

Investigação farmacológica de terapia paliativa em pacientes com doença de Huntington em município da Zona da Mata mineira

Thays Andrade APOLINÁRIO¹, thays_apolinario@hotmail.com; **Thais Souza MACIEL**¹; **Rafael LIMA**³; **Carmen Lucia Antão PAIVA**⁴; **Simão Pedro FERNANDES**⁵; **Luciana de Andrade AGOSTINHO**².

1. Graduando do curso de Biomedicina da Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé (MG).
2. Doutora em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro (RJ); professora na FAMINAS, Muriaé, MG.
3. Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro (RJ).
4. Doutora em Genética pela Faculty of Science da University of Liverpool, Inglaterra; pós-doutora pelo Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da UFRJ (RJ); professora associada IV da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro (RJ).
5. Doutor em Ciências da Saúde (Biofísica) pela UFRJ, Rio de Janeiro (RJ).

RESUMO: A doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa, autossômica dominante progressiva, caracterizada por distúrbios motores, cognitivos e comportamentais. Até o presente momento não existe cura para a DH. As opções de tratamento paliativo incluem tetrabenazina e amantadina, a primeira geração de neurolépticos ou a segunda geração de neurolépticos atípicos e também medicamentos como anti-epilépticos, antidepressivos ou benzodiazepínicos. O objetivo desse estudo foi investigar os fármacos utilizados por portadores da DH em um município da Zona da Mata mineira.

As classes farmacológicas com maior e menor frequência utilizadas pelos indivíduos pesquisados foram respectivamente antipsicóticos e ansiolíticos benzodiazepínicos.

Palavras-chave: Huntington, farmacologia, terapia.

ABSTRACT: **Pharmacological investigation of the palliative therapy in Huntington's disease affected patients in a Zona da Mata Mineira town.** Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative, autosomal dominant and a progressive brain disorder characterized clinically by motor, cognitive and behavioral disturbances. Actually, HD does not have cure yet. The options of palliative therapy are tetrabenazine, amantadine, the first generation of neuroleptics, the second generation of atypical neuroleptics and also the anti-epileptic, antidepressant drugs or benzodiazepines. The aim of this study was to investigate the drugs used by HD affected individuals in a Zona da Mata Mineira town. The pharmacological class most used by them was the antipsychotics and the less used was the anxiolytic benzodiazepines.

Keywords: Huntington's disease, pharmacology, therapy.

Introdução

A doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa, autossômica dominante progressiva, caracterizada por distúrbios motores, cognitivos e comportamentais. A DH é causada por uma mutação devido a expansão de trinucleotídeos CAG no cromossomo 4p16.3, no gene HTT (WALKER, 2007). Este gene é responsável por codificar uma proteína denominada huntintina, cuja principal função está relacionada com o transporte de vesículas no interior das células (CHEMALE et al., 2000).

Em decorrência da expansão das repetições trinucleotídicas CAG, além de um limiar considerado normal (>35 CAG), a huntintina apresenta uma cauda poliglutamínica maior que o normal na região N-terminal. Uma

vez produzida, a huntingtina mutada com cadeias poliglutâmicas expandidas se fragmentam e se acumulam em regiões específicas, se auto-agregando no interior de células nervosas. Essa agregação de fragmentos protéicos causa a alteração no funcionamento neuronal e têm papel no processo de morte celular em áreas cerebrais como núcleos da base e cerebelo, onde esta proteína mutada tem curiosa afinidade (BARSOTTINI, 2007).

Em 60 % dos casos o número de repetições CAG é responsável pela variação da idade de início da doença, além disso, existem interferências de genes modificadores e de fatores ambientais (WALKER, 2007). Os alelos considerados normais possuem menos de 27 cópias CAG, os intermediários têm de 27 a 35 repetições CAG e os alelos com 36 a 39 unidades são denominados expandidos com penetrância reduzida. Os alelos com mais de 39 cópias CAG são os de penetrância completa (ACMG, 1998). O quadro clínico da doença é resultado da perda de neurônios espinhais médios na parte para-ventricular medial do núcleo caudado e no putâmen dorsal (região extrapiramidal). Essa neurodegeneração também pode ser consequência da falha dos mecanismos de excitose e de migração celular (CHEMALE et al., 2000).

