

O estado da arte do tratamento da doença de Huntington

The state of the art on treatment of Huntington's disease

DOI:10.34119/bjhrv4n3-337

Recebimento dos originais: 28/05/2021

Aceitação para publicação: 28/06/2021

Carlos Fernando Morais Santana

Graduando em Medicina

Universidade Tiradentes

Endereço: Rua Aloísio Campos, 367

E-mail: cfms15@gmail.com

Lis Campos Ferreira

Mestrado

Universidade Tiradentes

Endereço: Rua Alferes José Pedro Brito, 200. Apartamento 203, Farolândia

E-mail: liscamposf@yahoo.com.br

Marcos Danilo Azevedo Matos

Graduando em Medicina

Endereço: Av. Beira Mar, 1656. Place Vendome.

E-mail: marcos.matos97@gmail.com

RESUMO

A doença de Huntington é uma patologia neurodegenerativa, progressiva, autossômica dominante, poliglutâmica e de determinação genética, caracterizada clinicamente por distúrbio motor, declínio cognitivo e transtornos psiquiátricos que gera grande impacto na saúde e qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Apesar de ser uma doença rara e sem tratamentos que comprovadamente são modificadores do curso da doença, muitas alternativas terapêuticas têm surgido nos últimos anos. O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura acerca das mais modernas e promissoras possibilidades de tratamento medicamentoso, não medicamentoso e ainda outras formas de intervenção para essa patologia.

Palavras-Chave: Doença de Huntington, Tratamento.

ABSTRACT

Huntington's disease is a neurodegenerative, progressive, autosomal dominant, polyglutamine and genetic determination pathology, clinically characterized by motor disorder, cognitive decline and psychiatric disorders that has a major impact on the health and quality of life of patients and their families. Despite being a rare disease and without treatments that are proven to modify the course of the disease, many therapeutic alternatives have emerged in recent years. The present study is a literature review about the most modern and promising possibilities of drug treatment, non-drug treatment and other forms of intervention for this pathology.

Keywords: Huntington's Disease, Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A DH foi notada pela primeira vez pelo físico norueguês Johan Christian Lund no ano de 1860, que ao detectar os sintomas a denominou como Chorea Vitus (Carvalho, 2018). Entretanto, foi George Huntington, que em 1872 descreveu os sinais clínicos característicos da doença, seu padrão de transmissão familiar, o fato de se manifestar na idade adulta e tendência a quadro psiquiátrico com risco de suicídio (Martelli, 2014).

Em 1983 foi identificado o gene IT-15 (Interesting Transcript 15') ou gene HD (do inglês 'Huntington's disease') relacionado à DH, mas somente em 1993 o grupo Huntington Disease Collaborative Research Group o isolou e descobriu a região onde ocorre a mutação causadora da doença: no braço curto do cromossomo 4 (4p16.3), mais especificamente no éxon 1 na parte terminal N. (Carvalho, 2018; Raskin et al., 2000). Esta mutação consiste em uma expansão instável da repetição CAG (citosina-adenina-guanina), responsável pela transcrição da glutamina (e então uma doença poliglutamínica), localizada no terminal amínico da proteína huntingtina, que não possui sua função muito bem elucidada, mas parece estar relacionada efetivamente ao transporte de vesículas intracelular (Gil-mohapel & Rego, 2011; Martelli, 2014; Pringsheim et al., 2012).

Em um indivíduo hígido, o número de repetições CAG considerado normal situa-se entre 9 e 34, enquanto na DH o número de repetições é geralmente maior que 36-40, sendo o tamanho da expansão o principal fator de risco para o desenvolvimento da DH. (Bruzelius et al., 2019; Langbehn et al., 2019; Martelli, 2014) Por ser doença de transmissão autossômica dominante, existe um risco na ordem dos 50% de cada descendente herdar o gene mutante e apresentar manifestações da doença (Caron et al., 2019).

Tem sido observado que, quanto maior o número de repetições dos trinucleotídeos CAG, mais precoce é a manifestação da doença, e pior o prognóstico. Em gerações sucessivas de pacientes com DH, o quadro clínico pode se manifestar cada vez mais cedo, sendo este fenômeno chamado de "antecipação". Acredita-se que pacientes com repetições CAG superiores a 36-42 tenham penetrância de até 100%, ou seja, portadores da mutação irão desenvolver a doença (Bruzelius et al., 2019; Martelli, 2014).

A huntingtina modificada ou mutante (HM) é mais resistente à degradação proteica, e as cadeias poliglutamínicas expandidas levam à fragmentação dessa proteína, com a formação de agregados citoplasmáticos que causariam a degeneração axonal. A HM é expressa de forma ubíqua no organismo, porém a morte celular ocorre em áreas

específicas e seletivas do cérebro, particularmente no estriado e no córtex, levando à clínica de acometimento do sistema nervoso central (Gil-mohapel & Rego, 2011).

Atualmente, é uma doença neurodegenerativa sem nenhum tratamento modificador do curso da doença reconhecido oficialmente, caracterizando-a como uma patologia incurável e fatal de tempo de evolução variável podendo chegar até 30 anos em alguns casos. Nesse sentido, as atuais medidas terapêuticas são voltadas para o tratamento dos sinais e sintomas e reabilitação do paciente para melhoria da qualidade de vida. Contudo, estudos mais recentes têm buscado explorar novas possibilidades terapêuticas com o intuito de redução da morbidade e mortalidade dessa doença. Este estudo tem por objetivo realizar uma revisão sistemática simples da literatura a respeito do tratamento da Doença de Huntington nos últimos 5 anos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática simples, descritiva e exploratória acerca das possibilidades terapêuticas para DH. Seguiu-se as etapas de seleção do tema e dos descritores, escolha de única base de dados para busca, identificação do panorama global dos resultados da busca, verificação dos dados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

