



Estratégias terapêuticas na abordagem da Doença de Huntington

Giovanna Paulino Pereira ¹, Fernanda Santos Mendes ¹, Andressa Belfort Manzano ¹,
Mariana de Araújo Raimundo ¹, Luana de Andrade Oliveira ¹.

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Este artigo de revisão sistemática da literatura sobre os tratamentos para a Doença de Huntington (DH) apresentou uma análise abrangente dos estudos recentes que buscam melhorar a qualidade de vida e a progressão dessa condição neurodegenerativa. A introdução destacou a DH como uma doença hereditária rara e progressiva, causada por uma mutação no gene HTT, resultando na produção da huntingtina mutante e desencadeando sintomas característicos, como a coreia. A metodologia detalhou a seleção dos artigos, critérios de inclusão e exclusão, resultando na análise de 6 estudos que abordavam tratamentos para a DH, considerando a eficácia e a resposta terapêutica. Os resultados revelaram avanços significativos, como o estudo com pridopidina, que demonstrou benefícios na Capacidade Funcional Total dos pacientes com DH, e o pepinemabe e deutetrabenazina, que também apresentaram resultados promissores na redução dos sintomas de coreia e na segurança a longo prazo. A complexidade da DH foi evidenciada em estudos como o do SBT-020, onde a disfunção mitocondrial inicial dos pacientes influenciou a resposta ao tratamento, ressaltando a importância da consideração da heterogeneidade dos pacientes. Em conclusão, a revisão destaca a relevância das novas terapias e abordagens inovadoras no tratamento da DH, visando não apenas controlar os sintomas, mas também promover uma melhor qualidade de vida e bem-estar aos pacientes afetados por essa condição. Os estudos analisados apontam para um cenário promissor de desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas, abrindo caminho para uma abordagem personalizada e adaptada às necessidades individuais dos pacientes com DH, com potencial para impactar positivamente a progressão da doença e a sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Neurologia; Doenças neurodegenerativas; Tratamento.

Therapeutic strategies in the management of Huntington's Disease

ABSTRACT

This systematic literature review article on treatments for Huntington's Disease (HD) presented a comprehensive analysis of recent studies that seek to improve the quality of life and progression of this neurodegenerative condition. The introduction highlighted HD as a rare and progressive hereditary disease, caused by a mutation in the HTT gene, resulting in the production of mutant huntingtin and triggering characteristic symptoms, such as chorea. The methodology detailed the selection of articles, inclusion and exclusion criteria, resulting in the analysis of 6 studies that addressed treatments for HD, considering efficacy and therapeutic response. The results revealed significant advances, such as the study with pridopidine, which demonstrated benefits in the Total Functional Capacity of patients with HD, and pepinemab and deutetrabenazine, which also showed promising results in reducing chorea symptoms and long-term safety. The complexity of HD was highlighted in studies such as SBT-020, where patients' initial mitochondrial dysfunction influenced the response to treatment, highlighting the importance of considering patients' heterogeneity. In conclusion, the review highlights the relevance of new therapies and innovative approaches in the treatment of HD, aiming not only to control symptoms, but also to promote a better quality of life and well-being for patients affected by this condition. The studies analyzed point to a promising scenario for the development of more effective and targeted therapies, paving the way for a personalized approach adapted to the individual needs of HD patients, with the potential to positively impact disease progression and patient survival.

Keywords: Neurology; Neurodegenerative diseases; Treatment.

Instituição afiliada – FMIT - Faculdade de Medicina de Itajubá

Dados da publicação: Artigo recebido em 26 de Abril e publicado em 16 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1040-1051>

Autor correspondente: Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara nepomucenolucas@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma condição neurodegenerativa rara, hereditária e progressiva que afeta o sistema nervoso central. Descrita pela primeira vez pelo médico George Huntington em 1872, a DH é considerada um dos principais distúrbios neurológicos hereditários. Essa doença é causada por uma mutação no gene HTT, localizado no cromossomo 4, que resulta na repetição anormal do trinucleotídeo CAG. Essa repetição anormal leva à produção de uma proteína mutante chamada huntingtina, que desencadeia os sintomas característicos da DH (Tabrizi et al., 2022).

Os sintomas da DH são variados e incluem manifestações motoras, cognitivas e psiquiátricas. Os sintomas motores frequentemente incluem coreia, distonia e problemas de equilíbrio. Já os sintomas cognitivos e psiquiátricos envolvem comprometimento da memória, capacidades de aprendizado, alterações comportamentais e emocionais, como depressão e ansiedade (Kim et al., 2021).