Os sintomas da DH podem aparecer em qualquer fase da vida, porém, na maior parte dos casos, se iniciam entre a quarta e a quinta década de vida (BARSOTTINI, 2007). A sobrevida da doença é de 15 a 20 anos após a idade de início da sintomatologia (GIL-MOHAPPEL; REGO 2011). Os sintomas iniciam-se, na maior parte, com distúrbios de comportamento, principalmente irritabilidade, insônia ou sintomas depressivos. A maior parte dos pacientes sofre também de caquexia (i.e., estado patológico caracterizado por extrema magreza e mal estar geral grave), com emaciação (i.e., emagrecimento muito acentuado) a nível muscular, que surgem de forma inexplicável apesar de um consumo calórico elevado (SANBERG et al., 1981; DJOUSSE et al., 2002). Alterações endócrinas têm sido também descritas em portadores de DH, incluindo um aumento dos níveis de corticosteróides (HEUSER; CHASE; MOURADIAN, 1991; BJÖRKQVIST et al., 2006) e uma diminuição nos níveis de testosterona (MARKIANOS et al., 2005).

Além disso, 10-25% dos pacientes de Huntington exibem diabetes mellitus (PODOLSKY; LEOPOLD, DANIEL, 1972). A maior parte dos pacientes apresenta distúrbios comportamentais e psiquiátricos por longos períodos antes do aparecimento das manifestações motoras involuntárias. Distúrbios afetivos podem aparecer em 50% dos pacientes e a ideação suicida também é comum (BARSOTTINI, 2007).

A demência na DH é relatada como subcortical, pelo predomínio da bradifrenia, comprometimento da atenção, disfunções executivas, visoespaciais e poucos sinais de envolvimento cortical como afasia, agnosia

e apraxia. De modo geral, a demência aparece em fases mais avançadas da doença, sucedendo em alguns anos as manifestações psiquiátricas (BARSOTTINI, 2007). Outro sintoma comum na DH é a coréia, que segundo Phillips e colegas (2008), se caracteriza por movimentos involuntários súbitos, breves, espontâneos, sem objetivo, contínuos, irregulares e imprevisíveis, que fluem de uma parte a outra do corpo e pode aparecer de maneira lenta e gradual ao longo dos anos. Enquanto a coréia predomina nas formas tardias/clássicas da doença, o parkinsonismo e distonia predominam nas formas mais juvenis da doença. Com a evolução da DH, os pacientes podem se tornar extremamente rígidos e acinéticos, praticamente sem evidência da coréia (BARSOTTINI, 2007).

Devido à alta variabilidade das manifestações clínicas, a DH requer uma abordagem multidisciplinar que envolve profissionais de diferentes áreas da saúde, como por exemplo, neurologistas, psiquiatras, enfermeiros, assistentes sociais, geneticistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, nutricionistas, biomédicos, dentre outros (SINGER, 2012).

A DH é uma doença que afeta não apenas seus portadores, mas também a família (ROTH et al., 2013). É comum que os cuidadores passem por distúrbios emocionais em diferentes estágios da doença. Embora as pesquisas sobre os pacientes com DH sejam muitas, o impacto na família tem recebido pouca atenção, apesar de a família desempenhar um papel importante na qualidade de vida do paciente (FERNANDEZ; GRAU; TRIGO, 2012). O quadro clínico característico, herança autossômica dominante e presença de atrofia dos núcleos da base nos exames por imagem são base para o diagnóstico da DH. Porém, só se confirma a DH por meio do teste genético (BARSOTTINI, 2007).

Até o presente momento ainda não existe cura para a DH (LIU et al., 2013). As opções de tratamento paliativo incluem tetrabenazina e amantadina, a primeira geração de neurolépticos (por exemplo, haloperidol), ou a segunda geração de neurolépticos atípicos (por exemplo, olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona e também medicamentos como anti-epilépticos, antidepressivos ou benzodiazepínicos). No entanto, a farmacoterapia da DH pode ser desnecessária se os sintomas forem leves ou não enfadonhos (SINGER, 2012).

O objetivo desse estudo foi investigar os fármacos utilizados por portadores da DH em um município da Zona da Mata mineira.

I – Material e métodos

Foram entrevistados seis portadores da doença de Huntington, com ajuda dos seus cuidadores e familiares. Os indivíduos investigados residem

em um município da Zona de Mata mineira, todos com histórico familiar e idade de início entre 28 a 56 anos. O questionário aplicado interrogou sobre os medicamentos utilizados pelos pacientes e também sobre o tempo de utilização de tais fármacos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMINAS-Muriaé, com o número 100331/0003 e todos os objetos de estudo assinaram o TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido).