A listagem bibliográfica foi realizada por meio das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e United States National Library of Medicine/National Institutes of Health (PubMed). A busca ocorreu utilizando a seguinte estratégia de busca com termos MeSH: (Huntington[Title]) AND (treatment). Na busca para a listagem bibliográfica foram utilizados os seguintes filtros: artigos publicados nos últimos 5 anos do tipo meta-análises, ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou estudos controle randomizados. A partir disso, foram encontrados 46 artigos publicados. Após leitura e avaliação dos resumos, foram incluídos para análise e leitura completa os 24 artigos de maior relevância.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Várias medicações novas, e outras já conhecidas no mercado, têm sido testadas em pacientes portadores da DH com o objetivo de tentar reduzir a velocidade do curso evolutivo usual da doença e melhorar a morbimortalidade dessa população. Nesse

sentido, foi visto nesta revisão que algumas drogas demonstraram resultados mais positivos e promissores.

A deutetrabenazina é uma droga promissora no entre os pacientes com coreia associada à doença de Huntington. Frank et al. (2016) compararam o uso de deutetrabenazina (dose inicial 6mg/dia até máximo de 48mg/dia) ao placebo e obtiveram resultados de melhora dos sinais motores em um estudo de 12 semanas de duração. Foram observadas melhoras dos sintomas coreicos em 51% do grupo controle versus 20% do grupo placebo. Porém, mais pesquisas ainda são necessárias para avaliar a importância clínica do tamanho desse efeito e determinar a eficácia e segurança em longo prazo.

Outro fármaco já avaliado como possibilidade terapêutica na DH foi a bupropiona, principalmente sobre sua possível ação terapêutica sobre a apatia, um dos sintomas comportamentais mais comuns da DH. Contudo, um estudo duplo-cego randomizado apontou que o uso do medicamento em doses de 150mg e 300 mg durante 2 semanas não resultou em melhora da apatia nos pacientes que usaram Bupropiona versus o grupo controle (Gelderblom et al., 2017).

A pridopidina é mais uma droga com potencial terapêutico para o tratamento da DH. Originalmente, destacada para estabilização dos receptores D2 de baixa afinidade relacionados a alterações psicomotoras em modelos pré-clínicos, foi recentemente demonstrado que a pridopidina tem maior afinidade por receptores sigma-1 (S1Rs). Estudos in vitro mostram que a pridopidina estabiliza neurônios espinhosos médios e a secreção de fator neurotrófico derivado do cérebro de uma forma dependente de S1R, sugerindo o potencial da pridopidina em melhorar os sintomas motores (McGarry et al., 2020; McGarry et al., 2017).

Na dosagem de 45 mg duas vezes por dia, Mc Garry et al (2020) mostraram que a pridopidina permaneceu segura e tolerável ao longo de 60 meses. Análises exploratórias mostraram estabilidade dos scores de total capacidade funcional e capacidade motora total em 48 e 60 meses, em contraste com os controles históricos de placebo do estudo 2CARE. Os resultados são consistentes com os dados relatados no recente ensaio clínico PRIDE-HD de Fase 2, mostrando menor declínio funcional no grupo tratado com pridopidina 45 mg BID em 52 semanas. Porém, mais estudos são necessários para avaliar a real eficácia da substância. (McGarry et al., 2020)

O sativex, medicamento à base de cannabis, muito utilizado em pacientes com esclerose múltipla, também já teve seus efeitos estudados na DH. Porém, após estudo duplo-cego randomizado não foram detectadas diferenças nos escores motores ($p =$

0,286), cognitivos ($p = 0,824$), comportamentais ($p = 1,0$) e funcionais ($p = 0,581$) durante o tratamento com sativex em comparação com o placebo. Sativex é seguro e foi bem tolerado em pacientes com DH, sem ocorrência de efeitos adversos graves ou piora clínica. Contudo, nenhum efeito sintomático significativo foi detectado na dosagem prescrita por um período de 12 semanas (até 12 sprays/dia). Além disso, nenhuma mudança molecular significativa foi observada nos biomarcadores. Projetos de estudos futuros devem considerar doses mais altas, períodos de tratamento mais longos e / ou combinações alternativas de canabinoides para se avaliar melhor o potencial dessa medicação aplicada na DH. (López-Sendón Moreno et al., 2016)

A coenzima Q10 (CoQ), demonstrou propriedades benéficas em modelos experimentais de esclerose lateral amiotrófica, Doença de Parkinson e alguns modelos de DH. A CoQ desempenha um papel central na fosforilação oxidativa, parece estabilizar as membranas, atua como um antioxidante e pode influenciar na migração de vesículas, no crescimento celular e na transmissão de sinais. Por essas características também teve seus efeitos avaliados na DH e, apesar de ter demonstrado boa segurança e tolerabilidade, os pacientes que receberam 2400mg da coenzima durante 60 meses não apresentaram melhores resultados que o grupo placebo em estudo feito por McGarry et al (2016).

Depois que estudos de ressonância magnética sugeriram a eficácia do ácido etil eicosapentaenóico (ECA) na redução da atrofia cerebral progressiva na doença de Huntington, foram realizados estudos para testar sua eficácia como tratamento para a DH. Um dos estudos realizou ensaios continuados por seis meses e não encontrou nenhuma melhora significativa nos sintomas. No entanto, os estudos continuados por doze meses indicaram melhora das funções motoras nesses pacientes. Nesse contexto, mais pesquisas precisam ser realizadas para que a eficácia dessa substância seja comprovada (Morsy et al., 2019).

