

A INFLUÊNCIA DO GÊNERO NA GRAVIDADE DA ANOSOGNOSIA NA DOENÇA DE HUNTINGTON

THE INFLUENCE OF GENDER ON THE SEVERITY OS ANOSOGNOSIA IN HUNTINGTON'S DISEASE

Karina Silveira Massruha¹
Maria Sheila Guimarães Rocha²
Julian Letícia de Freitas³
Rafaela Magalhães Britto Pacheco
de Moraes⁴

1 Médica formada pela Faculdade Santa Marcelina FASM.

2 Profa. Dra. Da Disciplina de Neurologia, e coordenadora do Modulo de Saúde do Adulto e idoso – Especialidades Clínicas da Faculdade Santa Marcelina

3 Médicas do Serviço de Neurologia do Hospital Santa Marcelina

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Recebido para publicação: 2022

Aprovado pelo COPEFASM – Comitê de orientação a Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina

Endereço para correspondência:
msrocha@uol.com.br

RESUMO

A anosognosia é definida quando a percepção do paciente das manifestações óbvias da doença difere da observação objetiva de cuidadores e médicos assistentes. A anosognosia pode ocorrer na doença de Huntington e associa-se com a grave incapacidade funcional e com a independência pessoal muito prejudicada. O objetivo deste trabalho é descrever as correlações clínicas da anosognosia na doença de Huntington. Metodologicamente, avaliou-se a presença de anosognosia em pacientes com DH clinicamente manifesta por meio da escala de competências do paciente. Os pacientes realizaram avaliação neuropsicológica e psiquiátrica plenas. Foram buscadas correlações da anosognosia com o número de repetições CAG, o escore CAP, a herança paterna, sexo, idade do paciente no início dos sintomas, duração da DH, subtipo clínico motor, distúrbios do humor e comportamentais, e com a gravidade do comprometimento cognitivo. Como resultado, foram avaliados 35 pacientes, sendo 60% do sexo feminino, com média de idade de 40,1 anos (DP: 12,7) e duração média da DH de 5,8 anos (DP: 5,5). O número médio de repetições CAG foi de 47,2 (DP: 9,9). A herança paterna esteve presente em 51,4%. Sintomas depressivos estavam presentes em 56,3% dos pacientes, e sintomas de ansiedade, em 53,6%. A gravidade da anosognosia correlacionou-se positivamente com a idade do paciente (Spearman-r 0.43, $p < 0.05$) e com o escore de coreia na escala UHDRS ($p = 0.03$), sendo maior no sexo masculino (T-test; $p < 0.01$). Correlações negativas foram observadas com o escore no teste de fluência verbal (Spearman-r -0.44, $p = 0.021$), memória imediata (Spearman-r -0.40, $p = 0.04$), e com o escore na escala de qualidade de vida SF-36 (Spearman-r -0.42). Os pacientes homens mostraram anosognosia mais grave do que as mulheres no escore de discrepância e nos subdomínios atenção ($p = 0.031$), flexibilidade ($p < 0.001$), monitorização ($p = 0.012$), e memória ($p = 0.016$). A análise de regressão multivariada evidenciou o sexo masculino como o principal fator preditivo para a gravidade da anosognosia na DH. Portanto, este estudo observou forte associação entre a gravidade de anosognosia na DH e sexo masculino e com pobre qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Huntington, anosognosia, qualidade de vida, gênero.

ABSTRACT

The aim of this work is investigating anosognosia clinical correlations in Huntington's disease (HD). Anosognosia is present when a patient's perception of obvious disease manifestations differs from that of objective observers. Anosognosia often accompanies Huntington disease, and it is predictive of poor independence and high functional incapacity.

Methodologically, unawareness in manifested HD patients through the Patient Competency Rating Scale was evaluated. Patients had a full neuropsychological and psychiatric evaluation. Correlations with CAG repetitions, CAP score, paternal inheritance, sex, age at symptoms manifestations, HD duration, clinical motor subtypes, mood and behavioral symptoms, and cognitive decline severity were sought. As a result, thirty-five patients were evaluated (60% female), mean age was 40.1 years (SD 12.7), and mean HD duration was 5.8 years (SD 5.5). Mean number of CAG expansions was 47.2 (SD 9.9). Paternal inheritance was present in 51.4%. Depressive symptoms were present in 56.3%, and anxiety, in 53.6%. Anosognosia severity correlated positively with age (Spearman-r 0.43, $p < 0.05$), male gender (T-test; $p < 0.01$), and UHDRS maximal chorea score ($p = 0.03$). Negative correlations were observed with verbal fluency (Spearman-r -0.44, $p = 0.021$), immediate memory tests (Spearman-r -0.40, $p = 0.04$), and quality of life SF-36 score on mental function (Spearman-r -0.42). Men disclosed more severe anosognosia than women on total score discrepancy and on the following subdomains: attention ($p = 0.031$), flexibility ($p < 0.001$), monitoring ($p = 0.012$), and memory issues ($p = 0.016$). Multivariate linear regression analysis evidenced male gender as the principal predictive factor for anosognosia severity. Therefore, unawareness in HD requires further specific studies to better define the associations with the disease features at different disease stages. We observed a strong association with male gender and poor quality of life.

KEYWORDS: Huntington's disease; anosognosia; gender; quality of life.

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa que afeta o movimento normal e conduz a um deficit cognitivo progressivo e a perturbações psiquiátricas¹. Sua prevalência é de 4-10 casos a cada 100.000 indivíduos no mundo ocidental, tendo início entre a terceira e quinta décadas de vida, com idade média de manifestação aos 40 anos, com um tempo de sobrevida de 15 a 20 anos, após a instalação do quadro clínico².

