

DOENÇA DE HUNTINGTON

TRATAMENTO DA COREIA ASSOCIADA À DH

Dra. Jacy Bezerra Parmera
CRM-SP 147.473



DOENÇA DE HUNTINGTON

TRATAMENTO DA COREIA ASSOCIADA À DH



Dra. Jacy Bezerra Parmera – CRM-SP 147.473

Neurologista Assistente do Grupo de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Doutora em Ciências pela FMUSP; Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)



Estimativas mundiais apontam prevalência da doença de Huntington em uma média de

2,7 a cada 100 mil pessoas



Em lugares como a América do Norte, a Europa e a Austrália, essa média sobe para

5-10 a cada 100 mil pessoas

A doença de Huntington (DH) é uma afecção heredo-degenerativa do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por alterações motoras e cognitivo-comportamentais progressivas; é o protótipo da coreia genética, sendo possivelmente a forma mais comum de coreia degenerativa em adultos. Estimativas mundiais apontam prevalência da doença de Huntington em uma média de 2,7 a cada 100 mil pessoas, sendo que em lugares como a América do Norte, a Europa e a Austrália, essa média sobe para 5-10 a cada 100 mil pessoas. No Brasil, ainda não existem números oficiais quanto aos casos de doença de Huntington, embora haja estimativas de que aproximadamente 19 mil pessoas sejam portadoras do gene, e outras 65 mil a 95 mil compo-nham o grupo de risco para desenvolver a doença.¹

Descrita em 1872 por George Huntington em suas características gerais, foi designada como “coreia hereditária”; depois de discussão geral sobre as coreias, ele descreveu a forma familiar da desordem.² A descrição feita por George Huntington era sucinta, porém excelente em precisão e acurácia, e em pouco tempo seu nome ficou definitivamente vinculado à doença em todo o mundo.² A partir de 1970, grande quantidade de conhecimento acumulou-se sobre a doença, culminando com a descoberta de sua mutação genética no início da década de 1990.³⁻⁵

A doença de Huntington é uma condição neurodegenerativa genética autossômica dominante, ocasionada pela expansão de trinucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG) no éxon 1, localizado no braço curto do cromossomo 4, que codifica a proteína huntingtina mutante (4p16.3), no gene hoje denominado *HTT*.⁶ Os sintomas envolvem aspectos motores, cognitivos e psiquiátricos, geralmente aparecendo na quarta ou quinta década de vida, com progressivo declínio clínico ao longo de duas décadas.¹

Repetições de CAG	
≤ 35	Não portadores do defeito genético
> 40	Doença com penetrância completa
36 e 39	Penetrância é incompleta, porém ainda alta, sobretudo em idosos
27 e 35	Indivíduo que possui o defeito genético não terá o fenótipo de doença de Huntington, mas poderá gerar um filho com expansão acima de 36

Em indivíduos não portadores do defeito genético, o número de repetições CAG é ≤ 35 . Expansões acima de 40 repetições causam inexoravelmente a doença com penetrância completa. Entre 36 e 39 repetições, há a chamada “zona de penumbra”, em que a penetrância é incompleta, porém ainda alta, sobretudo em idosos. Entre 27 e 35 repetições CAG, considera-se como um alelo intermediário, e o indivíduo que o possui não terá o fenótipo de doença de Huntington, mas poderá gerar um filho com expansão acima de 36. Nesse caso, poderá haver a expressão fenotípica da doença, e esse aumento do número de repetições ocorre especialmente na linhagem paterna, em decorrência da instabilidade do número de repetições CAG durante a espermatogênese.^{7,8} Quanto maior o tamanho de repetições CAG, mais precoce é a doença e mais rápida é a sua progressão clínica.⁹

