

BMJ Best Practice

Doença de Huntington

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	18
Tratamento	19
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
Novidades	33
Acompanhamento	34
Recomendações	34
Complicações	35
Prognóstico	36
Diretrizes	38
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
Recursos online	39
Referências	40
Imagens	49
Aviso legal	50

Resumo

- ◇ A doença de Huntington é um distúrbio neurodegenerativo autossômico dominante.
- ◇ Geralmente manifesta-se na meia-idade, mas pode ocorrer em qualquer idade.
- ◇ As manifestações clínicas incluem coreia, declínio cognitivo, perda de coordenação e alteração de personalidade.
- ◇ A depressão e o suicídio podem ser eventos comórbidos.
- ◇ Na ausência de um tratamento eficaz disponível, muitos pacientes em risco desistem do teste genético preditivo.

Definição

A doença de Huntington é um distúrbio neurodegenerativo, com progressão lenta, caracterizado por coreia, falta de coordenação, declínio cognitivo, alterações de personalidade e sintomas psiquiátricos, que culminam em imobilidade, mutismo e inanição.[1] É um distúrbio autossômico dominante de repetição de trinucleotídeos que afeta homens e mulheres da mesma maneira. Manifesta-se caracteristicamente na vida adulta, mas pode ocorrer em qualquer idade. É possível o tratamento da depressão e, até certo grau, dos problemas comportamentais e da coreia. Não existem terapias modificadoras da doença.

Epidemiologia

Estima-se que a prevalência da doença de Huntington em populações europeias seja de 4 a 8 por 100,000.[3] Nos EUA, a estimativa é de aproximadamente 7 por 100,000. A duração da doença é de aproximadamente 20 anos, desde o momento do diagnóstico até o óbito. Sendo assim, a incidência pode ser estimada em 3.5 casos por milhão ao ano ou 1000 novos casos nos EUA por ano.[4] Dados da English and Welsh Huntington's Disease Association sugerem que a prevalência possa ser maior que a prevalência estimada previamente.[5] A doença afeta homens e mulheres igualmente; o início típico ocorre entre 35 a 45 anos de idade com intervalo de 2 a 80 anos de idade.[4] Ela é 10 vezes mais comum em norte-americanos descendentes de europeus que nos com ascendência africana ou asiática pura ou em americanos nativos. As populações mistas apresentam incidência intermediária. Globalmente, as tendências observadas são semelhantes, com incidência significativamente menor na Ásia e na África. Em áreas isoladas, como a Tasmânia ou o Lago de Maracaibo na Venezuela, pode ser observado um efeito fundador, em que um colonizador primitivo afetado pode elevar significativamente a prevalência de doença de Huntington em uma população concentrada.[6] [7] [8] [9]

Etiologia

A doença de Huntington é causada por uma repetição expandida de citosina-adenina-guanina (CAG) na região N-terminal do gene que codifica a proteína huntingtina.[1]

Fisiopatologia

A repetição expandida de citosina-adenina-guanina (CAG) gera uma cauda de poliglutamina alongada na proteína huntingtina, que causa clivagem e geração de fragmentos tóxicos dessa proteína anormal.[10] A composição de poliglutamina dos fragmentos tóxicos os predispõe à ligação cruzada, formando agregados que resistem à degradação e interferem em várias funções celulares normais, especialmente no metabolismo de energia nas mitocôndrias.[11] [12] Entretanto, esses agregados também interferem na regulação da transcrição, no transporte vesicular e axonal, na apoptose, na função do proteossoma e nas interações entre células.[1] A haploinsuficiência, a redução nos níveis de huntingtina do tipo selvagem, não causa a doença.[1] Entretanto, ela pode contribuir para os efeitos adversos dos agregados. Estão sendo investigadas intervenções terapêuticas criadas para melhorar a função mitocondrial, bloquear a clivagem da huntingtina em locais que geram fragmentos tóxicos, prevenir a expressão da huntingtina mutante, melhorar as interações entre células, aumentar o consumo autofágico de proteínas mutantes e retardar a apoptose.[13] [14] [15]

A doença de Huntington afeta principalmente o corpo estriado, e a maioria das características clínicas é diretamente atribuível ao dano nessa área, incluindo comprometimento cognitivo, alterações comportamentais e perda da coordenação.[4] [16] Entretanto, alterações patológicas também ocorrem em múltiplas estruturas corticais e subcorticais.[17]

A coreia, a característica mais marcante da doença de Huntington, é resultado da disfunção do corpo estriado.[18]

Classificação

Variantes da doença de Huntington

Forma rígida: crianças ou adultos jovens apresentam rigidez e podem não ter coreia. Também chamada de doença de Huntington de início precoce ou rígida (variante de Westphal).[2]

Forma coreica: os pacientes têm a coreia como uma característica manifesta inicial significativa. Esse é o fenótipo mais comum.

Rastreamento

Não há intervenção efetiva para a doença de Huntington, portanto, o rastreamento de rotina da população assintomática não é realizado. Dependendo de cada caso, os pacientes com risco de ter a doença de Huntington podem procurar testes genéticos enquanto são assintomáticos. Esses pacientes são encaminhados a clínicas interdisciplinares com especialistas em testes genéticos e que seguem as diretrizes publicadas. O teste genético inapropriado de indivíduos assintomáticos com risco de doença de Huntington pode causar reações emocionais intensas ou suicídio, um risco que deve encorajar o uso de centros de referência para esse propósito.^{[27] [28] [29]}

Prevenção secundária

Prevenção contra gripe (influenza) e pneumococos deve ser oferecida e encorajada para todos os pacientes, particularmente aqueles com problemas significativos de perda de peso e disfagia. Deve-se dar ênfase particular à prevenção de uma gravidez indesejada.

Algumas estratégias podem ser empregadas para ajudar a reduzir os riscos globais de suicídio: remoção de armas e munição de acesso fácil, manutenção de estoques pequenos (subletais) de medicamentos e solicitação de comprometimento pessoal dos pacientes para procurarem assistência, caso os impulsos suicidas se tornem ameaçadores. Esses passos são particularmente importantes para pacientes impulsivos.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma professora de 42 anos de idade apresenta dificuldade de administrar sua sala de aula. Ela tem se tornado cada vez mais irritável com os alunos e não consegue completar suas tarefas em tempo. Sua irmã e seu marido relatam que ela se tornou inquieta, presta menos atenção à sua aparência e às obrigações sociais e, às vezes, fica ansiosa e triste. Ela tem tropeçado de forma inesperada. Seus sintomas se assemelham aos de sua mãe, quando foi diagnosticada com a doença de Huntington. No exame físico, sua fala é um pouco irregular, e ela é inapropriadamente impertinente. O uso do teste dos sete seriados subtraídos de 100, enquanto sentada com os olhos fechados, provoca movimentos aleatórios dos dedos, semelhantes a "tocar piano", em conjunto com outros movimentos dos membros, do tronco e da face. Ocorrem erros de subtração nessa tarefa. Ela é incapaz de manter a língua totalmente protruída por 10 segundos. O teste de percussão digital ("finger tapping") é mais lento que o do examinador, e o ritmo entre o toque dos dedos é irregular. A marcha em tandem está comprometida.

Outras apresentações

Em crianças ou adultos jovens, a doença de Huntington pode se manifestar como declínio no desempenho escolar ou no trabalho, associado à rigidez e à falta de coordenação, mas com pouca ou nenhuma coreia.^[2] Pode-se observar movimentos generalizados mais lentos e desajeitados, e o exame de motilidade ocular geralmente revela lentidão nos movimentos oculares sacádicos. Crianças com a doença de Huntington têm maior probabilidade de herdar o distúrbio do pai afetado, pois a repetição de trinucleotídeos patogênica é menos estável na espermatogênese que na oogênese, tornando-a mais suscetível à expansão. Às vezes, devido a um divórcio ou à negação, a história familiar de doença de Huntington não é conhecida, tornando o distúrbio particularmente difícil de diagnosticar.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O passo mais importante é a coleta minuciosa da história.

Identificação dos fatores de risco

Os fatores de risco fortemente associados à doença de Huntington incluem a presença de história familiar positiva e a presença de repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) expandida na região N-terminal do gene da huntingtina. Ocasionalmente, não é encontrada história familiar da doença de Huntington. Nesses casos, deve-se considerar falsa paternidade, óbito precoce de um dos pais afetados ou expansão da repetição de CAG de um dos pais não afetados.

Comprometimento cognitivo

Os primeiros sintomas da doença de Huntington estão relacionados à perda de funções executivas, que tipicamente são mais bem percebidas em discussões sobre o trabalho ou a vida doméstica do paciente. Os achados comuns incluem:

- Comprometimento da concentração (o desempenho no trabalho ou na escola pode estar comprometido)

- Apatia e ansiedade na realização de tarefas
- Aumento de erros em funções complexas
- Apropriação de responsabilidades por colegas ou membros da família
- Escorregões, julgamentos errôneos ou acidentes com veículo automotor.

Embora não considerado um aspecto típico do exame físico, a comparação com cônjuges ou irmãos com níveis similares de educação ou quociente de inteligência (QI) geralmente é informativa.

Características comportamentais

As manifestações comportamentais comumente incluem:[21]

- Irritabilidade
- Impulsividade
- Falta de atenção à aparência ou à higiene
- Alterações da personalidade. Embora às vezes sejam difíceis de categorizar, geralmente são percebidas como alterações nos hábitos e nos interesses. Se houver negação, pode ser útil entrevistar os membros da família separadamente.[6] [22]

Frequentemente, os pacientes parecem um pouco desinibidos ou excepcionalmente ansiosos. Testes formais do estado mental à beira do leito, como o mini-exame do estado mental, geralmente são normais, especialmente se o paciente tiver boa escolaridade. O reconhecimento de inadequação ocasional ou a ausência de foco do paciente é mais útil, especialmente em comparação com o cônjuge ou com o membro da família que o acompanha.

Características motoras

As características motoras podem incluir:

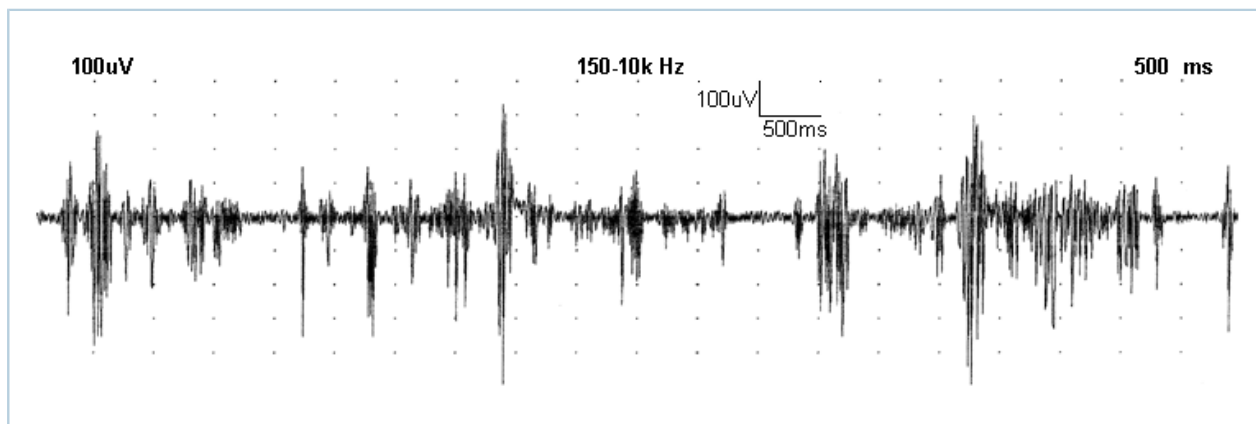
- Coreia
- Espasmos/agitação: os membros da família podem notar a presença dessas características e de alterações na coordenação
- Bradicinesia e rigidez.

Os achados mais úteis no exame físico estão relacionados à coreia.[6] [22] [23] Os pacientes às vezes são capazes de suprimir movimentos involuntários, portanto é útil passar alguns minutos procurando especificamente por eles. Pode ser útil fazer isso com o paciente sentado, sem os sapatos, de olhos fechados, realizando o teste dos sete seriados com as mãos estendidas. Movimentos aleatórios dos dedos das mãos e dos pés, com posturas peculiares ocasionais das mãos, do tronco ou dos membros e expressões faciais estranhas são típicos da doença de Huntington precoce, assim como o ritmo e a frequência irregulares da percussão do dedo indicador no polegar ("finger tapping"), além da impersistência motora (incapacidade de manter a língua totalmente protruída).