Em 1983, o gene envolvido na doença de Huntington foi localizado no cromossomo⁴. Após 10 anos, ocorreu o isolamento do gene e a sua localização na posição 4p16.3. Foi definida a mutação genética responsável pela DH, a expansão no número de repetições CAG (citosina,

adenina, guanina) no primeiro exon desse gene; assim, desde 1993, a doença tem a assinatura genética: os sintomas decorrem dos efeitos deletérios da mutação autossômica dominante no gene codificador da proteína "huntintina"³. A proteína mutante huntintina – mHtt, que apresenta expansão das glutaminas, causará lesão no cérebro por disfunção neuronal da integração sináptica e pela morte neuronal, particularmente no estriado, comprometendo profundamente o processamento da informação corticoestriatal.

Assim, as primeiras alterações surgem do comprometimento das principais funções do estriado e suas conexões, levando ao aparecimento dos distúrbios do movimento, das alterações do humor, da percepção e das funções cognitivas superiores^{4,5}. Tipicamente, a doença inicia-se com o quadro de distúrbio comportamental e coreia, seguindo-se a quadro de apatia, depressão, demência e acinesia motora⁶. Ansiedade, depressão, irritabilidade, apatia, psicose e comportamento obsessivo-compulsivo são as manifestações neuropsiquiátricas mais frequentemente relatadas na DH, e a última pode conduzir ou agravar adições, incluindo o alcoolismo, o vício do jogo e a hipersexualidade. A prevalência desses sintomas é altamente variável entre os estudos, com taxas estimadas entre 33 a 76%⁷. A progressão da doença pode ser avaliada pela utilização da escala Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), que fornece uma apreciação global, baseada em avaliações motora, comportamental, cognitiva e funcional. Por meio da escala da DH, é possível determinar o subtipo motor predominante em cada paciente no momento da avaliação neurológica. Apesar da DH ser reconhecida como um distúrbio do movimento hipercinético, a hipocinesia ocorre de forma frequente e, por vezes, de forma concomitante ao quadro de coreia. Do ponto de vista clínico, considerando as possibilidades de apresentação motora predominante, três subtipos distinguem-se: 1) coreico; 2) acinético-rígido e 3) misto⁸.

Os estágios clínicos da DH foram descritos por Shoulson e Fahn em 1979 e levam em consideração principalmente a capacidade funcional do paciente em relação ao estado do mesmo antes do início dos sintomas da doença⁹. Cerca de 99% dos diagnósticos de DH, baseados em sintomas motores típicos e na história familiar de doença semelhante, são confirmados por teste genético e revelam uma sequência de trinucleotídeos expandida⁸.

A anosognosia, por sua vez, é um estado neurológico caracterizado pela incapacidade de uma pessoa estar consciente da sua própria doença e das dificuldades advindas dos seus sintomas. Foi descrita pela primeira vez por Joseph Babinski, em 1914 (Síndrome de Anton-Babinski), ao se referir à inconsciência de uma hemiplegia. A inconsciência ou a consciência diminuída está presente quando a percepção das manifestações óbvias da doença do paciente difere daquelas notadas por observadores objetivos. A anosognosia é notória quando esses pacientes são perguntados se apresentam algum problema, pois dizem estar bem e não se referem, em nenhum momento, à sua paralisia. Se solicitados a moverem o braço afetado, eles podem permanecer em silêncio e imóveis, como se o pedido não lhes tivesse sido concedido, e, então, ao serem questionados sobre o braço que está imóvel na mesa, as respostas podem ser peculiares, tais como: "Não é meu, doutor. Suponho que seja seu"¹⁰. Considerando o fato de que a DH tem sua fisiopatologia resumida na deficiência das aferências corticais aos gânglios da base e das alças fronto-estriatais relacionadas¹⁰,

é possível que parte do desconhecimento em pacientes com DH seja orgânica e diretamente neurológica, e não psicologicamente motivada¹¹.

JUSTIFICATIVA

A inconsciência dos sintomas, ou anosognosia, na DH é ainda pouco estudada, quando comparada com o volume de estudos sobre a anosognosia na doença de Alzheimer e na demência frontotemporal. Os estudos realizados até esse momento não avaliaram o sintoma anosognosia nos diversos estágios da doença, nem a correlação com os subtipos motores predominantes na DH. Faltam ainda estudos clínicos de correlação da anosognosia com outros tipos de agnosias presentes na DH, como o não reconhecimento de emoções negativas em outras pessoas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

O objetivo primário é avaliar a prevalência, a gravidade e o domínio (motor, cognitivo ou psiquiátrico) da anosognosia em pacientes com doença de Huntington geneticamente confirmada, de acordo com os subtipos motores predominante.

