



## Efeitos positivos e negativos da indicação terapêutica farmacológica em pacientes com doença de Huntington

**Samira Castro Pires Miguel<sup>1</sup>; Thais Maciel<sup>2</sup>; Thays Andrade<sup>2</sup>; Camila Ferreira<sup>2</sup>;  
Carmen Lúcia Antão Paiva<sup>3</sup>; Luciana Agostinho<sup>4</sup>, polucita@yahoo.com.br; Simão  
Pedro Fernandes<sup>5</sup>**

1. Discentes do curso de Farmácia da Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé, MG;
2. Discentes do curso de Biomedicina da Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé, MG;
3. Doutora em Genética pela Faculty of Science da University of Liverpool, Inglaterra; bióloga; e professora associada III do Departamento de Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), RJ;
4. Mestre em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), RJ; professora na Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé, MG;
5. Doutorado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro; professor na Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé, MG.

**RESUMO:** A doença de Huntington (DH) é uma doença genética neurodegenerativa rara, progressiva e fatal. Neste estudo, foi realizada uma investigação, em nível farmacoterapêutico, dos efeitos positivos e negativos de medicamentos utilizados pelos pacientes da doença de Huntington. Os indivíduos afetados são provenientes de um município da Zona da Mata Mineira. Alguns fármacos destacados neste estudo nem sempre melhoram a qualidade de vida dos indivíduos, devido aos efeitos indesejáveis causados. Um melhor acompanhamento médico de



profissionais especializados em distúrbios do movimento seria necessário para uma melhor assistência aos indivíduos portadores de DH e seus cuidadores.

**Palavras-chave:** doença de Huntington, terapêutica farmacológica, farmacologia e indicação terapêutica na DH.

**RESUMEN: Los efectos positivos y negativos de la terapia con medicamentos en pacientes con la enfermedad de Huntington.**

La enfermedad de Huntington (HD) es una enfermedad neurodegenerativa genética rara, progresiva y fatal. En este estudio, se realizó una investigación en nivel farmacoterapéutico de los efectos positivos y negativos de los medicamentos utilizados por los pacientes de la enfermedad de Huntington. Las personas afectadas son de un pueblo en Zona da Mata Mineira. Algunos medicamentos se destacan en este estudio no siempre mejora la calidad de vida de las personas debido a los efectos secundarios causados. Una mejor supervisión de profesionales médicos especializados en trastornos del movimiento se necesitaría para ayudar a las personas con HD y sus cuidadores.

**Palabras llave:** enfermedad de Huntington, el tratamiento farmacológico, la farmacología y la indicación terapéutica en DH.

**ABSTRACT: Positive and negative effects of drug therapy indicated in patients with Huntington's disease.**

Huntington's disease (HD) is a genetic neurodegenerative rare, progressive and fatal disease. In this study, an investigation was conducted in Pharmacotherapeutic level, of positive and negative effects of drugs used by patients of Huntington's disease. The individuals affected are from a town in Zona da Mata Mineira. Some drugs highlighted in this study did not always improve the quality of life of individuals, due to side effects

caused. Better monitoring of medical professionals specialized in movement disorders would be required to better assist individuals with HD and their caregivers.

**Keywords:** Huntington's disease, drug therapy, pharmacology and therapeutic indication in DH.

## Introdução

A doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa que não possui tratamento que retarde ou previna seu início e progressão, por isso, causa grande ônus para as famílias e para a sociedade. A variabilidade clínica da doença exige uma investigação genética precisa em nível molecular para que seja realizado o diagnóstico definitivo, uma vez que os primeiros sintomas da DH podem ser semelhantes aos de outras doenças com melhor prognóstico. Dessa forma, a realização de um estudo epidemiológico fidedigno no Brasil é de grande importância, país onde a prevalência e a origem ancestral da DH ainda são desconhecidas. Além disso, no Brasil, é precária a existência de artigos científicos que orientem cuidadores e profissionais da saúde em relação à assistência clínica, terapêutica e farmacológica que podem ser realizadas nos afetados pela DH.

Pelo exposto, torna-se válida e interessante a investigação farmacoterapêutica em indivíduos afetados pela DH. Entretanto, realizar um estudo sobre a DH é muito difícil, seja pelos fatores financeiros, seja pelos fatores governamentais e/ou principalmente pelos aspectos éticos. Portanto, um estudo efetivo e minucioso nessa doença ainda pouco conhecida, será uma contribuição importante para os familiares e profissionais da área da saúde, que dão assistência aos pacientes com DH. Estes estudos poderão possibilitar, que quadros clínicos semelhantes, sejam identificados e comparados, e terapias alternativas sejam discutidas e melhor avaliadas, em prol de uma melhor qualidade de vida para o paciente e seu cuidador.

## I – Revisão de literatura

A DH é uma desordem de causa genética, neurológica e de idade adulta, geralmente se manifesta entre 35-55 anos, o que não impede que comece aos 80 anos ou mais cedo, em jovens e crianças, como no fenômeno de antecipação (Huntington juvenil). Considerando que a antecipação ocorre em 20% dos casos de DH, aproximadamente 10% dos pacientes com Huntington têm início das

manifestações clínicas antes dos 20 anos e 5% antes dos 14 anos. Quando a transmissão do alelo expandido é de origem materna raramente aumenta mais de 20 unidades de repetições no alelo da prole (ANDREW et al., 1993; NAHHAS et al., 2005).

A DH possui herança autossômica dominante, cada filho de um afetado tem a probabilidade de 50% de herdar o gene mutado e, portanto, desenvolver a doença. Contudo, quando ambos os alelos são expandidos e estão em homozigose, embora muito raramente, estes são responsáveis pelo agravamento do quadro clínico quando comparado com portadores heterozigotos para um alelo normal e um expandido para DH. Os estudos nesta área sugerem que alelos expandidos em homozigose não antecipam o início da doença, apenas alteram a gravidade da sintomatologia e seus níveis de progressão (SQUITIERI et al., 2003).