O laquinimode, um imunomodulador de administração oral, é uma pequena molécula derivada da quinolina-3-carboxamida que entra passivamente na barreira hematoencefálica e demonstrou modular as vias inflamatórias do SNC envolvidas em doenças neurodegenerativas. Por causa de seus efeitos imunomoduladores, já foi estudado em ensaios clínicos para esclerose múltipla, doença de Crohn e lúpus. No momento, está em desenvolvimento clínico como um tratamento oral para a doença de Huntington e tem mostrado melhorias significativas, embora modestas, na função motora em dois modelos de camundongos DH(R6 / 2 e YAC128). Nestes estudos, os camundongos R6/2 e

YAC128 tratados com laquinimode também apresentaram melhora em vários aspectos envolvidos na patologia da DH: redução da resposta inflamatória, melhora da atrofia no corpo estriado e corpo caloso, redução nas células mutantes de huntingtina (MHTT) e um aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) neuronal (Elgart et al., 2019).

Contudo, um estudo de toxicologia reprodutiva pré-clínica padrão em ratos demonstrou malformações urogenitais em crias de ratas expostas in utero a concentrações de laquinimode semelhantes às obtidas em humanos após administração de dose clínica de 0,6 mg/dia. Embora a relevância destes dados para humanos seja desconhecida, a teratogenicidade não pode ser excluída. Portanto, as mulheres nos estudos clínicos com laquinimode são pós-menopáusicas, esterilizadas cirurgicamente ou, se estiverem em idade fértil, são obrigadas a praticar métodos anticoncepcionais altamente eficazes (Elgart et al., 2019).

Pelo fato de a DH afetar pessoas jovens com idade de início entre 20 e 50 anos, principalmente mulheres em idade reprodutiva, estas acabam por fazer uso de métodos anticoncepcionais e assim o laquinimode seria um tratamento de DH para mulheres em idade reprodutiva coadministrado com contraceptivos hormonais. Nesse sentido, um estudo investigou a interação da farmacocinética entre o laquinimode e os principais contraceptivos hormonais que normalmente contêm um estrógeno, geralmente etinilestradiol (EE), e um progestágeno, geralmente o levonogestrel (LNG) (Elgart et al., 2019). Os resultados deste estudo demonstram que as doses orais diárias de 0,6 mg de laquinimode não tiveram efeito na farmacocinética de EE e LNG, indicando nenhuma influência na eficácia contraceptiva desta combinação. O estudo também indicou que a co-administração de laquinimode 0,6 mg/dia com combinação de EE e LNG foi segura e bem tolerada (Elgart et al., 2019).

Outra característica da DH é que os portadores da doença exibem processamento alterado de informações emocionais, especialmente nojo e outras emoções negativas. Essas deficiências são provavelmente devido aos efeitos da doença nas redes cerebrais subjacentes. Foi examinado então se a ocitocina, quando administrada por via intranasal, normalizaria a atividade cerebral aberrante em participantes com a expansão do gene para DH (Labuschagne et al., 2018).

Em um estudo duplo-cego controlado por placebo, foi medida a atividade cerebral usando imagens de ressonância magnética funcional, enquanto nove portadores de DH sem medicação e dez participantes de controle viam fotos com aspectos emocionais

(repulsa, medo, raiva, tristeza, surpresa, felicidade) e outras de faces neutras, após ocitocina intranasal (24 UI) e placebo. Mudanças subjetivas de humor foram avaliadas antes e depois da neuroimagem em cada visita. Testes estatísticos não paramétricos evidenciaram que houve interações medicamentosas significativas ($p < 0,05$) em áreas do pólo frontal esquerdo, giro frontal superior e giro frontal médio corticalmente, e putâmen esquerdo e tálamo subcorticalmente. (Labuschagne et al., 2018)

As estimativas de parâmetros extraídos do giro frontal médio e do putâmen mostraram que, com o uso de placebo, o grupo de DH apresentou menor atividade cerebral para estímulos de nojo, em comparação com os controles. Após a ocitocina intranasal, o padrão de ativação para estímulos de nojo foi normalizado no grupo DH para níveis semelhantes aos dos controles; oito dos nove portadores de DH mostraram resposta aumentada no giro frontal médio, e sete dos nove portadores de DH mostraram resposta aumentada no putâmen. Os efeitos observados da ocitocina ocorreram na ausência de mudanças no humor subjetivo ou no estado de ansiedade. Esses achados fornecem evidências iniciais de um papel fisiológico da ocitocina na neuropatologia da DH (Labuschagne et al., 2018).

Os resultados têm implicações significativas para a DH, principalmente porque a ocitocina aumenta as interações sociais e melhora o estresse ou os comportamentos relacionados à ansiedade em ambientes sociais, que são áreas de dificuldade para as pessoas afetadas pela DH. Nesse sentido, pesquisas adicionais devem examinar os benefícios terapêuticos da ocitocina no alívio dos déficits de cognição emocional e social na DH além de ser explorada como um potencial terapêutico para também outras doenças neurodegenerativas (Labuschagne et al., 2018).

O HTT-rx é um oligo-sintético quimicamente modificado que é perfeitamente complementar a um trecho de 20 nucleotídeos do mRNA da huntingtina mutante. HTTRx liga-se a HTTmRNA por meio de emparelhamento de bases Watson-Crick, com hibridização resultando na degradação endógena do mRNA do HTT mediada por RNase H1, inibindo assim a tradução da proteína huntingtina. (Tabrizi et al., 2019)

Tabrizi et. al (2019) avaliaram os efeitos da administração intratecal de HTT-rx em doses iniciais de 10 mg com aumentos progressivos até doses de 120 mg. Foi observada redução da expressão da huntingtina diretamente proporcional à dose administrada do fármaco. Houve redução de até 42% na expressão da proteína no grupo teste, enquanto no grupo que recebeu placebo houve aumento médio de 10% na concentração da huntingtina mutante.

