

DOENÇA DE HUNTINGTON

E OUTRAS COREIAS

MARIANA SPITZ

RESUMO

Coreia se caracteriza por movimentos involuntários súbitos, breves, espontâneos, sem objetivo, contínuos, irregulares e imprevisíveis, que fluem de uma parte do corpo a outra. Pode ser manifestação de uma doença neurológica primária, como a doença de Huntington, ou pode ocorrer como complicação neurológica de condições sistêmicas. No Brasil, uma causa frequente, observada em crianças e adolescentes, é a coreia de Sydenham, decorrente de mecanismos imunes após infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A e que é um dos critérios diagnósticos para febre reumática. A investigação de um paciente com coreia depende dos sintomas associados, presença de história familiar, idade de início, forma de instalação e progressão. O tratamento baseia-se nas medidas específicas para a doença subjacente, quando possível, e nos medicamentos sintomáticos, a serem administrados na dependência do impacto da coreia na qualidade de vida do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: *Coreia; Doença de Huntington; Discinesias.*

INTRODUÇÃO

Coreia é um movimento involuntário, irregular, espontâneo, contínuo, abrupto, sem objetivo, que flui de uma part

te do corpo a outra. Sua natureza imprevisível a distingue de tremor e distonia. Pode ser exacerbada por manobras de distração e, geralmente, desaparece no sono. O termo ‘coreoatetose’ é usado quando a coreia coexiste com movimentos atetóticos, que são lentos, sinuosos, predominando em extremidades. Balismo é um tipo de movimento involuntário em que predominam movimentos proximais de grande amplitude. Algumas vezes, os movimentos coreicos se misturam aos voluntários, levando o observador a pensar que o paciente está tentando esconder ou mascarar os movimentos, mas este pode não ser um fenômeno consciente¹.

O termo ‘coreia’ deriva da palavra grega “choreia”, que significa dança. Foi usado, inicialmente, por Paracelsius (1493-1541) para descrever a coreia de São Vito, uma provável forma epidêmica de coreia histérica. Posteriormente, Thomas Sydenham identificou uma forma de coreia da infância que atualmente recebe o seu nome e, em 1872, George Huntington descreveu uma forma hereditária de coreia, com início na vida adulta e associada a manifestações cognitivas e psiquiátricas². As causas de coreia são diversas e podem ser classificadas em hereditárias e adquiridas (Tab.1). Dentre as hereditárias, a mais comum é a doença de Huntington (DH). O tratamento das coreias baseia-se, idealmente, na identificação da etiologia e, quando possível,

Tabela 1. Principais causas de coreia.

<u>Hereditárias:</u>	<u>Adquiridas:</u>
a. Doença de Huntington; b. HDL 1, 2, 3; c. Atrofia dentatorrubralpalidoluisiana; d. Coreia hereditária benigna; e. Coreoacatancitose; f. Síndrome de McLeod; g. Atrofia espinocerebelar tipos 1, 2, 3 e 17; h. Doenças mitocondriais e lisossomais; i. Doença de Wilson; j. Ataxia de Friedrich; k. Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro; l. Ataxia telangiectasia; m. Neuroferritinopatia	a. Patologia estriatal focal: acidente cerebrovascular, processos expansivos, malformações arteriovenosas; b. Pós-infecciosa: coreia de Sydenham, encefalite herpética; c. Infecciosas: AIDS, doença de Creutzfeldt-Jakob, sífilis, erculeose; d. Induzida por droga; e. Metabólica: hipertireoidismo, hipo e hipernatremia, hipo e hiperglicemia, hipo e hiperparatireoidismo; f. Lúpus eritematoso sistêmico g. Paraneoplásica e neoplásica; h. Síndrome do anticorpo antifosfolípido; i. Paraneoplásica e neoplásica; j. Doença de Fahr; k. Coreia dravídica; l. Doença de Behçet; m. Sarcoidose; n. Tóxica: monóxido de carbono, manganês, mercúrio, tálio, tolueno

remoção do agente causal, mas em muitos casos a conduta terapêutica é exclusivamente sintomática, principalmente através do uso de agentes antidopaminérgicos.

DESENVOLVIMENTO

DOENÇA DE HUNTINGTON (DH)

A DH é a principal causa hereditária de coreia. É uma doença neurodegenerativa, de transmissão autossômica dominante, associada a mutações no cromossomo 4. A prevalência é de 4 a 10 por 100.000 e a doença já foi descrita no mundo todo. Evolui para óbito após um período de cerca de 15 a 20 anos², e a principal causa de morte é pneumonia aspirativa, pela imobilidade e disfagia³.