Os sintomas iniciais da doença de Huntington são insidiosos, tornando-se difícil afirmar a idade exata em que se manifestam. Possivelmente, os efeitos da proteína huntingtina mutante podem acarretar alterações até mesmo no neurodesenvolvimento.¹⁰ Na prática clínica, entretanto, ainda se considera seu início quando há o surgimento das alterações motoras, mais comumente a coreia. A idade média desse início varia comumente entre 35 e 45 anos; entretanto, pode se manifestar em qualquer período da vida. O tempo médio de sobrevida na doença de Huntington varia de 14 a 17 anos, podendo, porém, ser tão longo quanto 40 anos.¹

Idade média de início da coreia

**35 a 45
anos**

Tempo médio de sobrevida na doença de Huntington

**14 a 17
anos**

A característica mais marcante da doença de Huntington é a presença de movimentos involuntários coreicos, observados em aproximadamente 90% dos indivíduos afetados.¹¹ “Coreia” é uma palavra derivada do grego, que significa “dança”. Caracteriza-se pela presença de movimentos involuntários hipercinéticos, migratórios e fluidos. O fato de serem randômicos é uma característica-chave para sua fenomenologia, o que a diferencia da distonia, por exemplo.¹² Outras características fenomenológicas da coreia são a presença de paracinesias, quando o movimento coreico é incorporado a um movimento intencional com o propósito de ocultá-lo, e a impersistência motora, a qual representa a incapacidade de se manter realizando uma atividade motora de forma sustentada além de poucos instantes. Desta última característica surgem dois sinais neurológicos comuns na doença de Huntington, que são o sinal de protrusão da língua e o sinal da ordenha. Tipicamente, o paciente está hipotônico ao exame. A velocidade dos movimentos coreicos pode variar, assim como sua gravidade, e quando leve, pode parecer que o paciente está apenas inquieto. Recomenda-se que o paciente tire os sapatos e as meias e estenda os braços para que se observem melhor os movimentos coreicos sutis.¹²



A coreia na doença de Huntington costuma ser generalizada e, em seu início, os movimentos podem ser sutis. Tipicamente, os músculos da face na fronte costumam ser acometidos, assim como as sobrelanceiras. Outras alterações observadas são lentificação para iniciação de sacadas e tiques vocais. Outros movimentos anormais podem ocorrer, como distonia, parkinsonismo e mioclonias; portanto, nem sempre o padrão do tônus é o mesmo. Ao longo dos anos, a coreia tende a se agravar até atingir um platô, ficando menos intensa do que o parkinsonismo nas fases avançadas. Desta feita, torna-se imprescindível uma avaliação periódica com neurologista para ajuste terapêutico.¹²

Adicionalmente, é válido salientar que o quadro clínico da doença de Huntington é composto de uma tríade de sintomas motores, cognitivos e comportamentais. Entre os comportamentais, encontram-se apatia, depressão, irritabilidade, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e psicose. O comprometimento cognitivo, por sua vez, caracteriza-se por acometimento maior de domínios atencionais, disfunção executiva, com uma típica evolução para demência frontal-subcortical.¹³ Com isso, além do acompanhamento regular com um neurologista, faz-se necessária uma equipe multidisciplinar de atendimento ao paciente.

Até o presente momento, só é possível tratar a doença de Huntington de maneira sintomática, visando reduzir os sintomas motores e comportamentais, maximizando, assim, a capacidade funcional do indivíduo afetado. Embora haja algumas revisões baseadas em evidência científica, a maior parte do tratamento baseia-se na opinião e na experiência de especialistas da área.¹⁴

O tratamento sintomático motor da doença de Huntington possui como alvo primário o controle dos movimentos coreicos, posto que este é o único sintoma motor para o qual estudos terapêuticos específicos para a doença de Huntington foram conduzidos. Na maioria dos estudos, os desfechos são avaliados por meio de medidas de escalas, como a *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS), tanto para as pontuações motoras totais quanto para a coreia. O tratamento da coreia deve ser instituído quando essa enfermidade causar prejuízo funcional, como disfagia e quedas, ou prejuízo social, com

estigmatização pela presença de movimentos involuntários.^{15,16} Por vezes, essa percepção ocorre mais entre familiares do que pelo próprio paciente, o qual, devido ao quadro típico de anosognosia na doença de Huntington, não percebe a presença dos movimentos involuntários.⁶

