, Z. ;
 KOROSHETZ, W. ; BIRD, E. ; VONSATTEL, J.P. ; BONILLA, E. ;
 MOSCOWITZ, C. ; PENCHASZADEH, G. ; BRZUSTOWICZ, ALVIR, J.
 CONDE, J.B. ; CHA, J.H. ; DURE, L. ; GOMEZ, F. ; ARROYO, M.R. ;
 SANCHEZ-RAMOS, J. ; SNODGRASS, YOUNG, M. ; WEXLER, N.S. ;
 MACFARLANE, H. ; ANDERSON, M.A. ; JENKINS, B. ; GUSELLA, J.F. ;
 Gametic but not somatic instability of CAG repeat length in
 Huntington's disease. **J Med Genet** 30 : 982-986. 1993.

MACMILLAN, J.C. & QUIN, N.P.- 15th International World Federation of
 Neurology - workshop on Huntington's Disease, 31 August- 3
 September 1993, Boston, Massachusetts, USA.
J.MED.GENET. , 30 : 1039-1041, 1993.

MACIEL Jr. JÁ.; PASSOS, WGA.; CAMARGO, EE.; KATO, M. – Contribuição do
 SPECT HMPAO no diagnóstico da Doença de Huntington. Apresentado no
XVI Congresso Brasileiro de Neurologia, Fortaleza-CE. Setembro de
1994.

MARTIN, J.B. - Molecular Genetics in Neurology.
Ann of Neurol. vo134 No.6 pp 757-773, 1993.

MARTIN, J.B. - Huntington's Disease : new approaches to an old problem.
Neurology 34 : 1059-72, 1984

MARTIN, J.B. & GUSELLA, J.F.- Huntington's Disease- pathogenesis and
 management. **N. Eng. J. Med.**, Vo1315, nº20 , pp1267.1276, 1986.

MARTONE, M. ; BUTTERS, N. ; PAYNE, M. ; BECKER, J.T. ; SAX, D.S.-
 Dissociation Between Skill Learning and Verbal Recognition
 in amnesia and Dementia. **Arch Neurol** vol.41 pp 965.970, 1984.

MAYEUX, R. ; STERN, Y. ; HERMAN, A. ; GREENBAUM, L. ; FAHN, S. -
 Correlates of early disability in Huntington's Disease.
Ann of Neurology vol.20 No.6 pp 727.731, 1986.

MAZZIOTTA, JC.; PHELPS, ME.; PAHL, JJ.; HUANG, SC.; BAXTER, LR.; RIEG, WH.; HOFFMAN, JM.; KUHL, DE.; LANTO, AB.; WAPENSKI, JA.; MARKHAM, CH. – Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. **N. Engl. J. Med.**, **316**: pp.357-362, 1987.

McHUGH, P.R. ; FOLSTEIN, M.E. - Psychiatric Syndrome in`Huntington's Disease: a clinical and phenomenologic study. In: **Psychiatric Aspects of Neurologic Disease**. Edited by Benson DF, Blumer D. New York, Grune&Stratton. pp 267-285, 1975.

MENDES, M.F. -Coréias: Análise clínica de 119 pacientes- São Paulo, 1991. (Dissertação de mestrado - Escola Paulista de Medicina).

MEUDELL, P. ; BUTTERS, N. ; MONTGOMERY, K.- The role of Rehearsal in the short term memory performance of patients with Korsakofrs and Huntington's Disease. **Neuropsychologia vol.16** pp 507.510, 1978.

MILLIGAN, GW & COOPER, MC. – Na examination of procedures for determining the number of cluster in a data set. **Psychometrika, Vol.50**, nº 2, pp 159-179, June 1985

MORRISON, P.J.; GRAHAM, C.; NEVIN, N.C. – Significant linkage disequilibrium between the Huntington's disease locus and markers at loci D4S10, D4S95 and D4S111 in Northern Ireland. **J.Med. Genet.** **30** : 1018-1019. 1993

MOSS, M.B. ; ALBERT, M.S. ; BUTTERS, N. ; PAYNE, M. - Diflerential Patterns of Memory Loss Among Patients With Alzheimer's Disease, Huntington's Disease, and Alcoholic Korsakofrs Syndrome. **Arch Neurol vol.43** pp 239.246, 1986

MYERS, R.H. ; SAX, D.S. ; KOROSHETZ, W.J. ; MASTROMAURO, C. ; CUPPVERS, L.A. ; KIELY, D.K. ; PETTENGIH, F.K. ; BIRD, E.D. - Factors Associated With Slow Progression in Huntington's Disease. **Arch Neurol vol.48** pp 800-804, 1991.