A DH se caracteriza, clinicamente, pelo início, em média em torno dos quarenta anos, de movimentos involuntários do tipo coreia, alterações cognitivas e comportamentais. É definida como tardia quando se inicia após os 50 anos. O curso da doença, nestes casos, geralmente, é

mais lento do que naqueles de início precoce⁴.

O defeito genético na DH é uma expansão da repetição do trinucleotídeo CAG no cromossomo 4, que codifica repetições de poliglutamina na proteína huntingtina, a qual, acredita-se, ocasione um ganho tóxico de função, desencadeando o processo neurodegenerativo. A huntingtina mutante seria mais resistente à degradação proteica, levando à formação de agregados citoplasmáticos que causariam a degeneração axonal⁵.

A repetição de CAG varia de 10 a 29 cópias em cromossomos normais e está expandida para 36 a 121 nos cromossomos na DH², sendo que alelos com 40 ou mais repetições têm pene-trância completa, resultando no desenvolvimento da doença. Existe uma relação inversa entre comprimento da repetição e a idade de início da doença, de forma que quanto maior o tamanho da repetição, mais precoce o início da doença. A expansão de trinucleotídeos CAG tende a aumentar em gerações sucessivas, especialmente durante a espermatogênese (os casos de início precoce,

geralmente, têm transmissão paterna), levando ao fenômeno da antecipação, isto é, a DH ocorre numa idade mais precoce e de forma mais grave na prole comparada aos pais afetados⁴.

A DH deve ser sempre incluída no diagnóstico diferencial das coreias, independente da idade de início, curso da doença e história familiar. Clinicamente, o quadro motor pode suceder ou preceder o surgimento dos sintomas psiquiátricos e cognitivos. No início, podem ser observadas alterações motoras mais sutis, como movimentos inquietos dos dedos das mãos e dos pés durante estresse ou durante a marcha. Outra característica da doença são as alterações oculomotoras; muitas vezes há anormalidade mais precoce: início retardado e lentificação de sacadas e incapacidade de suprimir o olhar a novos estímulos². O quadro evolui com coreia, presente em 90% dos pacientes com início na vida adulta, além de, em graus variáveis, distonia, tiques, mioclonia, ataxia, espasticidade com hiperreflexia, sinal de Babinski, parkinsonismo e bradicinesia. O quadro parkinsoniano tende a ser uma manifestação de uma fase mais avançada na DH de início na vida adulta, porém nas formas juvenis (início antes dos 21 anos), ele domina o quadro clínico (variante de Westphal). Estas formas juvenis são mais graves e associadas a uma expectativa de vida menor e maior número de repetições CAG no gene da DH.

Alterações cognitivas são encontradas em, praticamente, todos os pacientes e aparecem precocemente no curso da doença. O comprometimento principal é da função executiva, incluindo: planejamento e julgamento precários, comportamento impulsivo, desorganização, lentificação psicomotora, apatia, falta de cuidados pessoais e perda de iniciativa. O minixame do estado mental do paciente pode estar normal, mas o paciente fica funcionalmente limitado^{2,5}.

Manifestações psiquiátricas são

comuns, incluindo depressão (com taxa de suicídio quatro vezes maior nos pacientes com DH em relação à população geral), ansiedade, irritabilidade, agressividade, sintomas obsessivo-compulsivos, mania, psicose e desinibição sexual.

Ao exame, pode-se identificar impersistência motora (incapacidade de sustentar ações ou gestos, como fechar os olhos e protrar a língua) e distúrbios no controle motor fino, além de distúrbios da marcha, disartria e disfagia.

O achado patológico característico na DH é a perda de neurônios espinhais pequenos e médios, começando na cabeça dorsal medial do núcleo caudado, com progressão subsequente para o *striatum* ventrolateral⁶.

Na DH, o processo degenerativo afeta a via corticoestriatopalidotalamocortical, resultando em menor ativação da atividade talamocortical e, portanto, movimento involuntário ou excessivo.