No Brasil, por ora, esse tratamento ainda é, em boa parte, realizado com a prescrição de antagonistas dopaminérgicos com alta afinidade por receptores D₂, considerando-se que haveria uma hiperfunção dopaminérgica, ao menos relativa, contribuindo para os movimentos coreiformes na doença de Huntington. Entre os fármacos que podem ser utilizados, destacam-se a olanzapina e a risperidona; contudo, frequentemente, na evolução do quadro, necessita-se de neurolepticos típicos, como o haloperidol, para se obter um controle mais satisfatório, muitas vezes sendo necessárias doses elevadas. Não há estudos controlados e randomizados com número relevante de pacientes com tais fármacos, assim como não há estudos demonstrando superioridade de um determinado neuroleptico sobre os demais na doença de Huntington. A dose deve ser individualizada, iniciando-se sempre com doses baixas, sendo aumentadas até que o controle dos movimentos involuntários seja satisfatório do ponto de vista funcional; entretanto, em geral, os pacientes necessitam de doses altas de neurolepticos convencionais, o que acarreta eventos adversos importantes, como apatia e sonolência.^{6,13} Dessa feita, muitas vezes o tratamento dos sintomas motores causa piora dos sintomas comportamentais, e isso limita o alcance de um controle adequado da coreia.¹³

Inibidores de monoaminas pré-sinápticos



Reserpina

Tetrabenazina

Deutetrabenazina

Valbenazina

Único disponível no Brasil



Entre os medicamentos atualmente mais estudados em ensaios clínicos controlados para o tratamento motor da coreia na doença de Huntington estão os agentes depletors de dopamina pré-sinápticos, que incluem a reserpina (antigo e sem uso clínico), a tetrabenazina, a deutetrabenazina e a valbenazina.

Destes, apenas um está disponível no Brasil: a deutetrabenazina. Tais fármacos inibem o VMAT2 no SNC, evitando, assim, o armazenamento da dopamina em vesículas pré-sinápticas. A dopamina é, então, degradada pela enzima monoaminoxidase B.¹⁴

A tetrabenazina, em 2008, foi o primeiro fármaco aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da coreia. Caracteriza-se por ser um inibidor seletivo da VMAT2, enquanto a reserpina também inibe a VMAT1 no sistema nervoso periférico e pode levar à hipotensão. A tetrabenazina é amplamente utilizada na prática clínica em vários países, embora não esteja disponível no Brasil. O fármaco foi aprovado pela FDA com base no ensaio clínico randomizado controlado TETRA-HD,¹⁷ que demonstrou melhora de 3,5 pontos na subescala de coreia da UHDRS. Os principais eventos adversos demonstrados no estudo incluíram sonolência, insônia, parkinsonismo, depressão, ideação suicida e acatisia.¹⁷ A piora da depressão e o grave evento adverso de ideação suicida limitaram, de certa forma, a ampla aceitação dessa medicação para tratamento da coreia na doença de Huntington.¹⁴ A valbenazina, por sua vez, ainda não foi aprovada para uso clínico na doença de Huntington.¹⁸

A deutetabenazina, atualmente disponível no Brasil, foi aprovada pela FDA para a coreia associada à doença de Huntington em abril de 2017, com base no estudo FIRST-HD.¹⁹ Nesse fármaco, seis átomos de hidrogênio são substituídos por deutério, o que traz vantagens farmacocinéticas, incluindo meia-vida plasmática mais longa (aproximadamente o dobro de horas em relação à tetrabenazina) e menos flutuação do nível plasmático do fármaco — assim há menos eventos adversos, especialmente sedação. A deutetabenazina possui metabolização hepática, atinge seu pico plasmático em três a quatro horas, e sua concentração máxima aumenta se for ingerida com alimentos; portanto deve ser administrada com estes.²⁰ Com uma meia-vida de nove a dez horas, a deutetabenazina pode ser administrada duas vezes ao dia, em vez de três vezes ao dia, como a tetrabenazina.¹⁹