- MYERS, R.H. ; SAX, D.S. ; SCHOENFELD, M. ; BIRD, E.D. ; WOLF, P.A. ; VONSATTEL, Y.P. ; WHITE, R.F. ; MARTIN, J.B. - Late onset of Huntington's Disease. **J.Neurol., Neurosur., and Psychiatry: 48** : 530-534, 1985.
- NAGEL, J.S. ; ICHISE, M. ; HOLMAN, B.L- The Scintigraphic Evaluation of Huntington's Disease and other movement disorders using Single Photon Emission Computed Tomography Perfusion Brain Scans. **Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXI** , N°1(January) pp 11-23, 1991
- NANCE, M.A.- Huntington Disease- Another Chapter Rewritten. **Am. J. Hum. Genet** **59** :1-6, 1996
- NEOPHYTIDES, A.N. ; DI CHIRO, G. ; BARRON, S.A. ; and CHASE, T.- Computed Axial Tomography in Huntington's Disease and Persons At-Risk for Huntington's Disease. In:CHASE, T.N. ; WEXLER, N.S. ; BARBEAU, A. Ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press, 1979 (Advances in Neurology vol. 23)
- NORREMOLLE, A. ; RIES, O. ; EPPLEN, J.T. ; FENGER, K. ; HASHATT, L, Sorensen S.A - Trinucleotide repeat elongation in the Huntington's gene in Huntington's disease patients from 71 danish families. **Hum. Mol. Gen.**, **vol.2** No.9 pp 1475-1476, 1993
- NORREMOLE, A. ; SORENSEN, S.A. ; FENGER, K. ; HASHOLT, L. - Correlation Between Magnitude of CAG repeat Length Alterations and Length of the Paternal Repeat in Paternally Inherited Huntington's Disease. **Clin. Genet**, **47** , pp. 113-117, 1995
- NORTON, J.C.- Patterns of Neuropsychological test performance in Huntington's Disease. **J. Nerv. Ment. Dis.** **vol.161** No.4, pp 276-279, 1995
- NOTH, J. ; ENGEL, L. ; FRIEDEMANN, H.H. ; LANGE, H.W.- Evoked potentials in patients with Huntington's Disease and their offspring. I. Somatosensory evoked potentials. **EEG. Clin. neurophysiol**, **59**: 134-141, 1984

- NUTI, A. ; MAREMMANI, C. ; CERAVOLO, R. ; PAVESE, N. ;
BONUCCELLI, U. ; MURATORIO, A.-Terapia con desametazone nella
corea di Huntington: risultati preliminari. **Riv. Neurol. Nov-Dec; 6(16):**
225-7, 1991.
- NUTT, J.G. ; GILLESPIE, M.M. ; CHASE, T.N. –Treatment of Huntington's
disease with alpha- and beta-adrenergic antagonists. IN : CHASE, T.N. ;
WEXLER, N.S.; BARBEAU, A. – Ed. **Huntington's Disease**. New York,
Raven Press, 1979, pp- 777-784 (Advances in Neurology, Vol. 23).
- OEPEN, G. ; MOHR, U. ; WILLMES, K. ; THODEN, U.-Huntington's
Disease: Visuomotor Disturbance in Patients and Offspring.
J. Neurol., Neurosur., and Psychiatry, 48 pp 426-433, 1985
- OKEN, B.S - Endogenous Event-Related Potentials. In CHIAPPA K.H.
Ed. **Evoked Potentials in Clinical Medicine** ; 2ª edição. New York, Raven
Press, 1989, pp 563-592.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - **Classificação de transtornos
mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e
diretrizes diagnósticas**- Trad :Dorgival Caetano, Porto Alegre, artes
Médicas, 1993.
- PASCOTE, M. - Huntington's disease and low tryptophan diet.
Med. Hypotheses. Oct; 41(4): 325-6, 1993.
- PASSOS, WGA. ; MACIEL Jr. JA. – Fisiopatologia da depressão na doença de
Huntington. XVII Congresso Brasileiro de Neurologia. Resumo P 156 –
Arquivos de Neuropsiquiatria, 54(suppl). de 1996,
- PAULSON, G.W- Diagnosis of Huntington's Disease. IN:CHASE, T.N. ;
WEXLER, N.S. ; BARBEAU, A., Ed- **Huntington's Disease**. New York,
Raven Press, 1979, pp 177-184 (Advances in Neurology vol.23) .
- PÊCHEUX, C. ; MOURET, J.F. ; DURR, A. ; AGID, Y. ; FEINGOL, J. ;
BRICE, A. ; DODÉ, C. ; KAPLAN, J.c. - Sequence Analysis of the CCG
Polymorphic Region Adjacent to the CAG Triplet Repeat of the HD
gene in normal and HD Chromosomes- **Med Genet, 32** pp 399-400, 1995.