II – Resultados e discussão

Os seis indivíduos investigados, portadores da doença de Huntington, fazem uso das três principais classes farmacológicas (antipsicóticos, ansiolíticos benzodiazepínicos e antidepressivos), conforme Tabela 1.

Os sintomas apresentados e o tempo de início dos mesmos estão apresentados respectivamente nas Tabelas 2 e 3.

O município investigado da Zona da Mata mineira é precário em relação ao serviço de saúde pública. De acordo com dados informados pela prefeitura da cidade, existem seis fisioterapeutas, três psicólogos e apenas um terapeuta ocupacional para atendimento da população local, além disso, os profissionais não são especializados em doenças que apresentam distúrbios do movimento como a DH.

Observou-se no presente estudo que, em relação ao tempo de doença e quadro clínico, os indivíduos que tinham 11, 13 e 23 anos com DH, ainda apresentam coréia, porém no indivíduo com 23 anos, a coréia apresenta-se apenas na face. Os indivíduos com tempo de doença de 11, 18 e 23 anos apresentam distúrbios na pronúncia. Entre o período de 23 a 31 anos de doença, os portadores estão restritos ao leito e apresentam coréia reduzida, quando comparada ao início da doença. Foi observado que um indivíduo com um tempo menor dos primeiros sintomas da doença (11 anos), encontrava-se com o mesmo sintoma cognitivo (demência) do indivíduo com maior tempo de manifestação dos primeiros sintomas da DH (31 anos).

Pôde-se observar também que o valor médio da idade de início de apresentação dos primeiros sintomas da DH foi de 44,3 anos, tempo médio de doença foi de 18,66 anos e a média de idade atual dos pacientes acometidos pela DH foi de 63 anos, sendo que 50% dos pacientes eram do sexo feminino e 50% do sexo masculino.

Alguns pacientes relataram efeitos benéficos e/ou maléficos com o uso terapêutico das classes farmacológicas dos antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos benzodiazepínicos. Dois pacientes relataram que com o uso haloperidol ocorreu redução na agitação, porém, foram observados efeitos

TABELA 2 Quadro clínico apresentado por cada indivíduo

Quadro clínico	Cognitivo	Comportamental	Distúrbios de movimento
Indivíduo 1	Demência	Agitação com agressividade	Coréia e disartria
Indivíduo	Demência	Agitação	Disartria grave e rigidez
Indivíduo 3	Demência	Sem sintomas	Sem sintomas
Indivíduo 4	Demência	Sem sintomas	Rigidez e coréia
Indivíduo 5	Sem sintomas	Sem sintomas	Coréia em face, rigidez e disartria grave
Indivíduo 6	Sem sintomas	Impulsividade e Indiferença afetiva	Mioclonias de tronco e coréia

TABELA 3 Tempo de sintomatologia da doença

Indivíduos	Idade	Idade de início das manifestações clínicas	Tempo de doença
1	67 anos	56 anos	11 anos
2	46 anos	28 anos	18 anos
3	75 anos	44 anos	31 anos
4	56 anos	43 anos	13 anos
5	78 anos	55 anos	23 anos
6	56 anos	40 anos	16 anos

como rigidez muscular. A melhora observada com o uso de olanzapina, relatada por um dos pacientes, foi com relação aos sintomas de agressividade e agitação, o qual relatou também aumento de apetite.

Em relação ao uso de medicamentos da classe dos antidepressivos, um paciente relatou melhora da depressão com o uso de Fluoxetina no quesito aumento de iniciativa própria e diminuição da tristeza, tendo também relatado efeito adverso como disfunção sexual.

Com relação à classe de ansiolíticos benzodiazepínicos, dois pacientes relataram dependência ao clonazepan.

Os antipsicóticos são agrupados em duas categorias: antipsicóticos típicos e atípicos (Moreira; Guimarães, 2007). Os compostos de primeira geração (antipsicóticos típicos) mostram certa preferência por receptores D2 em relação aos receptores D1, enquanto alguns dos agentes de segunda geração (antipsicóticos atípicos) são altamente seletivos para receptores D2 (RANG, 2007). Há uma hipótese de que os antipsicóticos atípicos e típicos apresentam afinidades semelhantes pelos receptores 5-HT, no entanto, percebe-se que os agentes da segunda geração possuem mais afinidade pelo receptor 5HT em relação aos receptores D2. O antagonismo 5HT seria um fator de proteção contra o antagonismo da dopamina (MOREIRA; GUIMARÃES, 2007).

