



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagem farmacológica da Doença de Huntington

Diana Malho Paquim

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagem farmacológica da Doença de Huntington

Diana Malho Paquim

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2025

Abordagem farmacológica da Doença de Huntington

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Diana Malho Paquim]

Copyright© 2025 Diana Malho Paquim

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Aos meus pais,

Quero agradecer todo apoio incondicional que me deram ao longo do meu percurso. Em vocês encontro uma fonte de inspiração, um ombro para chorar e um colo onde posso sempre voltar. Obrigada por terem sempre uma palavra de conforto, principalmente nos dias mais complicados, obrigada por toda a paciência (sei que não foi pouca), por serem o meu exemplo e o meu pilar. O vosso apoio deu-me confiança e força necessárias para chegar até aqui.

Sem vocês nada disto seria possível!

Ao meu irmão,

Diogo, obrigada por me inspirares todos os dias a ser uma pessoa menos stressada, menos pessimista e mais paciente. Obrigada por me incentivares a ser uma pessoa melhor, alguém de que um dia possas ter orgulho e possas considerar um exemplo.

À Avó Lena, à Avó Dete, ao Avô Toino e ao Avô Lele,

Por fazerem de mim a pessoa que sou hoje, por estarem sempre presentes, por serem a minha inspiração, por serem o meu colo, por serem a minha maior saudade e por acreditarem sempre em mim. Ensinarão-me a ser resiliente e a enfrentar as coisas de cabeça erguida.

Espero que estejam orgulhosos.

À Madrinha Irene,

Obrigada por todo o carinho, conselhos sábios e por todas as vezes que se fez presente, mesmo à distância, tornando cada conquista ainda mais especial.

Aos meus Amigos,

Àqueles que mesmo com a distância continuaram presentes, obrigada por me terem acompanhado nos momentos mais felizes e nos mais difíceis, por me ouvirem sempre e por todas as palavras de carinho e força.

E àqueles que Faro me deu. Tornaram-se família, aquela que fez os dias mais difíceis parecerem mais leves e as conquistas mais especiais. Obrigada por cada conversa, cada café, cada abraço, cada presença, cada gargalhada e cada lágrima, tonaram este percurso muito melhor. Levo-vos para a vida!

À professora Ana Isabel Serralheiro,

O meu sincero agradecimento pelo voto de confiança que me deu ao aceitar este desafio e pelo acompanhamento atento e dedicado. Obrigada pela sua confiança, pelas palavras de encorajamento e pelo conforto nos momentos mais difíceis, foi fundamental.

Resumo

A Doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa autossómica dominante que resulta da expansão da repetição trinucleotídica CAG no gene huntingtina. Esta mutação conduz à produção da proteína huntingtina mutada cujo processo de *folding* é anómalo. A proteína acumula-se nos neurónios desencadeando processos de disfunção mitocondrial, excitotoxicidade, alterações na reparação do DNA, desregulação transcricional, comprometimento da autofagia e do sistema do proteossoma.

Esta patologia manifesta-se clinicamente através de sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos que vão piorando progressivamente.

O diagnóstico baseia-se no histórico familiar, em testes genéticos e exames de imagem cerebral que permitem a deteção de alterações estruturais e funcionais anteriores ao desenvolvimento dos sintomas.

Apesar de não existir um tratamento curativo, existe uma grande diversidade farmacológica que permite um controlo sintomático através de, por exemplo, inibidores do transportador vesicular de monoamina 2 (ex.: tetrabenazina), antipsicóticos, antidepressivos e moduladores dos recetores de glutamato. A abordagem farmacológica deve ser complementada com medidas não farmacológicas como, fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala para promover a qualidade de vida do doente.

Nos últimos anos, têm sido estudadas novas estratégias terapêuticas como oligonucleótidos antissentido, RNA de interferência, edição genética, terapia celular e anticorpos monoclonais que demonstraram potencial no atraso da progressão da doença e, possivelmente, na modificação do seu curso natural.

Esta dissertação apresenta uma revisão abrangente da fisiopatologia, diagnóstico, terapêutica atual e perspectivas terapêuticas futuras, salientando a importância da investigação e dos ensaios clínicos em curso para o desenvolvimento de tratamentos modificadores da doença.