Objetivo secundário

Os objetivos secundários são os seguintes:

- analisar possível correlação entre a gravidade do sintoma anosognosia e o CAP score do paciente (relação entre o número de expansões CAG e a idade atual do paciente);
- relacionar a presença da anosognosia com a idade do paciente, sendo ele portador da Doença de Huntington Juvenil (DHJ) ou da Doença de Huntington no adulto;
- analisar a correlação entre a anosognosia e o perfil da disfunção executiva nos pacientes;
- analisar a correlação entre anosognosia e outras formas de agnosias presentes na DH (agnosias para face e emoções);
- analisar a frequência de anosognosia nos diversos estágios clínicos (Shoulson e Fahn) da DH;
- analisar a frequência de anosognosia nos estágios de declínio cognitivo leve e demência associada à doença de Huntington;
- analisar correlação entre a presença do sintoma anosognosia e a herança paterna.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional transversal realizado no ambulatório de especialidades médicas da rede Santa Marcelina. Os pacientes participaram mediante preenchimento dos critérios de inclusão pertinentes, entre eles a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram inclusos pacientes portadores de DH geneticamente confirmada, de ambos os sexos,

maiores de dezoito anos de idade, sem restrição de etnia, em acompanhamento regular neurológico ambulatorial da rede Santa Marcelina. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e informado, antes de participarem da pesquisa. Foram excluídos deste estudo pacientes portadores de DH ainda não confirmados geneticamente, pacientes com DH geneticamente confirmada, mas portadores de quadro demencial confirmado e incapazes de compreender o TCLE.

A amostra foi composta de 35 participantes, sendo todos eles geneticamente confirmados para a DH. Para avaliação clínica da DH e a definição do subtipo, foi usada a Escala Unificada de Doença de Huntington (UHDRS), e sua subescala motora. Para avaliação psiquiátrica foram utilizadas as escalas de Irritabilidade e Apatia, Escala de Depressão e Ansiedade (HADS) e Inventário Neuropsiquiátrico. Para avaliação da anosognosia, a escala PCRS (Patient Competencies Rating Scale) na versão brasileira foi aplicada ao paciente e ao seu conhecido ou parente próximo. O escore de divergência gerado pela diferença entre o escore do paciente e do acompanhante corresponde foi utilizado para definir o diagnóstico de anosognosia. Foi utilizada a escala de Qualidade de Vida (SF-36), e, por fim, para avaliação neuropsicológica, foram avaliados: o coeficiente de inteligência pré-mórbido, as escalas de rastreio cognitivo, funcionalidade, função executiva, atenção e emoções.

RESULTADOS

Foram avaliados 35 pacientes de ambos os sexos, sendo 21 destes (60%) mulheres e 14 (40%) homens. A idade dos pacientes variou de 19 a 63 anos, com média de 40,1 anos de idade (DP = 12,7). A escolaridade dos participantes variou de 4 a 16 anos, com média de 8,1 anos. Em média, os pacientes apresentaram sintomas da doença de Huntington aos 39,6 anos, variando o início entre 16 e 61 anos de idade. A duração da DH no momento da avaliação variou de 1 a 16 anos, com um curso médio de 5,8 anos (DP = 5,5).

O número médio de expansões CAG, na amostra em estudo, foi de 47,2 (DP = 10,3; variação entre 41 – 89 expansões). O escore CAP calculado variou de 55,8 a 133,7, apresentando escore médio 98,7 (DP = 17,2). A transmissão da doença ocorreu, praticamente na mesma percentagem por via materna (48,5%) ou paterna (51,4%), como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes participantes do estudo.

N = 35	Varição	Média e DP
Idade (anos)	19 – 63	40,1 (12,7)
Sexo (M/F)	14/21	
Escolaridade (anos)	4 – 16	8,1 (3,7)
Idade no início dos sintomas (anos)	14 – 61	39,6 (13,1)
Duração da DH (anos)	1 – 16	5,8 (5,5)
Repetições CAG	41 – 89	47,2 (10,3)
Escore CAP	55,8 – 133,7	98,7 (17,2)
Herança paterna	18 (51,4%)	

Em relação aos dados clínicos pertinentes à doença de Huntington, observou-se que a maioria dos pacientes (64,7%) se encontrava nos primeiros 3 (três) estágios clínicos da doença de Huntington, segundo os critérios de Shoulson e Fahn, conforme descrito no método. Apenas um paciente estava no estágio mais avançado da doença, como pode ser visualizado no gráfico de frequência a seguir (gráfico 1). Quanto ao subtipo motor, 50% da amostra eram compostas por pacientes com o tipo misto da DH, 14,7% pertenciam ao grupo de pacientes com tipo coreico e 35,3%, ao grupo de pacientes com predomínio motor acinético-rígido. O tipo motor predominante pode se alterar com a evolução da doença, mas a análise comparativa de frequência que se realizou não mostrou diferença estatisticamente significativa na distribuição dos subtipos em relação aos estágios da doença (teste exato de Fisher; $p = 0,578$) – gráfico 2.

Gráfico 1 – gráfico de frequência mostrando a distribuição da amostra de pacientes com DH, segundo o estágio clínico no momento da avaliação clínica.

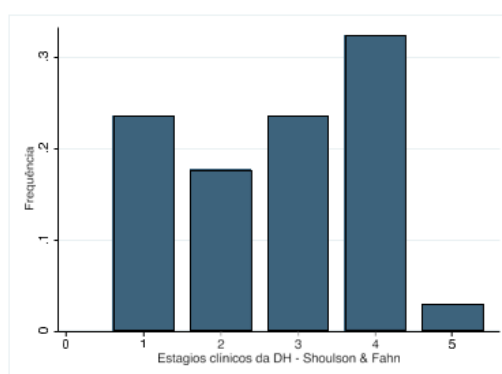


Gráfico 2 – frequência de distribuição dos pacientes com DH, segundo o subtipo motor predominante.