O estudo citado FIRST-HD¹⁹ é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado que recrutou 90 pacientes com doença de Huntington manifesta. Demonstrou eficácia em 12 semanas da deutetabenazina com melhora estatisticamente significativa de 2,5 pontos ($p < 0,001$) na subescala de coreia da UHDRS em relação ao placebo, com taxas similares de depressão, ansiedade e acatisia nos braços ativo e placebo. Em relação ao grupo placebo, observou-se também melhora das escalas de impressão clínica global e impressão clínica do paciente, assim como pequena melhora em relação aos sintomas de distonia. O principal evento adverso descrito foi sonolência, em 11% do grupo ativo e em 4% do grupo placebo. Houve descrição de diarreia em quatro pacientes do grupo ativo. Nesse estudo, os pacientes aumentaram, gradualmente, a dose

da medicação ao longo de oito semanas, iniciando com 6 mg/dia divididos em duas doses, com aumentos semanais de 6 mg/dia até melhora da coreia ou até atingir a dose máxima de 48 mg/dia. A dose final foi mantida por um período adicional de quatro semanas, seguido por *washout* de uma semana e análise de segurança. Depois do período de *washout*, a maior parte dos casos retornou à intensidade prévia de coreia, o que reforça o efeito da deutetabenazina. Ademais, não houve piora do parkinsonismo no grupo ativo. Outro aspecto interessante observado foi o ganho de peso no grupo ativo do estudo. Uma explicação possível para essa observação é a melhora da disfagia e da coreia, reduzindo o gasto calórico e incrementando o aporte nutricional.²⁰

Não há estudos de comparação *head-to-head* entre tetrabenazina e deutetabenazina. Uma metanálise comparativa dos estudos TETRA-HD e FIRST-HD concluiu que há semelhanças em termos de segurança e efeito sobre os sintomas de coreia, embora se tenham demonstrado menos sonolência e depressão com o uso da deutetabenazina.²¹ Outro estudo de comparação indireta também demonstrou menos eventos adversos neuropsiquiátricos e menos risco de acatisia e parkinsonismo com a deutetabenazina comparada com a tetrabenazina.²² Ademais, no estudo de segurança aberto ARC-HD, no qual 37 pacientes obtiveram a oportunidade de trocar a tetrabenazina pela deutetabenazina em um dia *overnight* numa conversão de 2:1, houve melhora na coreia e a troca foi segura e bem tolerada, mesmo chegando a doses de até 72 mg/dia.²³

Assim, embora a ação sobre o sintoma motor de coreia seja aparentemente semelhante entre os fármacos, a forma de administração da deutetabenazina a cada 12 horas, a menor ocorrência de eventos adversos indesejáveis, como depressão, ideação suicida e parkinsonismo, assim como um possível efeito benéfico desejado sobre a distonia e ganho de peso, favorecem o uso desta em relação à tetrabenazina.^{20,23}

Em relação à posologia, existem três doses diferentes em comprimidos de deutetabenazina: 6 mg, 9 mg e 12 mg. O paciente deve começar com 6 mg diários e aumentar 6 mg semanalmente, até a melhora da coreia ou até atingir 48 mg/dia (divididos em duas doses). Como a metabolização hepática se dá pelo CYP2D6, caso o paciente esteja em uso de outro inibidor forte do CYP2D6, a dose diária não deverá exceder 36 mg e a dose máxima a cada tomada deverá ser de 18 mg.²⁰ Se o paciente for substituir a tetrabenazina pela deutetabenazina, essa substituição poderá ser feita em um dia e a dose da deutetabenazina deverá ser aproximadamente a metade da primeira.²³