Em vários modelos animais da doença de Huntington, 1-7 cistamina e sua forma reduzida, cisteamina (que atravessa a barreira hematoencefálica), demonstraram melhorar o comprometimento motor e anormalidades comportamentais e aumentar a expectativa de vida, possivelmente através da regulação positiva de fator neurotrófico derivado do cérebro, bem como através de mecanismos proteostáticos e antioxidantes (Verny et al., 2017).

Desse modo, Verny et. al (2017) fizeram um estudo duplo-cego randomizado com administração de bitartarato de cisteamina na dose de 1200 mg diários da substância durante 18 meses. Não foram encontradas diferenças significativas na evolução do grupo teste e do grupo controle. Ademais, o tratamento foi seguro e bem tolerado.

3.2 TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO

A terapia baseada em células-tronco surgiu como uma abordagem terapêutica viável para o tratamento de doenças neurodegenerativas e pode ser eficaz no alívio e/ou interrupção dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DH. As células-tronco são células indiferenciadas que podem ser diferenciadas em vários tipos celulares. Os objetivos da terapia com células-tronco envolvem a reposição das células perdidas e o aumento da sobrevivência celular, revertendo o fenótipo da doença ou retardando sua progressão. Diferentes tipos de células-tronco têm sido estudados na DH, sendo as células-tronco mesenquimais (CTM) as mais investigadas (Colpo et al., 2019).

As CTMs são células multipotentes comumente encontradas no cordão umbilical, medula óssea e tecidos adiposos. As CTMs são capazes de secretar moléculas bioativas, como citocinas, fatores de crescimento e peptídeos imunomoduladores que atuam como moléculas de sinalização que estimulam a recuperação, promovendo a neurogênese, angiogênese e sinaptogênese. Os efeitos positivos das CTMs transplantadas e o aumento do número de células viáveis podem ser atribuídos a efeitos indiretos mediados por fatores secretados que podem proteger contra a morte neuronal, reduzir a inflamação e estimular a neurogênese no cérebro, sendo, portanto, uma alternativa atrativa. Além disso, as CTMs são fáceis de se obter por meio de várias fontes de tecido. Elas podem migrar para locais de lesão desenvolvendo fenótipos neuronais sob condições adequadas e não são dotadas de preocupações éticas como as células-tronco derivadas de embriões ou fetos (Colpo et al., 2019).

Vários estudos em animais foram publicados usando células-tronco como uma possível estratégia de tratamento para a DH. Embora os resultados sejam promissores,

revelando efeitos positivos sobre os sintomas e progressão da doença, o delineamento dos estudos, os tipos de células transplantadas e a via de administração são pouco padronizados, dificultando análises comparativas. Dessa forma, não é possível concluir se existe uma estratégia de transplante melhor do que outras. Além disso, com base na avaliação da qualidade dos estudos, todos apresentam alto risco de viés (Colpo et al., 2019).

Em conclusão, estudos pré-clínicos mostram que o tratamento com células-tronco é eficaz, seguro e viável na DH. No entanto, ainda é necessário padronizar várias etapas, incluindo tipos de células, via de administração e número de injeções para definir as estratégias mais promissoras a serem traduzidas na prática clínica. O futuro da terapia baseada em células em humanos depende de ensaios clínicos para mostrar segurança e viabilidade. Se essas células apresentarem o mesmo perfil que demonstraram em estudos pré-clínicos, a terapia com células-tronco pode, de fato, ser uma terapia robusta para modificar a doença em indivíduos com DH. Os estudos atuais de modificação da doença, incluindo edição de genes ou redução da proteína HTT em andamento são certamente promissores, no entanto, é provável que esta doença multifacetada requeira uma estratégia de tratamento tão complexa quanto (Colpo et al., 2019).

3.3 NEUROMODULAÇÃO E TRATAMENTO CIRÚRGICO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) combinada com uma tarefa cognitiva pode melhorar aspectos direcionados do funcionamento cognitivo. Eddy et al (2017) investigaram se ETCC combinada com o treinamento cognitivo poderia melhorar a memória operacional, também chamada de memória de trabalho (MO) em pacientes com DH e se as medidas clínicas ou cognitivas basais poderiam prever a eficácia. Vinte participantes com DH completaram este ensaio cruzado, passando por ETCC anódica de 1,5mA sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e estimulação simulada em visitas separadas. Os participantes exibiram um aumento na MO e melhores resultados de reordenação de dígitos após a estimulação transcraniana direta, mas não após estimulação simulada. Ganhos na MO foram positivamente relacionados às avaliações dos sintomas motores e negativamente associados aos escores de fluência verbal. Os pacientes com sintomas motores mais graves mostraram maior índice de melhora, sugerindo que as avaliações dos sintomas motores podem ajudar a identificar os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiar da ETCC.

Uma proposta de intervenção cirúrgica promissora na DH é a Estimulação Cerebral Profunda do globo pálido interno (GPi-DBS). O tratamento apresentou efeito de estabilizar sintomas de coreia em pacientes com DH e melhora na pontuação na Escala Unificada para Avaliação da Doença de Huntington (UHDRS). No que se diz respeito à avaliação funcional não foram observadas melhorias. Os pacientes com coreia dominante são os melhores candidatos para cirurgia, e deve-se prestar atenção às complicações pós-operatórias relacionadas à estimulação. O GPi-DBS tem efeitos limitados sobre outros sintomas motores, principalmente para os pacientes W-HD (Westphal variant of HD), por isso para esses pacientes a cirurgia não é recomendada (Yin et al., 2020).