PERRY, T.I. ; HANSEN, S. ; KLOSTER, M. - Huntington's Chorea-Dificiency of Gama-Amino Butiric Acid in Brain.
N. Engl. J. Med. vol.288 No.7 pp 337-342, 1973.

PERRY, T.L. ; WRIGHT, J.M. ; HANSEN, S. ; McLEOD, P.M. – Isoniazid therapy of Huntington's Disease. IN: CHASE, T.N. ; WEXLER, N.S. ; BARBEAU, A. ; Ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press, 1979, pp785-796.
(Advances in Neurology, Vol.23).

PESCHANSKI, M. ; CESARO, P. ; HANTRAYE, P.-
Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease. **Neuroscience - Sep; 68(2): 273-85, 1995**

PEYSER, C.E. ; FOLSTEIN, M. ; CHASE, G.A. ; STARKSTEIN, S. ;
BRANDT, J. ; COCKRELL, J.R. ; BYLSMA, F. ; COYLE, J.T. ;
MCHUGH, P.R. ; FOLSTEIN, S.E.(1995)- Trial of d- alpha-tocopherol in Huntington's disease. **Am. J. Psychiatry Dec;152(12): 1771-5**

PROUS, J.G.Y. ; CALANDRE, L. ; DIAZ, E. – Improvement in Huntington's disease with low dosages of dopaminergic agonists. IN : CHASE, T.N. ; WEXLER, N.S. ; BARBEAU, A. – Ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press, 1979, pp759-763.(Advances in Neurology, Vol.23).

RANEN, N.G. ; PEYSER, C.E. ; FOLSTEIN, S.E.-
ECT as a treatment for depression in Huntington's disease.
J.Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - Spring 6(2): 154-9, 1994.

RANEN, N.G. ; STINE, O.C. ; ABBOTT, M.H. ; SHERR, M. ; CODOR, A.M.
FRANZ, M.L. ; CHAO, N.I. ; CHUNG, A.S. ; PLEASANT, N. ;
CALLAHAN, C. ; KASCH, L.M. ; GHAFARI, M. ; CHASE, G.A. ;
KAZAZIAN, H.H. ; BRANDT, J. - Anticipation and Instability of IT15 (CAG)_n Repeats in Parent-Offspring Pairs With Huntington Disease.
Am J.Hum.gen. 57: pp593. 602, 1995.

REID, I.C. ; BENSON, J AO, BEST, P.V. ; SHARP, P.F. ; GEMMELL, H.G. ;
SMITH, F.W. - Imaging of Cerebral blood flow Markers in Huntington's Disease Using Single Photon Emission Computed Tomography.
J. Neurol.,Neurosurg. and Psychiatry, 51 pp 1264-1268, 1988