A prevalência da DH varia de acordo com a origem étnica (LIMA et al., 2000), nos caucasianos do norte da América e na Europa ocidental são 5-10 afetados a cada 100.000 indivíduos (HORMOZIAN et al., 2004; GIL; REGO, 2008). Alguns países da Ásia, como o Japão e a China, além da Finlândia, na Europa, possuem prevalência da DH abaixo da média descrita em relação a outros locais do mundo. No sul da África, foi realizado um estudo com 11 indivíduos e a prevalência foi de 0.01 afetados a cada 100.000. O mesmo tipo de estudo foi conduzido no norte dos Estados Unidos com negros de descendência africana e a prevalência subiu para 0.97 afetados a cada 100.000 indivíduos. Já em outras regiões, como na Tasmânia e Venezuela, a média é maior em relação àquela normalmente encontrada (RASKIN et al., 2000) No Brasil, a prevalência ainda é desconhecida.

A doença de Huntington foi descrita pela primeira vez em 1860, pelo físico norueguês Johan Christian Lund, que lhe deu o nome de *Chorea Vitus*; entretanto, a repercussão do fato foi praticamente nula. Em 1872, um médico de Long Island (EUA), Dr. George Huntington, descreveu detalhadamente uma afecção que chamou de coréia hereditária. A história relata que pessoas identificadas como bruxas em épocas passadas, muitas delas eram, na verdade, vítimas dessa enfermidade. O termo coréia, derivado do grego, significa dança, é uma designação muito apropriada para as alterações motoras presentes nesta síndrome, semelhantes a alguns passos de dança (BARSOTTINI, 2007).

Em 1979, foi iniciado um trabalho às margens do lago Maracaibo, na Venezuela, que durou 12 anos e foram coletadas aproximadamente 4.000 amostras de sangue de indivíduos afetados e grupo de risco pela DH, investigação liderada pela médica geneticista Dra. Nancy Wexler. Neste estudo pioneiro foi identificada a maior família afetada pela DH (PENNEY et al., 1990).

Gussela, Wexler e Coneally, em 1983, conseguiram localizar o gene responsável pela DH (*IT15*) através da técnica de polimorfismos de fragmentos de restrição com auxílio de uma sonda denominada G8. O gene *IT15* foi o primeiro gene localizado responsável por causar uma doença genética em cromossomos humanos (PAVIOT, 1897). Entretanto, foi em 1993, que o *Huntington Disease Collaborative Research Group* isolou o gene responsável pela DH (GIL; REGO, 2008) e descobriu que a mutação responsável pela doença de Huntington é a expansão da repetição dos trinucleotídeos CAG localizada na região 5' do gene *IT15* no braço curto do cromossomo 4. Muitos estudos realizados em indivíduos com etnias diferentes permitiram a determinação de unidades de repetições CAG consideradas normais e expandidas (GIL; REGO, 2008).

Os alelos considerados normais possuem menos de 27 cópias CAG, com fenótipo normal. Os alelos intermediários têm de 27 a 35 repetições CAG, são considerados instáveis, e por isso, há risco de transmissão de um alelo expandido para a prole, apesar disso, os portadores deste tipo de alelo apresentam um fenótipo normal (ACMG, 1998). Os alelos com 36 a 39 unidades CAG são denominados de pré-mutacionais com penetrância reduzida e podem gerar tanto um fenótipo normal como um fenótipo da DH, apesar do risco ser menor. E os alelos com mais de 39 cópias CAG são os de penetrância completa, e determinam, inevitavelmente, em alguma etapa da vida o fenótipo da Doença de Huntington. Os alelos com menos de 26 repetições CAG não estão associados ao fenótipo da DH e não demonstram instabilidade gênica. Apesar de existirem dois curiosos relatos de casos de indivíduos com quadro de DH (ACMG, 1998).

Um caso atípico foi relatado, em 2008, na Alemanha, de um paciente com quadro de DH causado por um alelo intermediário com apenas 34 unidades CAG. O indivíduo investigado era um homem com 75 anos com movimentos coreicos, distúrbios cognitivos progressivos desde 15 anos, portador de alelos em heterozigose com 17 e 34 unidades de repetições CAG. A análise molecular foi realizada a partir de linfócitos sanguíneos e também de células da mucosa bucal em dois laboratórios diferentes, além de ter sido realizado o diagnóstico diferencial de outras doenças como doenças inflamatórias (Lupus eritematoso sistêmico e doenças reumáticas), doenças infecciosas, doença de Wilson, neuroacantocitose, DRPLA, SCA17 e alterações hormonais tireoidianas. Ele não possuía histórico familiar da DH, e seu pai morreu aos 72 anos com carcinoma (ANDRICH et al., 2008).

Apesar de muitos esforços por meio de estudos experimentais ainda não existe tratamento curativo ou preventivo para a doença de Huntington. Os sintomas relacionados a distúrbios comportamentais e depressivos podem ser tratados com antidepressivos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (BONELLI; HOFMANN, 2007).

A utilização de fármacos no combate aos transtornos psicóticos pode ser manejada com antipsicóticos tradicionais, como o Haloperidol® (Aldol), porém tem se optado pelos novos antipsicóticos, conhecidos como antipsicóticos atípicos, como por exemplo, a Risperidona®. Os sintomas motores como a coreia são tradicionalmente tratados com bloqueadores dopaminérgicos, como Haloperidol®, Clozapina®, Olanzapina®, Risperidona® e Quetiapina® (SAVANI; LOGIN, 2007).

O ácido valpróico tem sido utilizado em indivíduos com irritabilidade e agressividade e no controle dos movimentos coreicos, é uma droga com efeitos colaterais menores quando comparados aos antipsicóticos. Atualmente, medicações como agentes antiglutamatérgicos e depletos dopaminérgicos têm sido utilizadas no controle dos sintomas motores com boa resposta (SAVANI; LOGIN, 2007).