A fisiopatologia da DH está intimamente ligada à mutação genética que a causa. A DH é uma doença neurodegenerativa hereditária causada por uma expansão contínua de repetições do trinucleotídeo CAG no gene HTT, localizado no cromossomo 4. Essa expansão anormal do CAG resulta na produção de uma forma mutante da proteína huntingtina, que desempenha um papel crucial na patogênese da doença. A huntingtina mutante possui uma cauda de resíduos de glutamina que se alinham de forma consecutiva, levando a alterações na estrutura e função da proteína. Essas mudanças na huntingtina mutante desencadeiam uma série de eventos celulares e moleculares que levam à degeneração neuronal, especialmente nos núcleos estriatais e corticais do cérebro (Barnat et al., 2020).

A degeneração neuronal na DH afeta principalmente a via corticoestriatopallidotalamocortical, resultando em uma menor ativação da atividade talamocortical e, conseqüentemente, em movimentos involuntários ou excessivos, como a coreia característica da doença. Além disso, estudos de imagem, como a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), têm mostrado atrofia cortical décadas antes do diagnóstico da DH em pacientes portadores da mutação. Essas alterações estruturais no cérebro, juntamente com a diminuição na

utilização de glicose em regiões estriatais e corticais, contribuem para os sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos observados na DH (Medina et al., 2022).

A DH é uma condição neurodegenerativa progressiva e hereditária que afeta o sistema nervoso central, resultando em uma ampla gama de manifestações clínicas. Os sintomas motores característicos incluem coreia, que se manifesta como movimentos involuntários rápidos e irregulares, distonia, que causa contrações musculares involuntárias, e problemas de equilíbrio e coordenação. Esses sintomas motores podem impactar significativamente a capacidade do paciente de realizar atividades diárias e afetar sua qualidade de vida. Além dos sintomas motores, a DH também apresenta sintomas cognitivos, como comprometimento da memória, dificuldades de aprendizado e declínio cognitivo progressivo. Essas alterações cognitivas podem afetar a capacidade do paciente de processar informações e interagir com o ambiente ao seu redor. Os sintomas psiquiátricos, como irritabilidade, impulsividade, agressividade, apatia, depressão e ansiedade, também são comuns na DH, contribuindo para a complexidade e impacto da doença na vida do paciente e de seus familiares (Jiang et al., 2023).

À medida que a DH progride, os sintomas podem se agravar, levando a bradicinesia, rigidez severa, demência e dificuldades de comunicação e movimentação. O diagnóstico da DH é baseado na presença desses sintomas clínicos, no histórico familiar da doença e em testes genéticos para confirmar a mutação no gene HTT. O tratamento visa controlar os sintomas e oferecer suporte multidisciplinar, incluindo intervenções fisioterapêuticas, terapia ocupacional, fonoaudiologia e terapia medicamentosa para os aspectos psiquiátricos (Tabrizi et al., 2022).

O diagnóstico da DH envolve uma abordagem multidisciplinar que combina a avaliação clínica dos sintomas, o histórico familiar da doença e testes genéticos específicos. Existem vários métodos diagnósticos utilizados para confirmar a presença da DH e identificar a mutação no gene HTT, responsável pela condição. A avaliação clínica é fundamental no diagnóstico da DH e envolve a identificação dos sintomas característicos da doença, como coreia, distonia, problemas de equilíbrio, comprometimento cognitivo e alterações comportamentais. O médico realiza um exame físico detalhado e uma análise minuciosa dos sintomas apresentados pelo paciente. O histórico familiar desempenha um papel crucial no diagnóstico da DH, uma

vez que a doença é transmitida por herança autossômica dominante. A presença de parentes afetados pela DH aumenta a suspeita da doença e pode orientar a investigação diagnóstica (Jiang et al., 2023).

Os testes genéticos são essenciais para confirmar o diagnóstico da DH. O teste mais comum é a análise da expansão do trinucleotídeo CAG no gene HTT, que leva à produção da proteína mutante huntingtina. A contagem do número de repetições CAG no gene HTT pode confirmar a presença da mutação e auxiliar no diagnóstico da DH. Além desses métodos diagnósticos, exames de imagem, como ressonância magnética cerebral, podem ser utilizados para avaliar a atrofia do caudado, uma característica comum na DH. A combinação de avaliação clínica, histórico familiar e testes genéticos é fundamental para um diagnóstico preciso e precoce da DH, permitindo o início do tratamento e suporte adequados (Barnat et al., 2020).