Palavras-chave: Doença de Huntington, huntingtina, neurodegeneração, tratamento farmacológico.

Abstract

Huntington's disease is an autosomal dominant neurodegenerative condition that results from the expansion of the CAG trinucleotide repeat in the huntingtin gene. This mutation leads to the production of the mutated huntingtin protein, whose folding process is abnormal. The protein accumulates in neurons, triggering mitochondrial dysfunction, excitotoxicity, changes in DNA repair, transcriptional dysregulation, and impairment of autophagy and proteasome system.

This condition manifests clinically through progressively worsening motor, cognitive and psychiatric symptoms.

Diagnosis is based on family history, genetic testing and brain imaging, which allow the detection of structural and functional changes prior to the development of symptoms.

Although there is no curative treatment, a wide range of pharmacological options allows for symptomatic control, including vesicular monoamine transporter 2 inhibitors (e.g. tetrabenazine), antipsychotics, antidepressants and glutamate receptor modulators. The pharmacological approach should be complemented by non-pharmacological measures such as physical therapy, occupational therapy and speech therapy to improve the patient's quality of life.

In past few years, new strategies such as antisense oligonucleotides, RNA interference, gene editing, cell therapies and monoclonal antibodies have been studied, which have demonstrated potential in delaying disease progression and, possibly, modifying its natural course.

This dissertation presents a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, current therapy and future therapy perspectives, highlighting the importance of ongoing research and clinical trials for development of disease-modifying treatments.

Keywords: Huntingtin, Huntington's disease, neurodegeneration, pharmacological treatment

Índice

Agradecimentos	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Índice.....	xi
Índice de figuras.....	xv
Índice de quadros.....	xvi
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	xvii
1. Introdução	1
2. Contextualização Histórica.....	3
3. Epidemiologia	3
4. Doença de Huntington	5
4.1 Fisiopatologia	5
4.2 Patogénese	7
4.2.1 Reparação DNA.....	7
4.2.2 Disfunção mitocondrial.....	8
4.2.3 Desregulação da autofagia.....	9
4.2.4 Desregulação transcricional	9
4.2.5 Desregulação proteossomal	10
4.2.6 Excitotoxicidade	10
5. Manifestações Clínicas.....	12
5.1. Sintomas motores.....	12
5.2. Distúrbios psiquiátricos.....	13
5.3. Alterações cognitivas	13
6. Diagnóstico.....	14

6.1. Teste Genético	15
6.2. Imagem cerebral	16
6.3 Doença de Huntington vs Doença de Parkinson	16
7. Tratamento	18
7.1. Tratamento farmacológico.....	18
7.1.1 FÁRMACOS Moduladores da Dopamina.....	18
<i>Tetrabenazina</i>	19
<i>Olanzapina</i>	20
<i>Risperidona</i>	22
<i>Levodopa</i>	23
7.1.2 FÁRMACOS Moduladores dos Recetores de Glutamato	24
<i>Amantadina</i>	24
<i>Memantina</i>	25
<i>Riluzol</i>	26
7.1.3 OUTROS fármacos	27
<i>Toxina botulínica</i>	27
<i>Rivastigmina</i>	28
<i>Fluoxetina</i>	28
<i>Mirtazapina</i>	30
<i>Ácido Valpróico</i>	31
<i>Benzodiazepinas</i>	32
<i>Nabilona</i>	33
7.2 Medidas não farmacológicas.....	34
7.2.1 Fisioterapia	35
7.2.2 Terapia da fala.....	36
7.2.3 Terapia ocupacional.....	37
7.2.4 Psicoterapia e apoio social	39
8 Novas abordagens terapêuticas	40
8.1 Oligonucleótidos antissentido, RNA interferência e vetores virais.....	40

8.2	Edição genética: CRISPR / CAS9	42
8.3	Terapia celular: transplante de células estaminais neurais e mesenquimais.....	43
8.4	Neuroprotecção e modulação sináptica.....	44
8.5	Modulação das vias patogénicas	46
8.5.1	Autofagia: Rapamicina	46
8.5.2	Metformina	47
8.6	Anticorpos monoclonais	48
8.6.1	Pepinemab.....	48
10.	O papel do Farmacêutico.....	49
11.	Conclusões	50
12.	Referências bibliográficas.....	51