Apesar do tratamento da disfunção cognitiva da DH ser insatisfatório, existem alguns estudos que testaram a rivastigmina, um inibidor da enzima acetilcolinesterase, impedindo a degradação da acetilcolina, têm mostrado resultados preliminares satisfatórios no controle da progressão da disfunção cognitiva (TOMMASO et al., 2007). Porém, sua utilização ainda não é amplamente aceita.

Com a existência atual de estudos clínicos tentando utilizar drogas com teórico efeito neuroprotetor como o riluzole, a minociclina (tetraciclina com efeito inibidor das caspases) e a coenzima Q10 (efeito antioxidante e co-fator envolvido em mecanismos mitocondriais), melhoram a perda neuronal degradativa devido a evolução da doença. Aguardam-se resultados mais definitivos para indicação formal do uso de tais medicamentos (KIM et al., 2008).

Algumas técnicas cirúrgicas, como o transplante de células estriatais fetais em estudos preliminares, revelaram resultados promissores, inclusive com estudos de imagem funcional mostrando recuperação de atividade metabólica nos pacientes. Esses estudos são experimentais têm sido realizados em uma amostra de indivíduos muito pequena. Abordagens terapêuticas atuais envolvendo células-tronco com capacidade de se transformarem em neurônios ou células gliais ainda são extremamente prematuras, portanto, ainda não podem ser aplicadas em indivíduos afetados pela DH, mas parecem ser muito promissoras (KIM et al., 2008)

Em 2009, foi realizado um estudo com uma proteína chamada RHES, específica da região do estriado, cuja função é mediar a citotoxicidade da HTT quando mutada. A proteína RHES é capaz de induzir, quando ligada à HTT mutada, mecanismos de citotoxicidade e, devido a isso, diminuem a sobrevivência dos neurônios do estriado em 60% por meio de morte celular natural. Quando a proteína RHES (*Ras Homolog Enriched In Striatum*) está ligada à HTT normal,

não há redução da sobrevivência celular. Portanto, drogas produzidas com o objetivo de bloquear a ligação entre a HTT mutada e a proteína RHES terão alto potencial terapêutico (SUBRAMANIAM et al., 2009).

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos positivos e negativos do grupo de drogas usadas na terapia paliativa da doença de Huntington.

## II – Material e métodos

Foram entrevistados nove portadores da doença de Huntington, que residem em uma cidade na Zona da Mata Mineira. Ambos com história familiar e manifestação da doença na faixa etária de 35 a 80 anos. Responderam um questionário anexado ao termo de consentimento livre e esclarecido, assinado pelos mesmos ou por seus responsáveis. O projeto encontra-se registrado no Comitê de Ética em Pesquisa da FAMINAS MURIAÉ, com o número 100331/0003. Foi realizada uma análise descritiva dos dados obtidos.

## II – Resultados

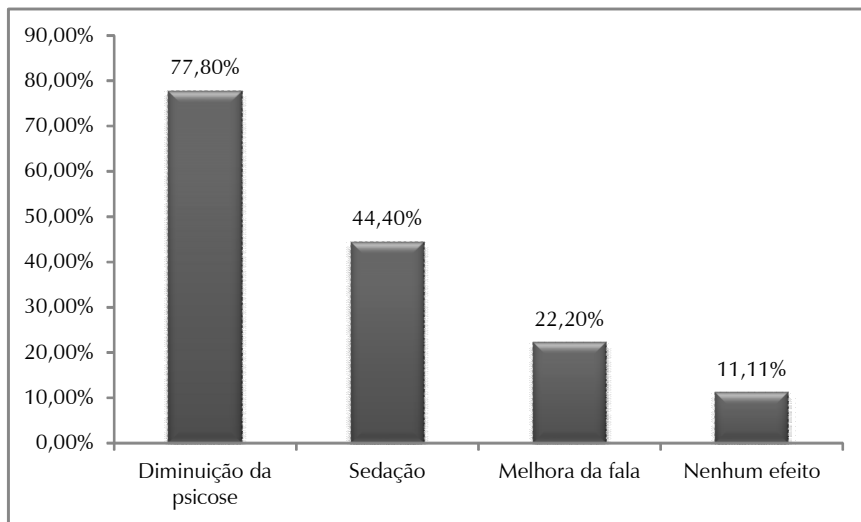
Os nove indivíduos investigados em um município da Zona da Mata Mineira, portadores da doença de Huntington, fazem uso de quatro principais grupos de medicamentos, dentre eles, antipsicóticos (Haloperidol®, Levopromazina®, Sulpirida® e Risperidona®), ansiolíticos benzodiazepínicos (Clonazepam®, Diazepam®, Alprazolam® e Bromazepam®), antidepressivos. Os antipsicóticos são as drogas mais utilizadas pelos indivíduos estudados, seguido pelo grupo de ansiolíticos Benzodiazepínicos e antidepressivos.

Em relação aos efeitos positivos da farmacoterapêutica com antipsicóticos, em 77,8% dos casos foi relatada a diminuição da psicose, em 44,4%, a sedação e em 22,2%, a melhora da fala. Em 11,11% dos indivíduos investigados não foram relatados efeitos benéficos com o uso de antipsicóticos (Gráfico 1).