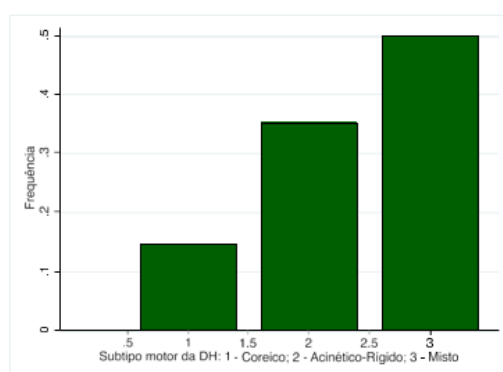


Tabela 2 – achados clínicos dos pacientes participantes do estudo em relação aos achados clínicos e de qualidade de vida.

Variável	Variação	Média	DP
Escala UHDRS			
- Motor	9 – 90	41,7	22,7
- Comportamental	0 – 60	19,8	15,1
- Funcionalidade	0 – 25	14,8	6,9
- Independência	20 – 100	73,2	22,5
- Capacidade funcional	2 – 15	7,1	4,5
Qualidade de vida – SF36			
- Físico	0 – 100	34,1	40,9
- Dor	0 – 100	72,9	34,1
- Geral	20 – 92	50,9	24,9
- Vital	0 – 75	52,5	23,3
- Social	0 – 100	56,1	34,8
- Emocional	0 – 100	35,4	42,4
- Mental	4 – 116	73,2	24,6

A avaliação psiquiátrica dos participantes da pesquisa incluiu a aplicação das escalas de depressão e ansiedade de Hamilton, de apatia e irritabilidade (IAS). O teste de rastreio cognitivo utilizado foi a escala de demência de Mattis (MDRS – Mattis Dementia Rating Scale). Os dados obtidos nesta amostra estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – achados da avaliação psiquiátrica e do teste de rastreio cognitivo realizados

Variável	Variação	Média	DP
Escalas psiquiátricas			
- Escala de Depressão de Hamilton	1 - 15	7,5	3,6
- Escala de Ansiedade de Hamilton	0 – 16	8,5	3,7
- Escala de Apatia	6 – 25	18,1	5,1
- Escala de Irritabilidade	5 – 17	10,3	3,4
Escala de Demência de Mattis			
- Atenção	13 – 37	31,4	7
- Iniciativa e perseveração	7 – 36	24,5	7,6
- Conceituação	0 – 39	32,2	10,8
- Construcional	0 – 6	4,5	2,3
- Memória	1 – 24	15,7	6,3
- Escore total MDRS	32 – 139	108,3	30,6

A avaliação cognitiva plena dos pacientes foi realizada por meio da aplicação dos testes de fluência verbal, de linguagem, de função executiva, de vocabulário e de memória. A funcionalidade dos pacientes foi avaliada através da escala de Pfeffer. A tabela 4 dispõe dos achados da avaliação plena neuropsicológica dos participantes.

Tabela 4 – achados dos testes neuropsicológicos e de funcionalidade dos participantes.

Teste cognitivo	Variação	Média	DP
Fluência Verbal Fonêmica	0 – 32	10,8	6,9
Fluência Verbal por categoria	0 – 14	7,3	3,6
Teste de Stroop – Parte 1	16 – 76	33,7	15,7
Teste de Stroop – Parte 2	19 – 73	40,1	18,2
Teste de Stroop – Parte 3	31 – 120	64,7	25,9
SDT – Teste de Símbolos	3 – 25	12,2	6,7
Vocabulário	2 – 31	12,1	6,9
Digit Span – Direto	2 – 7	4,5	1,2
Digit Span – Indireto	0 – 4	1,9	1,4
Bateria Frontal – FAB	5 – 14	10,1	2,9
FCR - Retenção visual	3 – 12	7,3	2,9
FCR - Discriminação visual	3 – 15	8,5	3,3
RAVLT 1 a 5	3 – 44	20,5	7,8
RAVLT imediata	0 – 12	3	2,5
RAVLT tardia	0 – 5	1,9	1,7
RAV recordação	0 – 13	4,6	3,4
Escala de funcionalidade de Pfeffer	0 – 30	11,2	10,7

Análise exploratória

A análise comparativa entre os pacientes do sexo masculino e feminino não demonstrou diferença significativa em relação aos dados demográficos gerais, tais como: idade, idade de início dos sintomas da doença de Huntington, escolaridade, número de expansões CAG e o escore CAP, como pode ser visto na tabela 5. Para essa análise, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney por se tratar de amostra com número pequeno e de dados com comportamento fora da curva normal.

Tabela 5 – análise comparativa das médias obtidas nas variáveis demográficas, segundo o sexo dos participantes.

Variáveis	Sexo feminino	Sexo masculino	Teste MW
			p
Idade	43.2	47.9	0.2808
Idade de início dos sintomas	36.6	41.5	0.1659
Escolaridade	8.8	8.3	0.4532
Duração da doença	6.3	5.7	0.5106
Número de expansões CAG	46.8	47.7	0.8167
Escore CAP	103.1	100.3	0.0738

A análise das variáveis clínicas mostrou diferença estatisticamente significativa no tocante a alguns itens da escala motora e comportamental da UHDRS: participantes do sexo feminino apresentaram escore significativamente maior nos itens motores da velocidade de sácades ($p = 0,0255$) e bradicinesia corporal ($p = 0,0275$). As mulheres também apresentaram escore maior de irritabilidade ($p = 0,0178$), comportamento obsessivo ($p = 0,0085$) e escore total de alteração comportamental ($p = 0,0303$) – tabela 6.

Tabela 6 – análise comparativa de médias das variáveis clínicas entre os grupos definidos por sexo dos participantes.