A demonstração da coreia em termos verbais é difícil, mas uma eletromiografia (EMG) de um músculo do dedo da mão em um paciente afetado demonstra a natureza aleatória desse tipo de distúrbio do movimento. Pode ser detectada uma lentidão no movimento ocular rápido (movimento sacádico). Essa característica geralmente é proeminente na doença de Huntington juvenil. Também pode ser observada dificuldade na marcha em tandem.

Para médicos que têm experiência limitada com coreia e doença de Huntington, incluindo muitos neurologistas, recomenda-se o encaminhamento a um especialista em distúrbios do movimento ou a um centro médico envolvido com pesquisa sobre a doença de Huntington. Esse é um distúrbio relativamente

raro, e a consulta clínica não leva mais tempo que uma ressonância nuclear magnética (RNM), além de ser mais acessível e informativa.



Eletromiografia (EMG) da coreia no estágio I da doença; registro feito com eletrodos de superfície padrão tipo disco, no ventre muscular/tendão, sobre o primeiro músculo interósseo dorsal
Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007 Jan 20;369(9557):218-28. Usado com permissão

Outras características

A depressão pode ser uma característica comórbida da doença, mas é inespecífica e não é uma manifestação inicial comum.^{[21] [24] [25] [26]} Podem ocorrer comportamentos obsessivos e compulsões, mas, novamente, em geral não estão presentes até uma fase mais tardia da doença, frequentemente após o diagnóstico ser feito.^[21]

Exames por imagem

Os exames de imagem geralmente não são úteis na avaliação da doença de Huntington precoce. Entretanto, a atrofia do núcleo caudado, aparente na tomografia computadorizada (TC) ou na RNM, é um achado consistente em estágios tardios da doença.^[16]

Consentimento para exames adicionais

O diagnóstico é útil para a documentação da incapacidade, mas pode ser indesejável devido à ausência de uma terapia modificadora da doença. Pode ser útil informar os pacientes sobre as potenciais implicações de um diagnóstico na família e em planos de saúde, informar que eles apresentam características que podem ou não ser evidências da doença de Huntington e perguntar se eles gostariam de ter o diagnóstico confirmado pelo teste genético. Esse teste pode ser adiado a critério do paciente e pode ajudá-lo a decidir como gerenciar questões em andamento sobre a vida, as finanças ou o trabalho.^{[6] [22]}

Teste genético

Se o paciente tiver características típicas da doença de Huntington, o teste confirmatório mais útil será o teste de repetição de CAG. Ele normalmente demora algumas semanas. Um resultado positivo tem muitas implicações para o paciente e para a família, de modo que geralmente é melhor dar as informações sobre a doença de Huntington antecipadamente para que eles estejam preparados. Ao apresentar os resultados de um teste positivo, é normal providenciar que o paciente venha com seu cônjuge ou amigo ou membro da família que possa apoiá-lo. A notícia do diagnóstico pode ser um evento emocional significativo para o paciente e representa um período importante na educação da família sobre a doença de Huntington e suas implicações genéticas para membros da família e para o

planejamento familiar. Se o teste genético confirmatório for negativo, é provável que o paciente precise ser encaminhado a um especialista em distúrbios do movimento para detectar outras possíveis causas para seus sintomas.

O teste também pode ser realizado em pacientes idosos em risco, sem sintomas da doença de Huntington, para definir o risco da doença em seus descendentes. Recomenda-se a realização de testes genéticos pré-sintomáticos para membros da família em risco apenas em centros médicos especializados em tais testes, utilizando as diretrizes publicadas. Testes preditivos para pacientes com menos de 18 anos não são recomendados; pacientes solicitando testes preditivos devem ter acesso a aconselhamento genético.[27] [28] [29] [30]

Fatores de risco

Fortes

expansão da extensão da repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) no fim da região N-terminal do gene da huntingtina

- A doença de Huntington ocorre com expansões da extensão da repetição de CAG no fim da região N-terminal do gene da huntingtina.
- Todos os pacientes com ≥ 40 extensões da repetição de CAG desenvolvem a doença de Huntington, caso tenham um tempo de vida normal; quanto mais longa a extensão da repetição, mais cedo os sintomas tendem a aparecer.[19]
- Pacientes com 36 a 39 repetições podem desenvolver sintomas da doença de Huntington ou podem permanecer assintomáticos.[19]
- A tendência para expansão da repetição de CAG em gerações sucessivas (antecipação) coloca os descendentes em risco de início mais precoce da doença em relação a seus pais.

história familiar

- Pode não estar disponível em cerca de 5% a 8% dos casos.
- Às vezes, um dos pais afetados é diagnosticado erroneamente com a doença de Alzheimer ou com um transtorno psiquiátrico; algumas vezes, o suicídio ou o alcoolismo antecipa o diagnóstico da doença de Huntington emergente.
- Também podem ocorrer divórcio, negação ou falsa paternidade.
- Ocasionalmente, um dos pais afetados vai a óbito antes de os sintomas se manifestarem.
- Em outros casos, um dos pais assintomático tem uma extensão de CAG que é herdada de forma expandida, produzindo sintomas na criança afetada.

Fracos

outros fatores genéticos

- Vários genes podem ter uma pequena influência na idade de início dos pacientes com a doença de Huntington.[20]
- Nenhum desses genes é rotineiramente rastreado ou usado no manejo de casos clínicos.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história familiar positiva para a doença de Huntington (comum)

- Pode não estar disponível em cerca de 5% a 8% dos casos.
- Às vezes, um dos pais afetados é diagnosticado erroneamente com a doença de Alzheimer ou com um transtorno psiquiátrico; algumas vezes, o suicídio ou o alcoolismo antecipa o diagnóstico da doença de Huntington emergente.
- Também podem ocorrer falsa paternidade, divórcio ou negação.
- Ocasionalmente, um dos pais vai a óbito antes de os sintomas se manifestarem ou eles têm uma extensão de repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) que se expandiu para o intervalo sintomático no paciente afetado.

expansão conhecida da extensão da repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) no fim da região N-terminal do gene da huntingtina (comum)

- O paciente pode ter realizado o teste genético pré-sintomático.
- A doença de Huntington ocorre com expansões da extensão da repetição de CAG no fim da região N-terminal do gene da huntingtina.
- Todos os pacientes com ≥ 40 extensões da repetição de CAG desenvolvem a doença de Huntington, caso tenham um tempo de vida normal, e quanto mais longa a extensão da repetição, mais cedo os sintomas tendem a aparecer.[19]
- Pacientes com 36 a 39 repetições podem desenvolver sintomas da doença de Huntington ou podem permanecer assintomáticos.[19]
- A tendência para expansão da repetição de CAG em gerações sucessivas (antecipação) coloca os descendentes em risco de início mais precoce da doença em relação a seus pais.

desempenho comprometido no trabalho ou na escola (comum)

- Descrições do trabalho, de hobbies e de interesses externos e atenção especial aos sinais e opiniões do cônjuge podem ser úteis.
- Pode haver aumento de erros em funções complexas ou uma apropriação de responsabilidades por colegas ou membros da família.
- Os pacientes podem se sentir desconfortáveis com discussões abertas de falhas aparentes, portanto, discussões individuais com membros da família podem ser informativas.

alteração de personalidade (comum)

- As alterações da personalidade se manifestam de maneiras diferentes.
- Irritabilidade ou acessos de fúria são comuns.
- Os membros da família podem descrever apenas uma perda gradual de entusiasmo ou do envolvimento em atividades previamente atraentes.

irritabilidade e impulsividade (comum)

- Quando questionados, os familiares podem descrever compras atípicas, decisões repentinas, apostas ou alterações na libido.[21]

coreia (comum)

- Caso não seja previamente detectada, a coreia leve passa despercebida facilmente.

- Movimentos aleatórios dos dedos das mãos e dos pés, com posturas peculiares ocasionais das mãos, tronco ou membros e expressões faciais estranhas são típicos dos estágios iniciais da doença de Huntington.
- Os pacientes sem essa afecção devem ser capazes de realizar o teste dos sete seriados, estando sentados, com os olhos fechados, sem movimentos involuntários dos dedos das mãos ou dos pés.
- Movimentos involuntários em geral são parcialmente suprimíveis, portanto, é apropriado realizar a observação durante a entrevista juntamente com pelo menos alguns minutos de testes formais para coreia.
- Pacientes com a doença de Huntington juvenil podem não ter coreia, mas podem apresentar rigidez ou sintomas parkinsonianos.

espasmos ou agitação (comum)

- Os pacientes podem não estar cientes dos sintomas ou podem explicá-los como nervosismo.
- A opinião de um membro da família geralmente é útil.
- Os cônjuges às vezes relatam dificuldade de dormir com um paciente agitado ou podem observar uma semelhança com um membro da família previamente afetado.

perda de coordenação (comum)

- Pode se manifestar como o ato de derrubar coisas, tropeços ou acidentes com veículo automotor.

deficit da coordenação motora fina (comum)

- A percussão digital ("finger tapping"; dedo indicador no polegar) normalmente deveria ser rápida, regular e com velocidade equivalente à do examinador (25 toques em 5 segundos); um ritmo mais lento e irregular é caracteristicamente observado na doença de Huntington.
- Alterações similares podem ser observadas na voz ou em movimentos rápidos da língua.
- Movimentos rápidos e alternados das mãos, uma forma de coordenação motora grossa, podem ser relativamente normais.

lentidão no movimento ocular rápido (movimento sacádico) (comum)

- A velocidade dos movimentos sacádicos é mais lenta.[31]
- Para testar isso, pede-se ao paciente que ele desvie o olhar do polegar direito do examinador para o dedo indicador esquerdo, sendo que o examinador mantém as mãos na largura dos ombros em frente ao paciente.
- Movimentos sacádicos lentos geralmente são mais proeminentes em pacientes jovens, mesmo no início da evolução da doença.
- Giros da cabeça ou piscar dos olhos não suprimíveis são evidências de comprometimento.

impersistência motora (comum)

- Para testar a impersistência motora, os sujeitos são solicitados a protrair a língua ou fechar os olhos com força por pelo menos 10 segundos.
- Os pacientes geralmente têm problemas para manter a máxima protrusão ou o fechamento das pálpebras.
- Pacientes mais avançados podem demonstrar a "mão em ordenha", com variação na intensidade de um aperto solicitado.[1] [32]

marcha em tandem comprometida (comum)

- A marcha em tandem pode revelar coreia, desequilíbrio ou outros problemas.

- Pacientes que parecem levemente instáveis precisam ser testados próximo a uma parede para minimizar o risco de queda.

Outros fatores de diagnóstico

comprometimento da concentração/ansiedade ou apatia na realização de tarefas (comum)

- As alterações cognitivas iniciais são sutis e podem ser negadas.[21]
- Os pacientes podem se sentir mais confortáveis ao reconhecer uma alteração em sua capacidade de concentração que em sua cognição comprometida ou raciocínio lento.
- A perda da função executiva pode se manifestar como ansiedade exacerbada em relação a tarefas que antes eram realizadas sem dificuldade.
- Podem ocorrer escorregões, julgamentos errôneos ou acidentes com veículo automotor.

declínio cognitivo em relação ao cônjuge/irmãos (comum)

- Embora não considerado um aspecto típico do exame físico, a comparação com cônjuges ou irmãos com níveis similares de educação ou quociente de inteligência (QI) geralmente é informativa.

alterações dos hábitos pessoais/higiene (comum)

- Podem ocorrer relutância em tomar banho ou falta de atenção à aparência.
- Perguntar sobre as atividades diárias é uma boa introdução a essa questão.

desinibição ou comportamento ansioso incomum (comum)

- Os pacientes tendem a fazer comentários inapropriados ou a ficar menos ou mais preocupados que o esperado com problemas.[21]
- Frequentemente, seu comportamento está em contraste com o do cônjuge, que pode agir de maneira mais parental ou como um cuidador.

depressão, obsessões e compulsões (comum)

- Geralmente mais proeminentes à medida que a doença evolui, embora possam preceder o diagnóstico.[21] Há evidências de que a depressão seja menos comum em estágios tardios da doença.[26]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
nenhum teste inicial	o diagnóstico é clínico