Nos exames de imagem, sendo o principal a ressonância magnética (RM) de crânio, pode ser evidenciada atrofia cortical décadas antes do diagnóstico de DH em pacientes portadores da mutação. Pode haver atrofia seletiva do núcleo caudado ou putâmen ou atrofia generalizada⁵. Estudos com PET (*positron emission tomography*) mostraram diminuição na utilização de glicose em regiões tanto estriatais como corticais do cérebro⁶. O SPECT (*single photon emission computed tomography*) mostra hipoperfusão do núcleo caudado em indivíduos sintomáticos⁵.

O teste de DNA para a DH está disponível desde 1993 e permite demonstrar o *status* de carreador em pacientes com clínica da doença e pressintomáticos. Pacientes com apresentação típica e história familiar positiva confirmada geneticamente podem ser diagnosticados clinicamente sem teste confirmatório. O exame genético pressintomático deve ser feito com cautela porque a identificação de carreadores pode acarretar uma série de implicações, como

discriminação social e ocupacional, divórcio, doença psiquiátrica ou suicídio.

DOENÇAS HUNTINGTON-LIKE

Após a identificação do gene mutante na DH e sua disponibilidade para avaliação clínica dos pacientes, observou-se que um subgrupo que apresentava um quadro clínico indistinguível da DH apresentava teste genético negativo, correspondendo a cerca de 1% do total de pacientes testados. A partir deste fato, foram descritas as chamadas fenocópias da DH, ou condições *Huntington disease like* (HDL). São formas raras, sendo a HDL-1 uma doença priônica hereditária; a HDL-2, descrita basicamente na África do Sul, resultante de uma expansão de repetição de trinucleotídeo CTG/CAG no gene da junctofilina-3 no cromossomo 16, e a HDL-3 uma doença hereditária ligada ao cromossomo 4, descrita em 5 crianças de pais consanguíneos⁷.

COREIA HEREDITÁRIA BENIGNA

É uma doença autossômica dominante, que pode ser diferenciada da DH por seu início precoce, curso estável ou, apenas, levemente progressivo e ausência de declínio cognitivo⁸. O gene responsável foi localizado no cromossomo 14q, com mutações em algumas famílias no gene TITF1, que codifica o fator de transcrição da tireoide 1. Geralmente, se manifesta antes dos 5 anos de idade. A inteligência é normal ou levemente inferior. Os movimentos coreicos são muito lentamente progressivos e tendem a diminuir na adolescência ou início da vida adulta. O diagnóstico é de exclusão e o tratamento depende da intensidade dos sintomas.

NEUROACANTOCITOSE

Consiste em um grupo de doenças neurodegenerativas raras associadas à

acantocitose. Acantócitos são eritrócitos com numerosas espículas na sua superfície⁹. A coreoacantocitose é uma doença autossômica recessiva com características clínicas e radiológicas semelhantes à DH. Resulta de mutações no gene VPS13A, no cromossomo 9q21, que codifica a proteína coreína. Os sintomas se iniciam em média aos 35 anos com coreia, distonia, parkinsonismo ou tiques, e os movimentos involuntários são particularmente proeminentes na musculatura perioral e de língua, causando dificuldade para comer e mutilação da língua e lábios. Pode haver alterações comportamentais, epilepsia e demência subcortical, além de neuropatia periférica e miopatia. A RM de crânio mostra atrofia de núcleo caudado¹, além de aumento simétrico de sinal nas sequências em T2 nos núcleos: caudado e putâmen. O tratamento da coreoacantocitose é apenas de suporte.

A síndrome de McLeod é uma doença recessiva ligada ao X, decorrente de mutações no XK, o gene que codifica o antígeno do eritrócito Kell. Tem início em torno dos 50 anos e é lentamente progressiva. Neuropatia axonal é a característica clínica mais comum da doença. Podem ser encontradas miopatia, além de tiques faciais, coreia oral e em membros e demência subcortical. A RM de crânio evidencia atrofia de núcleo caudado e hiperintensidade de sinal no putâmen. Não há tratamento específico.

OUTRAS CAUSAS HEREDITÁRIAS DE COREIA

Pode-se citar a neurodegeneração associada à pantotenato-quinase (antiga doença de Hallervoden-Spatz), com transmissão autossômica recessiva e acúmulo de ferro nos gânglios da base; a neuroferritinopatia, de herança dominante, causada por mutações no gene que codifica a cadeia leve da ferritina; doença de Fahr, em que ocorre calcificação bilateral do *striatum*, globo pálido, núcleo denteado, tálamo

mo, cápsula interna e substância branca subcortical e a atrofia dentatorrubral-palidoluisiana, mais frequentemente descrita no Japão, causada por uma repetição de trinucleotídeo CAG instável e expandido na proteína atrofina-1. O tratamento destas doenças é sintomático.