UHDRS item	Sexo	Sexo	Teste MW
	feminino	masculino	p
Motor 3 – Velocidade de sácades	3.6	1.8	0.0255
Motor 15 – Bradicinesia corporal	2.1	1.2	0.0275
Part III – Comportamento irritável	3.9	1.8	0.0178
Part III – Obsessões	3.4	0.7	0.0085
Escore Total - Alteração comportamental	23.6	12.8	0.0303

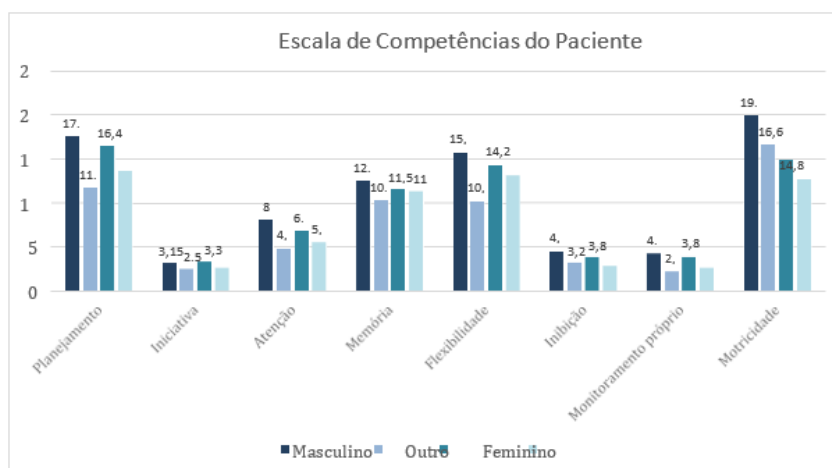
Não houve diferença significativa entre os grupos definidos pelo sexo dos pacientes no tocante aos testes cognitivos realizados (tabela 7). Os dois grupos apresentaram desempenho semelhante nas atividades de vida diária e nas escalas de avaliação psiquiátrica de ansiedade, depressão e apatia. A análise de frequência quanto à presença de casos definidos de demência associada à DH mostrou distribuição semelhante entre os grupos ($p = 0,198$).

Tabela 7 – análise comparativa entre os grupos, segundo o sexo dos participantes com relação ao desempenho do teste de rastreio cognitivo e escalas da avaliação psiquiátrica.

Testes da avaliação psiquiátrica e cognitiva	Sexo		Teste MW
	Feminino	Masculino	
	Média	Média	p
Escala de funcionalidade de Pfeffer	13,4	7,4	0.4411
HADS – Depressão	7,6	7,4	0.6794
HADS – Ansiedade	8,6	8,0	0.7229
IAS – Escala de Irritabilidade	10,3	10,2	0.5335
IAS – Escala de Apatia	17,3	17,9	0.4470
Escala de demência de Mattis – MDRS			
- Atenção	29,5	33,9	0.7970
- Iniciativa e perseveração	23		0.7772
- Construcional	4	5,1	0.7973
- Conceitos	28,9	36,5	0.5560
- Memória	14,7	17,2	0.8239
- Escore Total MDRS	100,1	119,3	0.8022
Demência (N)	7	6	0.198

Os homens apresentaram significativamente maior escore total de anosognosia do que as mulheres. De acordo com o explicitado nos gráficos 3 e 4 a seguir, os homens tiveram uma maior discrepância na pontuação total do PCRS, quando comparando com seu acompanhante (homens = 27; mulheres = 13,6; $p = 0,0019$), e também nos seguintes subdomínios da escala PCRS: atenção ($p = 0,031$), flexibilidade ($p < 0,001$), monitoramento ($p = 0,012$) e memória ($p = 0,016$).

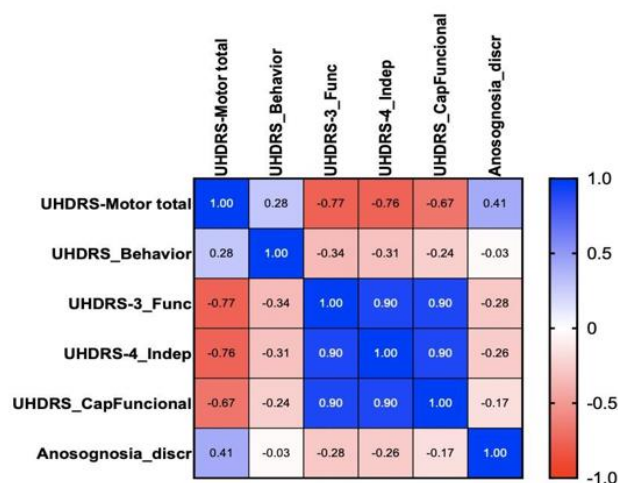
Gráfico 3 – escala de competência do paciente e seus subitens: desempenho dos grupos de acordo com o sexo dos participantes.