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) <ul style="list-style-type: none"> Solicitado para pacientes para confirmar o diagnóstico clínico da doença de Huntington. Pode ser adiado até o momento de escolha do paciente. Um resultado positivo indica que é praticamente certo que o paciente desenvolverá sintomas da doença de Huntington durante o tempo de vida normal. Um resultado intermediário de 36 a 39 repetições indica que a pessoa pode ou não desenvolver sintomas da doença de Huntington durante o seu tempo de vida. Um resultado de 29 a 35 repetições representa uma repetição de CAG expandida que não resultará em doença no paciente, mas que está dentro de um intervalo que poderia se expandir o suficiente para resultar em doença nos descendentes.[19] Menos de 28 repetições é um resultado normal. Se o teste for normal, serão necessários outros testes para identificar as causas dos sintomas. 	um resultado positivo é ≥40 repetições de CAG em 1 dos 2 alelos; um resultado intermediário é 36 a 39 repetições
ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> A atrofia do corpo estriado ou do núcleo caudado em geral não está presente de forma definitiva nas fases muito iniciais da doença de Huntington. A atrofia do núcleo caudado ou do corpo estriado não é específica, pois pode ser observada em distúrbios diferentes da doença de Huntington (por exemplo, na neuroacantocitose).[16] 	a atrofia do corpo estriado ou do núcleo caudado pode ser aparente

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Discinesia tardia	<ul style="list-style-type: none"> Tipicamente, não há uma história familiar. Pode ocorrer em pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos ou com metoclopramida.[33] Tende a ter uma predominância oral, bucal e lingual distinta, com a fala e a deglutição relativamente não afetadas. Impersistência motora não observada. Não progressiva. 	<ul style="list-style-type: none"> A distinção entre a discinesia tardia e a doença de Huntington é essencialmente clínica. No caso improvável de ser necessário, o teste de repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) é normal. O encaminhamento a um especialista em distúrbios do movimento normalmente seria mais custo-efetivo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Atrofia dentato-rubro-palido-luisiana (ADRPL)	<ul style="list-style-type: none"> Mais comum em asiáticos, mas pode ser fenotipicamente indistinguível da doença de Huntington.[34] Em casos juvenis ou de início precoce, a epilepsia mioclônica é um achado altamente sugestivo de ADRPL. Em pacientes negros, a ADRPL pode se manifestar sem epilepsia mioclônica. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de repetição de CAG é normal, mas o teste para o gene da ADRPL (atrofina-1) será positivo. Em pacientes negros, a ressonância nuclear magnética (RNM) pode demonstrar microcalcificações no globo pálido com desmielinização no centro semioval (síndrome de Haw River).
Neuroacantocitose	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente apresenta arreflexia e amiotrofia distal associadas, com maior proeminência de coreia oral e lingual com tiques e mordidas na língua.[35] Pode ser fenotipicamente indistinguível da doença de Huntington, mas a herança é autossômica recessiva. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de repetição de CAG é normal. Os acantócitos podem estar presentes no esfregaço de sangue periférico, mas testes ou diluições repetidos podem ser necessários para descobri-los. É conveniente orientar que o laboratório faça um comentário específico sobre a morfologia dos eritrócitos. A creatina quinase frequentemente é elevada. A anomalia genética é uma mutação da fase de leitura (frameshift) no gene que codifica a coreína.
Coreia hereditária benigna	<ul style="list-style-type: none"> Um distúrbio autossômico dominante com tendência a ter início bastante precoce com progressão muito lenta, sem disfunção cognitiva ou outras características incapacitantes da doença de Huntington.[36] [37] Podem ocorrer características atípicas, com algum comprometimento funcional. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de repetição de CAG é normal. Pode ser encontrada uma anomalia no gene que codifica o fator de transcrição da tireoide 1 (TTF-1).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de McLeod (ou miopatia de McLeod)	<ul style="list-style-type: none"> Distúrbio ligado ao cromossomo X; pode ser indistinguível da doença de Huntington.[38] Pode ter características adicionais de neuropatia axonal motora, miopatia, cardiomiopatia e anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> O hemograma completo revela acantócitos e anemia hemolítica. A creatina quinase sérica é elevada. Há uma anomalia no gene XK (antígeno eritrocitário Kell). O teste de repetição de CAG é normal.
Ataxia espinocerebelar 17 (SCA 17)	<ul style="list-style-type: none"> Tende a manifestar ataxia mais proeminente, mas pode ser clinicamente indistinguível da doença de Huntington.[39] [40] 	<ul style="list-style-type: none"> Testes genéticos para a SCA 17 revelam um distúrbio na repetição de CAG que afeta a proteína de ligação a TATA. O teste de repetição de CAG é normal.
Doença de Huntington-like 1 (HDL1)	<ul style="list-style-type: none"> Um distúrbio familiar do prion que pode ser fenotipicamente indistinguível da doença de Huntington.[41] 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de repetições de CAG para doença de Huntington é normal. O teste genético revela uma mutação no gene PRNP. Atrofia cerebelar e placas multicêntricas, que apresentam coloração com anticorpos antiprions, podem ser encontradas na autópsia.
Doença de Huntington-like 2 (HDL2)	<ul style="list-style-type: none"> Observada principalmente em pacientes negros. Fenotipicamente idêntica à doença de Huntington.[39] 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de repetição de CAG para doença de Huntington é normal, mas o distúrbio na repetição de citosina-adenina-guanina/citosina-timina-guanina (CAG/CTG) é encontrado no gene da junctofilina-3.
Doença de Huntington-like 3 (HDL3)	<ul style="list-style-type: none"> Fenotipicamente similar à doença de Huntington.[42] [43] 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de repetições de CAG para doença de Huntington é normal. O gene da HDL3 é desconhecido.
Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro (NBIA; síndrome de Hallervorden Spatz)	<ul style="list-style-type: none"> Doença autossômica recessiva.[44] Pode ser fenotipicamente indistinguível da doença de Huntington. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM demonstra um globo pálido hipointenso característico com focos de hiperintensidade (sinal de "olho de tigre"). O teste de repetição de CAG é normal. Mutações no gene PANK2 (pantotenato quinase) estão presentes no teste genético.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neuroferritinopatia (NBIA2)	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser fenotipicamente indistinguível da doença de Huntington.[45] • Tende a manifestar mais distonia de ação facial e mais assimetria nos achados. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM demonstra uma perda de sinal em T2 nos gânglios da base. • A ferritina sérica pode estar reduzida. • O teste de repetição de CAG é normal; estão presentes mutações na cadeia leve da ferritina (FTL).
Coreia por hipertireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Coreia e anormalidades comportamentais podem ser manifestações de tireotoxicose.[46] 	<ul style="list-style-type: none"> • Serão observados testes de função tireoidiana elevados. • O teste de repetição de CAG é normal.
Coreia grávida	<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente, é uma manifestação do primeiro trimestre da gestação, não é hereditária, tem início agudo e não está associada a outras características da doença de Huntington.[47] 	<ul style="list-style-type: none"> • O teste de gravidez é positivo.
Coreia de Sydenham	<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente observada em crianças ou adultos jovens.[48] • Subaguda, geralmente assimétrica no início, não hereditária e pós-infecciosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os títulos de antistreptolisina O são elevados.
Cerebrite lúpica	<ul style="list-style-type: none"> • Raramente, a coreia e/ou o comprometimento cognitivo podem apresentar-se como manifestações de lúpus eritematoso do sistema nervoso central.[49] • Não está associada a outras características da doença de Huntington. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os títulos de anticorpos antinucleares são elevados.
Síndrome do anticorpo antifosfolípido	<ul style="list-style-type: none"> • Pode causar coreia em alguns pacientes e, às vezes, tem início assimétrico.[50] • Não está associada a outras características da doença de Huntington. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos antifosfolípídeos são detectados.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular)	<ul style="list-style-type: none"> • Associada a um distúrbio do movimento progressivo (geralmente não coreiformes), a deficits cognitivos e psiquiátricos e à disfunção hepática progressiva.[51] • Tem semelhança com a doença de Huntington juvenil. 	<ul style="list-style-type: none"> • O teste de repetição de CAG é normal. • A ceruloplasmina sérica é reduzida. Anormalidades no cobre sérico e urinário, anéis de Kayser-Fleischer e anormalidades na RNM são prontamente visíveis. • Em casos precoces, a ceruloplasmina sérica pode estar no limite inferior do normal.

Critérios de diagnóstico

Escala unificada para avaliação da doença de Huntington (UHDRS, do inglês Unified Huntington's Disease Rating Scale)[52] [53]

Escala funcional que atribui escores para a capacidade de julgamento de um paciente em atividades como trabalhar, lidar com finanças, administrar responsabilidades domésticas e realizar atividades diárias. A necessidade de cuidados também é avaliada.

Estágio 1: pacientes com alterações leves de desempenho no trabalho e na gestão de finanças.

Estágio 2: pacientes com capacidade de trabalho reduzida, problemas com compromissos financeiros e capacidades domésticas comprometidas.

Estágio 3: pacientes incapazes de trabalhar, gerenciar finanças ou realizar tarefas domésticas.

Estágio 4: pacientes que precisam de enfermeiros qualificados.

Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo ideal da doença de Huntington requer uma abordagem multidisciplinar. Os pacientes geralmente se beneficiam de uma combinação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

Depression

O problema tratável mais grave tanto em indivíduos com risco de apresentar a doença quanto naqueles que já foram diagnosticados é a depressão. O tratamento da depressão é fundamental e reduz o risco de suicídio.

Ao considerar tratamentos farmacológicos, é importante estar ciente de que são muito limitadas as diretrizes baseadas em evidências especificamente relacionadas à doença de Huntington. As recomendações são baseadas, portanto, principalmente no consenso clínico e na opinião de especialistas.^{[54] [55] [56] [57] [58] [59] [60]} Se houver efeitos adversos ou falha terapêutica a qualquer medicamento, recomenda-se tentar outro medicamento ou considerar o encaminhamento a um psiquiatra.

Os tratamentos de primeira linha são medicamentos antidepressivos e aconselhamento. Os sintomas depressivos respondem bem aos medicamentos antidepressivos.^{[61] [62] [63]} O tratamento é semelhante ao da depressão na população em geral. Entretanto, devido ao aumento do risco de suicídio, devem ser consideradas precauções adicionais sobre o potencial de superdosagem intencional de medicamentos ao fazer a prescrição.

Estudos comparativos de antidepressivos para a doença de Huntington não estão disponíveis, portanto, a escolha dos agentes é baseada no julgamento clínico em relação aos prováveis benefícios e danos de uma superdosagem e aos sintomas comportamentais associados. Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (por exemplo, fluoxetina, sertralina, escitalopram) são usados com maior frequência. Se um medicamento falhar, outros deverão ser testados. Em casos urgentes ou graves, devem ser considerados medicamentos com início de ação mais rápido, como a mirtazapina.^[61] Em pacientes com depressão refratária, a eletroconvulsoterapia (ECT) pode oferecer benefícios significativos e não agrava outros aspectos da doença de Huntington.^{[64] [65] [66] [67]}

O aconselhamento de pacientes com a doença de Huntington envolve o reconhecimento da impulsividade e orientações de segurança com relação ao ato de dirigir, ao uso de armas de fogo e ao descarte de medicamentos prescritos acumulados. Quase todos os pacientes se beneficiam do aconselhamento sobre aspectos comportamentais e genéticos da doença e sobre as demandas do cuidador. É útil discutir as variações da doença. Caso tenha ocorrido uma experiência particularmente problemática na família, tais informações podem ser reconfortantes.

Ansiedade

A ansiedade é um sintoma comum e pode responder a uma variedade de tratamentos, incluindo inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), bupirone e benzodiazepínicos.^{[68] [69]}

Comportamentos obsessivo-compulsivos e perseveração

Os pacientes podem se tornar obsessivos a ponto de causar rupturas na vida familiar. Suas obsessões podem estar relacionadas a outras pessoas (ressentimentos recorrentes, suspeita de infidelidade), podem ser auto-orientadas (obsessões com hábitos intestinais ou vesicais ou ingestão de fluidos) ou

ainda podem ser ritualísticas (insistência em rotinas, objetos ou ato de lavar as mãos). Os membros da família geralmente consideram esse comportamento perturbador e frequentemente não têm escolha a não ser aceitá-lo o máximo possível.

ISRSs, como o citalopram ou a fluoxetina, podem ter um papel no tratamento de sintomas obsessivo-compulsivos.[70] [71] Pode ser necessária uma terapia de duração prolongada e de dose mais alta. Devido à natureza problemática de tais sintomas em alguns pacientes, recomenda-se persistência. A clomipramina tem maior incidência de eventos adversos, mas poderá ser considerada se os ISRSs falharem.

