DISTÚRBIOS do movimento

ISSN 2965-2022
Vol. 6, ano 2024

DOENÇA DE HUNTINGTON

DEUTETRABENAZINA NO CONTROLE DA COREIA NA DOENÇA DE HUNTINGTON – EFICÁCIA E SEGURANÇA

Sonia Maria Cesar de Azevedo Silva
CRM-SP 35.097

teva SCIENCE

DEUTETRABENAZINA NO CONTROLE DA COREIA NA DOENÇA DE HUNTINGTON – EFICÁCIA E SEGURANÇA

Sonia Maria Cesar de Azevedo Silva – CRM-SP 35.097

Diretora do Serviço de Neurologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) de São Paulo. Assistente da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Chefe do Ambulatório de Transtornos do Movimento do HSPE

A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa caracterizada por sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos. É transmitida por meio de uma herança autossômica dominante, envolvendo todas as faixas etárias e conduzindo a uma perda progressiva do controle motor, com repercussão em várias habilidades, como fala, deglutição, marcha, comunicação, entre outras.[1]

A observação de parentes venezuelanos acometidos revelou que fatores genéticos e ambientais modulam a idade de início da doença de Huntington, sendo preferencialmente acometidos indivíduos entre 21 e 50 anos, embora não seja desprezível o número de formas juvenis.[2]

É substancialmente menos frequente no leste asiático, com menos envolvimento da etnia negra da África do Sul.[3] Sua prevalência mundial é de 2,7/100.000.[4]

O Grupo Colaborativo de Pesquisa da Doença de Huntington (HDCRG, do inglês *Huntington's Disease Collaborative Research Group*) descobriu que mutações no gene presente no cromossomo 4, que codifica a proteína huntingtina (HTT) – uma proteína de 3.144 aminoácidos –, eram causadoras dessa doença neurodegenerativa. Sugeriu ocorrer uma expansão do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG) no éxon 1 do gene HTT que codifica a poliglutamina (polyQ) na posição N-terminal.[5] Essa sequência CAG tem normalmente de 10 a 26 repetições (alelos normais). Entre 27 e 39 repetições (alelos intermediários), os indivíduos podem ou não desenvolver a doença, mas permanece o risco de transmiti-la aos descendentes. Se há mais de 39 repetições, manifesta-se a doença.[2,3]

A doença tem uma evolução progressiva e fatal, com sintomas motores indesejáveis que, inicialmente pouco perceptíveis como movimentos sutis da face e extremidades, vão se generalizando de forma a acometer a marcha, a fala e a desenvoltura dos movimentos, acarretando limitações importantes das atividades do cotidiano.[3]

Pesquisas com foco nos mecanismos moleculares subjacentes às mutações do gene HTT são altamente promissoras, porém ainda não estão disponíveis as terapêuticas neuroprotetoras para impedir o início e/ou a atenuação da progressão da doença.[4]

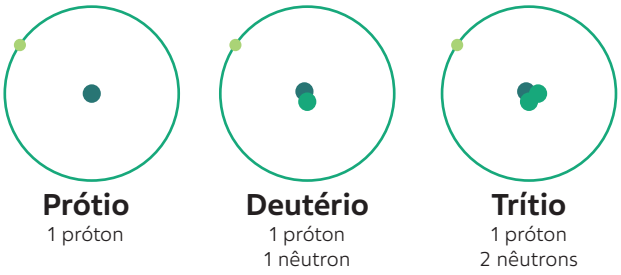
Os tratamentos ainda são sintomáticos, tendo como objetivo principal atenuar a gravidade dos sintomas motores, sobretudo a coreia, que sabidamente é a manifestação motora inaugural.[4] Reduzir a coreia representa melhorar a funcionalidade, minimizando o risco de quedas e de lesões.[6]