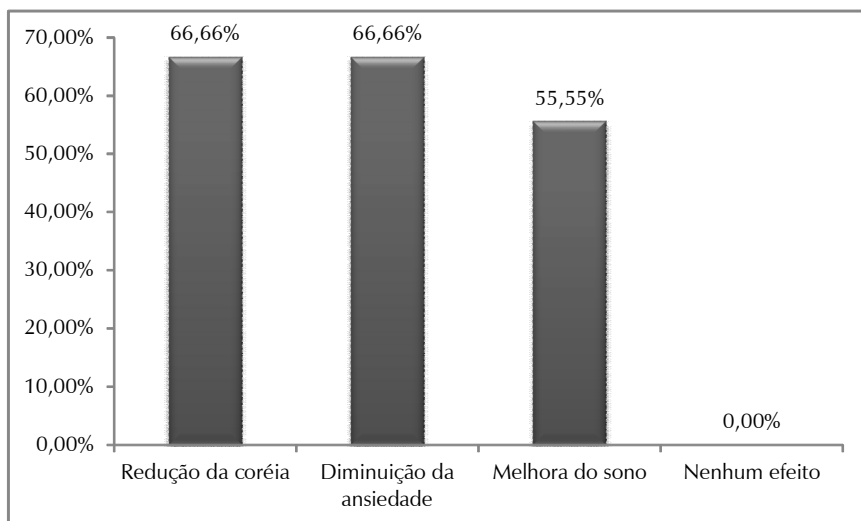
Em relação aos efeitos negativos em resposta ao uso de antipsicóticos o principal foram os relatos da apresentação de sinais extrapiramidais em 6 indivíduos. Em 4 indivíduos, foi relatada a rigidez muscular e o aumento do apetite. Nenhum efeito negativo devido ao uso de antipsicóticos foi relatado nos indivíduos investigados.

No tratamento com os ansiolíticos benzodiazepínicos, foram relatados alguns efeitos positivos em pacientes com DH. O efeito positivo mais frequente foi a redução da coreia, descrita em 66,66% dos indivíduos investigados, e a diminuição da ansiedade, representada em 66,66% dos casos. A melhora do sono também foi citada por 55,55% dos portadores. Não houve relato de que os ansiolíticos Benzodiazepínicos não desenvolveram nenhum efeito positivo (Gráfico 2).

**GRÁFICO 1** Efeitos positivos da farmacoterapia com antipsicóticos



**GRÁFICO 2** Efeitos positivos da farmacoterapia com ansiolíticos benzodiazepínicos





Com relação aos efeitos negativos da terapia com os ansiolíticos Benzodiazepínicos a dependência foi o efeito mais citado, em 66,66% dos casos, seguida pelo fenômeno de tolerância, que ocorreu em 44,44% dos relatos. Outro efeito citado foi a interação dos benzodiazepínicos com outras drogas psicoativas (11,11%), o que limita seu uso. Não houve relato, nesta pesquisa, de que os Benzodiazepínicos não causam nenhum efeito maléfico. Além disso, eles mostraram aumentar o processo depressivo que acomete a maioria dos pacientes. O efeito depressivo é um sintoma que não está demonstrado como efeito negativo (Gráfico 3).

O uso de antidepressivos em pacientes com DH, também apresentou efeitos positivos e negativos. Os efeitos positivos apresentados pelos indivíduos foram: redução da agitação, em 55,55% e em 33,33% dos indivíduos relataram estar mais calmos. Outros benefícios descritos com a terapia antidepressiva foram o aumento de atitudes com iniciativa em 11,11% dos indivíduos, eles relataram se sentir mais seguros e menos apáticos. Apenas 11,11% destes não relataram o desenvolvimento de efeitos positivos (Gráfico 4.).

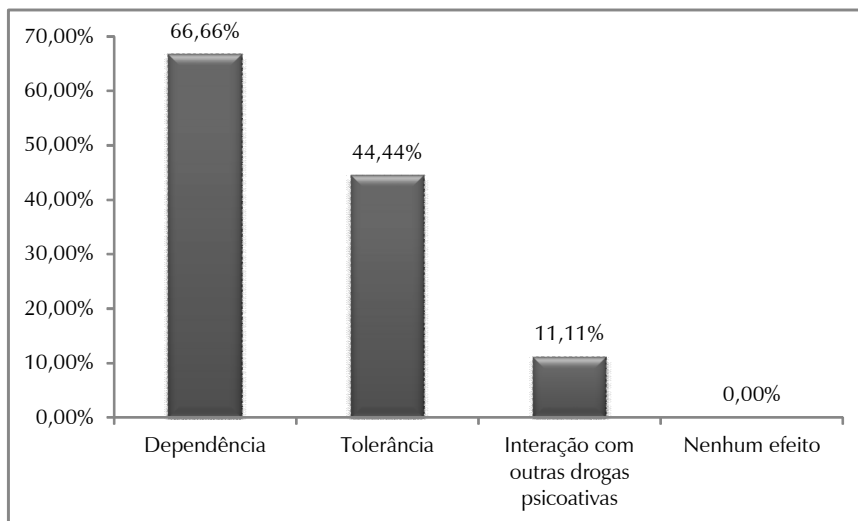
Em relação aos resultados negativos do tratamento de terapia com antidepressivos observados, o mais citado foi em relação à alteração do sono (66,66%) e 33,33% dos casos foi relatada a alteração do apetite. As disfunções sexuais e gastrintestinais foram apontadas por apenas 11,11% dos pacientes, e não houve relato de que os antidepressivos tenham causado qualquer tipo de efeito negativo. O uso de antidepressivo diminui muito pouco a agitação e a tristeza (Gráfico 5).

#### **IV – Discussão**

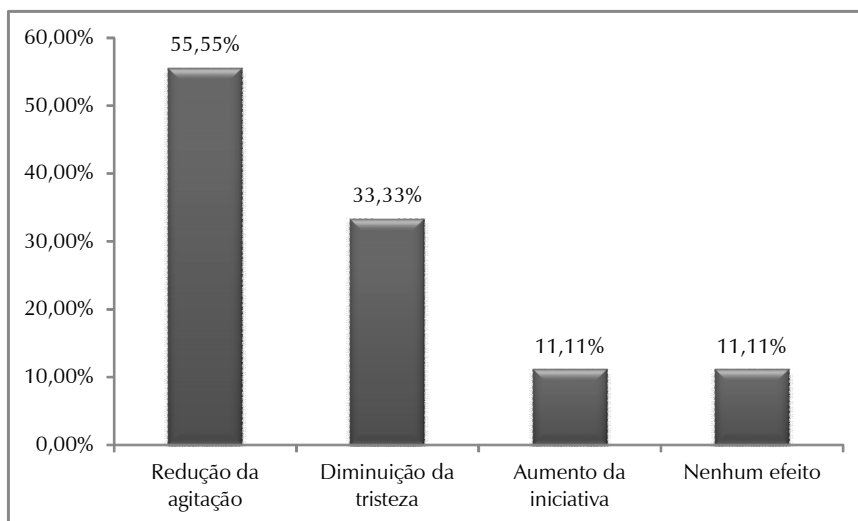
O município no qual os indivíduos residem, localizado na Zona da Mata Mineira, é precário em relação ao serviço de saúde pública. De acordo com dados informados pela prefeitura da cidade, existem 6 fisioterapeutas, 3 psicólogos e 1 terapeuta ocupacional para atendimento da população local, além disso, os profissionais não são especializados em doenças relacionadas a distúrbios do movimento como a DH.