Os sintomas obsessivo-compulsivos podem apresentar resposta clínica a medicamentos antipsicóticos, como a olanzapina.[72] [73] A escolha entre medicamentos antidepressivos e antipsicóticos deve ser baseada na experiência clínica e nas comorbidades. Agentes antipsicóticos têm maior probabilidade de ser úteis em pacientes com coreia e agitação problemáticas, enquanto os antidepressivos são mais apropriados para pacientes com apatia.

A terapia cognitivo-comportamental também é efetiva na população geral para obsessões e compulsões, seja ela isolada ou em combinação com medicamentos. Ela também pode ser benéfica em pessoas com a doença de Huntington, particularmente em pacientes sem comprometimento cognitivo significativo.

À medida que a demência evolui, as obsessões geralmente remitem, talvez pelo fato de o paciente se tornar menos capaz de reter a obsessão na memória ativa. O encaminhamento psiquiátrico pode ser útil.

Problemas comportamentais e de humor (por exemplo, irritabilidade, alterações de humor, agressividade, acessos de fúria frequentes)

Um dos comportamentos problemáticos é o mau humor.[74] [75] Os pacientes ficam cada vez mais irritáveis à medida que a doença evolui e podem se tornar verbalmente ou até mesmo fisicamente abusivos. A alienação da família pode contribuir para o isolamento, divórcio ou abandono, e isso aumenta a probabilidade de suicídio, negligência ou lesão acidental. Embora as evidências sejam limitadas, a experiência clínica sugere que a irritabilidade geralmente responde ao tratamento com ISRSs, especialmente nos estágios mais iniciais; doses no limite superior do intervalo recomendado pelo fabricante geralmente são necessárias para essa indicação. Outras abordagens padrão para o tratamento das alterações do humor e da irritabilidade incluem o uso de agentes anticonvulsivantes com propriedades estabilizadoras do humor (ácido valproico, carbamazepina), propranolol ou antipsicóticos típicos ou atípicos. Os benzodiazepínicos também podem ser úteis, embora possam ter efeito desinibidor em alguns pacientes. A escolha entre esses agentes é difícil na ausência de estudos definitivos. Entretanto, os antipsicóticos podem ser mais apropriados em circunstâncias nas quais a perda de peso e a coreia são proeminentes e nas quais os sintomas precisam de manejo do quadro agudo; os benzodiazepínicos podem ser mais apropriados em situações em que a ansiedade ou a insônia são mais proeminentes; e o ácido valproico é mais apropriado quando os sintomas estão apenas evoluindo ou quando há preocupação com efeitos colaterais sedativos. Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[76] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos durante a gravidez somente se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, medicamentos com valproato não devem ser usados em pacientes do sexo feminino

em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[76]

Medicamentos antipsicóticos têm sido utilizados com sucesso no tratamento da irritabilidade e da agressividade; entretanto, poucos estudos publicados estão disponíveis para diretrizes específicas.[77] A seleção do agente antipsicótico é baseada no perfil de efeitos colaterais. Para pacientes com problemas comportamentais coexistentes com coreia significativa, antipsicóticos típicos (de primeira geração) podem ser úteis (por exemplo, sulpirida, haloperidol). Antipsicóticos atípicos (por exemplo, quetiapina, olanzapina) são mais apropriados para pessoas com bradicinesia e rigidez coexistentes. Devido aos efeitos adversos dos medicamentos antipsicóticos, reduções ocasionais na dosagem ou interrupções temporárias são apropriadas.

Doses iniciais mais altas, ou doses parenterais de medicamentos antipsicóticos podem ser consideradas para problemas comportamentais graves e agudos. A olanzapina também pode ser administrada por via parenteral, se necessário. Episódios graves de agressividade ou comportamento violento podem requerer intervenção de autoridades civis, visitas ao pronto-socorro ou comprometimento formal.

Coreia

Quando grave, a coreia interfere na função; quando leve, contribui para o isolamento social.[78] [79] O tratamento da coreia na doença de Huntington é de certa forma problemático, e a base de evidências para os tratamentos é limitada. Embora tenham sido propostas diretrizes baseadas em evidências,[80] elas são controversas e não refletem a prática clínica da maioria dos médicos especialistas na doença de Huntington.[81] Os medicamentos que reduzem a coreia normalmente têm efeitos adversos sobre o humor, a concentração e a coordenação, os quais são fatores comumente responsáveis pela incapacidade funcional na doença de Huntington.

Os antipsicóticos estão entre os medicamentos disponíveis mais efetivos, especialmente agentes como o haloperidol ou a trifluoperazina. Entretanto, podem ser usados antipsicóticos atípicos, como a risperidona ou a olanzapina. Efeitos colaterais podem agravar as características subjacentes da doença de Huntington, embora às vezes também possam ser benéficos, como a sedação noturna e o ganho de peso. Esses medicamentos devem ser reservados a situações nas quais a coreia é problemática.

A tetrabenazina é um inibidor seletivo reversível do transportador de monoamina vesicular (VMAT) que bloqueia o transporte de dopamina para as vesículas sinápticas no sistema nervoso central.[82] [83] Ela causa efeitos adversos centrais de sedação, bradicinesia, inquietação e depressão. Sua ação é semelhante à da reserpina (não disponível em alguns países), exceto pelo fato de a reserpina ser não seletiva e irreversível e, portanto, ter efeitos adversos centrais de duração mais longa e efeitos adversos periféricos não observados com a tetrabenazina, como hipotensão e úlceras gástricas. Ensaios clínicos demonstraram que a tetrabenazina reduz significativamente a coreia.[59] [83] [84] [85] A tetrabenazina tem latência mais curta até o efeito e compensação desde a instituição da terapia em comparação aos agentes antipsicóticos e é livre de quaisquer preocupações em relação à discinesia tardia. No entanto, há maior probabilidade de causar depressão[83] e sedação. Os pacientes com coreia nos quais é um problema significativo são candidatos apropriados para o tratamento com tetrabenazina, particularmente aqueles que não toleram medicamentos antipsicóticos. É uma boa escolha de medicamento de primeira linha para pacientes nos quais a coreia isolada precisa de tratamento (isto é, pacientes que não precisam dos efeitos colaterais de ganho de peso ou sedação noturna e/ou tratamento da irritação e agitação), embora não seja apropriada para pacientes com história de doença psiquiátrica.

A amantadina pode ajudar na coreia.[86] [87] [88] [89] [90] Não há tratamento para a impersistência motora, os movimentos oculares, a marcha e a coordenação anormais.

Bradicinesia e rigidez predominantes

Em geral, esses sintomas são de difícil tratamento.[91] [92] [93] Levodopa/carbidopa podem ser testadas. Uma resposta clínica deve ser aparente dentro de 1 mês. A amantadina pode ser usada por 3 semanas, período em que deve haver uma resposta terapêutica aparente.[86]

Comprometimento cognitivo

Embora um pequeno ensaio clínico randomizado e controlado tenha sugerido que agentes anticolinesterase podem ter um efeito benéfico sobre a cognição em alguns pacientes com a doença de Huntington, esses achados não foram replicados.[94] Um estudo randomizado e duplo-cego não encontrou qualquer efeito do escitalopram sobre a função executiva em pacientes não deprimidos.[95] Estudos adicionais estão em andamento.

Outras abordagens

Foi demonstrado que os programas de exercícios em casa melhoram a função física.[96] A fonoterapia e a terapia de deglutição não foram testadas rigorosamente na doença de Huntington, mas podem oferecer benefício transitório.

A European Huntington's Disease Network publicou diversas diretrizes de boas práticas sobre o uso de intervenções não farmacológicas na doença de Huntington, como terapia ocupacional,[97] fisioterapia,[98] fonoterapia[99] e suporte nutricional.[100]

Uma avaliação quanto à direção feita por um avaliador independente pode ser útil para decidir se dirigir ainda é seguro.

Apoio ao cuidador

Uma área significativa de potencial intervenção por médicos é o apoio ao cuidador. A carga de cuidar de um paciente afetado é considerável e sobrecarrega as famílias em aspectos emocionais, físicos e financeiros. Pode ser benéfico direcionar as famílias a recursos comunitários, a grupos de apoio para a doença de Huntington [Huntington's Disease Association] [International Huntington Association] e a agências governamentais relevantes. O reconhecimento dos desafios enfrentados pelos cuidadores deve fazer parte de todas as consultas clínicas.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

(resumo)

todos os pacientes

1a

aconselhamento para o paciente e para a família, com suporte do cuidador

Em curso		(resumo)	
		adjunto	intervenções não farmacológicas
■ com coreia, mas sem problemas comportamentais proeminentes		adjunto	tetrabenazina ou antipsicóticos ou benzodiazepínicos ou amantadina
■ com depressão		adjunto	antidepressivos
■ com problemas comportamentais e instabilidade de humor		adjunto	anticonvulsivantes estabilizadores do humor
■ com problemas comportamentais nos quais a ansiedade ou a insônia são proeminentes		adjunto	inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) ou benzodiazepínicos
■ com ansiedade, mas sem problemas comportamentais proeminentes		adjunto	inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) ou ansiolíticos
■ com comportamentos obsessivo-compulsivos e perseveração		adjunto	inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) ou antipsicóticos ou clomipramina e/ou terapia cognitivo-comportamental (TCC)
■ com problemas comportamentais e coreia ou bradicinesia/rigidez, perda de peso ou necessidade de manejo do quadro agudo		adjunto	antipsicóticos
■ bradicinesia e rigidez predominantes sem problemas comportamentais proeminentes		adjunto	agonistas dopaminérgicos
■ com depressão refratária a medicamentos		adjunto	eletroconvulsoterapia (ECT)

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

1a

aconselhamento para o paciente e para a família, com suporte do cuidador

- » Quase todos os pacientes se beneficiam do aconselhamento sobre aspectos comportamentais e genéticos da doença e sobre as demandas do cuidador.
- » O aconselhamento envolve o reconhecimento da impulsividade e orientações de segurança com relação a dirigir, ao uso de armas de fogo e ao descarte de medicamentos prescritos acumulados.
- » Muitas famílias que já lidaram com um membro afetado conhecem bem os efeitos da doença. É útil discutir as variações da doença. Caso tenha ocorrido uma experiência particularmente problemática na família, tais informações podem ser reconfortantes. A carga de cuidar de um paciente afetado é considerável e sobrecarrega as famílias em aspectos emocionais, físicos e financeiros. Pode ser benéfico direcionar as famílias a recursos comunitários, a grupos de apoio para a doença de Huntington e a agências governamentais relevantes. O reconhecimento dos desafios enfrentados pelos cuidadores deve fazer parte de todas as consultas clínicas.

adjunto

intervenções não farmacológicas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Os pacientes podem se beneficiar de intervenções não farmacológicas, que também podem ser combinadas com tratamentos farmacológicos.
- » A European Huntington's Disease Network publicou diversas diretrizes de boas práticas sobre o uso de intervenções não farmacológicas na doença de Huntington, como terapia ocupacional,[97] fisioterapia,[98] fonoterapia[99] e suporte nutricional.[100]
- » Programas de exercícios em casa melhoram a função física em pessoas com

Em curso

- com coreia, mas sem problemas comportamentais proeminentes

adjunto

doença de Huntington no estágio precoce a intermediário.[96]

tetrabenazina ou antipsicóticos ou benzodiazepínicos ou amantadina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **tetrabenazina**: 12.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

Opções secundárias

» **sulpirida**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, dose de manutenção habitual de 200-600 mg/dia

Opções terciárias

» **risperidona**: 0.5 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 2.5 mg por via oral à noite inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 15-20 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 25 mg por via oral diariamente inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 750 mg/dia

OU

» **haloperidol**: 0.5 a 1 mg por via oral diariamente inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6-8 mg/dia

OU

» **clonazepam**: 0.5 mg por via oral diariamente inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

Em curso

» **diazepam**: 1.25 mg por via oral diariamente inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **amantadina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 300 mg/dia

» Quando grave, a coreia interfere na função; quando leve, contribui para o isolamento social.

» Tetrabenazina[59] [83] [84] [85] e antipsicóticos são os medicamentos disponíveis mais eficazes.

» Os efeitos adversos podem agravar as características subjacentes da doença de Huntington. Sendo assim, esses medicamentos devem ser reservados para situações nas quais a coreia é problemática. A tetrabenazina deve ser evitada em pacientes com história de sintomas psiquiátricos.