Nesse contexto, a tetrabenazina (TBZ) tem exercido papel extremamente relevante. É um inibidor do transportador da monoamina vesicular tipo 2 que depleta monoaminas, incluindo a dopamina do sistema nervoso central e, até há pouco, a única medicação usada mundialmente com aprovação da Food and Drug Administration (FDA).[6]

A despeito de sua eficácia, a TBZ é metabolizada por uma enzima do grupo citocromo P450, a enzima CYP2D6, cujo metabolismo é extremamente variável. Como consequência, frequentemente deverá ser prescrita três vezes ao dia, além de determinar manifestações neuropsiquiátricas relacionadas aos picos de concentração plasmática, desencadeando sedação, fadiga, acatisia, ansiedade ou náusea.[6]

Motivados pela eficácia da TBZ, vários grupos de estudo sobre doença de Huntington nos EUA e Canadá se uniram para produzir um fármaco igualmente eficaz, porém com meia-vida mais longa e mais estabilidade nos níveis plasmáticos.[6-8]

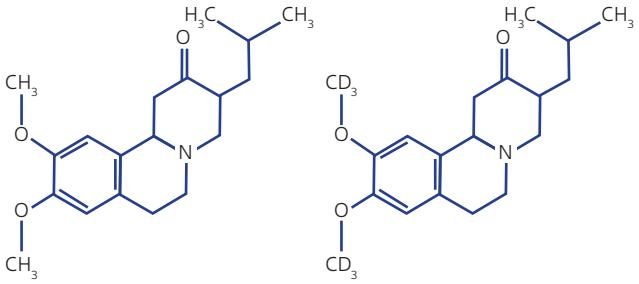
Deutério é uma forma não tóxica de hidrogênio, em que o átomo tem um próton e um nêutron (**figura 1**).[9,10]



Adaptada de: Department of Energy, 2021.[10]

Figura 1. Os diferentes isótopos do hidrogênio.

O uso do deutério na composição da molécula de TBZ levou à deutetrabenazina (DTBZ). A fórmula estrutural das duas moléculas está na **figura 2.** Como a massa do deutério é maior quando comparada à do hidrogênio, sua ligação ao carbono é mais forte, o que requer mais energia para clivagem, consequentemente atenuando seu metabolismo. Essa modificação não altera as interações com proteínas.[6,9]



Adaptada de: Ray et al., 2018.[11]

Figura 2. Fórmula estrutural da tetrabenazina e da deutetrabenazina.

A finalidade é aumentar a meia-vida plasmática, permitindo menos doses diárias com a mesma distribuição sistêmica e evitando picos plasmáticos altos quando comparados com a TBZ, melhorando os benefícios com menos risco.[6]

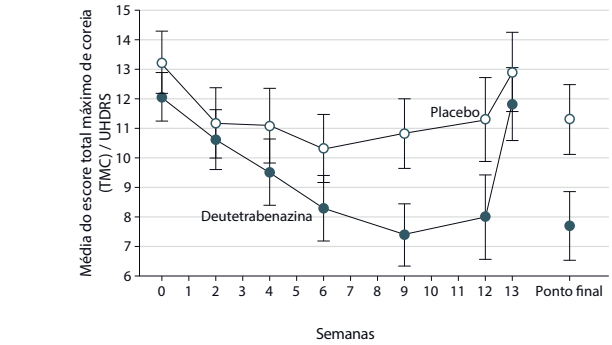
A seguir serão descritos três estudos que analisaram a DTBZ na coreia de Huntington.[6-8]

Estudo First-HD[6]

Para avaliar eficácia e segurança da DTBZ no controle da coreia na doença de Huntington, foi feito um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, em que 45 pacientes receberam DTBZ e 45, placebo (estudo First-HD) por 12 semanas, que foram divididas em fase de titulação (8 semanas) e fase de manutenção (4 semanas) seguida de *washout*.[6]