- REILMANN, R. ; ROLF, L.H. ; LANCE, H.W. - Decreased Plasma alanine and isoleucine in Huntington's Disease.
Acta Neurol Scand 91 pp 222- 224,1995.
- REILMANN, R. ; ROLF, L.H. ; LANGE, H.W. ; - Huntington's Disease : the neuroexcitotoxin aspartate increased in platelets and decreased in plasma. **J. Neurol. Sci.** 127 : pp. 48-53, 1994.
- RIESS, O.; NOERREMOELLE, A.; SOERENSEN, AS.; EPPLEN, JT.- Improved PCR Conditions for the stretch of (CAG) repeats causing Huntington's disease. **Hum. Mol. Genet.** 2: pp-637, 1993
- REYNOLDS, G.P. ; PEARSON, S.J.- Neurochemical-clinical correlates in Huntington's disease - applications of brain banking techniques. **J. Neural. Transm. Suppl.** 39: 207-14, 1993
- RICHFIELD, E.K. ; TWYMAN, R. ; BERENT, S. - Neurologycal syndrome following bilateral damage to the head of candate nuclei.
Ann Neurol 22 :768-771, 1987.
- ROIZIN, L. ; STELLAR, S. ; LIU, J.C.- Neuronal Nuclear-Cytoplasmic changes in Huntington's Chorea: Electron Microscope investigations. In: CHASE,T.N. ; WEXLER, N.S. ; BARBEAU, A., ed **Huntington's Disease**. New York, Raven Press,1979. pp 95-122 (Advances in Neurology vol.23).
- ROOIJ, K.E.D. ; GANS, P.M.D.K. ; SKRAASTAD, M.I.; BELFROID, R.D.M.; VLIS, M.V.V.D.; ROOS, R.C. ; BAKKER, E.; OMMEN, G.J.B.V.; DUNNEN. J.T.D.; LOSEKOOT, M.- Dynamic mutation in Dutch Huntington's disease patients: increased paternal repeat instability extending to within the normal size range. **J.Med. Genet.** 30: 996-1002, 1993.
- ROOS, R. ; PRUYT, J.F.M. ; VRIES, J. ; BOTS, G. - Neuronal distribution in the putamen in Huntington's Disease. **J. Neurol. , Neurosur., and Psychiatry**, 48 : 422-425, 1985

ROSSER, A. & HODGES, J.R.- Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's Disease, Huntington's Disease and progressive supranuclear palsy.

J.Neurol, Neurosur and Psychiatry, 57: 1389-1394, 1994

ROSENBERG, C. ; NUDLEMAN, K. ; STARR, A. - Cognitive Evoked Potentials (P300) in Early Huntington's Disease.

Arch Neurol vol.42 : 984-987, 1985

ROTHLIND, J.C. ; BYLSMA, F.W. ; PEYSER, C. ; FOLSTEIN, S.E. ; BRANDT, J. ; - Cognitive and motor correlates of everyday functioning in early Huntington's Disease.

J. Nerv. Ment. Dis. 181: 194-199, 1995

ROTHLIND, J.C. ; BRANDT, J. ; ZEE, D., CODOR, A.M. ; FOLSTEIN, S.E. Unimpaired Verbal Memory and oculomotor control in asymptomatic adults with the genetic marker for Huntington's disease.

Arch Neurol- vol. 50, august,1993

RUBINZTEIN, D.C. ; LEGGO, J. ; COLES, R. ; ALMQVIST, E.

BIANCALANA, V. ; CASSIAMAN, J.J. ; CHOTAI, K. ; CONNATRY, M. CRAUFURD, D. ; CURTIS, A. ; CURTIS, D. ; DAVIDSON, M.J. ; DIFLER, A.M. ; DODE, C. ; DODGE, A. ; FRONTALI, M. ; RANEN, N.G. ; STINE, O.C. ; SHERR, M. ; ABBOTT, M.H. ; FRANZ, M.L. ; GRAHAM, C.A. ; HARPER, P.S. ; HEDREEN, J.C. ; JACKSON, A. ; KAPLAN, J.C. ; LOSEKOOT, M. ; MACMILLAN, J.C. ; MORRISON, P. TROTTIER, Y. ; NOVELLETTO, A. ; SIMPSON, S.A. ; THEILMANN, J. WHITTAKER, J.L. ; FOLSTEIN, S.E. ; ROSS, C.A. ; HAYDEN, M.R. - Phenotypic Characterization of Individuals With 30-40 CAG Repeats in the Huntington Disease(HD) Gene Reveals HD Cases with 36 Repeats and Apparently Normal Elderly Individuals With 36-39 Repeats.