» A história natural do distúrbio do movimento é que, em estágios mais tardios da doença, a coreia tende a diminuir e a bradicinesia e a rigidez tendem a aumentar; portanto, deve-se reavaliar os medicamentos anticoreicos e considerar uma redução.

» A amantadina pode melhorar a coreia na doença de Huntington.[86] [87] [88] [89] [90]

» Não há tratamento para a impersistência motora, os movimentos oculares, a marcha e a coordenação anormais.

■ **com depressão**

adjunto

antidepressivos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **citalopram**: 20 mg por via oral uma vez ao dia por 2 semanas, seguidos por 40 mg uma vez ao dia

OU

» **fluoxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta a cada 2-4 semanas, máximo de 60 mg/dia

Opções secundárias

Em curso

» **sertralina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 1 semana, seguidos por 100 mg uma vez ao dia

OU

» **escitalopram**: 10 mg por via oral uma vez ao dia por 1 semana, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

Opções terciárias

» **mirtazapina**: 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar por 1 semana, seguidos por 30 mg uma vez ao dia ao deitar por 1 semana, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 45 mg/dia

» Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) genéricos, como o escitalopram, podem ser um medicamento de primeira linha razoável. Se houver falha com o primeiro medicamento, os pacientes devem testar outros antidepressivos. O encaminhamento a um psiquiatra é apropriado, especialmente em casos difíceis.

» Uma segunda opção seria a sertralina. Agentes mais caros, como o escitalopram, também podem ser considerados.

» Se for provável a prescrição de tetrabenazina ao paciente, então o citalopram, o escitalopram ou a sertralina são as opções de escolha. Outros ISRSs (fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina) inibem o CYP2D6 e, portanto, podem reduzir a depuração da tetrabenazina, causando efeitos colaterais tóxicos.

» Em emergências ou casos graves, podem ser considerados medicamentos com início de ação mais rápido (por exemplo, mirtazapina).^[61]

■ **com problemas comportamentais e instabilidade de humor**

adjunto

anticonvulsivantes estabilizadores do humor

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carbamazepina**: 200 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 400 mg duas vezes ao dia de acordo com a resposta

OU

Em curso

» **ácido valproico**: 750 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» As abordagens padrão para o tratamento das alterações do humor e da irritabilidade incluem o uso de agentes anticonvulsivantes com propriedades estabilizadoras do humor (ácido valproico e carbamazepina), benzodiazepínicos e antipsicóticos típicos ou atípicos.

» A escolha entre esses agentes é difícil na ausência de estudos definitivos.

» O ácido valproico pode ser mais apropriado em situações em que os sintomas estão apenas surgindo ou quando há preocupações com efeitos colaterais sedativos.

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[76] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos sejam prescritos durante a gravidez somente se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, medicamentos com valproato não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[76]

■ **com problemas comportamentais nos quais a ansiedade ou a insônia são proeminentes**

adjunto

inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) ou benzodiazepínicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **citalopram**: 20 mg por via oral uma vez ao dia por 2 semanas, seguidos por 40 mg uma vez ao dia

OU

» **clonazepam**: 0.5 mg por via oral uma vez ao dia à noite inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 1 mg três vezes ao dia

» As evidências são limitadas, mas a experiência clínica sugere que o tratamento com ISRSs geralmente é efetivo, especialmente nos estágios mais precoces; doses no limite superior do intervalo recomendado pelo

Em curso

- com ansiedade, mas sem problemas comportamentais proeminentes

adjunto

fabricante geralmente são necessárias para essa indicação.

» Um benzodiazepínico pode ser preferido em situações nas quais a ansiedade ou a insônia são mais proeminentes.

» Outras abordagens incluem o uso de agentes anticonvulsivantes com propriedades estabilizadoras de humor (ácido valproico e carbamazepina), propranolol e antipsicóticos típicos ou atípicos. A escolha entre esses agentes é difícil na ausência de estudos definitivos.

inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) ou ansiolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **citalopram**: 20 mg por via oral uma vez ao dia por 2 semanas, seguidos por 40 mg uma vez ao dia

Opções secundárias

» **clonazepam**: 0.5 mg por via oral uma vez ao dia à noite inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 1 mg três vezes ao dia

OU

» **bupiriona**: 5 mg por via oral três vezes ao dia por 2 semanas, seguidos por 10 mg duas vezes ao dia

» A ansiedade pode responder a um ISRS, como o citalopram, à bupiriona ou a benzodiazepínicos tradicionais, como o clonazepam.^{[68] [69]}

- com comportamentos obsessivo-compulsivos e perseveração

adjunto

inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) ou antipsicóticos ou clomipramina e/ou terapia cognitivo-comportamental (TCC)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **citalopram**: 20 mg por via oral uma vez ao dia por 2 semanas, seguidos por 40 mg uma vez ao dia

OU

Em curso

» **fluoxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta a cada 2-4 semanas, máximo de 60 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia por 1 semana, seguidos por 10 mg uma vez ao dia

Opções secundárias

» **clomipramina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente para 100 mg/dia administrados em doses fracionadas ao longo de 2 semanas, máximo de 250 mg/dia

» ISRSs, como o citalopram ou a fluoxetina, podem ter um papel no tratamento de sintomas obsessivo-compulsivos.[70] [71] Pode ser necessária uma terapia de duração prolongada e de dose mais alta. Devido à natureza problemática de tais sintomas em alguns pacientes, recomenda-se persistência.

» A clomipramina tem maior incidência de eventos adversos, mas poderá ser considerada se a fluoxetina falhar.

» Os sintomas obsessivo-compulsivos às vezes apresentam resposta clínica a medicamentos antipsicóticos. A olanzapina pode ser efetiva.[72] [73] Agentes antipsicóticos têm maior probabilidade de serem úteis em pacientes com coreia e agitação problemáticas; antidepressivos são úteis para pacientes com apatia.

» A TCC também é efetiva na população geral para obsessões e compulsões, isolada ou em combinação com medicamentos. Ela também pode ser benéfica na doença de Huntington, particularmente em pacientes sem comprometimento cognitivo significativo.

■ **com problemas comportamentais e coreia ou bradicinesia/rigidez, perda de peso ou necessidade de manejo do quadro agudo**

adjunto

antipsicóticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **haloperidol**: 0.5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia, considerar titulação decrescente em intervalos de 3-6 meses

Em curso

OU

Opções secundárias

» **sulpirida**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, dose de manutenção habitual de 200-600 mg/dia

» **quetiapina**: 25 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 450 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia por 1 semana, seguidos por 10 mg uma vez ao dia

» As abordagens padrão para o tratamento das alterações do humor e da irritabilidade incluem o uso de agentes anticonvulsivantes com propriedades estabilizadoras do humor (ácido valproico e carbamazepina), benzodiazepínicos e antipsicóticos típicos ou atípicos.

» A escolha entre esses agentes é difícil na ausência de estudos definitivos.

» Os antipsicóticos podem ser mais apropriados em circunstâncias em que a perda de peso e a coreia são proeminentes e nas quais os sintomas exigem mais o manejo do quadro agudo.

» Para pacientes com coreia significativa coexistente, antipsicóticos típicos (de primeira geração) podem ser úteis (por exemplo, haloperidol). A sulpirida também pode ser usada.

» Antipsicóticos atípicos (por exemplo, quetiapina, olanzapina) são mais apropriados para pessoas com bradicinesia e rigidez coexistentes.

» Devido aos efeitos adversos dos medicamentos antipsicóticos, reduções ocasionais na dosagem ou interrupções temporárias são apropriadas.

» Doses iniciais mais altas, ou doses parenterais de medicamentos antipsicóticos podem ser consideradas para problemas comportamentais graves e agudos. A olanzapina também

Em curso

- **bradicinesia e rigidez predominantes sem problemas comportamentais proeminentes**

adjunto

pode ser administrada por via parenteral, se necessário.

agonistas dopaminérgicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carbidopa/levodopa**: 25/100 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia por 1-2 semanas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 200/800 mg por dia

OU

» **amantadina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 300 mg/dia

» Em geral, esses sintomas são de difícil tratamento.[91] [92] [93] Carbidopa/levodopa poderiam ser testadas. Deve haver resposta aparente dentro de 1 mês, caso contrário, descontinuar.

» Deve haver uma resposta terapêutica com a amantadina no final da terceira semana; descontinuar se não houver resposta terapêutica nesse intervalo de tempo.

- **com depressão refratária a medicamentos**

adjunto

eletroconvulsoterapia (ECT)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes com depressão refratária, a ECT pode oferecer benefício significativo. A ECT não demonstrou agravar outros aspectos da doença de Huntington.[64] [65] [66] [67]

Novidades

Terapias modificadoras de doença

Vários ensaios clínicos de potenciais agentes modificadores da doença foram realizados e relatados em portadores sintomáticos do gene da doença de Huntington, mas nenhum deles demonstrou eficácia clinicamente significativa. Eles demonstraram, no entanto, a viabilidade de realizar ensaios clínicos de grande escala de fase III sobre coortes da doença de Huntington. A deutetrabenazina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA no tratamento de coreia em caso de doença de Huntington. Isso ocorre após resultados positivos dos estudos FIRST-HD e ARC-HD.[101] [102] A deutetrabenazina é um pequeno inibidor molecular de transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2) e apresenta um modo de ação similar à tetrabenazina. O laquinimode é um agente imunomodulador testado anteriormente na esclerose múltipla. O estudo LEGATO-HD, que analisa a eficácia e segurança do laquinimode, está em andamento.[103] Talvez as abordagens mais promissoras em relação à modificação da doença sejam as terapias emergentes que visam a redução dos níveis de proteína mHTT (huntingtina mutante), visando tanto o DNA quanto o RNA do gene mHTT. O alvo de RNA pode ser alcançado utilizando oligonucleotídeos anti-sentido (ASO), interferência de RNA (RNAi) ou inibidores de splicing de moléculas. Os ASOs estão sendo estudados no momento. No primeiro estudo de fase Ib/IIa em humanos foram observadas reduções dependentes da dose de mHTT em participantes tratados com ASO (administrado por via intratecal). Além disso, os ASOs foram seguros e bem tolerados.[104]

Pridopidina

O estabilizador dopaminérgico pridopidina foi estudado em 3 grandes estudos de fase III: MermaiHD,[105] HART,[106] e PRIDE-HD.[107] Nenhum desses estudos alcançou seus pontos finais primários. A extensão em caráter aberto do estudo PRIDE-HD ainda está em andamento.[108]

PBT2

PBT2 é um composto atenuante de proteína de metal que atua reduzindo a agregação induzida por metal da proteína mHTT. Um estudo de fase II, o estudo Reach2HD, mostrou que o PBT2 foi seguro e bem tolerado, e estão em andamento planos para um estudo de fase III.[109]

Cisteamina

Usada no tratamento da cistinose, a cisteamina aumenta o fator neurotrófico derivado do cérebro, um fator de crescimento depletado no cérebro de pacientes com doença de Huntington. O efeito da cisteamina na progressão motora na doença de Huntington foi avaliado em um ensaio de fase II/III com duração de 3 anos. Embora a cisteamina tenha sido considerada segura e bem tolerada, seu efeito na progressão motora não representou significância estatística.[110]

Selisistate

Um membro da família sirtuina, o selisistate, causa redução dos níveis de proteína mHTT. Essa molécula foi investigada em um estudo de fase II, mas não foi observado nenhum efeito na Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS).[111]

Inibidores de fosfodiesterase 10A

A enzima fosfodiesterase 10A (PDE10A) é encontrada no corpo estriado e é reduzida em pacientes com doença de Huntington muitos anos antes da manifestação da doença.[112] Ficou comprovado que os inibidores de PDE10A restauram os circuitos dos gânglios da base em modelos animais com doença de Huntington.[113] O inibidor de PDE10A, PF-02545920, foi testado em um estudo de fase II e falhou em mostrar uma melhora significativa em parâmetros motores, cognitivos ou comportamentais.[114]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser observados em intervalos de 6 a 12 meses ou de maneira mais frequente à medida que os problemas surgem. Mesmo que as visitas sejam breves, os encontros geralmente são úteis para identificação de fadiga do cuidador ou de perda crítica de função. Durante todos os estágios da doença, a capacidade de intervir de modo efetivo em pacientes com problemas comportamentais ou depressão deve ficar clara, especialmente para os cuidadores, e a entrevista deve abranger experiências de humor, energia, pensamentos depressivos e ideação suicida.[129] Nos estágios iniciais da doença de Huntington, as consultas tipicamente têm como foco a perda do emprego e a capacidade de realizar tarefas domésticas relativamente complexas; com a progressão da doença, as consultas têm como foco a perda da capacidade de dirigir e as responsabilidades adultas relacionadas. Uma avaliação quanto à direção feita por um avaliador independente pode ser útil para decidir se dirigir ainda é seguro. As consultas durante estágios tardios da doença de Huntington tendem a se concentrar em questões sobre institucionalização e alimentação, seguidas pelos cuidados paliativos.[22] Normalmente, os pacientes vivem aproximadamente 20 anos do momento do diagnóstico até o óbito. Poucos pacientes ou familiares optam por intervenções que prolongam a vida.