Índice de figuras

Figura 4.1. Relação entre o tamanho da repetição CAG e a idade de início dos sintomas motores	5
Figura 6.1 Classificação da Doença de Huntington por categorias no contexto natural da patologia	15

Índice de quadros

Quadro 6.1. Quadro comparativo da Doença de Huntington e a Doença de Parkinson.....17

Quadro 7.1. Quadro resumo das limitações consequentes da DH que foram tratadas e aliviadas através da intervenção da fisioterapia, terapia da fala e terapia ocupacional.....38

Lista de abreviaturas e acrónimos

AAV – vírus adeno-associado

AMPK – proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina

ASO – oligonucleótidos antissentido

ATP – adenosina trifosfato

BDNF – fator neutrófico derivado do cérebro

CAG – sequência nucleotídica dos trinucleótido: Citosina, Adenina e Guanina

DH – doença de Huntington

DHJ – doença de Huntington juvenil

DNA – ácido desoxirribonucleico

DP – doença de Parkinson

ESCs – célula-tronco embrionárias

GABA – ácido gama-aminobutírico

GLT-1 – transportador de glutamato 1

HSF1 – fator de choque térmico (do inglês, *heat shock factor 1*)

HSP – proteína de choque térmico

HTT – huntingtina

IDO – indoleamina-2,3-dioxigenase

KMO – quinurenina-3-monooxigenase (do inglês, *kynurenine-3-monooxygenase*)

KYNA – ácido quinurénico

L-KYN – L-quinurenina

MCSs – células-tronco mesenquimais

mHTT – huntingtina mutada

MID1 – proteína ligase ubiquitina E3

mRNA – ácido ribonucleico mensageiro

mTOR – mecanismo alvo da rapamicina (do inglês, *mammalian target of rapamycin*)

NMDA – N-metil-D-aspartato

Nrf2 – fator de transcrição nuclear E2- relacionado2

NSCs – células-tronco neurais

PET – tomografia por emissão de positrões

PGC-1 α – coativador-1alfa do recetor-gama ativado por proliferador de peroxissoma

polyQ – repetição de poliglutamina

PP2A – proteína fosfatase 2A

PSD-95 – proteína de densidade pós-sináptica 95

QUIN – ácido quinolínico

REST – fator de transcrição silenciador do elemento repressor-1 (do inglês, *repressor element-1 silencing transcription factor*)

RISC – complexo de silenciamento induzido por RNA (do inglês, *RNA induced silencing complex*)

RM – ressonância magnética

RNA – ácido ribonucleico

RNAi – ácido ribonucleico de interferência

SEMA4D – semaforina 4D

shRNA – *short hairpin RNA*

siRNA – pequeno RNA de interferência (do inglês, *small interfering RNA*)

TDO – triptofano-2,3-dioxigenase

VMAT2 – transportador vesicular da monoamina 2

3-HK – 3-hidroxiquinurenina

5-HT – serotonina

1. Introdução

A Doença de Huntington (DH) é uma doença genética neurodegenerativa autossômica dominante que se caracteriza pela expansão da repetição da sequência nucleotídica dos trinucleótidos de poliglutamina (CAG - Citosina, Adenina, Guanina) no primeiro exão do gene da huntingtina (HTT) (1). O gene da huntingtina codifica uma proteína que se encontra presente em múltiplos processos celulares, como o transporte vesicular, adesão e divisão celular, metabolismo, transcrição, autofagia e manutenção dos tecidos (2). A expansão da repetição CAG na região N-terminal da proteína HTT origina sintomas relacionados a distúrbios cognitivos, motores e psiquiátricos, uma vez que o aumento do tamanho do fragmento N-terminal faz com que o mesmo se dobre de forma diferente e, conseqüentemente, esta fique acumulada nas células cerebrais (3,4).