Coreia pode ser manifestação rara de outras condições como doença de Wilson, ataxias espinocerebelares (particularmente as SCA 1, 3 e 17) e doenças mitocondriais.

COREIA DE SYDENHAM

A coreia de Sydenham (CS) constitui um dos critérios maiores para o diagnóstico de febre reumática e ocorre em 26% dos pacientes com a doença³. Consiste na principal causa de coreia aguda na infância. Apesar do declínio da taxa de prevalência em países desenvolvidos, a mesma ainda é significativa em países em desenvolvimento, onde a febre reumática permanece como um problema de saúde pública¹⁰.

A CS surge tipicamente com 8 a 9 anos, principalmente em meninas, geralmente dentro de um período de quatro a oito semanas após uma infecção por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. É muito rara antes dos 5 anos. O curso é geralmente autolimitado e monofásico, com resolução em 2 a 6 meses (em 50% pode permanecer um quadro de coreia de leve a moderado), porém ocorrem recorrências em cerca de 20%¹¹. A CS caracteriza-se clinicamente por coreia, com ou sem outros sintomas motores, como hipotonia, perda do controle motor fino e distúrbio da marcha¹², além de transtornos neuropsiquiátricos, como transtorno obsessivo-compulsivo e de déficit de atenção e hiperatividade¹⁰. A coreia costuma ser generalizada, mas em 20 a 30% dos casos pode se manifestar como hemicoreia¹. O tônus muscular está tipicamente reduzido e a maioria dos pacientes tem outro sintoma de febre reu-

mática: 60 a 80% têm envolvimento cardíaco e 30% têm artrite³.

A explicação fisiopatológica para o aparecimento da CS é a modificação molecular entre componentes dos gânglios da base e anticorpos antiestreptocócicos. O quadro resulta de uma reação imune dirigida aos gânglios da base deflagrada pela infecção bacteriana. Esta hipótese é corroborada por estudos recentes com RM volumétrica, que observaram aumento do tamanho dos gânglios da base nesta condição, o que é consistente com a hipótese de um processo inflamatório local¹³.

Anticorpos antigânglios da base estão presentes no soro de até 100% dos casos de CS aguda e 69% com coreia persistente, mas seus efeitos sobre os neurônios estriatais não estão claros, porém, possivelmente, são patogênicos, já que há relatos de melhora da CS com imunoglobulina e esteroides¹².

Os pacientes com CS devem ser tratados com profilaxia com penicilina para prevenir ataques recorrentes. O Ministério da Saúde no Brasil preconiza o uso de penicilina em pacientes diagnosticados com febre reumática até os 21 anos¹⁰. Como existe uma associação frequente de CS com cardite, os pacientes afetados devem ser submetidos ao exame de ecocardiograma para avaliação cardiológica. O tratamento de primeira escolha para a coreia é o ácido valproico, mas outros anticonvulsivantes, como a carbamazepina, também são eficazes e bem tolerados. Esteroides são reservados para pacientes com coreia persistente incapacitante refratária a drogas anticoreicas³.

COREIA GRAVÍDICA

Ocorre, geralmente, em pacientes com disfunção prévia dos gânglios da base. Pode ser unilateral ou generalizada. As causas mais comuns são CS prévia e doenças autoimunes¹⁴. Parece haver uma

tendência à redução da gravidade da coreia à medida que a gravidez progride. Caso seja necessário tratamento, podem-se usar bloqueadores dopaminérgicos; apesar de que, na grande maioria dos pacientes com coreia gravídica, os movimentos anormais desaparecem após o parto. Quando relacionada à febre reumática, a coreia gravídica, tipicamente, se apresenta no primeiro trimestre e, frequentemente, desaparece no segundo ou terceiro trimestres. Acredita-se que pacientes com CS prévia tenham uma lesão sustentada ao *striatum* e que as alterações hormonais da gravidez sensibilizem os receptores dopaminérgicos do núcleo caudado e putâmen, com um subsequente estado hipermetabólico.

A clorpromazina é a droga de escolha para o tratamento no primeiro trimestre. O haloperidol é contraindicado no primeiro trimestre pelo risco potencial de deformidade de membro; mas, após este período, é preferido à clorpromazina pelo menor efeito sedativo¹.