Análise de correlações

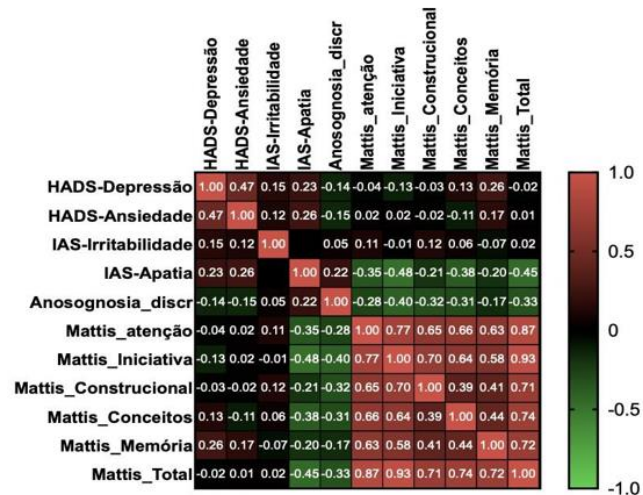
Como indicado na metodologia deste estudo, a escala PCRS, em sua versão brasileira, foi utilizada para identificar a gravidade da anosognosia nos pacientes. A discrepância de pontuação entre o paciente e o seu acompanhante indicou a gravidade da anosognosia dos pacientes; desta forma, foram observadas correlações clínicas positivas com a gravidade da anosognosia, incluindo a pontuação total da escala UHDRS ($p = 0,016$) e a pontuação máxima de coreia na escala UHDRS motora ($p = 0,003$), como pode ser observado no mapa calorimétrico a seguir (gráfico 5). Não houve correlação significativa com a idade, idade de início da doença, duração da doença, escolaridade, número de expansões CAG e CAP score, como ilustrado pelo mapa calorimétrico de número 2 (gráfico 6).

Gráfico 5 – mapa calorimétrico das correlações do escore de discrepância e as variáveis clínicas da doença de Huntington.



Foram observadas correlações negativas moderadas da gravidade da anosognosia com a fluência verbal fonêmica ($r = 0,44$; $p = 0,02$), com a memória imediata ($r = 0,40$; $p = 0,04$), com o subscore de Iniciativa da escala de Demência de Mattis ($p = 0,03$) e com a pontuação dos itens relacionados à função mental da escala de Qualidade de Vida – SF36 ($r = 0,42$; $p = 0,002$), como demonstrado no mapa de calor de correlações (gráfico 7). Não houve correlação significativa com os escores das escalas de ansiedade, de depressão, de apatia e de irritabilidade. Quanto aos pacientes dementes, de acordo com os critérios do DSM IV, apesar de alguns apresentarem uma pontuação mais elevada no PCRS, essa não se mostrou significativa após análise estatística.

Gráfico 7 – mapa calorimétrico das correlações do escore de discrepância da PCRS e as escalas de avaliação psiquiátrica e subitens da escala de rastreio cognitivo (MDRS).



Análise Inferencial

Considerando os achados na análise exploratória dos achados deste estudo, foi realizada a análise de regressão linear multivariada, incluindo as variáveis que poderiam significar fatores de confusão, de mediação ou de interação. O modelo de regressão para o desfecho anosognosia representado pela variável escore de discrepância incluiu as seguintes variáveis predictoras do desfecho: sexo, escores motores e comportamentais da escala de Huntington, subitem iniciativa da escala de demência de Mattis e a variável dicotômica referente à presença do diagnóstico de demência. O modelo identificou o gênero masculino como o único fator preditivo da anosognosia na doença de Huntington ($F = 2,78$; $p = 0,038$).

DISCUSSÃO

Comparativamente com a Doença de Alzheimer (DA) e com Demência Frontotemporal (DFT), a anosognosia na DH tem sido pouco estudada até o momento. Alguns estudos previamente publicados indicam a presença de inconsciência referente a alterações motoras e cognitivas, comportamentais e manifestações funcionais (tabela 8), mas poucos comparam a presença de anosognosia a controles portadores de outras doenças ou à sua associação com o gênero.