3.4 TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

Além da via terapêutica medicamentosa, um dos pilares do tratamento da DH é o tratamento não medicamentoso, como o foco em atividades, exercícios e mecanismos de reabilitação a fim de otimizar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, muitas alternativas e estudos têm explorado essas possibilidades terapêuticas para a diminuição da morbidade nos pacientes.

A atividade física é um pilar importante na melhora da qualidade de vida dos acometidos pela DH. Quinn et al (2016) avaliaram pacientes submetidos a exercícios progressivos durante 12 semanas, com atividade três vezes por semana, incluindo exercícios aeróbicos (ciclismo estacionário) e exercícios de fortalecimento de membros superiores e inferiores com suporte cônico 1: 1 por 20 das 36 sessões. Este estudo demonstrou que uma intervenção de exercício de curto prazo é segura e viável. Foi demonstrado também que os indivíduos com DH podem se beneficiar de exercícios estruturados e que os exercícios diminuíram o escore na UHDRS. A intensidade, o monitoramento e o suporte podem ser fatores-chave para otimizar a resposta.

Em outro estudo, Quinn et al (2020) recomendam as seguintes intervenções de fisioterapia específicas para pessoas com DH: exercício aeróbico (evidência de grau A), sozinho ou em combinação com treinamento de resistência para melhorar a aptidão e a função motora, e treinamento de marcha supervisionado (evidência de grau A) para melhorar as características espaço-temporais de marcha. Além disso, há evidências mais fracas (grau B) de que o treinamento com exercícios melhora o equilíbrio, mas não mostra uma redução na frequência de quedas; o treinamento inspiratório e expiratório melhora a função e a capacidade respiratória.

Em uma análise de pacientes submetidos a 9 meses de reabilitação multidisciplinar (exercícios supervisionados, terapia cognitiva e exercícios domiciliares autogeridos) foi revelada uma menor redução do volume hipotalâmico direito assim como uma menor perda de volume de substância cinzenta no grupo de intervenção em comparação ao grupo de controle. As diferenças sugerem que a reabilitação multidisciplinar retarda a taxa de perda de massa cinzenta no hipotálamo direito. Este resultado foi replicado quando o grupo de intervenção foi dividido em subgrupos. É importante ressaltar que a perda de volume durante o período de nove meses no hipotálamo direito no grupo de controle foi estatisticamente significativa, ao passo que não houve perda de volume estatisticamente significativa no grupo de intervenção, tornando assim tal ferramenta como promissora na redução da progressão da DH (Bartlett et al., 2020).

Os efeitos da terapia multidisciplinar também foram avaliados em relação à capacidade física do portador da DH em outro estudo. Não foram observados ganhos de mobilidade, resistência cardiorrespiratória ou equilíbrio em pacientes após terapia multidisciplinar ambulatorial. Este achado foi inesperado, especialmente considerando os efeitos positivos da terapia multidisciplinar nos pacientes internados e do treinamento físico sobre o equilíbrio, a mobilidade e a resistência cardiorrespiratória. Por outro lado, foram observados ganho de força e aumento da destreza manual nos pacientes que participaram da pesquisa (Cruickshank et al., 2018).

As anormalidades da marcha ocorridas na DH foram qualificadas por Nutt como distúrbios da marcha de nível médio, em decorrência de uma condição patológica, em particular nos gânglios da base, núcleo caudado e córtex cerebral. Pode-se, portanto, supor que uma pessoa com DH deva ter seu próprio padrão característico de distúrbios da marcha e, graças a esse conhecimento, seria possível programar um processo eficiente de melhora da habilidade motora. Além disso, com base nos resultados disponíveis de estudos biomecânicos, podemos concluir que os parâmetros cinemáticos e espaço-temporais de pacientes com DH comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade são diferentes. A marcha de um paciente com DH é geralmente em uma base alargada. Nas fases posteriores da DH, a marcha dos pacientes torna-se rígida, cautelosa e diminui a velocidade. (Mirek et al., 2018)

A instabilidade da marcha, juntamente com o desequilíbrio, bem como os distúrbios psiquiátricos e cognitivos contribuem significativamente para as quedas, que ocorrem em aproximadamente 60% dos pacientes com DH. O risco de quedas aumenta

com a progressão da doença. Para tal, um aspecto importante do processo terapêutico em DH é a fisioterapia, que permite neutralizar os efeitos da progressão da doença e preservar o funcionamento independente dos pacientes pelo maior tempo possível (Mirek et al., 2018).

No processo de reeducação da marcha, o fisioterapeuta pode utilizar as seguintes estratégias: estimulação da atividade física por meio do ensino na forma de tarefas, aprender a cair e levantar do solo, treinar estratégias de equilíbrio e fortalecimento da musculatura postural. No entanto, não existe um modelo científico padrão baseado em evidências para a melhoria da habilidade motora com o objetivo de manter uma marcha independente pelo maior tempo possível, ou realizar atividades da vida diária, cuja eficácia fosse apoiada pelos resultados de estudos usando ferramentas de pesquisa objetivas (Mirek et al., 2018).

Um estudo avaliou um programa de reabilitação da habilidade motora em três semanas. Com melhora em relação à maioria dos parâmetros espaço-temporais anormais da marcha em pacientes com DH, embora, diferenças estatisticamente significativas na marcha antes e depois da reabilitação motora foram obtidas apenas no aumento da velocidade de marcha e um aumento no comprimento da passada para o membro inferior esquerdo. É provável que os problemas no planejamento e sequenciamento dos movimentos possam levar à desaceleração da velocidade dos componentes locomotores executados, contribuindo para parâmetros espaço-temporais anormais da marcha. (Mirek et al., 2018)

A maioria dos indivíduos com DH também desenvolverá sintomas corticobulbares. Muitas vezes se apresentam como alterações perceptíveis na fala (disartria) e na deglutição (disfagia). Embora esses sintomas possam estar relacionados principalmente à neurodegeneração cortical progressiva, as evidências também destacam que os medicamentos antipsicóticos comumente prescritos têm efeitos colaterais que incluem disfagia, xerostomia (boca seca), disartria e sonolência. Sintomas corticobulbares, como disfagia e disartria, estão altamente correlacionados com a diminuição da qualidade de vida e independência. O impacto do comprometimento cognitivo e mudanças no humor, combinado com os sintomas corticobulbares, afetam a capacidade de se comunicar com sucesso e participar de interações sociais significativas. Os sintomas corticobulbares já foram relatados em todos os estágios da doença de Huntington (DH), sendo disfagia e consequente pneumonia aspirativa a causa mais comum de morte (Burnip et al., 2020).