COREIA AUTOIMUNE

Além da CS, a coreia pode ser manifestação de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e da síndrome do anticorpo antifosfolípido.

A coreia associada ao LES é rara, ocorrendo em menos de 2% dos pacientes. Ela, tipicamente, melhora com o tratamento da doença de base com imunossuppressores e esteroides, sendo os neurolépticos raramente necessários. Coreia pode ser a única manifestação do LES durante anos.

Coreia induzida por drogas

Há uma extensa lista de drogas que podem levar ao aparecimento de coreia (Tab. 2). Muitas delas dependem de uma disfunção prévia dos gânglios da base para exercer este efeito, por exemplo, antecedente de CS no caso de anticoncepcionais orais ou levodopa no caso da doença

de Parkinson.

As principais causas de coreia induzidas por drogas na prática neurológica são as discinesias tardias induzidas por neurolépticos e hipercinesias induzidas por levodopa. Na maioria dos casos de coreia por drogas, há resolução do movimento involuntário após a suspensão da medicação, mas este pode persistir por meses ou anos².

- | |
|--|
| a. Neurolépticos; |
| b. Levodopa; |
| c. Anticonvulsivantes: fenitoína, carbamazepina, valproato, gabapentina; |
| d. Estimulantes do SNC: anfetaminas, cocaína, metilfenidato; |
| e. Benzodiazepínicos; |
| f. Contraceptivos orais contendo estrogênio; |
| g. Lítio; |
| h. Agonistas dopaminérgicos |

Tabela 2. Drogas associadas ao desenvolvimento de coreia.

Discinesia tardia é um transtorno do movimento que ocorre no contexto de uso crônico de bloqueadores de receptores dopaminérgicos. Acomete até 30% dos pacientes cronicamente tratados com neurolépticos. Geralmente, surge após 6 ou mais semanas de terapia antidopaminérgica, mas já foi descrito início após uma única dose. A suspensão dos neurolépticos pode levar à melhora da coreia; mas, em alguns casos, ela pode ser persistente. A fisiopatologia das coreias induzidas por drogas não é conhecida e pode incluir hipersensibilidade dopaminérgica pós-sináptica ou alterações neuroplásticas estriatais³.

COREIA INFECCIOSA

Este termo, geralmente, é aplicado a casos em que a coreia resulta de ação direta de um micro-organismo no cérebro, sendo HIV e suas complicações a principal causa. Outras infecções associadas à coreia são doença de Creutzfeldt-Jakob,

sífilis e tuberculose.

COREIA VASCULAR

Representa a principal causa de hemicoreia/hemibalismo de início em adultos mais velhos. Por outro lado, coreia é uma complicação rara de AVC, descrita em menos de 1% dos pacientes com lesão aguda³. Pode requerer tratamento na fase aguda; mas, na maioria dos casos, os movimentos involuntários tendem a melhorar com o tempo.

COREIA SECUNDÁRIA A DISTÚRBIOS METABÓLICOS E TÓXICOS

A coreia pode ser manifestação de disfunção do sistema nervoso em um cenário de doenças metabólicas, endócrinas, eletrolíticas e nutricionais, como hipernatremia, hiperglicemia, hipóxia e tireotoxicose.

Hiperglicemia não cetótica é a segunda causa mais comum de hemicoreia/hemibalismo agudo na população adulta. Foi descrita, principalmente, em pacientes com ascendência asiática. Nestes casos, os achados da RM são característicos, com aumento de sinal no globo pálido na sequência em T1. A coreia regride com o controle glicêmico adequado³.

Várias toxinas já foram associadas ao desenvolvimento de coreia, como monóxido de carbono, manganês, tálio e tolueno¹.

COREIA NEOPLÁSICA E PARANEOPLÁSICA

Coreia paraneoplásica já foi descrita em associação com carcinoma de pequenas células de pulmão, carcinoma renal, e linfoma não Hodgkin. O tratamento do câncer pode melhorar o transtorno do movimento¹.

Raramente, uma neoplasia cerebral acometendo os gânglios da base ou áreas próximas pode produzir movimentos

coreicos focais em um membro. Esta apresentação foi descrita, mais frequentemente, para linfoma primário do sistema nervoso central³.