Além destes receptores, esta classe farmacológica é antagonista de receptores histamínicos, α -adrenérgicos e muscarínicos que pode gerar outros efeitos colaterais. É importante mencionar que o antagonismo de receptores muscarínicos, presentes no estriado dorsal, pode resultar em um efeito antiparkinsoniano, conferindo proteção contra os efeitos extrapiramidais (REYNOLDS, 2004).

Dentre os fármacos utilizados pelos indivíduos do presente estudo, a classe dos antipsicóticos apresentou uma maior frequência de prescrição para tratamento paliativo relacionado aos sintomas comportamentais associados à demência, apesar de sua eficácia modesta e potencial para efeitos secundários graves (PRATT et al., 2012). Essa classe farmacológica tem efeitos terapêuticos principalmente no bloqueio dos receptores D2 (RANG, 2007). Desta forma, atuam bloqueando o efeito das monoaminas. Seus efeitos colaterais são de "natureza neurológica", aumentando os níveis dos metabólitos de catecolaminas por bloquearem os respectivos receptores, o que ocasiona uma ativação compensatória dos neurônios noradrenérgicos e dopaminérgicos, com aumento na taxa de renovação desses neurotransmissores (MOREIRA; GUIMARÃES, 2007).

Os principais efeitos colaterais provocados pelo uso de antipsicóticos típicos constituem-se de alterações motoras como bradicinesia e acatisia, caracterizando a chamada síndrome Parkinsoniana (efeitos extrapiramidais), podendo também provocar alterações endócrinas

como a hiperprolactinemia e galactorréia, que inibem a secreção de prolactina (MOREIRA; GUIMARÃES, 2007).

Dentre os antipsicóticos típicos, o haloperidol, quando administrado sozinho, é recomendado para tratar casos de agressividade em indivíduos com psicose. Este fármaco foi testado experimentalmente em humanos por Powney, Adams e Jones (2012), no qual confirmou-se redução da agitação ou agressividade (ou ambos), porém, o medicamento obteve alguns efeitos adversos. Os efeitos adversos decorrentes do uso de haloperidol são os anticolinérgicos, que incluem boca seca (xerostomia), visão desfocada, retenção urinária, e sudorese. Os efeitos cardíacos incluem taquicardia e hipotensão. Podendo também ocorrer arritmias cardíacas, incluindo fibrilação ventricular, defeitos de condução e parada cardíaca. Reações adversas neuromusculares incluem a distonia tardia e reações distônicas como hiper-reflexia, opistótono, crise oculogírica, torcicolo, convulsões, tremor, espasmos musculares e rigidez muscular (GAJRE; JAIN; JADHAY, 2012).

Sabe-se que o uso de haloperidol é claramente limitado pela sua propensão em induzir repetições agudas e discinesia tardia (BORIN; THIBAUT, 2013). No entanto, antipsicóticos são utilizados cronicamente, inclusive pelos indivíduos deste estudo, sendo um dos efeitos da administração a proliferação de receptores de dopamina, detectável como o aumento da ligação de haloperidol (RANG, 2007). Outro agente antipsicótico típico é a periciazina ou neuleptil, geralmente indicado para situações como autismo, impulsividade, agressividade, irritabilidade, reações de instabilidade psicomotora, frustração (CECHIN et al., 2003).

Segundo experimentos realizados por Cechin et al. (2003), foi observado que os animais tratados com uma dose intermediária de propericiazina apresentaram redução de ansiedade. O propericiazina administrado em doses menores (0,05 mg/kg) e maiores (0,1 mg/kg) não apresentou efeitos ansiolíticos. Os resultados indicam que o efeito do medicamento foi de acordo com a dose utilizada. Em todos os testes realizados, a memória dos animais não foi afetada pelo uso de propericiazina. O fato de propericiazina não conseguir induzir qualquer alteração na memória, sugere que isto não é mediado por sistemas de GABA / benzodiazepina.

Estudos pré-clínicos sugerem uma semelhança farmacológica global de propericiazina com clorpromazina. No entanto, em ratos, a toxicidade de propericiazina oral tem sido menor que a clorpromazina oral (CECHIN et al., 2003).

Dentre os antipsicóticos atípicos, uma terapia farmacológica alternativa sugerida na literatura para a DH é a olanzapina, um antagonista dopaminérgico-serotoninérgico, com um perfil farmacológico amplo, marcado por interações com diversos receptores dopaminérgicos, serotonérgicos (em

maior grau), além de muscarínicos, alfa-1 adrenérgicos e histaminérgicos. Tal perfil confere propriedades farmacológicas comportamentais, associadas à atividade antipsicótica potente e a efeitos extrapiramidais mínimos (BARON, 2001).