Há uma grande necessidade de capacitação de profissionais da saúde para atendimento de uma população carente com o de pacientes portadores da doença. Deve-se direcionar o tratamento dos pacientes, de acordo com cada quadro clínico apresentado, uma vez que existe uma grande variabilidade clínica da doença. De acordo com os dados coletados, a maioria dos pacientes utiliza antipsicóticos em conjunto com os demais grupos de medicamentos, ao invés de usá-los como única alternativa evitando as interações medicamentosas observadas (ALPAY; KOROSHETZ, 2006), devido aos efeitos colaterais causados

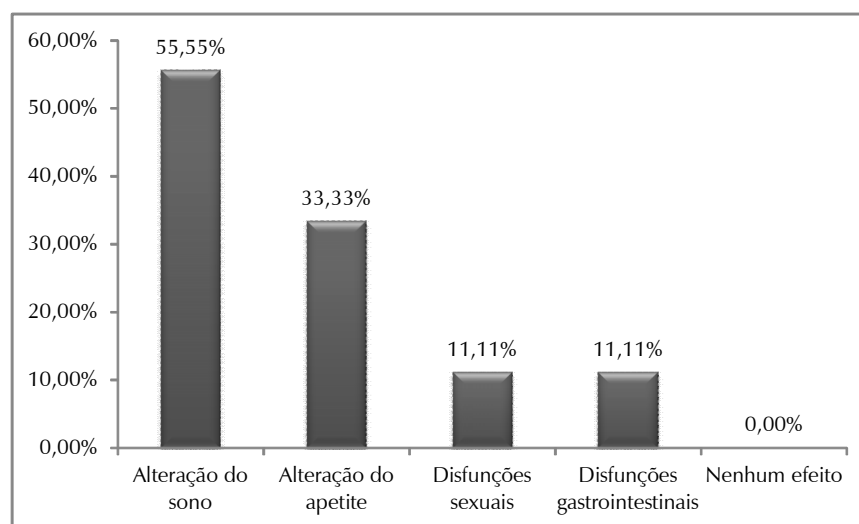
**GRÁFICO 3** Efeitos negativos da farmacoterapia com ansiolíticos benzodiazepínicos



**GRÁFICO 4** Efeitos positivos da farmacoterapia com antidepressivos



**GRÁFICO 5** Efeitos negativos da farmacoterapia com antidepressivos



pelos antipsicóticos típicos, como sinais de liberação extrapiramidal, distonias, parkinsonismo e sedação. Além disso, muitos indivíduos usam mesmos medicamentos por muitos anos e não são acompanhados periodicamente. Estudos recentes demonstraram que o uso deste grupo de medicamentos com outros não é aconselhável (ROCHA et al., 2004).

Os distúrbios comportamentais e psicológicos, presentes em 3 a 20% dos pacientes com DH, como psicose, agitação e irritabilidade são os principais motivos pelo qual o tratamento com antipsicóticos é indicado (ALPAY; KOROSHETZ, 2006). Este grupo de fármacos, classificados em convencionais típicos como, Haloperidol® e a Clorpromazina®, são agentes bloqueadores de receptores dopaminérgicos específicos (JOHN, 2007).

Alguns antipsicóticos de segunda geração (típicos) mostram efeitos positivos em relação ao transtorno depressivo maior ou distímia, porém, a maioria deles tem demonstrado aumento de sedação, ganho de peso ou alterações laboratoriais de dados como o aumento da prolactina (ISHIZAKI; MIMURA, 2011). Os antipsicóticos são medicações de grande validade para a psiquiatria, tendo seu uso limitado, porém, pelos riscos de discinesias tardias e de retirada, e, em alguns pacientes ganhos gera peso e sedação excessiva. Este risco de discinesia tardia pode ser minimizado com o uso de antipsicóticos (ROCHA, 2004).

Segundo experimentos realizados por Charvin et al. (2007), em ratos observou-se que o uso de decanoato de haloperidol protege neurônios do estriado com disfunção induzida pela expressão da proteína huntintina, pois o mesmo no tratamento diminui a disfunção de neurônios estriatais. O tratamento com decanoato de haloperidol produziu 30% de redução de expressão da proteína Huntintina (ALPAY e KOROSHETZ, 2006).

Em uma análise realizada por Sivaraman et al.,(2011) sobre a Levomepromazina®, um dos mais velhos antipsicóticos típicos, observou-se que com relação aos efeitos colaterais extrapiramidais, a Levomepromazina® tinha uma vantagem significativa sobre antipsicóticos típicos, pois a mesma causou menos tremor e menos antiparkinsonismo, entretanto, tais melhoras não foram observadas no presente estudo. A Levomepromazina® é comparável à Clorpromazina® em sua eficácia e causa menos efeitos extrapiramidais e efeitos colaterais em comparação com o Haloperidol® e a Clorpromazina®. A Levomepromazina® pode ser considerada pelos clínicos como outra droga eficaz disponível para o tratamento da esquizofrenia (ALPAY; KOROSHETZ, 2006).