Am J. Hum Genet 59:16-22 , 1996.

SAINT, C.Y.R J.A. ; TAYLOR, A.E. ; LANG, A.E. - Precedural learning and neostriatal dysfunction in man. **Brain, 111 :** pp 941-959, 1988.

SAIKI, RK.; GELFAND, DH.; STOFFEL, S.; SCHARF, FJ.; HIGUSHI, R.; HORN, GT.; MULLIS, KD.; ERLICH, HÁ. – Primers directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polimerase. **Science 239:** pp-487-491, 1988.

- SAJATOVIC, M. ; VERBANAC, P. ; RAMIREZ, L.F. ; MELTZER, H.Y.-
Clozapina treatment of psychiatric symptoms resistant to neuroleptic
treatment in patients with Huntington's chorea.
Neurology Jan; 41(II): 156,1991.
- SALMON, D.P. ; YUEN, P.F.K. ; HEINDEL, W.C. ;BUTTERS, N. ;
THAL, L.J.- Differentiation of Alzheimer's disease and Huntington's
disease with the dementia rating scale.
Arch Neurology vol 46 : 1204.1208, 1989.
- SAMBROOK, J.; FRITSCH, EF.; MANIATIS, T. – **Molecular cloning a
laboratory manual.** Second edition. Cold Pring Harbor Laboratory, 1989.
- SAVOIARDO, M. ; STRADA, L. ; OLIVA, D. ; GIROTTI, F. ; INCERTI, L. -
Abnormal MRI signal in the rigid form of Huntington's Disease.
Journal Neurol,Neurosurg. and Psychiatry 54 : 888-891, 1991.
- SAWOPOULOS, S. ; GOLAZ,J. ; BOURAS, C. ; CONSTANTINIDIS, J. ;
TISSOT, R. - Chorée de Huntington: Étude anatomoclique et
génétique de 17 cas. **L'Encephale XVI : 251-259, 1990**
- SAX, D.S. ; KORNETSKY, C. ; KIM, A.- Lack of hepatotoxicity with
naltrexone treatment. **J. Clin. Pharmacol. . Sep; 34(9): 898.901, 1994.**
- SCHOENBERG, B.S.- Epidemiologic Approach to Huntington's Disease.
In: CHASE, T.N. ; WEXLER, N.S. ; BARBEAU, A., Ed. **Huntington's
Disease.** New York ,Raven Press,1979, pp 1-11 (Advances in Neurology, Vol.23)
- SCHULMAN, J.D. ; BLACK, S.H. ; HANDYSIDE, A. ; NANCE, W.E.-
Preimplantation Genetic Testing for Huntington other dominantly
inherited disorders. **Clin. Genetic 49: 57-58, 1996**
- SHELTON, A. ; KNOPMAN, D.S. - Ideomotor Apraxia in Huntington's
Disease. **Arch Neurol vol.45 pp35-41, 1991**
- SHIWACH, R.- Psychopathology in Huntington's Disease Patients.
Acta Psychiatr Scand 90:241-246, 1994