Contudo, o desenvolvimento e aparecimento dos sintomas exibem uma relação inversa à extensão das repetições CAG, isto é, doentes que exibam sintomas mais cedo, apresentam um maior número de repetições (1). Indivíduos que apresentem no seu genótipo quarenta ou mais repetições do trinucleótido irão inequivocamente desenvolver sintomas característicos da doença (5). No entanto, pessoas que apresentem genotipicamente entre trinta e seis a trinta e nove repetições, apresentam um risco possível de expressão fenotípica da doença de Huntington (5).

O diagnóstico desta patologia engloba o histórico familiar do utente, o histórico das suas manifestações clínicas e o teste genético (6). A realização de exames imagiológicos pode ajudar na deteção da doença até vinte e cinco anos antes do aparecimento de sintomas (7). A realização de uma ressonância magnética (RM) permite detetar atrofia dos gânglios da base, ventriculomegalia ex vácuo e alterações metabólicas no cérebro, sendo estas detetadas por espectroscopia de sinal de ressonância magnética (7).

A DH não apresenta nenhum tratamento curativo ou modificador da doença, no entanto encontram-se disponíveis medicamentos que visam melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos doentes (8). No tratamento de sintomas neuropsiquiátricos são utilizados fármacos antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas e inibidores da acetilcolinesterase (9). Inibidores do transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2), como a tetrabenazina e a deutetabenazina, reduzem a coreia e melhoram a função motora, uma vez que inibem a libertação sináptica da dopamina (10,11,12). A olanzapina, antipsicótico, e o riluzol, um

bloqueador da neurotransmissão de glutamato, melhoram a coreia (10,11). A risperidona, antipsicótico antagonista da dopamina D2 e do recetor da serotonina (5-HT), auxilia no controlo dos sintomas psiquiátricos; a amantadina, antagonista do glutamato, auxilia na redução das discinesias coreiformes; a rivastigmina, inibidor da acetilcolinesterase, melhora o desempenho cognitivo e motor (10,13,14,15). A fluoxetina, antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de 5-HT, atua como antidepressivo e na redução da ansiedade, e as benzodiazepinas aliviam a ansiedade e auxiliam no controlo dos episódios graves de coreia (9,10,16). A coreia é um distúrbio do movimento e é um dos sintomas característicos da DH sendo caracterizada por movimentos excessivos, involuntários e não repetitivos (17).

No entanto, progressos mais recentes na perceção dos mecanismos da DH aliados ao desenvolvimento de terapias genéticas permitem o desenvolvimento de novas terapias mais direcionadas e modificadoras da doença (10). Uma das estratégias estudadas visa o aumento da depuração do gene huntingtina mutante (mHTT) e a redução da agregação de HTT (18). A diminuição de mHTT disponível faz com que este não esteja tão disponível para estabelecer ligações, diminuindo a sua participação nas vias de sinalização e processos celulares e, conseqüentemente, reduzindo a formação de agregados tóxicos (10,18). A utilização do sistema de complemento e das respostas inflamatórias associadas à patologia como alvo terapêutico constitui uma nova estratégia de abordagem terapêutica (19). Estudos revelam que a expressão aumentada da esfingosina quinase 1 em astrócitos promove a autofagia e o aumento da depuração de mHTT, diminuindo as agregações de mHTT nos neurónios (20). Desta forma, os astrócitos tornaram-se possíveis alvos terapêuticos devido à sua importância na patologia (10,20).

As terapias celulares também revelaram importância no tratamento da patologia DH, uma vez que têm capacidade de autorrenovação e de diferenciação em diversos tipos de células (10). As células-tronco mesenquimais (MSCs), as células-tronco embrionárias (ESCs) e as células-tronco neurais (NSCs) são as mais investigadas (10,21,22).

A DH é uma patologia que pode ser intervencionada por técnicas de edição genética, sendo que a sua edição revelou reduções bem-sucedidas no que diz respeito aos níveis da proteína mHTT (10,23).

Atualmente, encontram-se em curso alguns ensaios clínicos com possíveis tratamentos da DH que incluem as novas abordagens terapêuticas (terapia genética, ácido ribonucleico de interferência (RNAi), medicamentos de moléculas pequenas e tratamentos não farmacológicos) que visam retardar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida e os sintomas (10).