Os agentes bloqueadores de dopamina, especialmente aqueles com alta potência, podem afetar os movimentos voluntários, pode afetar a qualidade de vida. Alguns pacientes não respondem a neurolépticos convencionais (ALPAY; KOROSHETZ, 2006). O aspecto comum aos antipsicóticos considerados atípicos é a capacidade de promover a ação antipsicótica em doses que não produzam,

de modo significativo, sintomas extrapiramidais. No mercado brasileiro, existe a Clozapina®, Risperidona®, Olanzapina® e Quetiapina®. De acordo com tais critérios, existem ainda as Benzamidas® substituídas pelas Sulpirida® e Amisulprida® e a Tioridazina® (OLIVEIRA, 2000).

Um dos agentes atípicos, a Quetiapina® tem sido utilizada com sucesso para tratar a psicose em pacientes com doença de Parkinson, o que se torna efetivo para servir como tratamento sintomático em pacientes com a Doença de Huntington. A Quetiapina® é bem tolerada em pacientes acometidos por tal doença, a qual efetivamente trata de sintomas motores. Estudos recentes demonstraram por meio de uma pesquisa com cinco pacientes que apresentaram melhora de sintomas psicóticos, como por exemplo, paranoias, delírios, agitação, irritabilidade e insônia (ALPAY; KOROSHETZ, 2006).

Dentre os antipsicóticos atípicos a Sulpirida®, por exemplo, é conhecida por ser um antipsicótico eficaz que se difere farmacologicamente por vários aspectos de neurolepticos convencionais, e não tem sido relatada em discinesia tardia. Entre os tratamentos atualmente disponíveis, pode, portanto, ser considerada uma droga de escolha para tratamento da discinesia tardia (QUINN, 1983).

Em uma pesquisa de Quinn e Marsden (1984) em humanos, confirmou-se que o uso da Sulpirida®, na maioria dos indivíduos reduz e em alguns casos, suprime completamente os movimentos anormais de discinesia tardia. O uso clínico de Sulpirida® sozinho como um antipsicótico e, em baixas doses, como um antidepressivo, não gerou evidências conclusivas da indução de discinesia tardia pela droga. A Sulpirida® apareceria como uma escolha mais racional para tratar os sintomas motores na doença de Huntington. Em relação a outros neurolepticos desprovidos da atividade de inibição da histona de acetilase HDACi, sendo potencialmente capaz de interferir na doença e na sua progressão (TREMOLIZZO et al., 2007). O efeito da medicação antipsicótica permanece em grande parte desconhecida, no entanto, é uma forma de tratamento paliativo eficaz na doença de Huntington. Na maior parte dos casos envolve medicação antipsicótica, incluindo o uso da Risperidona® (JOHNSTON, 2011).

Segundo Duff et al. (2008), relatórios limitados indicam que o uso da Risperidona® pode melhorar o funcionamento psiquiátrico dos pacientes, tal melhora foi evidenciada nos indivíduos do presente estudo como na diminuição da psicose apresentado.

Em relação aos Benzodiazepínicos, (Alprazolam®, Bromazepam®, Clorazepato®, Diazepam®, Lorazepam®, Oxazepam® e Prazepam®) são as drogas mais comumente usadas para tratar os sintomas de ansiedade. Entretanto,

reduzem os níveis de atenção, concentração e coordenação psicomotora. As reações adversas mais relatadas incluem sedação, ataxia, amnésia anterógrada, ansiedade paradoxal, dependência, insônia, tolerância, desinibição comportamental, confusão e o delírio, estes são relativamente medicamentos bem tolerados. No entanto, quando usados em doses elevadas e durante longos períodos, podem induzir a dependência (CACABELOS, 2001). Tal efeito foi relatado em indivíduos do presente estudo.

Os Benzodiazepínicos, prescritos geralmente são Prazepam®, contra ansiedade e insônia e Diazepam® contra a epilepsia. Benzodiazepínicos são as drogas psicotrópicas mais prescritas e seu sucesso pode ser explicado pela simplicidade de seu uso, sua eficácia e o menor risco letal em caso de overdose (DIEYE et al., 2006).

Uma pesquisa realizada por Puga et al. (2007) em humanos relata que o Bromazepam® prejudica uma variedade de funções neuropsicológicas, como memória, atenção, atividade psicomotora, tempo de reação e performance de vigilância. Em seu estudo foi observado um aumento nos valores de latência após a ingestão Bromazepam®, mostrando que uma única dose oral de Bromazepam® (3 mg) pode modificar o tempo de condução sináptica na fase inicial de processamento de informação visual.

A neurodegeneração do corpo estriado e perda concomitante de receptores benzodiazepínicos desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da doença de Huntington. Os Benzodiazepínicos têm sido usados para melhorar os movimentos coreiformes associadas a esse transtorno. De todos os Benzodiazepínicos disponíveis nos Estados Unidos, o Clonazepam® tem a maior afinidade para o receptor benzodiazepínico (STEWART, 1988). Stewart (1988) realizou um estudo em humanos o qual concluiu que o uso de Clonazepam® em curto prazo gera uma melhora bastante clara e estatisticamente significativa em movimento coreícos, tal melhora também foi relatada nos indivíduos do presente estudo.

A eficácia de medicações como Clonazepam® e também o Alprazolam®, pode ser claramente comprovada no tratamento de sintomas somáticos e sinais autonômicos de ansiedade (palpitações, tremores, sudorese) encontrados em diferentes transtornos de ansiedade, como pânico, por exemplo. Os benzodiazepínicos podem também controlar a ansiedade proveniente de situações circunscritas específicas que a criança ou o adolescente possam ter que enfrentar denominada “ansiedade antecipatória”, relacionada a episódios potencialmente geradores de medo e ansiedade (ROCHA, 2004).