Foram critérios de avaliação a Escala Unificada para a Doença de Huntington (UHDRS, do inglês *Unified Huntington Disease Rate Scale*) com Escore Total Máximo de Coreia (TMC) de 8 ou mais e Escore de Capacidade Funcional Total (TFC) de 5 ou mais. Escores mais baixos de TMC significam melhora mais expressiva da coreia.[6]

O desfecho primário (eficácia) corresponde à melhora da coreia desde *baseline* até a manutenção. Os resultados mostram que o grupo que tomou DTBZ teve melhora no escore TMC de -4,4 e o grupo placebo, de -1,9. Após *washout*, a coreia retornou aos níveis da *baseline* nos dois grupos (**gráfico 1**).[6]



Adaptado de: Frank et al., 2016.[6]

Gráfico 1. Mudança no escore total máximo de coreia.

Durante a fase de titulação, tanto o fármaco ativo quanto o placebo foram administrados com intervalo de 10 horas (duas vezes ao dia) até uma dose ótima, sendo 48 mg a dose máxima permitida.[6]

O desfecho primário foi a mudança total na TMC comparando valores da consulta *baseline* até a dose de manutenção (escores médios nas semanas 9 e 12).

Dos 90 pacientes, 87 (97%) participaram até o final.[6] A dose média da DTBZ no final do tratamento foi 39,7± 9,3 mg/dia (12-48 mg/dia),[6] o que corresponde a aproximadamente 80 mg de TBZ.[7] Eficácias primária e secundária são vistas na **tabela 1**.

É interessante notar que, após uma semana de *washout*, os escores retornaram aos valores da *baseline*. Os desfechos secundários (excetuando-se a Escala de Berg), representados pela impressão de mudança na avaliação clínica global e impressão global de mudança pelo paciente, favoreceram amplamente a DTBZ.[6] Isto indicou que ambos, pacientes e investigadores, duplamente cegos quanto à pesquisa, definiram os efeitos da DTBZ como um sucesso.

Tabela 1. Análise das mudanças por grupo de tratamento (eficácias primária e secundária)

Medidas primária e secundária		deutetrabenazina (n = 45)			placebo (n = 45)				
	Efeito favorável	Linha de base	Manutenção	Mudanças desde *baseline* média (95% IC)	Linha de base	Manutenção	Mudanças desde *baseline* média (95% IC)	Diferenças entre tratamento, média (95% IC)	Valor p
UHDRS TMC, Média (OS)	-	12,1 (2,7)	7,7 (3,9)	-4,4 (-5,3 a -3,6)	13,2 (3,5)	11,3 (4,1)	-1,9 (-2,8 a -1,1)	-2,5 (-3,7 a -1,3)	< 0,001
Sucesso do tratamento na semana 12, Nº (%)									
PGIC	+		23 (51)			9 (20)		31,1 (12,4 a 49,8)	0,002
CGIC	+		19 (42)			6 (13)		28,9 (11,4 a 46,4)	0,002
SF-36, Média (OS)	+	47,5 (10,8)	47,4 (10,3)	0,7 (-2,0 a 3,4)	43,2 (10,3)	39,9 (12,0)	-3,6 (-6,4 a -0,8)	4,3 (0,4 a 8,3)	0,03
Teste de equilíbrio de Berg Média (OS)	+	51,3 (4,5)	53,0 (3,1)	2,2 (1,3 a 3,1)	48,4 (7,0)	50,3 (5,8)	1,3 (0,4 a 2,2)	1,0 (-0,3 a 2,3)	0,14

UHDRS TMC: Escala Unificada para a Doença de Huntington/Escore Máximo Total de Coreia; PGIC: impressão global de mudança pelo paciente; CGIC: impressão global de mudança clínica; ICM: impressão clínica global de mudança; SF-36*: 36-item Short Form Health Survey*/ questionário sobre saúde com 36 itens; DTBZ: deutetrabenazina.