Tabela 8 - estudos publicados sobre anosognosia na DH

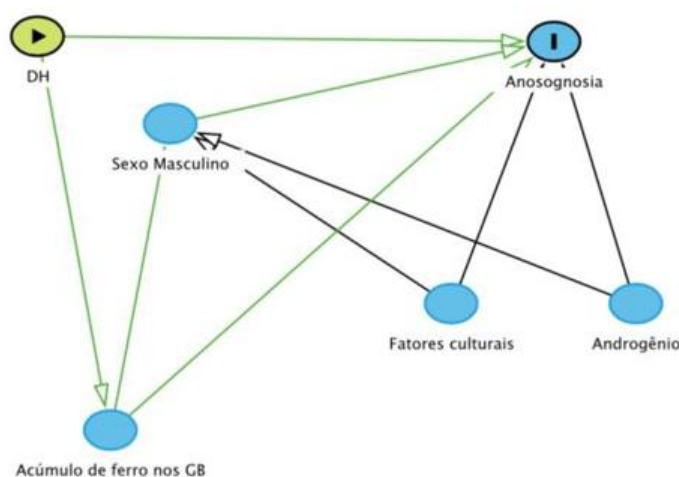
Autor	Estágio de DH Participantes	Domínio de prejuízo	Resultados
Deckel et al. (1993) ¹² Prospectivo	19 pacientes com DH Poucos anos até > 10 anos 14 controles sem DH	Cognitivo Motor Emocional	¼ dos pacientes com DH tinham anosognosia comparando com os controles e com os acompanhantes
Snowden et al. (1998) ¹³ Prospectivo	40 pacientes com DH Duração de 1-20 anos	Motor	Inconsciência de movimentocoreiforme Percepção da consequência de aspectos motores não coreiformes
Vitale et al. (2001) ¹⁴ Prospectivo	9 pacientes com DH e 13 com Doença de Parkinson	Motor	Inconsciência na DH relacionada com a duração e gravidade da doença
Chatterje et al. (2005) ¹⁵ Prospectivo	53 pacientes com DH e 53 acompanhantes	Comportamento	Moderado – bom para depressão, baixo para apatia, justo na melhor das hipóteses para irritabilidade
Ho et al. (2006) ¹⁶ Prospectivo	75 pacientes com DH Todos os estágios da DH 67 acompanhantes	Motor Funcional Cognitivo	Pacientes subestimam comparando com acompanhantes, que se correlacionaram com gravidade da doença pela UHDRS
Ho et al. (2007) ¹⁷ Prospectivo	66 pacientes e parescolaterais	Cognitivo Emocional Funcional	Pacientes pontuaram-se melhor e não houve correlação com achados em nenhuma escala A maior variância foi para comprometimento emocional
Kaptein et al. (2007) ¹⁸ Prospectivo	51 casais (pacientes com DH inicial a moderada e companheiro)	Qualidade de vida	Companheiros reportaram mais sintomas do que os pacientes com DH em relação à qualidade de vida
Duff et al.	745 pr é manifestos com	Cognitivo	
		Comportamental	comportamento frontalizado foimenor em baixa e alta probabilidade de diagnóstico do que em moderada
Pontuação dos participantes em 2010 ¹⁹ Retrospectivo Inquérito Conjunto de dados	muta ção para DH e 163 sem mutação para DH		Em contraste, a pontuação do acompanhante para comportamento frontalizado foi proporcional a probabilidade do diagnóstico
Sitek et al. 2011 ²⁰ Prospectivo Específico	DH (53) comparando com DP com discinesia(25), DP sem discinesia (21) e distonia cervical (20)	Motor	Disparidade em reportar alteração motora, mas não naescala de atividades instrumentais diárias
Hocaoglu et al. 2012 ²¹	105 pacientes com DH(36 em estágio inicial, 19 moderado e 50 avançado)	Qualidade de vida	Boa correlação entre os acompanhantes Percepção dos representantesda qualidade de vida do paciente melhor do que a do paciente
Justo et al. 2013 ²² Prospectivo	28 pacientes com DH inicial 28 pré-manifestos 12 controles	Motor	Subestimaram movimentos comparando com observadorControles subestimaram movimentos não patológicos
McCuster et al. 2013 ²³ Retrospectivo Inquérito Conjuntos de dados	DH pré manifesta em 550 comparando com 163 sem mutação	Motor	50% com diagnóstico motor novo não tinham sintomas ou não reportavam progressão
Cleret de Langavant et al. 2013 ²⁴ Prospectivo	46 pacientes em estágio inicial a moderado e 33 proxies	Memória cognitiva	DH I estágio inicial conscientesdo prejuízo de memória DH II mais conscientes, mas menos do que os representantes

Após análise exploratória dos resultados deste estudo, entende-se que o sexo masculino se comportou como principal fator preditivo para a anosognosia na DH. É possível que o sexo masculino funcione como efeito modificador da gravidade da anosognosia nesta patologia. Não é possível descartar o papel de variáveis que não foram observadas neste estudo, mas que podem ter interagido na gravidade da anosognosia na DH por meio do sexo masculino (gráfico 8).

Como exemplo de fator não observado que poderia justificar a interação observada, citam-se as alterações comportamentais relacionadas ao sexo masculino e as questões culturais que impactam nas circunstâncias da doença. Características culturais da população masculina relacionadas com a necessidade de o homem ter a obrigação de se manter ativo, saudável e eterno provedor em domicílio poderiam justificar fatores culturais como possível vetor de interação entre o gênero masculino e a gravidade da anosognosia. Nesse sentido, o fato da anosognosia na DH estar relacionada com a neurodegeneração em si e não a fenômenos psicológicos de aceitação das limitações da doença torna essa possibilidade teórica menos plausível.

Reconhece-se ainda que poderia haver uma interação entre a disfunção da proteína mutante da DH e os hormônios sexuais, de maneira que o estrogênio possa comportar-se como fator protetor, enquanto o androgênio poderia comportar-se como fator de interação na gravidade da anosognosia na DH e o sexo masculino. Se confirmada a interação entre o sexo masculino e a gravidade da anosognosia, a possibilidade de interação entre a disfunção da huntingtina e hormônios sexuais deverá ser objeto de esclarecimento em pesquisas de biologia molecular.

Gráfico 8 – gráfico direto acíclico de fatores de interação entre o sexo masculino e anosognosia na DH.



Ainda no sentido de tentar explicar nossos achados, ressaltamos a possibilidade da distribuição do acúmulo de ferro nos gânglios da base, em decorrência de a neurodegeneração ser assimétrica e predominar em regiões encefálicas sabidamente envolvidas na anosognosia, como a ínsula anterior direita. A fisiopatologia da anosognosia na DH não foi devidamente estudada, mas se depreende que aconteça em decorrência das alterações neurodegenerativas nos circuitos

frontoestriatais bilateralmente, mas poderia haver comprometimento de regiões aditivas que pudessem justificar as diferenças fenotípicas observadas nos estudos. Nessa direção, seriam muito importantes os estudos de neuroimagem que pudessem correlacionar achados de degeneração neuronal com os achados clínicos, incluindo a anosognosia. Assim, os achados desta pesquisa poderiam apenas demonstrar um viés de seleção, ou seja, aqui se selecionaram mais pacientes do sexo masculino com maior degeneração em áreas de interesse para o desencadeamento da anosognosia.