- SHIWACH, R. ; & LINDENBAUM, R.H. - Prevalence of Huntington's Disease among UK Immigrants from the Indian Subcontinent .
Br. J. psychiatry 157: pp 598- 599,1990
- SHIWACH, R.S. ; NORBURY, C.G. - A controlled psychiatric study of individuals at risk for Huntington's disease.
Br. J. Psychiatry 165: 500-505, 1994.
- SHOULSON, I – Huntington's disease : Overview of experimental therapeutics.
IN : CHASE, T.N. ; WEXLER, N.S. ; BARBEAU, A. Ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press,1979 , pp 751-757 (Advances in Neurology, Vol.23).
- SHOENFELD, M. ; MYERS, R.H. ; CUPPLES, L.A. ; BERKMAN, B. ; SAX,D.S. ; CLARK, E. - Increased rate of suicide among patients with Huntington's Disease.
J. Neurol., Neurosur. and Psychiatry 47: pp 1283-1287, 1984
- SHOULSON, I. ; ODOROFF, C. ; OAKES, D. ; BEHR, J. ; GODBRATT, D. ; CAINE, E. ; KENNEDY, J. ; MILLER, C. ; BAMFORD, K. ; RUBIN, A. ; PLUMB, S. N.D. ; KURLAN, R. - A Controlled Clinical Trial of Baclofen prospective therapy in fairly Huntington's Disease.
Ann of Neurology vol.25 No.3 pp 252-259, 1989.
- SHOULSON, I. & FAHN, S.- Huntington's Disease: Clinical Care and evaluation. **Neurology**. Jan .pp 1-3, 1979.
- SIMPSON, S.A. ; DAVIDSON, M.J. ; BARRON, L.H. - Huntington's disease in Grampian region: Correlation of the CAG repeat number and the age of onset of the disease.
J.Med.Genet. 30 : 1014 - 1017,1993
- SNELL, R.G. ; MACMILLAN, J.C. ; CHEADLE, J.P. ; FENTON, L. ; LAZAROU, L.P. ; DAVIES, P. ; MACDONALD, M.E. ; GUSELA, J.F. ; HARPER, P.S. ; SHAW, D.J. - Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease.
Nature Genetics, Vol.4 aug- pp 393-397, 1993

- SOONG, B.W. & WANG, J.T. - A comparison of the Huntington's disease associated trinucleotide repeat between chinese and white populations. **J.Med.Genet** **32**: 404-408, 1995
- SOTREL, A. & MYERS, R.H. - Morphometric analysis prefrontal cortex in Huntington's Disease . **J. Neuropathol. Exp. Neurol.** , **vol.49**: pp.346 ,1990
- SPARGO, E. ; EVERALL, I.P., LANTOS, P.L.- Neuronal loss in the hippocampus in Huntington's Disease: A comparison with HIV infection. **J.of Neurol., Neurosur. and Psychiatry** **56** : 487-491, 1993
- SPEEDIE, L.J. ; BRAKE, N. ; FOLSTEIN, S.E. ; BOWERS, D. ; HEILMAM, K.M.- Comprehension of prosody in Huntington's disease. **J. Neurol., Neurosur. and Psychiatry** **33**: 607-610, 1990
- SPRENGELMEYER, R. ; LANGE, H. ; HOMBERG,V. - The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. **Brain** **118** : 145-152, 1995
- STARKSTEIN, S.E. ; BRANDT, J. ; BYSLMAF, PEYSER, C. ; FOLSTEIN, M. ; FOLSTEIN, S.E. - Neuropsychological correlates of brain atrophy in Huntington's Disease: a magnetic resonance imaging study. **Neuroradiology**, **34** : 487-489, 1992
- STARKSTEIN, S. ; BRANDT, J. ; FOLSTEIN, S. ; STRAUSS, M. ; BERTHIER, M.I. ; PEARLSON, G.D. ; WONG, D. ; MCDONNELL, A. ; FOLSTEIN, M.- Neuropsychological and Neuroradiological correlates in Huntington's Disease. **J. Neurol., Neurosur., and Psychiatry** **51**: 1259-1263, 1988
- STARKSTEIN, S.E. ; FOLSTEIN, S.E. ; BRANDT, J. ; PEARLSON, G.D. ; MCDONNELL, N.D. ; FOLSTEIN, M.- Brain atrophy in Huntington's Disease. **Neuroradiology**, **31**: 156-159, 1989
- STRAUSS, M.E. ; & BRANDT, J.- Are there Neuropsychologic Manifestations of the gene for Huntington's disease in asymptomatic, at-risk individuals? **Arch Neurology** **vol 47**: 905.908, 1990