Uma revisão de literatura explorou os efeitos positivos da reabilitação corticobulbar na DH, uma vez que em outras condições neurodegenerativas já se é uma via terapêutica consolidada. No entanto, foi documentada a falta de evidências de alta qualidade para apoiar a reabilitação como tratamento de sintomas corticobulbares na DH, mas os potenciais efeitos positivos com base nos estudos disponíveis, embora limitados, fornecem justificativa para pesquisas futuras nesta área (Burnip et al., 2020).

As terapias baseadas em música, dança e arte já foram e ainda estão sendo estudadas como possibilidades terapêuticas na DH. Foram avaliadas principalmente as funções cognitivas, psiquiátricas e motoras por meio de música, dança ou modalidades rítmicas. Apesar dos resultados terem sido conflitantes, de maneira geral, as melhorias na função motora dependiam da gravidade da doença e eram mais responsivas a programas de arteterapia. Benefícios para a cognição global foram obtidos através treinamento rítmico correlacionando-se ainda com mudanças microestruturais. Foram encontrados também impactos positivos na linguagem, coreia, comportamento, e qualidade de vida (Schwartz et al., 2019).

Um dos tratamentos não medicamentosos oferecidos a pacientes com DH em instituições de longa permanência é a musicoterapia. A American Music Therapy Association (AMTA) define a musicoterapia (MT) como o uso clínico e baseado em evidências de intervenções musicais para atingir objetivos individualizados dentro de um processo terapêutico por um profissional credenciado que concluiu e um programa de musicoterapia. (Van Bruggen-Rufi et al., 2017)

A musicoterapia usa experiências musicais e relações paciente-terapeuta para efetuar a mudança terapêutica. Os musicoterapeutas fazem parte da equipe multidisciplinar e participam do planejamento do tratamento interdisciplinar, da avaliação contínua e do acompanhamento. Eles avaliam o bem-estar emocional, a saúde física, o funcionamento social, as habilidades de comunicação e cognitivas por meio de respostas musicais. Os musicoterapeutas projetam sessões musicais para indivíduos e grupos com base nas necessidades do paciente, usando improvisação musical, escuta musical receptiva, composição de canções, discussão lírica, música e imagens, apresentação musical e aprendizagem por meio da música. (Van Bruggen-Rufi et al., 2017)

Nas últimas décadas, a musicoterapia foi desenvolvida para pacientes com outras doenças neurodegenerativas. Porém, a literatura específica sobre MT em DH ainda é escassa. Há evidências de que a musicoterapia influencia positivamente o bem-estar emocional e que a participação na musicoterapia aumenta a resposta social em pessoas

com síndrome demencial, proporcionando assim meios adicionais de comunicação e permitindo ao paciente expressar suas necessidades e emoções. Além disso, a MT pode reduzir os sintomas comportamentais da demência. Finalmente, o aumento da capacidade de autoexpressão, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida, foi relatado por Lee e McFerran que, em um estudo série de casos, descreveu cinco mulheres com múltiplas deficiências usando escolhas musicais na musicoterapia. Assim, a musicoterapia se mostra uma potencial e valiosa intervenção não farmacológica para melhorar as habilidades de comunicação e, assim, possivelmente reduzir problemas comportamentais, levando a uma melhor qualidade de vida para os pacientes com DH. (Van Bruggen-Rufi et al., 2017)

Um dos estudos avaliou o efeito da musicoterapia em grupo em pacientes com DH em estágios avançados da doença. Os efeitos benéficos da musicoterapia, registrados em muitos, principalmente relatos de casos e estudos qualitativos, não puderam ser confirmados nesses pacientes em fases mais avançadas, que foram submetidos a musicoterapia em grupo. (Van Bruggen-Rufi et al., 2017)

O déficit de reconhecimento de emoções é uma característica bem estabelecida da DH, especialmente no que se refere a emoções negativas (medo, tristeza, raiva). À medida que a doença progride o reconhecimento dessas emoções passam a ser cada vez mais afetado. Kempnich et al (2017) avaliaram a eficácia do treinamento computadorizado no reconhecimento dessas emoções em pacientes com diagnóstico precoce de DH utilizando o programa MicroExpression Training Tool (METT) 2 vezes por semana durante 4 semanas. Foram observadas melhoras nos reconhecimentos das emoções dos pacientes do grupo de teste. Apesar de ter sido um estudo pequeno, o mesmo sugeriu que o METT poderia ser eficaz principalmente nas fases pré-clínica ou de início recente da DH.