Esse estudo apresenta como ponto fraco um número pequeno amostral para a demanda da análise estatística, levando à perda de poder estatístico, principalmente nas variáveis de função cognitiva, pois muitos pacientes não apresentam condição de realizar todos os testes. Um segundo ponto fraco do estudo a ser considerado é a falta de controles para se checar se a anosognosia tende a ser, de fato, de maior gravidade nos homens por motivos intrínsecos às diferenças hormonais ou socioculturais. O terceiro ponto de fragilidade do estudo diz respeito à ausência de melhor avaliação das imagens de ressonância de crânio dos participantes. Devido à baixa qualidade dos exames realizados, não foi possível avançar no sentido de se buscarem evidências da degeneração neuroaxonal e acúmulo de ferro, por exemplo; no entanto, esses pontos de fragilidade são compensados pela extensa avaliação clínica, psiquiátrica e cognitiva realizada, o que permite o máximo possível de correlações entre a anosognosia e o fenótipo clínico dos participantes.

CONCLUSÃO

As consequências do não reconhecimento das suas próprias alterações clínicas, psiquiátricas e cognitivas pelo paciente envolvem uma gama de complicações na aderência ao tratamento, à reabilitação e à compreensão da necessidade do cuidado pelo paciente, impactando direta ou indiretamente na qualidade de vida do doente. Essas complicações foram os motes principais para a condução da presente pesquisa. Pareceu, então, conveniente e oportuno ir ao encontro das especificidades neuropsiquiátricas desses doentes e reconhecer sua associação com diferentes características clínicas da doença e também associações sócio-demográficas, incluindo o gênero.

Desta forma, foi observada uma forte associação da anosognosia na Doença de Huntington com o sexo masculino, com a pontuação de coreia e a pontuação total da UHDRS, com o prejuízo da habilidade de função executiva e com uma pobre qualidade de vida. O sexo masculino comportou-se como principal fator preditivo para gravidade da anosognosia na DH. Reconhece-se, ainda, que a inconsciência na DH ainda necessita de mais estudos para melhor definir a associação com as características clínicas e diferentes estágios da doença.

REFERÊNCIAS

1. Huntington G. On Chorea. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15:109-12.
2. Ross C, Trabizi S. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011; 10:83-9.
3. Group THDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's

- disease chromosomes. *The Huntington's Disease Collaborative Research Group. Cell.* 1993; 72:971-83.
4. Hall W, White L. Modulation of Movement by the Basal Ganglia. In: Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A-S, McNamara J, et al., editors. *Neuroscience*. 4. ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2008. p. 453-74.
 5. Ropper A, Brown R. Degenerative Diseases of the Nervous System. In: Ropper A, Adams R, Victor M, Brown R, editors. *Adams and Victor's principles of neurology*. 8. ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2005. p. 910-3.
 6. Walker F. Huntington's disease. *Lancet.* 2007; 369:218-28.
 7. van Duijn E, Kingman E, van der Mast R. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007; 19:441-8.
 8. Rao A, Muratori L, Louis E, Moskowitz C, Marder K. Clinical measurement of mobility and balance impairments in Huntington's disease: validity and responsiveness. *Gait Posture.* 2009; 29:433-6.
 9. Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: Clinical care and evaluation. *Neurology.* 1979; 29:1-3.
 10. Sandifer P. Anosognosia and disorders of body scheme. *Brain.* 1946; 69:122-37.
 11. DeLong M. The Basal Ganglia. In: Kandel E, Schwartz J, Jessel T, editors. *Principles of neural science*. 4. ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 853-704.
 12. Deckel AW, Morrison D. Evidence of a neurologically based "denial of illness" in patients with Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 1996; 11:295-302.
 13. Snowden JS, Craufurd D, Griffiths HL, Neary D. Awareness of involuntary movements in Huntington disease. *Arch Neurol.* 1998; 55:801-805.
 14. Vitale C, Pellecchia MT, Grossi D, et al. Unawareness of dyskinesias in Parkinson's and Huntington's diseases. *Neurol Sci.* 2001; 22:105-106.
 15. Chatterjee A, Anderson KE, Moskowitz CB, Hauser WA, Marder KS. A comparison of self-report and caregiver assessment of depression, apathy, and irritability in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005; 17:378-383.
 16. Ho AK, Robbins AO, Barker RA. Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Mov Disord.* 2006; 21:385-389.
 17. Hoth KF, Paulsen JS, Moser DJ, Tranel D, Clark LA, Bechara A. Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, motional, and functional abilities. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007; 29:365-376.
 18. Kaptein AA, Scharloo M, Helder DI, et al. Quality of life in couples living with Huntington's disease: the role of patients' and partners' illness perceptions. *Qual Life Res.* 2007; 16:793-801.
 19. Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, et al. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22:196-207.
 20. Sitek EJ, Soltan W, Wieczorek D, et al. Self-awareness of motor dysfunction in patients with Huntington's disease in comparison to Parkinson's disease and cervical dystonia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011; 17:788-795.
 21. Hocaoglu MB, Gaffan EA, Ho AK. Health-related quality of life in Huntington's disease patients: a comparison of proxy assessment and patient self-rating using the disease-specific Huntington's disease health-related quality of life questionnaire (HDQoL). *J Neurol.* 2012; 259:1793-1800.
 22. Justo D, Charles P, Daunizeau J, et al. Is non-recognition of choreic movements in Huntington disease always pathological? *Neuropsychologia.* 2013; 51:748-759
 23. McCusker EA, Gunn DG, Epping EA, et al. Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. *Neurology* 2013; 81:1141-1147.
 24. Cleret de Langavant L, Fenelon G, Benisty S, Boisse MF, Jacquemot C, Bachoud-Levi AC. Awareness of memory deficits in early-stage Huntington's disease. *PLoS One* 2013; 8: e 61676.
 25. Gainotti, G. Anosognosia, denial of illness and the right hemisphere dominance for emotions: Some historical and clinical notes. *Consciousness and Cognition.* 2018; 58: 44-50.

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores.

Da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.