- SUTHERLAND, G.R. & RICHARDS, R.I. - Dynamic Mutations on the Move.
J. of Med Genet. **30**: 978-981, 1993.
- TERRENCE, C.F. ; DELANEY, J.F. ; ALBERTS, M.C- Computed Tomography for Huntington's Disease.
Neuroradiology, **13**, pp 173-175, 1977.
- TELENIUS, H.; KREMER, B.; GOLDBERG, YP.; THEILMANN, J.; ANDREW, SE.; ZEISLER, J.; ADAM, S.; GREENBERG, C.; IVES, EJ.; CLARK, LA.; - Somatic and gonadal mosaicism of the huntington's disease gene CAG repeat in brain and sperm. **Nat. Genet.** **6**: pp- 409-14 , 1994
- TIAN, J.R. ; HERDMAN, S.J. ; ZEE, D.S. ; FOLSTEIN, S.E. - Postural Stability in Patients with Huntington's Disease.
Neurology **42**: 1232.1238, 1992.
- TROTTIER, Y. ; DEVYS, D.; IMBERT, G. ; SAUDOU, F. ; AN, I. ; LUTZ, Y. ; WEBER, C. ; AGID, Y. ; HIRSCH, E.C. ; MANDEL, J.L. - Cellular Localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. **Nature Genetics Vol 10** : 104-110, 1995
- TSAI, G. ; GASTFRIEND, D.R. ; COYLE, J.T - The glutamatergic basis of human alcoholism.
Am J.Psychiatry **152**(3) 332-340, 1995
- TSUNEIZUMI,T. ; ANAI, K. ; AOBA, A. ; YAMAGUCHI, N. ; TAKAGI, H. ; CHISHIMA, T. ; SAKAI, T. ; NEGISHI, K. ; KAMIMURA, M. TAKESHITA, T. ; et al.- Effects of bromocriptine in Huntington chorea. Case report. **Prog. Neuropsychopharmacol.Biol. Psychiatry ,Jul; 18**(4): 823-9, 1994
- TURJANSKI, N. ; WEEKS, R. ; DOLAN, R. ; HARDING, A.E. ; BROOKS,- Striatal D1 and D2 receptor binding in patients with Huntington's disease and other choreas. **Brain**, **11 8**: 689-696, 1995

VONSATTEL, J.P. ; MYERS, R. ; STEVENS, T.J. ; FERRANT, R.J. ; BIRD, E.D. ; PICHARDSON, E.P. ; Neuropathological classification of Huntington's disease. **J. Neuropathol. and Exp. Neurol.** vol 44 n° 6 pp. 559- 577, 1985.

WAKAI, M. ; TAKAHASHI, A. ; HASHIZUME, Y. - A histometrical study on the globus pallidus in Huntington's disease.
J. Neurol. Sci. 119 : 18.27, 1993

WALLESCH, C.W. & FEHRENBACH, R.A.-On the neurolinguistic nature of language abnormalities in Huntington's Disease.
J. Neurol, Neurosur. and Psychiatry, 51 : 367.373,1988.

WARDLAW, J.M. ; SELLAR, R.J. ; ALBERNETHY, L.Y. - Measurement of caudate nucleus area- A more accurate measurement for Huntington's disease? **Neurology** , 33: 316-319, 1991.

WATERS,C. & CHEN, D.- SPECT-IMP in Huntington disease.
Movement Disorders 5 (suppl, 1) pp 38 , 1990.

WEBB, M. & TRZEPACS, P.T. - Huntington's Disease: Correlations of mental status with chorea. **Biol Psychiatry** 22 : 751.761, 1987

WEINBERGER, D.R. ; BERMAN, K. ; IDAROLA, M. ; DRIESEN, N. ; ZEC, R.F. - Prefrontal cortical blood flow and cognitive function in Huntington's disease. **J.Neurol., Neurosur. and Psychiatry** 51: 94-104, 1988.

WEXLER, N.S.-Perceptual-motor, Cognitive and emotional characteristics of persons at-risk for Huntington Disease.
In: CHASE, T.N. ; WEXLER, N.S. ; BARBEAU,A., ed. **Huntington's Disease**. New York, Raven Press, 1979, pp. 257-271. (Advances in Neurology vol 23).