FISIOPATOLOGIA

A coreia decorre de alterações nas vias que conectam os gânglios da base ao tálamo e, conseqüentemente, o córtex cerebral. Resulta da redução da inibição das vias palidotálâmicas inibitórias por aumento da atividade da via direta ou redução da atividade da via indireta, com aumento da atividade talamocortical.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Diante de um paciente com coreia, devem ser avaliadas variáveis como forma e idade de início (início gradual e progressão lenta nas coreias hereditárias, início súbito em casos de acidente cerebrovascular), presença de história familiar (doenças autossômicas dominantes, geralmente, estão representadas em todas as gerações), sintomas associados (neuropatia periférica, ataxia, epilepsia, mioclonia, disartria, disfagia), comorbidades (doenças da tireoide, colagenoses) e uso de drogas. A anamnese é a principal ferramenta neste processo. É importante ter em mente que até 25% dos pacientes com DH têm história familiar negativa ou desconhecida, o que não exclui o diagnóstico.

Na coreia de início agudo ou subagudo, devem-se sempre solicitar exames de sangue e neuroimagem, que ajudam a descartar causas estruturais de coreia, sendo a RM o método de escolha. A Tabela 3 descreve os principais exames complementares solicitados na investigação de um quadro de coreia.

Tabela 3. Investigação complementar de coreia.

a. Ressonância magnética de crânio;
b. Hemograma completo;
c. Esfregaço de sangue periférico, com pesquisa de acantócitos;
d. Ceruloplasmina sérica;
e. Dosagem de cobre urinário;
f. Biópsia hepática;
g. Teste de gravidez;
h. Sorologia para HIV;
i. VHS;
j. FAN;
k. AntiDNA;
l. Anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico;
m. Função tireoidiana;
n. Anticorpos antiestreptolisina O;
o. Anticorpos antigânglios da base;
p. Biópsia muscular;
q. Análise do líquido cefalorraquidiano

O teste genético deve ser considerado; mas, nestes casos, deve-se proporcionar ao paciente aconselhamento genético prévio, já que a identificação de uma mutação afeta não apenas o paciente, mas a família como um todo.

TRATAMENTO

O tratamento da coreia depende do impacto que ela ocasiona na vida do paciente, já que muitas vezes os indivíduos afetados não percebem a presença do movimento involuntário. Ela deve ser abordada sintomaticamente quando é incapacitante ou gera constrangimento social. Quando leve, não é necessária a instituição de terapêutica. Muitas vezes, são os familiares a solicitarem tratamento.

A primeira etapa do tratamento consiste em tentar identificar e manejar especificamente a doença subjacente. No entanto, com exceção dos agentes quelantes de cobre na doença de Wilson, não há medicamentos que interrompam ou reduzam

a progressão do curso das coreias neurodegenerativas¹.

Com base nos mecanismos fisiopatológicos já descritos e sabendo-se que a dopamina facilita os neurônios estriatopallidais na via direta e os inibe na via indireta, pode-se concluir que existe uma correlação entre atividade de dopamina e aparecimento da coreia. Desta forma, os agentes anticoreicos mais ativos bloqueiam os receptores de dopamina ou depletam os terminais monoaminérgicos de dopamina. A principal classe de medicamentos classicamente usada no tratamento das coreias é a dos neurolépticos. Entretanto, sua eficácia fica limitada pelos frequentes efeitos colaterais, especialmente parkinsonismo e discinesia tardia. Além disso, outras estratégias utilizadas no tratamento das coreias envolvem drogas gabaérgicas e antiglutamatérgicas. Amantadina também já foi testada, com resultados controversos^{15,16}. O tratamento cirúrgico é raramente utilizado, mas em alguns pacientes com coreia vascular persistente, talamotomia e palidotomia posteroventral foram eficazes^{17,18}.

Em relação ao tratamento da DH, em particular, é importante lembrar que a coreia pode ser uma manifestação menor da doença, portanto é necessária uma abordagem individual, levando-se em consideração as principais limitações do paciente. Nenhuma droga mostrou, até hoje, modificar o curso da doença. Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da DH, ainda não há tratamento capaz de interromper ou retardar a evolução da doença¹⁹. Já foram testados riluzol, minociclina, coenzima Q10, remacemida, creatina, lítio e fator neurotrófico derivado de células gliais, entre outros. Um estudo de 2001 do *Huntington Study Group* avaliou se o tratamento com coenzima Q10 ou remacemida diminuiria o declínio funcional na DH precoce e concluiu que nenhuma das intervenções produziu mudança significativa no curso da doença²⁰. Apesar da indisponibilidade de uma terapia curativa, muitos dos sintomas da DH podem ser melhorados.