Os efeitos colaterais com o uso de antidepressivos são amplos e comuns, sendo divididos por grupos, sendo eles: Antidepressivos Inibidores da

Monoaminoxidase (IMAOs), o qual possui os efeitos colaterais (mais comuns com os IMAO não-seletivos e irreversíveis), como: hipotensão ortostática, diarreia, edema periférico, taquicardia e ansiedade, além disso, há risco de crises hipertensivas por interação com tiramina de alimentos e medicações simpatomiméticas (MORENO, 2010).

Outros efeitos que podem aparecer com menor frequência são: diarreia, edema nos pés e tornozelos (pode ceder espontaneamente em semanas) hepatite, leucopenia, Parkinsonismo, síndrome serotoninérgica na combinação com medicamentos serotoninérgicos como a Fluoxetina®, Sertralina® e a Paroxetina®. A síndrome pode se manifestar por confusão mental, hipomania, inquietação, mioclonias, hiperreflexia, arrepios, calafrios, tremores, descoordenação, febre e diarreia (MORENO, 2010). Sendo que o último sintoma foi observado no presente estudo.

Os efeitos com menor frequência são: efeito anticolinérgico, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (levando à diminuição na produção de urina); e estimulação do SNC (mioclonias durante o sono, inquietação ou agitação, dificuldades no sono). Não foram relatados sintomas como inquietação e agitação como efeito positivo no uso de Antidepressivos no presente estudo (MORENO, 2010).

Entre os efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), os cardiovasculares são os mais temidos e mais estudados. São eles que mais limitam o uso destes antidepressivos em idosos, principalmente naqueles com comorbidades clínicas, ou seja, hiperatividade, desatenção e impulsividade, o qual não foi observado no presente estudo como sintomas positivos (SCALCO, 2010).

Os ADTs causam retardo da condução cardíaca intraventricular, com aumento dos intervalos PR e QRS no eletrocardiograma. Podem também causar arritmias em superdosagens ou quando associados a outros antiarrítmicos. Além disso, os ADTs causam aumento da frequência cardíaca em repouso, em média de nove batimentos por minuto, por ação anticolinérgica, normalmente sem significado clínico. Mas, em situações específicas, esse efeito pode ser perigoso. Aumento da frequência cardíaca de repouso significa aumento do consumo de oxigênio e do fluxo sanguíneo coronário, que, em coronariopatas, por exemplo, pode desencadear isquemia cardíaca (SCALCO, 2010).

A hipotensão ortostática é seu efeito colateral mais perigoso devido à imprevisibilidade, pois não é dose-dependente, e pelo seu potencial em causar consequências como quedas, síncope, infarto do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais. Foram descritas quedas maiores que 20 mmHg na pressão sistólica ao levantar com Imipramina® ou Clomipramina®, quedas de 10 mmHg com Nortriptilina®, quedas maiores que 30 mmHg em

cardiopatas com Imipramina® e quedas de 15 mmHg em idosos hipertensos controlados com Nortriptilina®. Em pacientes com outros fatores causando hipotensão ortostática, como os com insuficiência cardíaca grave ou que usam várias medicações hipotensoras, esse efeito pode ser potencializado (SCALCO, 2010).

A superdosagem é caracterizada por inquietação ou agitação, confusão, convulsões, alterações de concentração, alargamento de pupilas, alteração da frequência cardíaca, febre, alucinações, respiração curta ou difícil, cansaço e fraqueza intensa, vômitos, sonolência grave (MORENO, 2010)). O primeiro sintoma foi o oposto analisado no presente estudo como efeito positivo e o último foi relatado no presente estudo como efeito negativo. O tratamento da intoxicação consiste em diminuição da absorção (esvaziamento gástrico com lavagem), aumento da eliminação (administração de pasta de carvão ativado seguida de estimulação catártica) e tratamento específico das intercorrências cardiopulmonares (MORENO, 2010)).

São necessários conhecimentos prévios da ação de efeitos colaterais causado por cada classe de antipsicótico (típico ou atípico), visto que o típico pode gerar sintomas mais graves como sintomas extrapiramidais, assim, agravando o quadro clínico do indivíduo. O atípico não produz sintomas extrapiramidais de modo significativo (ALPAY; KOROSHETZ, 2006).

Em relação aos benzodiazepínicos, embora seu uso seja condescendente, quando o uso excede a longos períodos pode gerar dependência. Podendo gerar também sedação e efeitos paradoxais (CACABELOS, 2001).

Os antidepressivos, em sua grande maioria são classificados em função da ação farmacológica. Entre seus efeitos colaterais, os cardiovasculares são os mais temidos e mais estudados. São eles que mais limitam o uso desses antidepressivos em idosos, principalmente naqueles com hiperatividade, desatenção e impulsividade (SCALCO, 2010).

A superdosagem dos antidepressivos causa inquietação ou agitação, confusão, convulsões, alterações de concentração, alargamento de pupilas, alteração da frequência cardíaca, febre, alucinações, respiração curta ou difícil, cansaço e fraqueza intensa, vômitos, sonolência grave (SCALCO, 2010).

## **V – Considerações finais**

Embora ainda não exista cura para a DH, é necessária uma equipe de profissionais capacitados, para um melhor direcionamento dos indivíduos portadores e seus cuidadores, em uma estratégia de tratamento paliativo com medicamentos, aos quais não gerem efeitos colaterais significativos, a fim de oferecer uma melhor qualidade de vida. Entretanto, o tratamento paliativo com



fármacos observado neste estudo, nem sempre melhora a qualidade de vida dos indivíduos, gerando, muitas vezes, maior quantidade de efeitos colaterais indesejáveis do que efeitos desejáveis. Muitos fármacos têm sido utilizados em tratamentos paliativos na DH, entretanto, todos apresentam efeitos positivos e negativos muitas vezes alterando a sintomatologia do paciente, interferindo assim no diagnóstico.