2. Contextualização Histórica

Charles Waters, em 1842, faz a primeira descrição da doença de Huntington, uma doença caracterizada por “*ação espasmódica de todos ou quase todos os músculos voluntários com movimentos mais ou menos irregulares das extremidades, face e tronco*”, publicando a mesma em “*Practice of Medicine*”, uma revista médica da época (24,25).

Em 1860, Johan Christian Lund, um médico norueguês, associou uma alta frequência de casos de demência associados a movimentos bruscos em utentes de uma zona da Noruega (25).

George Huntington, médico formado em 1871 no Colégio de Médicos e Cirurgiões da Universidade de Columbia, começou por relatar casos de demência e coreia nos seus doentes no início da sua prática profissional (25). Os casos por si relatados eram concordantes com o modo de transmissão autossómico dominante, apresentando em 1872 as suas observações na Academia de Medicina Meigs e Mason nos Estados Unidos da América (25).

A clareza e a clarividência com que Huntington descreve esta patologia fizeram com que a mesma obtivesse a denominação de Doença de Huntington (25).

3. Epidemiologia

Segundo estudos publicados entre 1985 e 2010, a incidência global da doença de Huntington foi de 0,38 por 100.000 pessoas por ano (26).

O acesso a testes genéticos aumentou o número de indivíduos diagnosticados com DH, uma vez que no passado o diagnóstico era baseado na avaliação clínica motora em conjunto com o histórico familiar positivo do doente (26). O mapeamento e consequente clonagem do gene HTT permitiram aumentar o número de diagnósticos, nomeadamente através da deteção de formas atípicas de apresentação (26).

De acordo com uma meta-análise que abrangeu dados epidemiológicos publicados entre 2011 e 2022, a prevalência da DH evidenciou variações geográficas significativas. A prevalência foi consideravelmente mais elevada na América do Norte, com 8,87 casos por 100.000 habitantes, seguida da Europa, registando 6,37 casos por 100.000 pessoas (26). Em oposição, valores substancialmente mais baixos foram observados na Ásia (2,39 por 100.000) e no continente africano (0,25 por 100.000) (26).

No que diz respeito à incidência, a incidência combinada registada foi de 0,48 casos por 100.000 pessoas por ano, apresentando assim um valor superior ao registado no intervalo de tempo entre 1985 e 2010 (26).

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo de dois anos (2015 e 2016) na Alemanha, cujo objetivo foi estimar a incidência e a prevalência da DH na população e analisar o tratamento da mesma (27). O estudo revelou uma prevalência geral de 9,3 por 100.000 habitantes, sendo maior nos homens, 10,2 por 100.000, do que nas mulheres, 8,3 por 100.000 (27). A incidência foi de 1,8 por 100.000 pessoas (27).

Foi realizado um outro estudo no Reino Unido, entre 1990 e 2010, que revelou uma prevalência média de 10,0 por 100.000 pessoas (28). No entanto, em 1990 a prevalência registada foi de 5,4 por 100.000 tendo aumentado quase para o dobro em 2010 (12,3 por 100.000) (28). O presente estudo descreveu uma prevalência de casos de DH nas mulheres de 10,4 e de 9,4 nos homens (28).

Em relação à faixa etária, a doença manifesta-se maioritariamente na idade adulta. A prevalência tende a aumentar, atingindo um pico entre os 50 e os 69 anos (27,28). Quanto à incidência, esta acompanha a mesma tendência (27,28).

O aparecimento e desenvolvimento de sintomas associados à DH apresenta uma relação inversa à extensão da repetição trinucleotídica, isto é, expansões maiores estão associadas a um início mais precoce dos sintomas (1). A forma juvenil da patologia surge antes dos vinte e um anos de idade, correspondendo a aproximadamente 0,5 a 5% dos casos de DH (26).

A disponibilidade de testes genéticos e moleculares e o maior conhecimento por parte dos profissionais de saúde relativo à doença, bem como aos seus sintomas e fenótipo, pode justificar o aumento da incidência e prevalência da patologia ao longo dos últimos anos.

4. Doença de Huntington

4.1 Fisiopatologia

A DH é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante que resulta numa mutação localizada no gene huntingtina (29).