Ele possui bloqueadores dopaminérgicos não seletivos e bloqueia receptores D1, D2, D3 e D4. Em comparação com haloperidol, este fármaco é menos eficiente para bloquear receptores D2 (BARON, 2001). A olanzapina age diminuindo a agressividade, agitação e outros sintomas psicóticos. Os eventos adversos mais comuns no uso de olanzapina são o aumento de peso, sonolência e/ou insônia (PEDROSA; AMORIM, 2009).

Em estudo com indivíduos portadores da DH tratados com olanzapina em baixas doses, avaliada pela Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), houve melhoria dos sintomas motores, funcionais e comportamentais (LAKS, 2004). Em contrapartida, outro estudo demonstrou que a olanzapina foi associada a aumentos significativos da atividade anticolinérgica que foi associado a delírios, ansiedade e distúrbios motores (PEDROSA; AMORIM, 2009).

A sulpirida é outro antipsicótico atípico utilizado nos indivíduos estudados. Por ser eficaz, se difere farmacologicamente por vários aspectos de neurolépticos convencionais, não sendo relatado em discinesia tardia. Entre os tratamentos atuais disponíveis, pode-se, portanto, considerar uma droga de escolha para tratamento da discinesia tardia (QUINN, 1984). Em uma análise de Quinn e Marsden (1984), sobre o uso de sulpirida em pacientes com DH e discinesia tardia, reduziu-se movimentos anormais. Porém, na maior parte dos pacientes com DH, essa mudança não apresentou melhora funcional.

O uso de sulpirida sozinho, como um antipsicótico, e, em doses baixas, como um antidepressivo, não gerou evidências conclusivas da indução de discinesia tardia pela droga. Porém, em seu estudo se tornou evidente que o medicamento induz Parkinsonismo. Em outro estudo foi observado que o uso de Sulpirida por pacientes com DH melhorou tanto movimentos involuntários anormais (AIMS) como também os movimentos oculares anormais assimétricos sacádicos (SEM). No entanto, Sulpirida corrigiu as anomalias de SEM no hemi-campo direito, mas não no hemi-campo esquerdo no qual a degeneração do tecido estriatal foi maior (REVELEY et al., 2004).

O efeito da medicação antipsicótica permanece em grande parte desconhecida, no entanto, é uma forma de tratamento paliativo eficaz na DH. Na maior parte dos casos, envolve medicação antipsicótica, incluindo uso da Risperidona (JOHNSTON, 2011). O uso desse fármaco foi testado experimentalmente em portadores da DH, nos quais observou-se significativa melhora do funcionamento psiquiátrico e estabilização motora, em comparação com outros portadores que não fizeram uso de tal medicamento,

os quais se apresentavam estáveis psiquiatricamente e com piora na parte motora (DUFF et. al., 2008).

O uso da Risperidona em portadores da DH apresentou melhora nos sintomas neurológicos e motores, desaparecendo sintomas (OZALP et al., 2007). Houve também algumas melhorias nas funções cognitivas, memória episódica, especialmente verbal vigilância, fluência e funcionamento executivo de pacientes. Porém, ainda não está claro como a Risperidona pode ter efeitos benéficos em pacientes em DH (OZALP et al., 2007).

A neurodegeneração do corpo estriado e perda concomitante de receptores benzodiazepínicos desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da DH. Os benzodiazepínicos têm sido usados para melhorar os movimentos coreiformes associados a esses transtornos (STEWART, 1988). Estes fármacos atuam em receptores específicos nos sistemas gabaérgicos, no complexo receptor GABA (A). Na dependência da capacidade agonista e do grau de ocupação dos receptores gera por fim um efeito ansiolítico, anticonvulsivante, amnésico, miorrelaxante ou sedante (ALBERTINO; MOREIRA FILHO 2000).

Essa classe farmacológica é motivo de grande preocupação entre os pacientes farmacologicamente inexperientes, tratados ou não, pois pode levar a complicações significativas, como a dependência (MAREMMANI et al., 2013). Segundo experimentos realizados por Gage et al. (2012), a utilização de benzodiazepínicos a longo prazo está associada ao aumento de aproximadamente 50% no risco de demência. Os estudos sobre a associação entre o uso de benzodiazepínicos e demência ou declínio cognitivo têm demonstrado resultados conflitantes. Alguns encontraram risco aumentado de demência ou comprometimento cognitivo em usuários de benzodiazepínicos (GAGE et al., 2012).