Instruções ao paciente

Os médicos devem aconselhar os pacientes sobre questões relevantes em relação ao tempo. O momento de focar no emprego/incapacidade geralmente é em torno do momento do diagnóstico; na capacidade de dirigir, no momento em que já não é possível trabalhar; na segurança doméstica, quando o paciente não dirige mais (por exemplo, uso do micro-ondas em vez de fogão) e, no sufocamento e deglutição, quando a perda de peso se desenvolve.[22] Elaborar discussões sobre a disfagia e sobre o fim da vida no momento do diagnóstico aumenta desnecessariamente a ansiedade e eleva o risco de suicídio, embora seja útil planejar questões sobre o fim da vida até certo ponto, para que pacientes possam expressar suas preferências enquanto ainda têm a capacidade de fazer isso.[57]

Idealmente, os descendentes em risco precisam estar cientes da natureza familiar da doença no final da adolescência e da disponibilidade de testes genéticos ao atingirem a idade adulta. Opções de planejamento familiar (como teste genético pré-implantação) devem ser discutidas no momento em que começam os relacionamentos interpessoais graves. É necessário ressaltar a difícil perspectiva de um parceiro cuidar do cônjuge portador da doença e, ao mesmo tempo, educar adolescentes, juntamente com suas sérias implicações emocionais e financeiras.[22] Deve-se considerar de modo prudente a inscrição precoce em programas de incapacidade e em programas de cuidados de longa duração, particularmente em planos fornecidos pelo empregador.

Pode ser benéfico direcionar pacientes e suas famílias a recursos comunitários, a grupos de apoio para a doença de Huntington [[Huntington's Disease Association](#)] [[International Huntington Association](#)] e a agências governamentais relevantes.

As mulheres em idade fértil devem ser informadas de que devem seguir um programa de prevenção da gravidez durante o tratamento com medicamentos com valproato. Para os países da União Europeia (UE), a European Medicines Agency declara que tal programa deve incluir:[76]

- Uma avaliação do potencial da paciente para engravidar
- Testes de gravidez antes de iniciar e durante o tratamento, conforme necessário
- Aconselhamento sobre os riscos do tratamento com valproato e a necessidade de contracepção eficaz durante todo o tratamento
- Uma revisão do tratamento em curso por um especialista pelo menos uma vez ao ano
- Um formulário de reconhecimento dos riscos ao qual pacientes e prescritores têm acesso em cada revisão anual para confirmar que o aconselhamento apropriado foi dado e compreendido.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
perda de peso	longo prazo	alta
<p>A maioria dos pacientes com a doença de Huntington acaba desenvolvendo perda de peso.^{[115] [116] [117] [118] [119]}</p> <p>Isso geralmente é uma manifestação da disfagia que se desenvolve mais tardiamente na doença, mas, antes disso, os pacientes tendem a aumentar a ingestão de calorias, frequentemente sem ganho significativo de peso.</p> <p>Várias evidências indiretas sugerem que há um defeito metabólico generalizado na doença de Huntington que contribui para a perda de peso.^[120]</p> <p>O tratamento consiste em encorajar os pacientes a consumirem alimentos que têm densidade calórica, como gorduras; é necessário cautela para evitar alimentos que exacerbem a disfagia.</p>		
disfagia	longo prazo	alta
<p>A disfagia é uma manifestação tardia da doença de Huntington que é tratada pela redução das porções, selecionando alimentos de fácil ingestão para os pacientes e pela utilização de agentes espessantes de alimentos.^[115] Também pode ser útil minimizar as distrações durante as refeições para permitir que os pacientes se concentrem na deglutição.</p> <p>Os familiares devem ser instruídos sobre a manobra de Heimlich.</p> <p>Sondas para alimentação geralmente são recusadas.</p> <p>A vacinação contra a pneumonia e a imunização anual contra a gripe (influenza) são recomendadas, particularmente para pessoas com disfagia.</p>		
quedas	longo prazo	alta
<p>As quedas são uma manifestação tardia da doença de Huntington e geralmente refletem a necessidade do uso de dispositivos de auxílio à marcha, como um andador ou uma cadeira de rodas.</p> <p>A adesão terapêutica pode ser problemática devido ao comprometimento cognitivo.</p> <p>As quedas podem ser um sintoma que precipita a internação em uma instituição asilar.^[118]</p>		

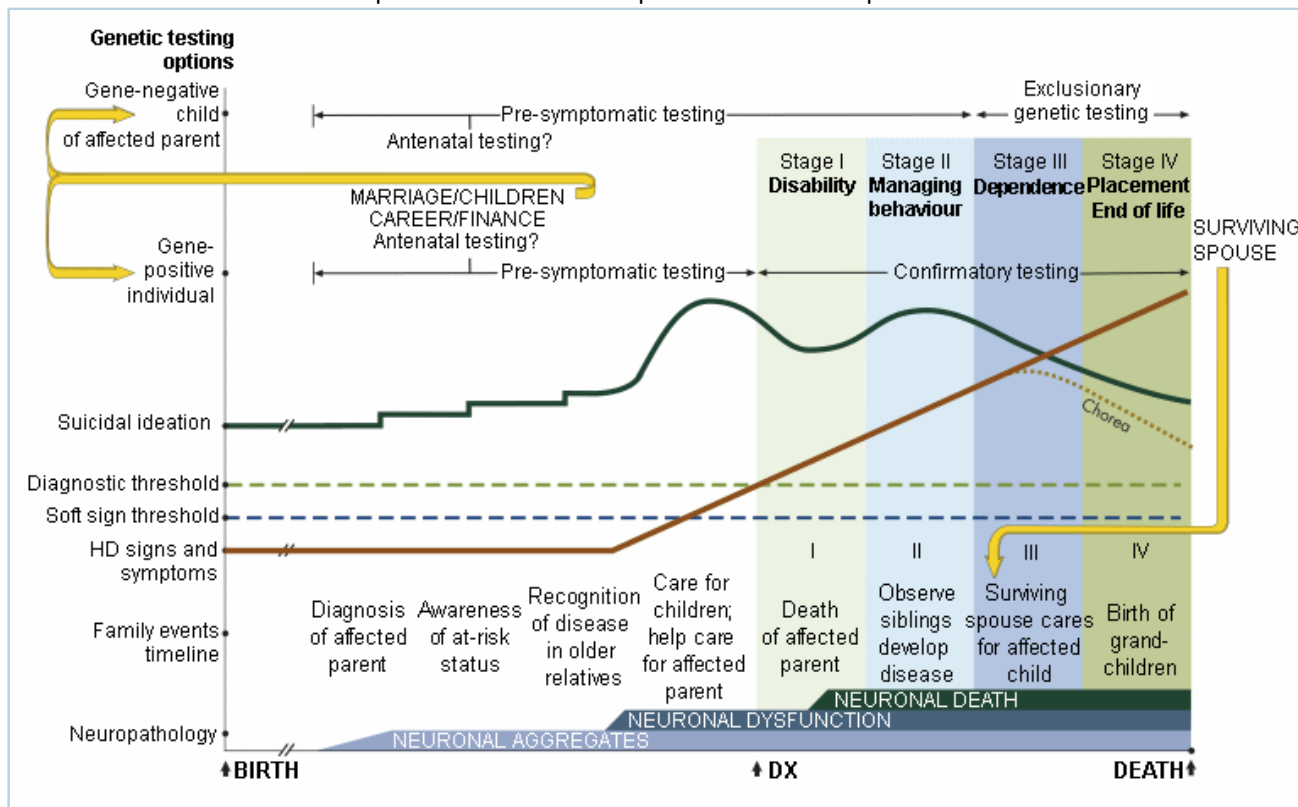
Complicações	Período de execução	Probabilidade
risco de suicídio	longo prazo	alta
<p>Há uma relação entre a depressão e o suicídio e uma alta frequência de suicídios e tentativas de suicídio em pessoas com a doença de Huntington.</p> <p>Os fatores de risco para o suicídio na população em geral incluem suicídio de parentes (um efeito de permissão), encarceramento recente, isolamento social, acesso a meios letais, doença concomitante e eventos cotidianos estressantes.^{[74] [121] [122] [123] [124] [125] [126]}</p> <p>Parece razoável considerar esses fatores como igualmente significativos para pessoas com a doença de Huntington.</p> <p>A prevenção de suicídios envolve a restrição de acesso a meios letais, particularmente armas, munição ou medicamentos com toxicidade letal.^[127]</p> <p>Estratégias que minimizam o isolamento também podem ser benéficas.</p> <p>Medicamentos antidepressivos são efetivos em pacientes com a doença de Huntington, e deve haver um limite relativamente baixo para seu uso. Agentes de baixo potencial tóxico são preferidos.</p> <p>A impulsividade é comum na doença de Huntington e pode contribuir para o risco de suicídio.^[128]</p>		
incontinência	longo prazo	média
<p>A incontinência é comum no estágio terminal da doença de Huntington e, geralmente, é uma causa que precipita a internação em instituições asilares.</p> <p>A intervenção farmacológica raramente erradica a incontinência por completo, mas medicamentos anticolinérgicos podem melhorar os sintomas. A opinião de um enfermeiro especialista em continência é importante.</p>		

Prognóstico

A depressão deve melhorar com a terapia em pessoas com a doença de Huntington. A diminuição ou redução gradual da dose podem ser apropriadas após a observação de uma melhora sustentada, embora deva existir um limite para a reintrodução da terapia, devido à causa orgânica contínua (doença de Huntington) da depressão. Muitas pessoas com a doença de Huntington tomam antidepressivos pelo resto de suas vidas, depois que o tratamento foi iniciado. A gravidade da coreia pode diminuir em alguns pacientes com a progressão da doença e, dessa forma, são recomendadas reduções ocasionais da dose na terapia anticoreica para observar se doses menores são efetivas ou ainda são necessárias. Os problemas comportamentais podem diminuir ou flutuar à medida que o comprometimento cognitivo piora. Outros sintomas da doença de Huntington (por exemplo, disfagia, disartria, marcha comprometida, disfunção cognitiva e falta de coordenação) são progressivos.

A duração da doença é de aproximadamente 20 anos, desde o momento do diagnóstico até o óbito. A evolução sequencial dos eventos e, em última instância, a natureza recorrente da doença de Huntington,

sob a perspectiva de um filho com um dos pais afetados, podem ser ilustradas em um gráfico. Os eventos dentro de uma família afetada podem ocorrer em sequências diferentes para indivíduos distintos.



Ciclo de vida na doença de Huntington (DH)

Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007 Jan 20;369(9557):218-28. Usado com permissão

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Standards and guidelines for clinical genetics laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease

Publicado por: American College of Medical Genetics and Genomics

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease

Publicado por: European Huntington's Disease Network

Última publicação em:
2013

Occupational therapy for people with Huntington's disease: best practice guidelines

Publicado por: European Huntington's Disease Network

Última publicação em:
2012

Management of speech, language and communication difficulties in Huntington's disease

Publicado por: European Huntington's Disease Network

Última publicação em:
2012

Nutritional management of individuals with Huntington's disease

Publicado por: European Huntington's Disease Network

Última publicação em:
2012

Recursos online

1. [Huntington's Disease Association](#) (*external link*)
2. [International Huntington Association](#) (*external link*)

Artigos principais

- Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):218-28.
- Hayden MR. Huntington's chorea. New York, NY: Springer; 1981.
- Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1491-504.
- Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Feb;8(2):141-53.
- Novak MJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease. *BMJ*. 2010 Jun 30;340:c3109.
- Young AB, Shoulson I, Penney JB, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology*. 1986 Feb;36(2):244-9.
- Fasano A, Bentivoglio AR. Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Dec;10(17):2883-96.
- Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2701-20.