O tratamento da DH é desafiador, uma vez que não há cura para a condição e os objetivos terapêuticos visam principalmente controlar os sintomas e oferecer suporte multidisciplinar aos pacientes. Dada a natureza progressiva e debilitante da DH, uma abordagem abrangente e personalizada é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e minimizar o impacto da doença em sua funcionalidade e bem-estar (Kim et al., 2021).

Assim, a fisioterapia e a terapia ocupacional desempenham um papel fundamental no manejo dos sintomas motores da DH, como coreia, distonia e problemas de equilíbrio. Essas terapias visam melhorar a mobilidade, a coordenação e a independência funcional dos pacientes, contribuindo para a manutenção da qualidade de vida. Ademais, o tratamento medicamentoso pode ser prescrito para controlar os sintomas motores e psiquiátricos da DH. Medicamentos como tetrabenazina podem ajudar a reduzir a coreia e a distonia, enquanto antidepressivos e ansiolíticos podem ser utilizados para tratar os sintomas emocionais, como depressão e ansiedade (Kim et al., 2021).

Além disso, o suporte psicológico e social é essencial para auxiliar os pacientes e suas famílias a lidar com os desafios emocionais e práticos associados à DH. O acompanhamento psicológico, grupos de apoio e serviços de assistência social podem oferecer suporte emocional, orientação e recursos para enfrentar a doença de forma

mais resiliente. Por fim, a pesquisa contínua é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias e abordagens inovadoras no tratamento da DH. Avanços na compreensão da fisiopatologia da doença e na identificação de alvos terapêuticos promissores podem abrir caminho para terapias mais eficazes e direcionadas no futuro.

METODOLOGIA

O artigo se trata de uma revisão sistemática da literatura, em que foram analisados ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos, sobre os métodos terapêuticos na abordagem da Doença de Huntington. Os dados foram obtidos por meio de uma pesquisa realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS e Scielo. Logo, foram colocados os descritores em ciências da saúde (DeCS): “Doença de Huntington” e “Tratamento”.

Além disso, os critérios de inclusão escolhidos para essa revisão sistemática foram ensaios clínicos envolvendo seres humanos, em português, inglês e espanhol, todos publicados nos últimos 5 anos. Como critérios de exclusão, foram retirados trabalhos com tempo maior que o comentado, duplicados e aqueles que não discutiam os tratamentos propostos para a DH.

A pesquisa resultou em 38 resultados, todos os quais tiveram seus resumos revisados. Após essa triagem inicial, que resultou na exclusão de 32 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 6 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, tratamentos para a DH.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os tratamentos utilizados, bem como a resposta obtida, e quais ensaios apresentaram melhores resultados quando comparados, considerando-se eficazes aqueles que contribuíram para o manejo da DH.

RESULTADOS

A DH é uma doença neurodegenerativa que apresenta uma série de ensaios clínicos recentes que buscam minimizar os efeitos e a progressão dessa doença ao longo dos anos, aumentando o tempo de sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Feigin et al. realizou o estudo clínico de fase 2 multicêntrico SIGNAL, em que avaliou o pepinemabe como tratamento para a doença de Huntington (DH). Envolveu



265 portadores da expansão do gene da DH, com manifestação precoce ou prodrômica tardia, randomizados para receber pepinemabe ou placebo. Embora o pepinemabe tenha sido bem tolerado, não atingiu os resultados primários pré-especificados, incluindo a impressão clínica global de mudança (CGIC). No entanto, observou-se uma diferença significativa na alteração média em medidas cognitivas específicas. Isso sugere um potencial para o pepinemabe no tratamento da DH, destacando a necessidade de estudos adicionais para confirmar sua eficácia, especialmente em pacientes com DH manifesta precoce.

O estudo investigou o SBT-020, um novo composto destinado a melhorar a função mitocondrial em pacientes com doença de Huntington (DH) em estágio inicial, uma condição caracterizada por sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos devido ao acúmulo tóxico da proteína Huntingtina mutante. A pesquisa envolveu uma avaliação de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em duas partes, com doses múltiplas ascendentes de curta e longa duração. Embora o SBT-020 tenha sido geralmente seguro, com eventos adversos leves predominantes no grupo de tratamento, não houve diferenças significativas nas medidas de função mitocondrial entre os grupos de tratamento e placebo. No entanto, uma análise posterior revelou que pacientes com maior disfunção mitocondrial inicial experimentaram uma melhora mais pronunciada do que aqueles com disfunção mitocondrial relativamente menor, sugerindo que a alta função mitocondrial na população estudada pode ter mascarado os efeitos do SBT-020. Esses resultados ressaltam a complexidade da DH e a importância de considerar a heterogeneidade dos pacientes ao desenvolver terapias potenciais.