Adaptada de: Frank et al., 2016.[6]

Não houve diferenças entre os grupos quanto a cognição, parkinsonismo e depressão, assim como em relação a outros eventos adversos **(tabela 2)**. A melhora da deglutição, secundária à melhora da coreia, pode ter favorecido o ganho de peso.[6]

Tabela 2. Eventos adversos

Eventos adversos	Nº (%) de pacientes (N = 37)	
	deutetrabenazina (n = 45)	placebo (n = 45)
Sonolência	5 (11,1)	2 (4,4)
Boca seca	4 (8,9)	3 (6,7)
Diarreia	4 (8,9)	0
Irritabilidade	3 (6,7)	6 (13,3)
Insônia	3 (6,7)	2 (4,4)
Fadiga	3 (6,7)	2 (4,4)
Quedas	2 (4,4)	4 (8,9)
Tontura	2 (4,4)	4 (8,9)
Depressão ou depressão com agitação	2 (4,4)	3 (6,7)

Adaptada de: Frank et al., 2016.[6]

O trabalho trouxe conclusões relevantes, como a observação de que a mudança química pelo deutério permite preservar a atividade farmacológica com doses menores e menos frequentes. No entanto, é uma limitação desse estudo o período curto de observação de exposição ao medicamento, além de não ter sido empoderado por uma avaliação mais detalhada de segurança.[6]

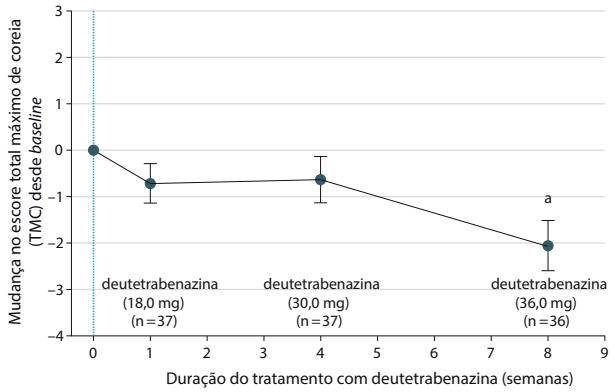
A observação de que DTBZ apresenta perfil farmacocinético mais favorável, produzindo exposição sistêmica semelhante à TBZ, mas com doses mais baixas, níveis menores de pico plasmático e menos flutuação, suscitou a necessidade de investigar a consequência da transição terapêutica abrupta da TBZ para DTBZ no que diz respeito aos perfis de segurança e eficácia e no controle da coreia na doença de Huntington.[7]

Estudo da troca abrupta de tetrabenazina por deutetrabenazina[7]

Foi feito um estudo aberto, de braço único, com pacientes tratados com doses estáveis de TBZ, a qual foi substituída pela DTBZ abruptamente com titulação de doses para controle ótimo da coreia após uma semana da dose inicial. Investigadores de vários centros do Huntington Study Group levaram adiante essa investigação.[7]

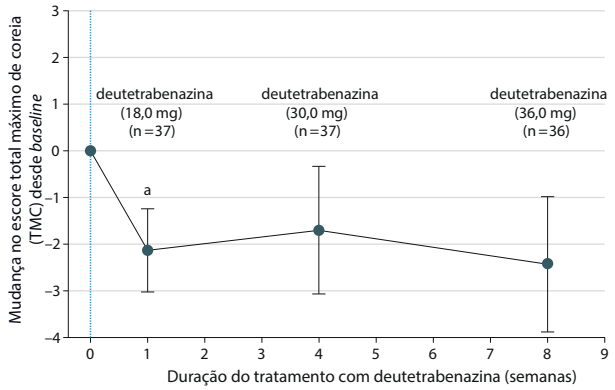
Foram elegíveis 37 pacientes que tomavam dose estável de TBZ havia oito semanas ou mais. Os pacientes foram avaliados na consulta de triagem, seguindo avaliações na consulta inicial (*baseline*), e na primeira, quarta e oitava semanas.[7]

Do ponto de vista de eficácia, foi observada melhora no Escore Máximo de Coreia, assim como no Escore Motor Total (**gráficos 2 e 3**). Os eventos adversos foram considerados se algum sintoma já tivesse aparecido após a introdução da DTBZ ou tivesse havido piora de sintoma já existente (**tabela 3**).