A DH também está associada a uma variedade de déficits cognitivos, com dificuldades proeminentes na memória operacional ou de trabalho (MO). Os déficits de MO são percebidos em pacientes com DH de início precoce, e mesmo em fases prodrômicas. Para determinar a viabilidade de um programa de treinamento MO computadorizado, nove pacientes, com idades entre 26-62, com DH em estágio inicial foram submetidos a um programa de treinamento de MO de 25 sessões (5 dias/semana por 5 semanas). Os exercícios de treinamento envolviam a manipulação e armazenamento de informações verbais e visuoespaciais. Testes neuropsicológicos foram conduzidos antes e após o treinamento. Sete dos nove pacientes demonstraram adesão ao treinamento e completaram todas as sessões dentro do prazo recomendado de 5 semanas. Todos os

pacientes aderentes mostraram melhora nas tarefas, conforme definido pelo Índice de Melhoria ($M = 22,17$, $DP = 8,84$, intervalo = 13–36). Todos os pacientes aderentes concordaram com a utilidade do tratamento ($n = 7$) e quase todos sentiram que sua memória melhorou ($n = 6$) (Sadeghi et al., 2017).

Evidenciou-se, portanto, a viabilidade do treinamento computadorizado da MO em pacientes no estágio inicial da DH. Os resultados sugerem que os pacientes com DH percebem os benefícios do treinamento intensivo, embora seja necessário um projeto de intervenção completo e controlado para entender o tamanho do efeito e a confiabilidade das mudanças ao longo do tempo. (Sadeghi et al., 2017)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora muitas alternativas terapêuticas para a DH ainda necessitem de estudos maiores para que seus efeitos sejam comprovados, é muito provável que nos próximos anos algumas das propostas terapêuticas citadas no presente estudo consolidem-se de fato como modificadoras de curso da doença e tragam melhorias na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes acometidos. Foram observados resultados promissores e positivos tanto em terapias medicamentosas quanto não medicamentosas em grande parte dos trabalhos revisados. Espera-se que com a realização de novos trabalhos e pesquisas, ocorra uma consequente consolidação de algumas modalidades terapêuticas, com melhora no prognóstico dos portadores da doença.

REFERÊNCIAS

- Bartlett, D. M., Dominguez D, J. F., Lazar, A. S., Kordsachia, C. C., Rankin, T. J., Lo, J., Govus, A. D., Power, B. D., Lampit, A., Eastwood, P. R., Ziman, M. R., & Cruickshank, T. M. (2020). Multidisciplinary rehabilitation reduces hypothalamic grey matter volume loss in individuals with preclinical Huntington's disease: A nine-month pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*, 408(August 2019), 116522. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116522>
- Bruzelius, E., Scarpa, J., Zhao, Y., Basu, S., Faghmous, J. H., & Baum, A. (2019). Huntington's disease in the United States: Variation by demographic and socioeconomic factors. *Movement Disorders*, 34(6), 858–865. <https://doi.org/10.1002/mds.27653>
- Burnip, E., Wallace, E., Gozdzikowska, K., & Huckabee, M. L. (2020). A Systematic Review of Rehabilitation for Corticobulbar Symptoms in Adults with Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.3233/JHD-190384>
- Caron, N. S., Wright, G. E. B., Hayden, M. R., & Frpc, C. (2019). Huntington Disease Summary Suggestive Findings. 1–34.
- Colpo, G. D., Furr Stimming, E., & Teixeira, A. L. (2019). Stem cells in animal models of Huntington disease: A systematic review. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 95(January), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.01.006>
- Cruickshank, T. M., Reyes, A. P., Penailillo, L. E., Pulverenti, T., Bartlett, D. M., Zaenker, P., Blazevich, A. J., Newton, R. U., Thompson, J. A., Lo, J., & Ziman, M. R. (2018). Effects of multidisciplinary therapy on physical function in Huntington's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(6), 500–507. <https://doi.org/10.1111/ane.13002>
- Eddy, C. M., Shapiro, K., Clouter, A., Hansen, P. C., & Rickards, H. E. (2017). Transcranial direct current stimulation can enhance working memory in Huntington's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.002>
- Elgart, A., Zur, A. A., Mimrod, D., Dror, V., Bar-Ilan, O., Korver, T., & Spiegelstein, O. (2019). The effect of laquinimod, a novel immuno-modulator in development to treat Huntington disease, on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel in healthy young women. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(1), 41–49. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2549-7>
- Frank, S., Testa, C. M., Stamler, D., Kayson, E., Davis, C., Edmondson, M. C., Kinel, S., Leavitt, B., Oakes, D., O'Neill, C., Vaughan, C., Goldstein, J., Herzog, M., Snively, V., Whaley, J., Wong, C., Suter, G., Jankovic, J., Jimenez-Shahed, J., ... Christopher, E. (2016). Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with huntington disease : A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(1), 40–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8655>
- Gelderblom, H., Wüstenberg, T., McLean, T., Mütze, L., Fischer, W., Saft, C., Hoffmann, R., Süßmuth, S., Schlattmann, P., Van Duijn, E., Landwehrmeyer, B., & Priller, J. (2017). Bupropion for the treatment of apathy in Huntington's disease: A multicenter, randomised, double-blind, placebocontrolled, prospective crossover trial. *PLoS ONE*, 12(3), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173872>

Gil-mohapel, J. M., & Rego, A. C. (2011). Doença de Huntington : Uma Revisão dos Aspectos Fisiopatológicos. 19(4), 724–734.

Kempnich, C. L., Wong, D., Georgiou-Karistianis, N., & Stout, J. C. (2017). Feasibility and Efficacy of Brief Computerized Training to Improve Emotion Recognition in Premanifest and Early-Symptomatic Huntington’s Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(4), 314–321. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000145>

Labuschagne, I., Poudel, G., Kordsachia, C., Wu, Q., Thomson, H., Georgiou-Karistianis, N., & Stout, J. C. (2018). Oxytocin selectively modulates brain processing of disgust in Huntington’s disease gene carriers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81(September 2017), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.023>

López-Sendón Moreno, J. L., García Caldentey, J., Trigo Cubillo, P., Ruiz Romero, C., García Ribas, G., Alonso Arias, M. A. A., García de Yébenes, M. J., Tolón, R. M., Galve-Roperh, I., Sagredo, O., Valdeolivas, S., Resel, E., Ortega-Gutierrez, S., García-Bermejo, M. L., Fernández Ruiz, J., Guzmán, M., & García de Yébenes Prous, J. (2016). A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington’s disease. *Journal of Neurology*, 263(7), 1390–1400. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8145-9>

Martelli, A. (2014). Aspectos clínicos e fisiopatológicos da Doença de Huntington. *Arch Health Invest*, 3, 32–39.