Diemen et al. desenvolveu o estudo que investigou o SBT-020, um novo composto destinado a melhorar a função mitocondrial em pacientes com doença de Huntington (DH) em estágio inicial, uma condição caracterizada por sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos devido ao acúmulo tóxico da proteína Huntingtina mutante. A pesquisa envolveu uma avaliação de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em duas partes, com doses múltiplas ascendentes de curta e longa duração. Embora o SBT-020 tenha sido geralmente seguro, com eventos adversos leves predominantes no grupo de tratamento, não houve diferenças significativas nas medidas de função mitocondrial entre os grupos de tratamento e placebo. No entanto, uma análise posterior revelou que pacientes com maior disfunção mitocondrial inicial experimentaram uma melhora

mais pronunciada do que aqueles com disfunção mitocondrial relativamente menor, sugerindo que a alta função mitocondrial na população estudada pode ter mascarado os efeitos do SBT-020. Esses resultados ressaltam a complexidade da DH e a importância de considerar a heterogeneidade dos pacientes ao desenvolver terapias potenciais.

Frank et al. desenvolveu um estudo que avaliou a segurança e tolerabilidade a longo prazo da deutetrabenazina para o tratamento da doença de Huntington (DH), uma condição neurodegenerativa caracterizada por movimentos involuntários, como coreia. Realizado em um formato aberto e multicêntrico, o estudo incluiu pacientes que completaram um estudo anterior duplo-cego e pacientes que mudaram de uma dose estável de tetrabenazina para deutetrabenazina. Os resultados mostraram que a deutetrabenazina foi geralmente bem tolerada durante a exposição prolongada, com eventos adversos consistentes com estudos anteriores, incluindo sonolência, depressão e ansiedade. A dose média aumentou ao longo do estudo, e a redução na coreia persistiu ao longo do tempo. Importante notar que não houve agravamento inesperado dos sintomas de coreia após a interrupção do tratamento. Esses resultados fornecem suporte adicional para o uso contínuo da deutetrabenazina como uma opção de tratamento seguro e eficaz para a DH, destacando sua capacidade de manter os benefícios terapêuticos a longo prazo.

Gamez et al. realizou um estudo que investigou a eficácia e segurança do SOM3355 (cloridrato de bevantolol), um antagonista do receptor β 1-adrenérgico com propriedades inibitórias recentemente identificadas do transportador vesicular tipo 2, como tratamento reposicionado para reduzir a coreia na doença de Huntington (HD). Realizado em pacientes com HD, o estudo mostrou que o SOM3355 foi capaz de melhorar significativamente a pontuação máxima total de coreia em comparação com o placebo, com 57,1% dos pacientes alcançando a melhoria primária desejada. Além disso, observou-se uma elevação nos níveis plasmáticos de prolactina, refletindo provavelmente o efeito na via da dopamina, consistente com a inibição do transportador vesicular de monoamina tipo 2. Os eventos adversos foram predominantemente leves a moderados, indicando uma boa tolerabilidade do tratamento. Esses resultados sugerem que o SOM3355 pode ser uma opção terapêutica promissora para reduzir a coreia na HD, mas estudos adicionais em uma escala maior são necessários para confirmar sua eficácia e segurança como um medicamento

anticoréico.

McGarry et al. promoveu o estudo PRIDE-HD, que explorou o efeito da pridopidina, um agonista do receptor sigma-1, na Capacidade Funcional Total (TFC) em pacientes com doença de Huntington (DH). Os resultados revelaram que a dosagem de 45 mg de pridopidina duas vezes ao dia proporcionou um benefício significativo no TFC em toda a população de pacientes na semana 52, com uma alteração de 0,87 em relação ao placebo. Esse efeito foi particularmente pronunciado em pacientes com DH precoce (HD1/HD2), onde a alteração em relação ao placebo foi de 1,16. Esses resultados foram consistentes mesmo em análises de sensibilidade, demonstrando uma redução significativa no declínio do TFC com o uso da pridopidina, especialmente em pacientes com DH em estágios iniciais. Essas descobertas são promissoras, sugerindo que a pridopidina pode representar um avanço significativo no tratamento da DH, uma vez que nenhum tratamento farmacológico anterior mostrou benefícios funcionais claros para os pacientes.