Dentre todos os benzodiazepínicos disponíveis nos Estados Unidos, o Clonazepam tem demonstrado maior afinidade para o receptor benzodiazepínico (STEWART, 1988). Foi comprovado por meio de um estudo de Stewart (1988), que o uso de Clonazepam, em curto prazo, gera uma melhora estatisticamente significativa dos movimentos coreicos. Além disso, o uso de clonazepam trata sintomas de abstinência, gera um melhor nível de cognição e reduz a ansiedade (MAREMMANI et al., 2013).

Segundo experimentos de Gaillard et al. (1973), o uso de Bromazepam interfere em muitos parâmetros do sono, dentre eles, redução de sono REM, aumento de latência do sono REM, diminuição de movimentos oculares rápidos no sono REM, e uma diminuição dos movimentos corporais (GAILLARD; SCHULZ; TISSOT, 1973), entretanto, não se pôde observar tais sintomas no presente estudo. Um sintoma benéfico com uso deste fármaco, observado no presente estudo, foi a diminuição no estado de ansiedade,

fato que se comprovou também em outro estudo (BASTOS, 2005). O diazepam é outro fármaco desta classe utilizado na redução da ansiedade e de comportamentos depressivos (Rodríguez et al., 2013) e, em outro estudo, demonstrou efeitos de melhora nos distúrbios na marcha (BANAIE et al., 2008).

A fim de tratar sintomas comportamentais e depressivos dos portadores da DH, o tratamento com antidepressivos é indicado. Tais medicamentos produzem aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica por meio da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em auto-receptores pré-sinápticos. Os fármacos pertencentes a esta classe são divididos de acordo com o mecanismo de ação proposto, aumentando a eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica (particularmente de neurônios noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos) (VIRANI, BEZCHLIBNYK-BUTLER et al., 2013; BARSOTTINI, 2007).

Dentre os Antidepressivos, a fluoxetina e imipramina agem contra perturbações afetivas, sendo que Imipramina inibe a recaptura da serotonina e da noradrenalina no sistema nervoso central, enquanto que a Fluoxetina inibe seletivamente a recaptura de serotonina (SWERTS et al., 2010). O uso de Fluoxetina, por menos de um ano, melhora a depressão, possivelmente em função do aumento da atividade serotoninérgica cerebral. Esta alteração poderá estar relacionada a processos neuroadaptativos (MARQUES, 1996; MENDES et al., 2002). No entanto, esta droga também pode gerar perda de peso (MARQUES, 1996). Por isso, ela tem sido postulada como agente anorexígeno, embora seu efeito na perda de peso a longo prazo não tenha sido demonstrado (CAREK; DICKERSON, 1999).

Antidepressivos, antagonistas do glutamato, antiepilépticos e outros fármacos são utilizados na DH para tratamento sintomático. Existem várias publicações sobre o tratamento sintomático da doença (ADAM, 2008; PHILLIPS et al., 2008), mas nenhum estudo foi feito com tempo suficientemente longo e em dupla ocultação de forma a possibilitar a recomendação de estratégias terapêuticas (BONELLI; HOFMANN, 2007).

Em estudos prévios fora demonstrado que a DH é também mediada pela redução dos fatores neurotróficos, são eles Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF). Os bloqueadores da recaptura da serotonina podem aumentar os níveis de BDNF, incrementando assim a neurogênese (PENG et al., 2018).

A sertralina pode aumentar a performance motora e prolongar a sobrevivência. Seu uso pode aumentar a neurogênese e os níveis de BDNF do cérebro. Foi observado que, a partir da primeira semana de uso, a sertralina e imipramina são eficazes no tratamento de transtorno de pânico. Porém,

há mais efeitos colaterais em pessoas que usam imipramina em relação à sertralina (GONZÁLEZ et al., 2003).

Os efeitos colaterais mais relatados dos Antidepressivos são: gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia), psiquiátricos (agitação, ansiedade, insônia, ciclagem para mania, nervosismo), alterações do sono, fadiga, efeitos neurológicos (tremores, efeitos extrapiramidais), perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas (GOLDSTEIN; GOODNICK, 1998).

Nos estágios posteriores da doença, a apresentação dos sintomas muda para um perfil mais hipocinético e apático, e os pacientes são mais propensos a exigir revisão de drogas utilizadas e, muitas vezes, a modificação das mesmas (SINGER, 2012). O difícil acesso aos profissionais especializados para atender os indivíduos acometidos pela DH faz com que muitos portadores da doença utilizem a mesma medicação durante vários anos.