Referências

1. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):218-28.
2. Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol*. 2006 Mar;21(3):223-9.
3. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet*. 1992 Jun;89(4):365-76.
4. Hayden MR. Huntington's chorea. New York, NY: Springer; 1981.
5. Rawlins M. Huntington's disease out of the closet? *Lancet*. 2010 Oct 23;376(9750):1372-3.
6. Folstein S. Huntington's disease: a disorder of families. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1989.
7. Pridmore SA. The large Huntington's disease family of Tasmania. *Med J Aust*. 1990 Nov 19;153(10):593-5.
8. Harper PS, Jones L. Huntington's disease: genetic and molecular studies. In: Bates G, Harper P, Jones L, eds. *Huntington's disease*. New York: Oxford University Press; 2002:113-58.
9. Wright HH, Still CN, Abramson RK. Huntington's disease in black kindreds in South Carolina. *Arch Neurol*. 1981 Jul;38(7):412-4.

10. Wanker E, Dröge A. Structural biology of Huntington's disease. In: Bates G, Harper P, Jones L, eds. Huntington's disease. New York: Oxford University Press; 2002:327-47.
11. Marchut AJ, Hall CK. Effects of chain length on the aggregation of model polyglutamine peptides: molecular dynamics simulations. *Proteins*. 2007 Jan 1;66(1):96-109.
12. Oliveira JM, Jekabsons MB, Chen S, et al. Mitochondrial dysfunction in Huntington's disease: the bioenergetics of isolated and in situ mitochondria from transgenic mice. *J Neurochem*. 2007 Apr;101(1):241-9.
13. Stack EC, Smith KM, Ryu H, et al. Combination therapy using minocycline and coenzyme Q10 in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Mar;1762(3):373-80.
14. Graham RK, Deng Y, Slow EJ, et al. Cleavage at the caspase-6 site is required for neuronal dysfunction and degeneration due to mutant huntingtin. *Cell*. 2006 Jun 16;125(6):1179-91.
15. Peng Q, Masuda N, Jiang M, et al. The antidepressant sertraline improves the phenotype, promotes neurogenesis and increases BDNF levels in the R6/2 Huntington's disease mouse model. *Exp Neurol*. 2008 Mar;210(1):154-63.
16. Stoher T, Wussow W, Schimrigk K. Bicaudate diameter: the most specific and simple CT parameter in the diagnosis of Huntington's disease. *Neuroradiology*. 1984;26(1):25-8.
17. Gutekunst C, Norflus F, Hersch S. The neuropathology of Huntington's disease. In: Bates G, Harper P, Jones L, eds. Huntington's disease. New York: Oxford University Press; 2002:251-75.
18. Cepeda C, Wu N, André VM, et al. The corticostriatal pathway in Huntington's disease. *Prog Neurobiol*. 2007 Apr;81(5-6):253-71. [Texto completo](#)
19. Bean L, Bayrak-Toydemir P; American College of Medical Genetics and Genomics. Standards and guidelines for clinical genetics laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. *Genet Med*. 2014 Dec;16(12):e2. [Texto completo](#)
20. Li JL, Hayden MR, Warby SC, et al. Genome-wide significance for a modifier of age at neurological onset in Huntington's disease at 6q23-24: the HD MAPS study. *BMC Med Genet*. 2006 Aug 17;7:71. [Texto completo](#)
21. van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Fall;19(4):441-8.
22. Walker FO. Huntington's disease. *Semin Neurol*. 2007 Apr;27(2):143-50.
23. Andrich J, Saft C, Ostholt N, et al. Assessment of simple movements and progression of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Apr;78(4):405-7.
24. Marshall J, White K, Weaver M, et al. Specific psychiatric manifestations among preclinical Huntington disease mutation carriers. *Arch Neurol*. 2007 Jan;64(1):116-21. [Texto completo](#)

25. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001 Oct-Dec;14(4):219-26.
26. Paulsen JS, Nehl C, Hoth KF, et al. Depression and stages of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Fall;17(4):496-502.
27. Tibben A, Vegter-vd Vlis M, vd Niermeijer MF, et al. Testing for Huntington's disease with support for all parties. *Lancet*. 1990 Mar 3;335(8688):553.
28. Tibben A. Genetic counseling and presymptomatic testing. In: Bates G, Harper P, Jones L, eds. *Huntington's disease*. New York: Oxford University Press; 2002:198-250.
29. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, et al; Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet*. 2013 Mar;83(3):221-31.
30. Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, et al; European Molecular Genetic Quality Network (EMQN). EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2013 May;21(5):480-6. [Texto completo](#)
31. Blekher T, Johnson SA, Marshall J, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):394-9.
32. Gordon AM, Quinn L, Reilmann R, et al. Coordination of prehensile forces during precision grip in Huntington's disease. *Exp Neurol*. 2000 May;163(1):136-48.
33. Hoff JI, van Hilten BJ, Roos RA. A review of the assessment of dyskinesias. *Mov Disord*. 1999 Sep;14(5):737-43.
34. Burke JR, Wingfield MS, Lewis KE, et al. The Haw River syndrome: dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) in an African-American family. *Nat Genet*. 1994 Aug;7(4):521-4.
35. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Filippone LA, et al. Chorein detection for the diagnosis of chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol*. 2004 Aug;56(2):299-302.
36. Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME, et al. Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):579-84.
37. Schrag A, Quinn NP, Bhatia KP, et al. Benign hereditary chorea - entity or syndrome? *Mov Disord*. 2000 Mar;15(2):280-8.
38. Hoyer E, Danek A, Schoser BG, et al. McLeod myopathy revisited: more neurogenic and less benign. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3285-96.
39. Stevanin G, Fujigasaki H, Lebre AS, et al. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain*. 2003 Jul;126(Pt 7):1599-603. [Texto completo](#)
40. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):291-304.

41. Laplanche JL, Hachimi KH, Durieux I, et al. Prominent psychiatric features and early onset in an inherited prion disease with a new insertional mutation in the prion protein gene. *Brain*. 1999 Dec;122 (Pt 12):2375-86. [Texto completo](#)
42. Al-Tahan AY, Divakaran MP, Kambouris M, et al. A novel autosomal recessive 'Huntington's disease-like' neurodegenerative disorder in a Saudi family. *Saudi Med J*. 1999 Jan;20(1):85-9.
43. Kambouris M, Bohlega S, Al-Tahan A, et al. Localization of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington-like disorder to 4p15.3. *Am J Hum Genet*. 2000 Feb;66(2):445-52. [Texto completo](#)
44. Hartig MB, Hörtnagel K, Garavaglia B, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):248-56.
45. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):110-9. [Texto completo](#)
46. Isaacs JD, Rakshi J, Baker R, et al. Chorea associated with thyroxine replacement therapy. *Mov Disord*. 2005 Dec;20(12):1656-7.
47. Dike GL. Chorea gravidarum: a case report and review. *Md Med J*. 1997 Sep;46(8):436-9.
48. Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, et al. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Mov Disord*. 1997 Sep;12(5):701-3.
49. Font J, Cervera R, Espinosa G, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*. 1998 Aug;57(8):456-9. [Texto completo](#)
50. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)*. 1997 May;76(3):203-12.
51. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2192-6.
52. Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology*. 1979 Jan;29(1):1-3.
53. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord*. 1996 Mar;11(2):136-42.
54. Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1491-504.
55. Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Feb;8(2):141-53.
56. Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5(2):181-97.

57. Novak MJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease. *BMJ*. 2010 Jun 30;340:c3109.
58. Priller J, Ecker D, Landwehrmeyer B, et al. A Europe-wide assessment of current medication choices in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2008 Sep 15;23(12):1788.
59. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006456. [Texto completo](#)
60. Mestre TA, Ferreira JJ. An evidence-based approach in the treatment of Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 May;18(4):316-20.
61. Bonelli RM. Mirtazapine in suicidal Huntington's disease. *Ann Pharmacother*. 2003 Mar;37(3):452.
62. Ford MF. Treatment of depression in Huntington's disease with monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry*. 1986 Nov;149:654-6.
63. Folstein S, Abbott MH, Chase GA, et al. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol Med*. 1983 Aug;13(3):537-42.
64. Ranen NG, Peyser CE, Folstein SE. ECT as a treatment for depression in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Spring;6(2):154-9.
65. Lewis CF, DeQuardo JR, Tandon R. ECT in genetically confirmed Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996 Spring;8(2):209-10.
66. Beale MD, Kellner CH, Gurecki P, et al. ECT for the treatment of Huntington's disease: a case study. *Convuls Ther*. 1997 Jun;13(2):108-12.
67. van Duijn E, Roos RA, Smarius LJ, et al. Electroconvulsive therapy in patients with Huntington's disease and depression [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005 Sep 24;149(39):2141-4.
68. Bhandary AN, Masand PS. Buspirone in the management of disruptive behaviors due to Huntington's disease and other neurological disorders. *Psychosomatics*. 1997 Jul-Aug;38(4):389-91.
69. Byrne A, Martin W, Hnatko G. Beneficial effects of buspirone therapy in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*. 1994 Jul;151(7):1097.
70. Royuela Rico A, Gil-Verona JA, Macías Fernández JA. A case of obsessive symptoms in Huntington's disease [in Spanish]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003 Nov-Dec;31(6):367-70.
71. De Marchi N, Daniele F, Ragone MA. Fluoxetine in the treatment of Huntington's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Jan 1;153(2):264-6.
72. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002 Jun;105(6):441-4.
73. Squitieri F, Cannella M, Piorcellini A, et al. Short-term effects of olanzapine in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001 Jan;14(1):69-72.

74. Lipe H, Schultz A, Bird TD. Risk factors for suicide in Huntingtons disease: a retrospective case controlled study. *Am J Med Genet.* 1993 Dec 15;48(4):231-3.
75. Anderson KE, Marshall FJ. Behavioral symptoms associated with Huntington's disease. *Adv Neurol.* 2005;96:197-208.
76. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. EMA/145600/2018. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
77. Leonard DP, Kidson MA, Brown JG, et al. A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust N Z J Psychiatry.* 1975 Jun;9(2):115-8.
78. Young AB, Shoulson I, Penney JB, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology.* 1986 Feb;36(2):244-9.
79. Mahant N, McCusker EA, Byth K, et al. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology.* 2003 Oct 28;61(8):1085-92.
80. Armstrong MJ, Miyasaki JM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012 Aug 7;79(6):597-603. [Texto completo](#)
81. Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease - good clinical practice versus evidence-based guideline. *Mov Disord.* 2013 Jul;28(8):1030-3. [Texto completo](#)
82. Fasano A, Bentivoglio AR. Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Dec;10(17):2883-96.
83. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, et al. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther.* 2012 Jul;34(7):1487-504.
84. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):366-72.
85. Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. *BMC Neurol.* 2009 Dec 18;9:62. [Texto completo](#)
86. Lucetti C, Gambaccini G, Bernardini S, et al. Amantadine in Huntington's disease: open-label video-blinded study. *Neurol Sci.* 2002 Sep;23 Suppl 2:S83-4.
87. Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, et al. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology.* 2003 Jun 24;60(12):1995-7.
88. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology.* 2002 Sep 10;59(5):694-9.
89. Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology.* 2003 Dec 9;61(11):1551-6.