Conclusões

Em conclusão, existem poucos estudos controlados e randomizados para o tratamento da coreia como sintoma motor da doença de Huntington. Com base no conhecimento atual adquirido de ensaios clínicos já realizados, há benefício no uso dos inibidores da VMAT2, como a tetrabenazina e a deutetrabenazina, para melhora dos sintomas de coreia na doença de Huntington. Em estudos de comparações indiretas entre os fármacos, entretanto, parece haver mais benefícios terapêuticos com o uso da deutetrabenazina, tendo em vista sua posologia a cada 12 horas, seu perfil de tolerabilidade e menos eventos adversos, tendo ambos os fármacos eficácia semelhante na melhora da coreia.



Referências

1. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15005.
2. Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain*. 2016;139(Pt 8):2326-33.
3. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983;306(5940):234-8.
4. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 1993;72(6):971-83.
5. Franklin GL, Teive HAG, Meira AT, Nepomuceno AMT, Tabrizi SJ. "On Chorea": 150 years of the beginning of hope. *Mov Disord*. 2022; Nov;37(11):2194-6.
6. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):24-34.
7. Nance MA. Genetics of Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:3-14.
8. Rosenblatt A, Liang KY, Zhou H, Abbott MH, Gourley LM, Margolis RL, et al. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology*. 2006;66(7):1016-20.
9. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR; International Huntington's Disease Collaborative Group. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*. 2004;65(4):267-77.
10. Estevez-Fraga C, Tabrizi SJ. Disentangling the connection between neurodevelopment and neurodegeneration in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2022;37(12):2343-4.
11. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):204-16.
12. Termsarasab P. Chorea. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(4):1001-35.
13. Ghosh R, Tabrizi SJ. Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:255-78.
14. Dash D, Mestre TA. Therapeutic update on Huntington's disease: symptomatic treatments and emerging disease-modifying therapies. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1645-59.
15. Coppen EM, Roos RA. Current pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington's disease. *Drugs*. 2017;77(1):29-46.
16. Jankovic J, Roos RA. Chorea associated with Huntington's disease: to treat or not to treat? *Mov Disord*. 2014;29(11):1414-8.
17. Savani AA, Login IS. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68(10):797.
18. PR Newswire. Neurocrine biosciences announces U.S. FDA accepts supplemental new drug application for valbenazine as a treatment for chorea associated with Huntington disease. 2022. Disponível em: <www.prnewswire.com/news-releases/neurocrine-biosciences-announces-us-fda-accepts-supplemental-new-drug-application-for-valbenazine-as-a-treatment-for-chorea-associated-with-huntington-disease-301709335.html>. Acesso em: 10 mar. 2023.
19. Huntington Study Group; Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(1):40-50.
20. Dean M, Sung VW. Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:313-9.
21. Rodrigues FB, Duarte GS, Costa J, Ferreira JJ, Wild EJ. Tetrabenazine versus deutetrabenazine for Huntington's disease: twins or distant cousins? *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):582-5.
22. Claassen DO, Carroll B, De Boer LM, Wu E, Ayyagari R, Gandhi, et al. Indirect tolerability comparison of deutetrabenazine and tetrabenazine for Huntington disease. *J Clin Mov Disord*. 2017;4:3.
23. Frank S, Stamler D, Kayson E, Claassen DO, Colcher A, Davis C, et al.; Huntington Study Group/Alternatives for Reducing Chorea in Huntington Disease Investigators. Safety of converting from tetrabenazine to deutetrabenazine for the treatment of chorea. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):977-82.



Use o QR code para acessar o conteúdo digital.



Use o QR code para assistir a um vídeo da Dra. Jacy Bezerra Parmera sobre o assunto.