McGarry, A., Auinger, P., Kieburtz, K., Geva, M., Mehra, M., Abler, V., Grachev, I. D., Gordon, M. F., Savola, J. M., Gandhi, S., Papapetropoulos, S., & Hayden, M. (2020). Additional Safety and Exploratory Efficacy Data at 48 and 60 Months from Open-HART, an Open-Label Extension Study of Pridopidine in Huntington Disease. *Journal of Huntington’s Disease*, 9(2), 173–184. <https://doi.org/10.3233/JHD-190393>

McGarry, A., Kieburtz, K., Abler, V., Grachev, I. D., Gandhi, S., Auinger, P., Papapetropoulos, S., & Hayden, M. (2017). Safety and Exploratory Efficacy at 36 Months in Open-HART, an Open-Label Extension Study of Pridopidine in Huntington’s Disease. *Journal of Huntington’s Disease*, 6(3), 189–199. <https://doi.org/10.3233/JHD-170241>

Mcgarry, A., Mcdermott, M., Kieburtz, K., Blicek, E. A. De, Beal, F., Shoulson, I., Gilbert, P., Mallonee, W. M., Guttman, M., Wojcieszek, J., Ledoux, M. S., Jenkins, M., Rosas, H. D., Nance, M., Biglan, K., Dubinsky, R. M., Chou, K., Walker, F., Martin, W., ... Rodriguez, R. (2016). placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology*, 88, 152–159.

Mirek, E., Filip, M., Chwała, W., Szymura, J., Pasiut, S., Banaszkiwicz, K., Bar, M. R., & Szczudlik, A. (2018). The influence of motor ability rehabilitation on temporal-spatial parameters of gait in Huntington’s disease patients on the basis of a three-dimensional motion analysis system: An experimental trial. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 52(5), 575–580. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.02.001>

Morsy, S., Khalil, S. M., Doheim, M. F., Kamel, M. G., El-Basiony, D. S. M., Hassan, H. I. A., Eisa, A. A., Ngoc, C. T. A., Dang, N. P., Hirayama, K., Huy, N. T. (2019). Efficacy of ethyl-EPA as a treatment for Huntington disease: a systematic review and meta-analysis, *Acta Neuropsychiatrica*, 31 (4), 175-185. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.11>

Pringsheim, T., Wiltshire, K., Day, L., Dykeman, J., Steeves, T., & Jette, N. (2012). The

incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 27(9), 1083–1091. <https://doi.org/10.1002/mds.25075>

Quinn, L., Hamana, K., Kelson, M., Dawes, H., Collett, J., Townson, J., Roos, R., van der Plas, A. A., Reilmann, R., Frich, J. C., Rickards, H., Rosser, A., & Busse, M. (2016). A randomized, controlled trial of a multi-modal exercise intervention in Huntington's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 31, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.06.023>

Quinn, L., Kegelmeyer, D., Kloos, A., Rao, A. K., Busse, M., & Fritz, N. E. (2020). Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease. *Neurology*, 94(5), 217–228. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008887>

Sadeghi, M., Barlow-Krelina, E., Gibbons, C., Shaikh, K. T., Fung, W. L. A., Meschino, W. S., & Till, C. (2017). Feasibility of computerized working memory training in individuals with Huntington disease. *PLoS ONE*, 12(4), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176429>

Schwartz, A. E., Van Walsem, M. R., Brean, A., & Frich, J. C. (2019). Therapeutic Use of Music, Dance, and Rhythmic Auditory Cueing for Patients with Huntington's Disease: A Systematic Review. *Journal of Huntington's Disease*, 8(4), 393–420. <https://doi.org/10.3233/JHD-190370>

Tabrizi, S. J., Leavitt, B. R., Landwehrmeyer, G. B., Wild, E. J., Saft, C., Barker, R. A., Blair, N. F., Craufurd, D., Priller, J., Rickards, H., Rosser, A., Kordasiewicz, H. B., Czech, C., Swayze, E. E., Norris, D. A., Baumann, T., Gerlach, I., Schobel, S. A., Paz, E., ... Lane, R. M. (2019). Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2307–2316. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900907>

Van Bruggen-Rufi, M. C. H., Vink, A. C., Wolterbeek, R., Achterberg, W. P., & Roos, R. A. C. (2017). The Effect of Music Therapy in Patients with Huntington's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Huntington's Disease*, 6(1), 63–72. <https://doi.org/10.3233/JHD-160229>

Verny, C., Bachoud-Lévi, A. C., Durr, A., Goizet, C., Azulay, J. P., Simonin, C., Tranchant, C., Calvas, F., Krystkowiak, P., Charles, P., Youssov, K., Scherer, C., Prundean, A., Olivier, A., Reynier, P., Saudou, F., Maison, P., Allain, P., von Studnitz, E., & Bonneau, D. (2017). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating cysteamine in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 32(6), 932–936. <https://doi.org/10.1002/mds.27010>

Yin, Z., Bai, Y., Zhang, H., Liu, H., Hu, W., Meng, F., Yang, A., & Zhang, J. (2020). An individual patient analysis of the efficacy of using GPi-DBS to treat Huntington's disease. *Brain Stimulation* (Vol. 13, Issue 6). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.09.025>