Adaptado de: Frank et al., 2017.[7]

Gráfico 2. Mudança no escore total máximo de coreia.



Adaptado de: Frank et al., 2017.[7]

Gráfico 3. Mudança média no escore motor total após *switch*.

Tabela 3. Eventos adversos que ocorreram em 4% dos pacientes

Qualquer evento adverso	Nº (%) de pacientes (N = 37)
Algum	20 (54)
Sonolência	9 (24)
Queda	4 (11)
Nasofaringite	3 (8)
Ansiedade	2 (5)
Diarreia	2 (5)
Constipação	2 (5)
Boca seca	2 (5)
Depressão	2 (5)
Irritabilidade	2 (5)

Adaptada de: Frank et al., 2017.[7]

Concluiu-se que a conversão da TBZ, três vezes ao dia, em DTBZ, duas vezes ao dia, mostrou ser um regime terapêutico que permite mais adesão, mas cuja eficácia e segurança merecem ser vistas com cautela por ser um estudo aberto, sem grupo controle e de curta duração. Logo, a interpretação dos resultados pode ter sido comprometida e as conclusões merecem ponderação.[7]

Os estudos descritos até o momento, *First-HD* e *Conversão abrupta de tetrabenazina para deutetrabenazina* (*switch*), foram trabalhos de curta duração. Para provar o efeito a longo prazo quanto a eficácia e segurança do uso da DTBZ, vários centros de estudo sobre doença de Huntington participaram do ARC-HD (*Alternatives for Reducing Chorea in Huntington Disease*).[8]

O estudo ARC-HD[8]

Reforça-se o conceito de que a DTBZ é um inibidor do transportador da monoamina vesicular tipo 2, altamente seletivo para o tratamento da coreia associada com doença de Huntington e discinesia tardia.[12]

O ARC-HD foi um trabalho aberto, de braço único e multicêntrico, que incluiu os pacientes do estudo *First-HD* (uso de DTBZ *vs.* placebo – *Rollover*) e pacientes que fizeram uma troca ou conversão abrupta (noite para o dia – *switch*) de TBZ para DTBZ e que vinham tomando doses estáveis de TBZ.[8]

Participaram 82 pacientes do estudo *First-HD* (ou coorte *Rollover)* e 37 pacientes da coorte *Switch,* de novembro de 2013 a agosto de 2017.[8]

Foram aplicados critérios rigorosos de acompanhamento dos pacientes durante esse estudo e, em um período de oito semanas, o fármaco foi titulado com aumentos semanais de 6 mg/dia até a otimização da coreia e de acordo com a tolerância individual.

Os parâmetros para avaliar segurança e tolerabilidade dos grupos *Rollover* e *Switch* incluíram:[8]

- Presença de eventos adversos – queda, sonolência, depressão, ansiedade, insônia, acatisia, pensamentos suicidas, disfagia, parkinsonismo.
- Eventos adversos que acarretaram redução, suspensão ou retirada do medicamento.
- Exames laboratoriais, eletrocardiograma (ECG), monitoração de peso corporal.

- Subescalas da UHDRS para parkinsonismo, disartria, escalas para ansiedade, depressão, deglutição, para gravidade de pensamentos suicidas, acatisia, cognição e sonolência.

Outros parâmetros (Escore Motor Total e Escore Máximo Total de Coreia da UHDRS) avaliaram a eficácia. Quanto **menores** os escores, **melhor** a função motora e **menos** coreia.