Estudos posteriores serão realizados com intuito de maior compreensão da ação farmacológica de medicamentos utilizados em pacientes com DH. Estes dados são preliminares, necessitando ainda da avaliação de outros grupos farmacológicos ainda não averiguados e um maior número de amostras comparativas. Entretanto, demonstram que a farmacoterapêutica utilizada no tratamento da DH, necessita ser revista, reduzindo assim, problemas de interações medicamentosas, superdosagens e uma grande quantidade de efeitos indesejáveis, para possibilitar uma melhor qualidade de vida dos portadores da doença de Huntington.

## Referências

ACMG/ASHG statement. Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. The American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. **The American Journal of Human Genetics**, v. 62, n. 5, p. 1243-7, maio/1998.

ALPAY, M.; KOROSHETZ, W. J. Quetiapine in the treatment of behavioral disturbances in patients with Huntington's disease. **Psychosomatics**, v. 47, n. 1, p. 70-2, jan/fev. 2006.

ANDREW, S. E. et al.. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. **Nature Genetics**, v. 4, n. 4, p. 398-403, ago/ 1993.

ANDRICH, J.; ARNING, L.; WIECZOREK, S.; KRAUS, P. H.; GOLD, R.; SAFT, C. Huntington's disease as caused by 34 CAG repeats. **Mov Disord**, v. 23, n. 6, p. 879-81, ab./2008.

BARSAOTTINI, O. G. P. **Doença de Huntington: O que é preciso saber?** Revista Einstein: Ponto e Contraponto, 5. ed. São Paulo, p. 85-87, 2007.

BONELLI, R. M.; HOFMANN, P. A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. **Expert Opin Pharmacother**, v. 8, n. 2, p. 141-53, fev./ 2007.

CACABELOS, R. Enfermedad de Alzheimer. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, Bogotá, v. 30, n. 4, p. 323-350, dez/2001

DIEYE, A. M. et al. Benzodiazepines prescription in Dakar: a study about prescribing habits and knowledge in general practitioners, neurologists and psychiatrists. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 20, n. 3, p. 235-8, jun/2006.

GIL, J. M.; REGO, A. C. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. **European Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 11, p. 2803-20, jun/2008.

HORMOZIAN, F.; HOUSHMAND, M.; SANATI, M. H. Molecular analysis of the (CAG)<sub>n</sub> repeat causing Huntington's disease in 34 Iranian families. **Indian Journal of Human Genetics**, v. 10, 2004.

ISHIZAKI, J.; MIMURA, M. Dysthymia and apathy: diagnosis and treatment. **Depression Research and Treatment**, v. 2011, p. 893905, 2011.

JOHN, M. *Off -Label Use of Atypical Antipsychotic Drugs: A Summary for Clinicians and Policymakers*. Eisenberg Center at Oregon Health & Science University, 2007. (Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians [Internet].).

JOHNSTON, T. G. Risperidone long-acting injection and Huntington's disease: case series with significant psychiatric and behavioural symptoms. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 2, p. 114-9, mar. 2011.

KIM, M.; LEE, S. T.; CHU, K.; KIM, S. U. Stem cell-based cell therapy for Huntington disease: a review. **Neuropathology**, v. 28, n. 1, p. 1-9, fev. 2008.

LIMA, E. S. T. C.; SERRA, H. G.; BERTUZZO, C. S.; LOPES-CENDES, I. Molecular diagnosis of Huntington disease in Brazilian patients. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 11-7, mar. 2000.

MORENO, R. A. M., DORIS HUPFELD; SOARES, MÁRCIA BRITTO DE MACEDO. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 58, n.1, mar. 2010.

NAHHAS, F. A.; GARBERN, J.; KRAJEWSKI, K. M.; ROA, B. B.; FELDMAN, G. L. Juvenile onset Huntington disease resulting from a very large maternal expansion. **American Journal of Medical Genetics**, v. 137A, n. 3, p. 328-31, set./2005.

OLIVEIRA, I. R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 22, n.1, jan./mar.2000.

PAVIOT, L. M. Deux cas de chorée héréditaire avec autopsies. **Archives of Neurology**, Paris, FR, 1897, n. 4:, p. 333-4.

PENNEY, J. B. et al. Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. **Movement Disorders**, v. 5, n. 2, p. 93-9, 1990.

QUINN, N. A double blind trial of sulpiride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. **Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, December 1983.

RASKIN, S.; ALLAN, N.; TEIVE, H. A.; CARDOSO, F.; HADDAD, M. S.; LEVI, G.; BOY, R.; LERENA JUNIOR, J.; SOTOMAIOR, V. S.; JANZEN-DUCK, M.; JARDIM, L. B.; FELLANDER, F. R.; ANDRADE, L. A. Huntington disease: DNA analysis in Brazilian population. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 58, n. 4, p. 977-85, dez. 2000.

ROCHA, G. P. B., BIANCA H.; NUNES, MAGDA L. Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepiléticas. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 8, n. 2, suppl., p. 45-55, abr. 2004.

SAVANI, A. A.; LOGIN, I. S. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. **Neurology**, v. 68, n. 10, p. 797, mar. 2007.

SCALCO, M. Z. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, suppl.1, p.55-63. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462002000500011>>. Acesso em: fevereiro de 2012.

SQUITIERI, F. et al. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. **Brain**, v. 126, n. Pt 4, p. 946-55, abr. 2003.

STEWART, J. T. Treatment of Huntington's disease with clonazepam. **Southern Medical Journal**, v. 81, n. 1, p. 102, jan. 1988.

SUBRAMANIAM, S.; SIXT, K. M.; BARROW, R.; SNYDER, S. H. Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. **Science**, v. 324, n. 5932, p. 1327-30, jun./5 2009.

TOMMASO, M. et al. Two years' follow-up of rivastigmine treatment in Huntington disease. **Clinical Neuropharmacology**, v. 30, n. 1, p. 43-6, jan/fev. 2007.

TREMOLIZZO, L. et al. Huntington's disease and HDACi: would sulpiride and valproate be of therapeutic value? **Medical Hypotheses**, v. 69, n. 4, p. 964-5, 2007.