Em relação à coreia da DH, por mui-

tos anos, os neurolépticos típicos, como haloperidol e flufenazina foram usados; mas, recentemente, a preferência tem sido para os neurolépticos atípicos (como olanzapina e quetiapina), que atuam não apenas sobre a coreia (apesar de serem menos potentes que os típicos), mas também têm ação sobre os distúrbios de comportamento.

Um medicamento que tem ganhado destaque no tratamento da coreia na DH, aprovado em 2008 para uso nos Estados Unidos, é a tetrabenazina (TBZ). Ela é um depletor seletivo de dopamina das terminações nervosas. Um estudo do *Huntington Study Group* de 2006 avaliou a segurança, eficácia e tolerabilidade do tratamento da DH com TBZ²¹. Neste estudo, multicêntrico e prospectivo, de 12 semanas de duração, o tratamento com TBZ resultou em redução da gravidade da coreia nos pacientes com DH comparados ao grupo placebo. Os autores concluíram que a TBZ em doses ajustadas de até 100 mg/d, eficazmente, reduz a coreia em pacientes com DH que deambulam. Devido aos efeitos colaterais, como depressão, acatisia, parkinsonismo e fadiga, a titulação deve ser lenta, mas a TBZ não parece causar discinesia tardia.

Outras drogas utilizadas são os benzodiazepínicos, que têm um efeito anticoreico leve e podem ser úteis no manejo de pacientes ansiosos, e a amantadina, com eficácia controversa, já que os estudos existentes são contraditórios. Os sintomas afetivos podem ser tratados com inibidores da recaptção de serotonina ou outros antidepressivos. Alguns relatos descreveram benefícios leves de anticolinesterásicos para reduzir a disfunção cognitiva na DH, mas não há estudos adequados para justificar seu uso rotineiro^{22,23}.

A indicação de tratamento cirúrgico na DH teve interesse renovado após o crescimento da área de cirurgia funcional na doença de Parkinson, mas ainda não há estudos evidenciando eficácia signifi-

cativa. A estimulação cerebral profunda do globo pálido se mostrou associada menos a coreia, porém sem impacto sobre a qualidade de vida¹⁹.

Os recursos de terapia ocupacional, fisioterapia e fonoaudiologia podem ser úteis para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DH⁵. Transplantes de células-tronco ainda estão em estudo.

CONCLUSÃO

Diante de um paciente com quadro de coreia, a anamnese e o exame físico cuidadoso são fundamentais na identificação de características que permitam o diagnóstico diferencial do transtorno de movimento, incluindo sua classificação como hereditária ou adquirida, e guiam a investigação complementar subsequente. Apesar das opções terapêuticas limitadas para as coreias degenerativas, um controle adequado do movimento involuntário pode ser obtido com as medicações atualmente disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Shannon KM. Treatment of chorea. *Continuum: Lifelong Learning Neurol* 2007;13:72-93.
2. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol* 2007;7:360-73.
3. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006;5:589-602.
4. Gilstad J, Reich SG. Choreia in an octogenarian. *The Neurologist* 2003;9:165-6.
5. Shannon K. Huntington's disease and other choreas. *Continuum: Lifelong Learning Neurol* 2004;10:65-89.
6. Paulsen J. Functional imaging in Huntington's disease. *Exp Neurol* 2009;216:272-7.
7. Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007;20:681-7.
8. Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME, de Vries BB, Yapijakis C, Dure LS, et al. *Neurology*. 2002;59:579-84.