II – Considerações finais

As classes farmacológicas com maior e menor frequência utilizadas pelos portadores foram respectivamente Antipsicóticos e Ansiolíticos Benzodiazepínicos, sendo a primeira classe mais indicada para o tratamento de distúrbios de movimentos e cognitivos, como por exemplo, a coreia e a demência. A segunda classe tem maior indicação para tratamento de sintomas comportamentais como, por exemplo, agitação, sendo este o sintoma mais apresentado pelos portadores.

Referencias

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.

ADAM, O. R.; J. Jankovic. Symptomatic treatment of Huntington disease. **Neurotherapeutics**, v. 5, n. 2, p. 181-197, 2008.

ALBERTINO, S.; MOREIRA FILHO, P. F. **Benzodiazepínicos: atualidades**. Revista Brasileira de Medicina, v. 7, n. 1, p. 25-7, 2000.

BANAIE, M.; SARBAZ, Y. et al. Huntington's disease: modeling the gait disorder and proposing novel treatments. **Journal of Theoretical Biology**, v. 254, n. 2, p. 361-7, set. 2008.

BARON, A. L. D. (2001). **Diferenças de efeito agudo sobre a perfusão regional cerebral entre neurolépticos convencionais (haloperidol) e de nova geração (olanzapina) em portadores de esquizofrenia**. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica). Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 2001.

BARSOZZINI, O. G. P. **Doença de Huntington: o que é preciso saber?** Revista Einstein, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 83-88, fev. 2007.

BASTOS, Victor Hugo et al. Medidas eletrencefalográficas durante a aprendizagem de tarefa motora sob efeito de bromazepam. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 2b, jun. 2005.

BEZCHLIBNYK-BUTLER, K. Z. et al. **Clinical handbook of psychotropic drugs**. 20 ed. Boston: Hogrefe, 2013.

BJÖRKQVIST, M. et al. Progressive alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the R6/2 transgenic mouse model of Huntington's disease. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 10, p. 1713-21, maio 2006.

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.

BORIN, M.; THIBAUT, F. How to assess drugs in the treatment of acute bipolar mania? **Frontiers in Pharmacology**, v. 4, n. 4, jan. 2013.

CAREK, P. J.; DICKERSON, L. M. Current concepts in the pharmacological management of obesity. **Drugs**, v. 57, n. 6, p. 883-904, jun. 1999.

CECHIN, E. M. et al. Dose-related effects of propericiazine in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 2, p. 227-31, 2003.

CHEMALE, F. A. et al. DISCIPLINA DE GENÉTICA E EVOLUÇÃO DOENÇA DE HUNTINGTON. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 30 de outubro de 2000.

DJOUSSE, L. et al. Weight loss in early stage of Huntington's disease. **Neurology**, v. 59, n. 9, p.1325-30, nov. 2002.

DUFF, K., L. J. et al. Risperidone and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 1-3, jan./mar. 2008.

FERNANDEZ, M., GRAU, C.; TRIGO, P. Impacto de la enfermedad de Huntington en la familia. **Anales del Sistema Sanitário de Navarra**, Pamplona, v. 35, n. 2, maio/ago. 2012.

GAGE, S. B. D. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. **British Medical Journal**, v. 345, set. 2012

GAILLARD, J. M.; SCHULZ, P.; TISSOT, R. Effects of three benzodiazepines (nitrazepam, flunitrazepam and bromazepam) on sleep of normal subjects, studied with an automatic sleep scoring system. **Pharmacopsychiatry**, v. 6, n. 3, p. 207-217, 1973.

GAJRE, M. P.; JAIN, D.; JADHAY, A. (2012). Accidental haloperidol poisoning in children. **Indian Journal Pharmacology**, v. 44, n. 6, p. 803-4, nov./dez. 2012.

GIL-MOHAPPEL, J. M.; REGO, A. C. Doença de Huntington: uma revisão dos aspectos fisiopatológicos. **Revista Neurociências**, 2011. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao%2019%2004/595%20revisao.pdf>>.

GOLDSTEIN, B. J.; GOODNICK, P. J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders -- III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. **Journal of Psychopharmacology**, v. 12, n. 3 (suppl B), p. S55-87, 1998.

GONZÁLEZ ROMERO, A. et al. Estudio comparativo entre sertralina e imipramina en el tratamiento del trastorno de pánico. **Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología**, v. 49, n. 101, p. 33-37, jul./dez. 2003.