A conclusão foi de que a DTBZ mostrou ter perfil favorável de segurança e tolerabilidade com conformidade superior a 90% durante o período do ARC-HD.[8]

Embora a incidência dos eventos adversos possa aumentar com o tempo, o ARC-HD mostrou que, ainda assim, sua ocorrência foi inferior à observada no braço placebo ou DTBZ do estudo *First-HD*. O mesmo ocorre com manifestações de parkinsonismo, pensamentos suicidas e depressão. Também a necessidade de retirada ou redução de dose foi menor do que no estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo (*First-HD*).[8]

Os resultados também foram favoráveis quanto ao Escore Máximo Total de Coreia e Escore Motor Total nos dois grupos[8] (**tabela 4**).

Tabela 4. Mudanças no Escore Motor e da Coreia

	Mudança no Escore Máximo de Coreia na UHDRS	Mudança no Escore Motor Total na UHDRS
Mudança desde a primeira consulta até a 8ª semana		
• Grupo *Rollover*	-4,4 (3,1)	-7,1 (7,3)
• Grupo *Switch*	-2,1 (3,3)	-2,4 (8,7)
Mudança desde a semana 8ª à semana 145		
• Todos os pacientes	-0,5 (5,2)	8,2 (11,9)

UHDRS: Escala Unificada para a Doença de Huntington.

Adaptada de: Frank et al. 2022.[8]

Conclusões

ARC-HD demonstra que o uso a longo prazo de DTBZ reduz a coreia em pacientes com doença de Huntington dentro de um cenário de segurança e tolerabilidade.[8]

Referências

1. Palaiogeorgou AM, Papakonstantinou E, Golfinopoulou R, Sigala M, Mitsis T, Papageorgiou L, et al. Recent approaches on Huntington's disease (Review). Biomed Rep. 2022;18(1):5.
2. Wexler NS, Lorimer J, Porter J, Gomez F, Moskowitz C, Shackell E, et al.; U.S.-Venezuela Collaborative Research Project. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(10):3498-503.
3. Andhale R, Shrivastava D. Huntington's disease: a clinical review. Cureus. 2022;14(8):e28484.
4. Pan L, Feigin A. Huntington's disease: new frontiers in therapeutics. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21(3):10.
5. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993;72(6):971-83.
6. Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, et al.; Huntington Study Group. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;316(1):40-50.
7. 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.
8. Frank S, Testa C, Edmondson MC, Goldstein J, Kayson E, Leavitt BR, et al.; Huntington Study Group/ARC-HD Investigators and Coordinators. The safety of deutetrabenazine for chorea in Huntington disease: an open-label extension study. CNS Drugs. 2022;36(11):1207-16.
9. Schmidt C. First deuterated drug approved. Nat Biotechnol. 2017;35(6):493-4.
10. Department of Energy. Understanding the Outsized Effect of Hydrogen Isotopes. March 31st, 2021. Disponível em: https://www.energy.gov/science/fes/articles/understanding-outsized-effect-hydrogen-isotopes#:~:text=Summary,is%20three%20times%20as%20heavy. Acesso em: 4 maio 2023.
11. Ray PC, Pawar YD, Singare DT, Deshpande TN, Singh GP. Novel process for preparation of tetrabenazine and deutetrabenazine. Organic Process Research & Development. 2018;22(4):520-6.
12. AUSTEDO® (deutetrabenazina). [bula do produto]. Teva Farmacêutica Ltda. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Austedo. Acesso em: 4 maio 2023.

PDF

Use o QR code para acessar o conteúdo digital.

Use o QR code para assistir a um vídeo da Dra. Sonia Maria Cesar de Azevedo Silva sobre o assunto.

MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER E/OU DISPENSAR MEDICAMENTOS.
O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a opinião da Teva.
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em junho de 2024. Código: 31096.06.2024.

AUST-BR-00202 - JUNHO/24

info_medicas
@tevabrasil.com.br

SAC 0800 777 8382

teva