9. Gold MM, Shifteh K, Bello JA, Lipton M, Kaufman DM, Brown AD. Chorea-acanthocytosis: a mimicker of Huntington disease case report and review of the literature. *Neurologist*. 2006;12:327-9.
10. Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, Mota CC. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Mov Disord* 1997;12:701-3.
11. Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham chorea. Implications for pathogenesis. *Arch Neurol* 2004;61:1261-4.
12. Harrison NA, Church A, Nisbet A, Rudge P, Giovannoni G. Late recurrences of Sydenham's chorea are not associated with anti-basal ganglia antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1478-9.
13. Giedd JN, Rapopor JL, Kruesi MJP, Parker C, Schapiro MB, Allen AJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995;45:2199-202.
14. Cardoso F. Chorea gravidarum. *Arch Neurol*. 2002;59:868-70.
15. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. A randomized trial of amantadine in Huntington disease. *Arch Neurol*. 2003;60:996-8.
16. Heckmann JM, Legg P, Sklar D, Fine J, Bryer A, Kies B. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology* 2004;63:597-8.
17. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery* 1995;36:501-8.
18. Choi SJ, Lee SW, Kim MC, Kwon JY, Park CK, Sung JH, et al. Posteroventral pallidotomy in medically intractable postapoplectic monochorea: case report. *Surg Neurol* 2003;59:486-90.
19. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009;8:844-56.
20. The Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001;57:397-404.
21. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease. A randomized controlled trial. *Neurology* 2006;66:366-72.
22. De Tommaso M, Specchio N, Sciruicchio V, Difruscolo O, Specchio LM. Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2004;19:1516-8.
23. Rot U, Kobal J, Sever A, Pirtosek Z, Mesec A. Rivastigmine in the treatment of Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2002;9:689-90.

ABSTRACT

Chorea is characterized by sudden, brief, spontaneous, purposeless, continuous, irregular, and unpredictable involuntary movements that flow from one body part to another one. It may be a manifestation of a primary neurologic disorder, such as Huntington's disease, or it may occur as a neurologic complication of systemic disorders. In Brazil a frequent cause observed in children and adolescents is Sydenham's chorea, which results from immune mechanisms after a group A beta-hemolytic streptococcus infection and is one of the diagnostic criteria of rheumatic fever. The investigation of a patient with chorea depends on associated symptoms, family history, age of onset and progression. Treatment is based on specific measures for the causative condition, when available, and on symptomatic drugs, which should be prescribed according to the impact of chorea on patient's quality of life.

KEYWORDS: Chorea; Huntington's disease; Dyskinesias.

TITULAÇÃO DOS AUTORES

JOÃO SANTOS PEREIRA

Doutor em Neurologia - Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP);
Professor Associado da Disciplina de Neurologia/UERJ;
Responsável pelo Setor de Distúrbios do Movimento/Neurologia - HUPE/UERJ;
Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia;
The Movement Disorders Society Member.

ANA LUCIA ZUMA ROSSO

Doutora em Clínica Médica (Área de Concentração Neurologia) - UFRJ;
Responsável pelo Ambulatório de Distúrbios do Movimento Serviço de Neurologia - Prof. Sergio Novis - HUCFF/UFRJ;
Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia e da *The Movement Disorders Society.*

ANTONIO LUIZ SANTOS WERNECK

Doutor em Clínica Médica (Área de Concentração Neurologia) - UFRJ;
Professor de Neurologia - Faculdade de Medicina da Fundação Souza Marques e Faculdade de Medicina da Unesa.

DENISE HACK NICARETTA

Doutora em Neurologia - UFF;
Professora da Disciplina de Neurologia - UGF;
Responsável pelo Ambulatório de Distúrbios do Movimento - Prof. Sergio Novis - Santa Casa de Misericórdia/RJ;
Membro da Academia Brasileira de Neurologia e da *The Movement Disorders Society.*

FLÁVIA Q.B. WAISSMAN

Mestre em Neurociências - UFF;

Especialização em Fisioterapia Neurofuncional pela Universidade Castelo Branco/RJ;
Fisioterapeuta.

JAMES PITÁGORAS DE MATTOS

Doutor em Clínica Médica (Área de Concentração Neurologia) - UFRJ;
Ambulatório de Distúrbios do Movimento Serviço de Neurologia - Prof. Sergio Novis - HUCFF/UFRJ;
Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia e da *The Movement Disorders Society.*

MARCELA PROTÓGENES

Neurologista do Hospital da Aeronáutica;
Residência Médica em Neurologia - HUPE/UERJ.

MARCO ANTÔNIO ARAÚJO LEITE

Doutor em Neurologia - UFF;
Professor Adjunto de Neurologia - UFF;
Responsável pelo Setor de Desordens do Movimento - HAP/UFF;
Professor do Programa de Pós-graduação em Neurologia - UFF.

MARIANA SPITZ

Doutora em Neurologia - USP;
Professora da Disciplina de Neurologia - UERJ;
Médica do Serviço de Neurologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.