90. Heckmann JM, Legg P, Sklar D, et al. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology*. 2004 Aug 10;63(3):597-8.
91. Reuter I, Hu MT, Andrews TC, et al. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb;68(2):238-41. [Texto completo](#)
92. Racette BA, Perlmuter JS. Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Oct;65(4):577-9. [Texto completo](#)
93. Bird MT, Paulson GW. The rigid form of Huntington's chorea. *Neurology*. 1971 Mar;21(3):271-6.
94. Li Y, Hai S, Zhou Y, et al. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 3;(3):CD009444. [Texto completo](#)
95. Beglinger LJ, Adams WH, Langbehn D, et al. Results of the citalopram to enhance cognition in Huntington disease trial. *Mov Disord*. 2014 Mar;29(3):401-5.
96. Khalil H, Quinn L, van Deursen R, et al. What effect does a structured home-based exercise programme have on people with Huntington's disease? A randomized, controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2013 Jul;27(7):646-58.
97. Cook C, Page K, Wagstaff A, et al; European Huntington's Disease Network. Occupational therapy for people with Huntington's disease: best practice guidelines. Jan 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
98. Quinn L, Busse M; European Huntington's Disease Network. Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegen Dis Manage*. 2012;2(1):21-31. [Texto completo](#)
99. Hamilton A, Ferm U, Heemskerk AW, et al; European Huntington's Disease Network. Management of speech, language and communication difficulties in Huntington's disease. *Neurodegen Dis Manage*. 2012;2(1):67-77. [Texto completo](#)
100. Brotherton A, Campos L, Rowell A, et al; Nutritional management of individuals with Huntington's disease: nutritional guidelines. *Neurodegen Dis Manage*. 2012;2(1):33-43. [Texto completo](#)
101. Frank S, Stamler D, Sung V, et al. Deutetrabenazine effect on total motor score in patients with Huntington disease (First-HD) (S27.008). *Neurology*. 2016 Apr 5;86(16 Suppl):S27.008. [Texto completo](#)
102. Claassen D, Frank S, Stamler D, et al. Rating swallowing function in patients with Huntington disease enrolled in the First-HD study (S25.006). *Neurology*. 2016 Apr 5;86(16 Suppl):S25.006. [Texto completo](#)
103. ClinicalTrials.gov. A clinical study in subjects with Huntington's disease to assess the efficacy and safety of three oral doses of laquinimod (LEGATO-HD). Mar 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

104. University College London. UCL news: drug lowers deadly Huntington's disease protein. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
105. de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, et al. Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1049-57.
106. Huntington Study Group HART Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2013 Sep;28(10):1407-15.
107. Rodrigues FB, Wild EJ. Clinical trials corner: September 2017. *J Huntingtons Dis*. 2017;6(3):255-63. [Texto completo](#)
108. ClinicalTrials.gov. A study evaluating if pridopidine is safe, efficacious, and tolerable in patients with Huntington's disease (Open PRIDE-HD) (NCT02494778). Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
109. Huntington Study Group Reach2HD Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of PBT2 in Huntington's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):39-47.
110. Raptor Pharmaceuticals. News release: Raptor Pharmaceuticals announces phase 2/3 clinical trial results with cysteamine (RP103) in Huntington's disease. Novato, CA: Raptor Pharmaceuticals, 2014.
111. Reilmann R, Squitieri F, Priller J, et al. Safety and tolerability of selisistat for the treatment of Huntington's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial (S47.004). *Neurology*. 2014 Apr 8;82(10 Suppl):S47.004. [Texto completo](#)
112. Niccolini F, Haider S, Reis Marques T, et al. Altered PDE10A expression detectable early before symptomatic onset in Huntington's disease. *Brain*. 2015 Oct;138(Pt 10):3016-29. [Texto completo](#)
113. Beaumont V, Zhong S, Lin H, et al. Phosphodiesterase 10A inhibition improves cortico-basal ganglia function in Huntington's disease models. *Neuron*. 2016 Dec 21;92(6):1220-37. [Texto completo](#)
114. Group HS. Brief report: Pfizer Amaryllis trial ends: negative results lead to termination of extension study. 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
115. Hunt VP, Walker FO. Dysphagia in Huntington's disease. *J Neurosci Nurs*. 1989 Apr;21(2):92-5.
116. Hamilton JM, Wolfson T, Peavy GM, et al; Huntington Study Group. Rate and correlates of weight change in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Feb;75(2):209-12. [Texto completo](#)
117. Trejo A, Tarrats RM, Alonso ME, et al. Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition*. 2004 Feb;20(2):192-6.
118. Wheelock VL, Tempkin T, Marder K, et al. Predictors of nursing home placement in Huntington disease. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):998-1001.

119. van der Burg JM, Björkqvist M, Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2009 Aug;8(8):765-74.
120. Djoussé L, Knowlton B, Cupples LA, et al. Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology.* 2002 Nov 12;59(9):1325-30.
121. Robins Wahlin TB, Bäckman L, Lundin A, et al. High suicidal ideation in persons testing for Huntington's disease. *Acta Neurol Scand.* 2000 Sep;102(3):150-61.
122. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, et al. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet.* 1993 Apr;30(4):293-5. [Texto completo](#)
123. Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet.* 1986 Jun;24(2):305-11.
124. Skegg K. Self-harm. *Lancet.* 2005 Oct 22-28;366(9495):1471-83.
125. Conner KR, Duberstein PR, Conwell Y, et al. Psychological vulnerability to completed suicide: a review of empirical studies. *Suicide Life Threat Behav.* 2001 Winter;31(4):367-85.
126. Lantz MS. Suicide in late life. Identifying and managing at-risk older patients. *Geriatrics.* 2001 Jul;56(7):47-8.
127. Shenassa ED, Rogers ML, Spalding KL, et al. Safer storage of firearms at home and risk of suicide: a study of protective factors in a nationally representative sample. *J Epidemiol Community Health.* 2004 Oct;58(10):841-8. [Texto completo](#)
128. Gorlyn M. Impulsivity in the prediction of suicidal behavior in adolescent populations. *Int J Adolesc Med Health.* 2005 Jul-Sep;17(3):205-9.
129. Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des.* 2006;12(21):2701-20.

Imagens

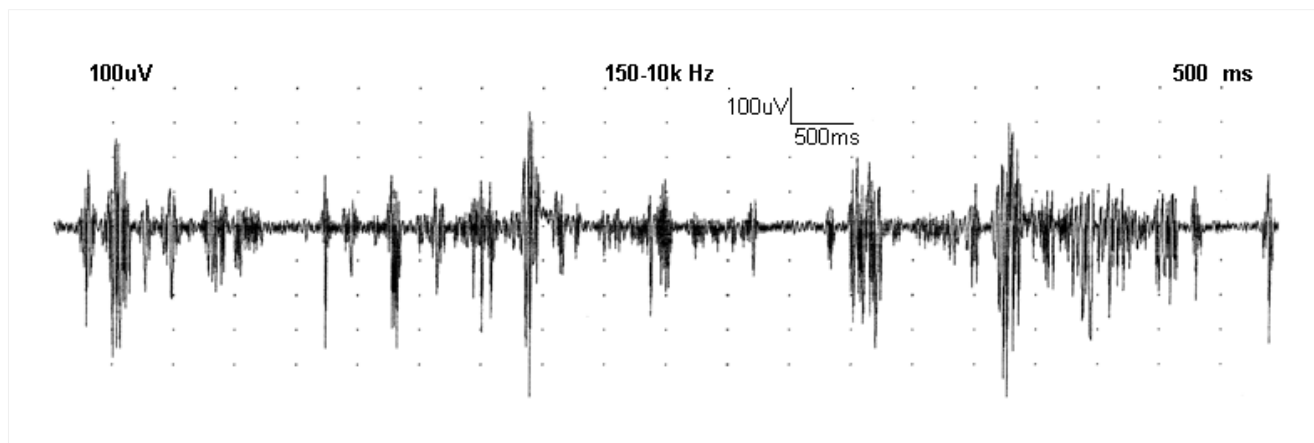


Figura 1: Eletromiografia (EMG) da coreia no estágio I da doença; registro feito com eletrodos de superfície padrão tipo disco, no ventre muscular/tendão, sobre o primeiro músculo interósseo dorsal

Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007 Jan 20;369(9557):218-28. Usado com permissão

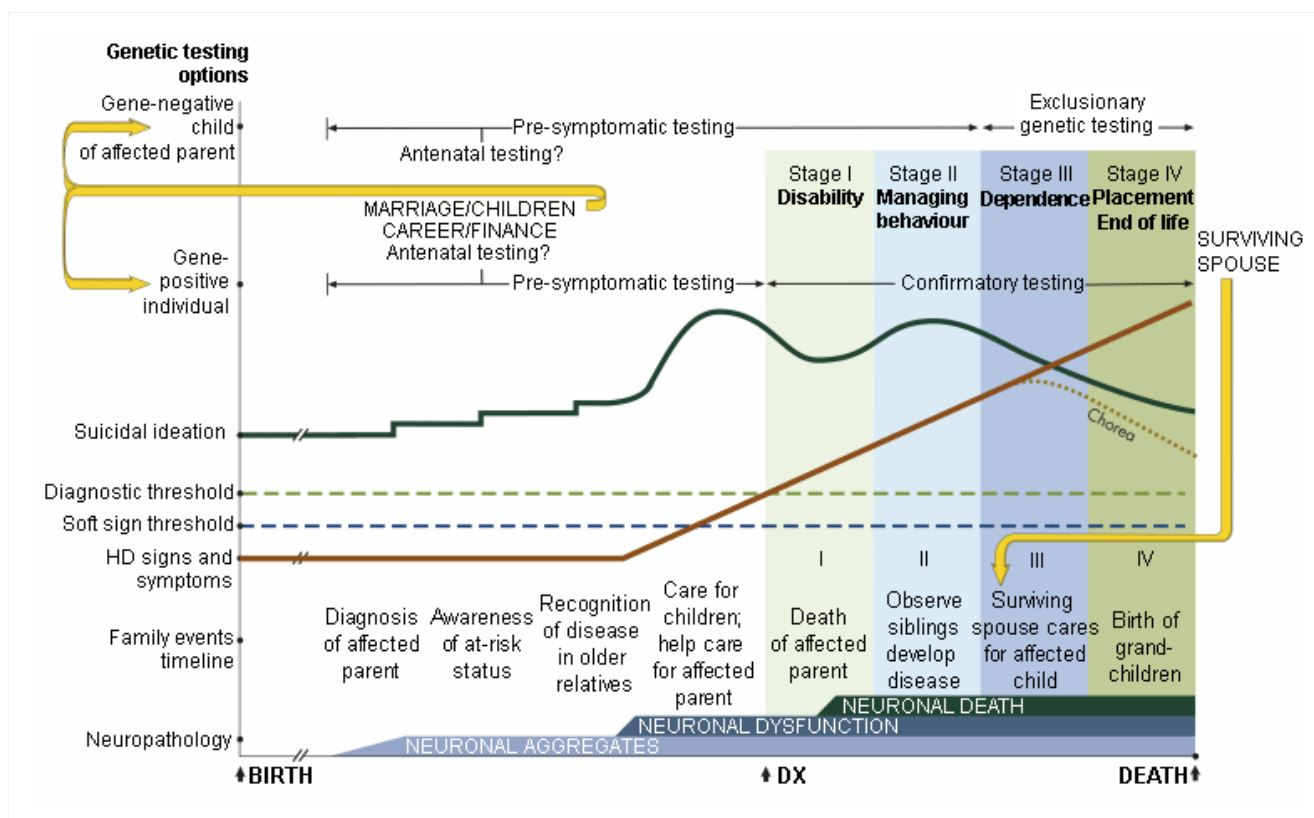


Figura 2: Ciclo de vida na doença de Huntington (DH)

Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007 Jan 20;369(9557):218-28. Usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Sarah J. Tabrizi, MD, FRCP, PhD, FMedSci

Professor of Clinical Neurology

Honorary Consultant Neurologist, UCL Institute of Neurology, London, UK

DIVULGAÇÕES: SJT receives grant funding for her research from CHDI Foundation, the BBSRC, Dementia and Neurodegenerative Disease Network UK, European Huntington's Disease Network, Huntington's Disease Association of the UK, the Medical Research Council UK, Takeda Pharmaceuticals, the UCL/UCLH Biomedical Research Centre, and the Wellcome Trust. In the past year, SJT has been on advisory boards or had consultancies with F. Hoffmann-La Roche Ltd, Ixico Technologies, Shire Human Genetic Therapies, Takeda Pharmaceuticals International, and TEVA Pharmaceuticals. All honoraria for these consultancies and advisory boards were paid to UCL. Through the offices of UCL Consultants Ltd, a wholly owned subsidiary of University College London, SJT has undertaken consultancy services for F. Hoffmann-La Roche Ltd and GSK. ST is also an author of references cited in this topic.

Peter McColgan, MB ChB, MRCP

Wellcome Trust Clinical Research Fellow

UCL Institute of Neurology, London, UK

DIVULGAÇÕES: PM declares that he has no competing interests.

David Craufurd, MB BS, MSc, FRCPsych

Senior Lecturer in Neuropsychiatric Genetics

University of Manchester, Manchester Academic Health Sciences Centre and Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, St Mary's Hospital, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: DC has received fees for advisory board membership from Hoffmann-La Roche Ltd.

// Reconhecimentos:

Dr Sarah Tabrizi, Dr Peter McColgan, and Dr David Craufurd would like to gratefully acknowledge Dr Marianne Novak and Dr Francis Walker, previous contributors to this monograph. FW declares that he has no competing interests. MN is author of a reference cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Adrian Priesol, MD, FRCPC

Instructor

Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: AP declares that he has no competing interests.

Tiago Mestre, MD, MSc

Resident Neurology

Neurological Clinical Research Unit, Institute of Molecular Medicine, Lisbon, Portugal

DIVULGAÇÕES: TM declares that he has no competing interests.