WHITEHOUSE, P.J. ; FRIEDLAND, R.P. ; STRAUSS, M.E.- Aspectos Neuropsiquiátricos das demências degenerativas associadas à disfunção motora. IN: **Compêndio de Neuropsiquiatria**. Editado por YUDOFISKY, S.C. ; & HALES, R.E. ; . Traduzido por IRINEO CONSTANTINO SCHUCH ORTIZ -Porto Alegre : Artes Médicas 1996

WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY: Research Committee
Group on Huntington's Chorea.- Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. J. Neurol. Sci., 94: pp327-332, 1989

XUEREB, J.H. ; MACMILLAN. ; SNELL. ; DAVIES, P. ; HARPER, P.S.- Neuropathological diagnosis and CAG repeat expansion in Huntington's disease. **J.Neurol., Neurosur., and Psychiatry 60: 78-81, 1996**

YOUNG, A.B. - Impairment of energy metabolism and excitotoxic cell death in Huntington's disease. **Rev. Neurol., 153** , vol 8-9, pp 496-498, 1997

ZWEIG, R.M. ; ROSS, C.A. ; HEDREEN, J.C. ; PEYSER, C.P. ; CARDILLO, J.E. ; FOLSTEIN, S.E. ; PRICE, D.L. - Locus coeruleus involvement in Huntington's disease. **Arch Neurol Vol 49 :152.156, 1992.**

ZWEIG, R.M. ; KOVEN, S.J. ; HEDREEN, J.C. ; MAESTRI, N.E. ; KAZAZIAN, H.H. ; FOLSTEIN, S.E. -Linkage to the Huntington's disease locus in a family with unusual clinical and pathological features. **Ann Neurol 26 : 78-84, 1989.**

ZOGHBI, H.Y.- Recent advances in the genetics of movement disorders. American Academy of Neurology. Annual courses. Meeting, **General Clinical Neurology, vol.VII** ; pp. 347.49-347.75, April 25-may1, 1995.

10 - ANEXOS

Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Asberg

GLOSSÁRIO

a- Preocupação

Representa apreensão e preocupação excessiva com coisas insignificantes, difíceis de controlar e desproporcionais às circunstâncias.

b- Tensão muscular

Representa a descrição de aumento de tensão muscular e dificuldade para relaxar fisicamente.

c- Falha de memória

Representa distúrbios subjetivos da capacidade de lembrar-se em comparação com sua capacidade anterior ao quadro depressivo.

d- Distúrbios formais de pensamento

Representa a experiência de uma parada brusca dos pensamentos (bloqueio do pensamento), ou pensamentos que estão sendo colocados na própria cabeça (inserção), ou que estão sendo retirados (retirada), ou escutados, ou transmitidos.

Distinguir de pensamentos compulsivos (g).

e- Indecisão

Representa vacilação e dificuldade de escolha entre alternativas simples.

Distinguir de preocupação (a) e pensamentos compulsivos (g)

f- Fatigabilidade

Representa a experiência de cansar-se mais facilmente que o habitual.

Quando a inibição é extrema, esta é fácil de ser avaliada.

g- Pensamentos compulsivos

Representa pensamentos ou dúvidas perturbadoras ou amedrontadoras, que são percebidas como tolos ou irracionais, mas que continuam voltando contra a própria vontade.

Distinguir de hipocondria, preocupação (a) e distúrbios formais de pensamento (d).

h- Fobias

Representa sentimentos de medos irracionais em situações específicas (tais como ônibus, supermercados, multidões, ficar sozinho, sentir-se enclausurado) os quais são evitados se possível.

AVALIAÇÃO

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 extremos 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 avaliado 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.

Distinguir da tristeza (1,2), preocupação (a) e tensão muscular (b)

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

Distinguir das falhas de memória (c) e distúrbios formais do pensamento (d)

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 atividade cotidianas.

Distinguir de indecisão (e) e fadigabilidade (f).

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.

Distinguir da inibição motora (7).

0- interesse normal pelo ambiente ou pelas pessoas

2- capacidade reduzida em apreciar seus interesses habituais; capacidade reduzida para 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 e 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.

Referência Bibliográfica

- 1- Escalas de Avaliação da Depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery-Asberg e Visual Análoga do Humor. Dratcu, L., Costa Ribeiro, L., Calil, H.M. - Rev.Ass. Bras. Psiq (1985), Vol 7, n 25, pp 59-65.