HEUSER, I. J. E.; T. N. CHASE, T. N.; MOURADIAN, M. M. The limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Huntington's disease. **Biological Psychiatry**, v. 30, n. 9, p. 943-52, nov. 1991.

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.

LAKS, J. et al. Functional and motor response to low dose olanzapine in Huntington's disease: case report. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 62, n. 4, p. 1092-1094, 2004.

LIU, J. et al. RNA duplexes with abasic substitutions are potent and allele-selective inhibitors of huntingtin and ataxin-3 expression. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. 18, p. 8788-801, out. 2013.

MAREMMANI, A. G. I. et al. Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: a case report. **Case Reports in Psychiatry**, v. 2013, 2013.

MARKIANOS, M. et al. Plasma testosterone in male patients with Huntington's disease: relations to severity of illness and dementia. **Annals of Neurology**, v. 57, n. 4, p. 520-5, 2005.

MARQUES, C. S. Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e ganho de peso. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 45, n. 2, p. 111-4, 1996.

Mendes-da-Silva, C. et al. Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behavior induced by forced swim in adult rats. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, n. 4, p. 928-931, 2002.

MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 40, n. 1, p. 63-71, jan./mar. 2007.

OZALP, E. et al. Screening for psychological distress in Turkish cancer patients. **Psychooncology**, v. 16, n. 4, p. 304-11, abr. 2007.

PEDROSA, Caroline Trindade; AMORIM, Ademar Afonso Júnior de. A Olanzapina e o sistema límbico. **Congresso de Iniciação Científica**. 17. **Congresso de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação**. 1. out. 2009.

PENG, Q.; MASUDA, N.; JIANG, M.; ZHAO, M.; ROSS, C. A.; DUAN, W. The antidepressant sertraline improves the phenotype, promotes neurogenesis and increases BDNF levels in the R6/2 Huntington's disease mouse model. **Experimental Neurology**, v. 210, n. 1, p. 154-163, mar. 2008.

PHILLIPS, W.; SHANNON, K. M.; BARKER, R. A. The current clinical management of Huntington's disease. **Movement Disorders**, v. 23, n. 11, p. 1491-504, ago. 2008.

PODOLSKY, S.; LEOPOLD, N. A.; DANIEL, S. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with Huntington's chorea. **The Lancet**, v. 299, n. 7765, p. 1356-8, jun. 1972.

POWNEY, M. J.; ADAMS, C. E.; JONES, H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, nov. 2012.

PRATT, N. L. et al. Risk of hospitalization for stroke associated with antipsychotic use in the elderly. **Drugs & Aging**, v. 27, n. 11, p. 885-893, nov. 2010.

QUINN, N. A double blind trial of sulpiride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 47, n. 8, p. 844-7, ago. 1984.

QUINN, N.; MARSDEN, C. D. A double blind trial of sulpiride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 47, n. 8, p. 844-7, 1984.

RANG, H. P. et al. (2007). **Rang and Dale's pharmacology**. 7. ed. Elsevier, 2007.

REVELEY, M. A. et al. Improvement of abnormal saccadic eye movements in Huntington's disease by sulpiride: a case study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 8, n. 4, p. 262-265, 1994.

REYNOLDS, G. P. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. **Journal of Psychopharmacology**, v. 18, n. 3, p. 340-5, set. 2004.

RODRIGUIZ, R. M. et al. Emergence of anxiety-like behaviours in depressive-like Cpefat/fat mice. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 7, p. 1623-34, ago. 2013.

ROTH, J. et al. The impact of Huntington disease on caregivers: the Czech experience. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 3-4, p. 168-173, 2013.

ROTH, Jan et al. The impact of Huntington disease on caregivers: the Czech experience. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 3-4, p. 168-173, 2013.

SANBERG, P. R. et al. Body weight and dietary factors in Huntington's disease patients compared with matched controls. *The Medical Journal of Australia*, v. 1, n. 8, Apr 18, p. 407-9, 18 abr. 1981.

SINGER, C. Comprehensive treatment of Huntington disease and other choreic disorders. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 79, n. 2 (suppl.), p. S30-S34, 2012.

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

SWERTS, C. A. S. et al. Effects of fluoxetine and imipramine in rat fetuses treated during a critical gestational period: a macro and microscopic study. **Revista Brasileira de Psiquiatria** [online], v. 32, n. 2, p. 152-158, 2010.

WALKER, F. O. Huntington's disease. **The Lancet**, v. 369, n. 9557, p. 218-28, 2007.