A mutação localiza-se no cromossoma 4p16.3 do gene HTT e caracteriza-se pela repetição expansiva do trinucleótido CAG (29). Este nucleótido encontra-se no exão 1 da região codificadora de poliglutamina (29). O comprimento da repetição CAG no gene HTT apresenta uma relação inversa com a idade de aparecimento dos sintomas, isto é, a idade média em que aparecem os sintomas da DH diminui com o aumento do comprimento da expansão trinucleotídica, tal como é demonstrado pelos gráficos A e B da figura 4.1 (30). Indivíduos que apresentem no gene HTT menos que trinta e seis repetições de CAG não apresentam risco significativo de desenvolvimento da doença.

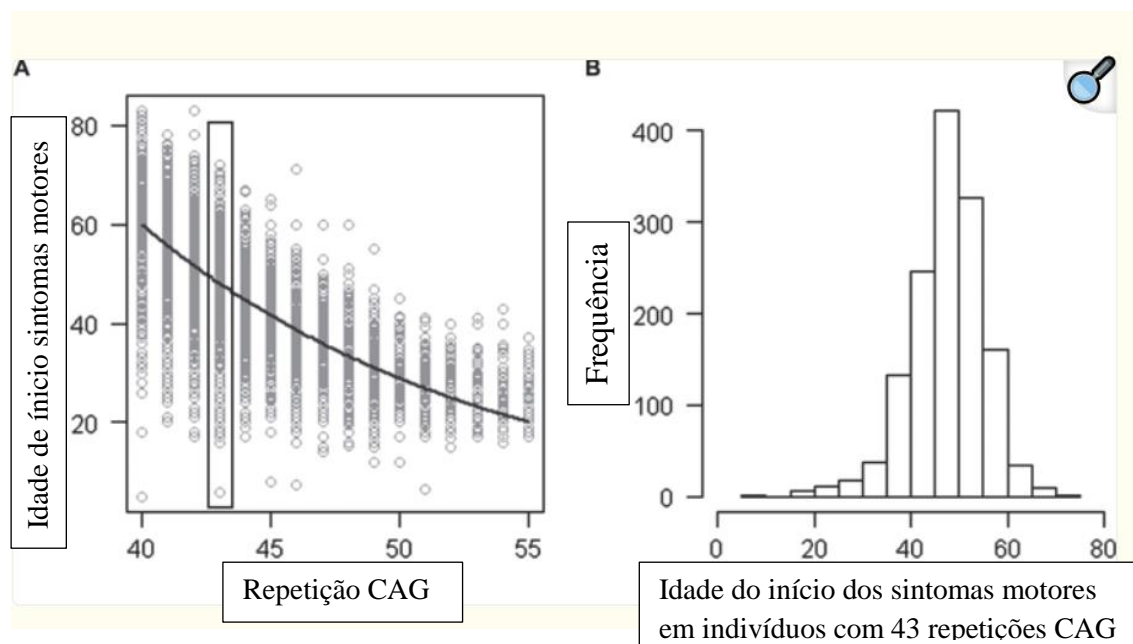


Figura 4.1 – Relação entre o tamanho da repetição CAG e a idade de início dos sintomas motores. Gráfico A: relação entre a idade do início dos sintomas motores e a expansão da repetição CAG. O gráfico torna visível a relação inversa que existe entre a extensão da repetição dos trinucleótidos e a idade do início dos sintomas motores. Indivíduos com 40 repetições CAG são maioritariamente diagnosticados entre os 60 e 70 anos de idade. Indivíduos com 55 repetições CAG são maioritariamente diagnosticados entre os 20 e 25 anos; Gráfico B: idade do aparecimento de sintomas motores em indivíduos que apresentam 43 repetições trinucleotídicas. Indivíduos que tenham 43 repetições CAG desenvolvem maioritariamente sintomas motores entre os 45 e os 55 anos de idade. (Adaptado de (30)).

O gene HTT codifica a proteína huntingtina, cuja região N-terminal contém sequências constituídas por prolinas, ácido glutâmico, serina e treonina que tornam esta região passível de ser clivada por proteases (10). O fragmento N-terminal da proteína mutada HTT contém repetições poliglutamina (polyQ) o que torna possível a formação de vários fragmentos N-terminais de mHTT por clivagem proteolítica, com capacidade de agregar (10).