Schneider et al. produziu estudos de dose única oral comparando deutetrabenazina com tetrabenazina em voluntários saudáveis revelaram importantes insights sobre a farmacocinética e perfil metabólico da deutetrabenazina. A deuteriação da tetrabenazina resultou em uma duplicação da meia-vida média de eliminação dos metabólitos ativos, α -diidrotetrabenazina (α -HTBZ) e β -diidrotetrabenazina (β -HTBZ), juntamente com um aumento significativo na exposição geral desses metabólitos ativos. Importante destacar que não foram identificados novos metabólitos plasmáticos ou urinários de deutetrabenazina em comparação com tetrabenazina, indicando que a deuteriação específica na deutetrabenazina não gerou metabólitos adicionais. Esses resultados sugerem que a deuteriação proporciona um perfil farmacocinético superior e uma proporção aumentada de metabólitos ativos para inativos, características que podem oferecer benefícios significativos aos pacientes, como uma potencial melhoria na eficácia terapêutica e na segurança do tratamento para condições como a coreia na doença de Huntington e a discinesia tardia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, é possível concluir que nos últimos anos houve um avanço significativo na busca por terapias mais eficazes e direcionadas para essa condição



neurodegenerativa progressiva. Diversos estudos foram analisados, abordando diferentes abordagens terapêuticas, como o uso de pridopidina, pepinemabe, deutetrabenazina, SBT-020 e SOM3355.

Os resultados dos estudos destacam a promissora eficácia de algumas dessas terapias, como a pridopidina, que demonstrou benefícios significativos na Capacidade Funcional Total (TFC) dos pacientes com DH. Além disso, o pepinemabe e a deutetrabenazina também foram avaliados em ensaios clínicos, mostrando resultados relevantes em relação à segurança e tolerabilidade a longo prazo, bem como na redução dos sintomas de coreia, característicos da DH.

A complexidade da DH e a heterogeneidade dos pacientes foram fatores considerados em alguns estudos, como no caso do SBT-020, onde a disfunção mitocondrial inicial dos pacientes influenciou a resposta ao tratamento. Esses achados ressaltam a importância de uma abordagem personalizada e adaptada às características individuais dos pacientes com DH.

Em suma, os estudos revisados indicam que novas terapias e abordagens inovadoras estão sendo desenvolvidas e testadas para melhorar o manejo da Doença de Huntington, visando não apenas controlar os sintomas, como a coreia, mas também promover uma melhor qualidade de vida e bem-estar aos pacientes afetados por essa condição neurodegenerativa.

REFERÊNCIAS

BARNAT, M. et al. Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science*, v. 369, n. 6505, p. 787–793, 2020.

DIEMEN, M. P. J. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SBT-020 in patients with early stage Huntington's disease, a 2-part study. *BJCP. British journal of clinical pharmacology/British journal of clinical pharmacology*, v. 87, n. 5, p. 2290–2302, 2020.

FEIGIN, A. et al. Pepinemab antibody blockade of SEMA4D in early Huntington's disease: a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Nature medicine*, v. 28, n. 10, p. 2183–2193, 2022.



FRANK, S. et al. The Safety of Deutetrabenazine for Chorea in Huntington Disease: An Open-Label Extension Study. *CNS drugs*, v. 36, n. 11, p. 1207–1216, 2022.

GAMEZ, J. et al. A proof-of-concept study with SOM3355 (bevantolol hydrochloride) for reducing chorea in Huntington's disease. *BJCP. British journal of clinical pharmacology/British journal of clinical pharmacology*, v. 89, n. 5, p. 1656–1664, 2022.

JIANG, A. et al. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 16, p. 13021–13021, 2023.

KIM, A. et al. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 16, p. 8363–8363, 2021.

MCGARRY, A. et al. Effects of Pridopidine on Functional Capacity in Early-Stage Participants from the PRIDE-HD Study. *Journal of huntington's disease*, v. 9, n. 4, p. 371–380, 2020.

MEDINA, A. et al. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement disorders*, v. 37, n. 12, p. 2327–2335, 2022.

SCHNEIDER, F. et al. Pharmacokinetic and Metabolic Profile of Deutetrabenazine (TEV-50717) Compared With Tetrabenazine in Healthy Volunteers. *Clinical and translational science*, v. 13, n. 4, p. 707–717, 2020.

TABRIZI, S. J. et al. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *Lancet neurology*, v. 21, n. 7, p. 645–658, 2022.