Por outro lado, um grande número de repetições trinucleotídicas pode interferir com o *splicing* do gene HTT, originando por transcrição uma proteína exão 1 HTT aberrante (31). O *splicing* é um processo que ocorre durante o processamento do RNA (ácido ribonucleico), no qual são removidos os intrões, e os exões são ligados para formar o mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) (32). Na DH, o processo de *splicing* é incompleto, originando apenas um RNA truncado que contém o exão 1 do gene HTT (32). O RNA é então traduzido numa proteína denominada exão 1 HTT, sendo esta uma proteína mais curta e tóxica (32).

Tanto o fragmento N-terminal mutante quanto a proteína exão1 HTT podem ser dobrados de forma incorreta e agregados, sendo responsáveis por desencadear disfunção celular severa e efeitos tóxicos significativos (10). A proteína mutada huntingtina, caracterizada por uma sequência alargada de resíduos de glutamina, e os agregados acumulam-se no interior dos neurónios, provocam uma disfunção mitocondrial e prejudicam a autofagia, estando assim associados à morte dos neurónios (33). Os primeiros neurónios a morrerem são os que exigem muita energia, nomeadamente os neurónios espinhosos médios GABAérgicos, o que leva a crer que este processo seja um processo excitotóxico (33).

No que diz respeito à agregação da mHTT, a fração N-terminal da mHTT sofre mudanças conformacionais, passando a apresentar uma estrutura com folhas β que promovem a sua agregação, formando pequenos intermediários oligoméricos (10).

A expansão da repetição de polyQ é responsável pelo aumento da agregação de proteínas (34). O comprimento da expansão apresenta uma relação direta com a formação de corpos de inclusão e com a agregação em fibrilhas (34). Isto é, quanto maior o número de repetições polyQ, maior a tendência para a proteína se dobrar de forma incorreta. Estas regiões promovem também a interação entre proteínas, promovendo assim, a formação de agregados insolúveis (35). Por outro lado, as expansões mais longas de polyQ tornam a proteína instável, promovendo a formação de corpos de inclusão (35). Por sua vez os oligómeros pequenos vão evoluindo e dão lugar a fibrilhas amiloides (35).

Acresce referir que os oligómeros e as fibrilhas são desenvolvidas antes do aparecimento de sintomas no utente e que demonstraram uma relação com a progressão da doença (10).

4.2 Patogénese

Tal como referido anteriormente, a proteína HTT está envolvida em processos celulares como a tradução de proteínas, transdução de sinal, organização da cromatina, entre outros processos que resultam da interação da mesma com outras proteínas. A HTT apresenta um papel importante no transporte intracelular de vesículas e organelos, uma vez que participa no movimento das mitocôndrias e de vesículas pelos microtúbulos (36). Este transporte é fundamental para a manutenção da função dos neurónios (36). A proteína também se encontra envolvida em processos de regulação transcricional, modula fatores de transcrição e facilita a organização da cromatina (37). Interfere com processos que regulam a autofagia, promovendo a degradação de proteínas danificadas e organelos disfuncionais (38).

No entanto, em doentes com a DH, as interações da proteína mHTT com as outras proteínas estão alteradas, conduzindo a alterações nas vias de sinalização intracelular, expressão genética e funções celulares (39).

4.2.1 Reparação DNA

A proteína HTT integra um complexo que repara os danos exercidos no ácido desoxirribonucleico (DNA) (40). Contudo, quando o complexo é formado pela proteína mutante, a atividade reparadora encontra-se comprometida. Verificando-se um aumento de erros de DNA que conduz à apoptose (40).

Proteínas envolvidas em mecanismos de reparação de DNA como o *mismatch repair* e o *base excision repair* contribuem para a expansão das repetições trinucleotídicas no DNA somático (41). O sistema *mismatch repair* é constituído por genes como o MSH2, MSH3 e MLH1 que estão envolvidos na manutenção e aumento da expansão CAG (41,42). A proteína mHTT também interfere com os mecanismos de reparação de quebras de dupla hélice ao interagir com proteínas como a Ku70 (43). A interação da proteína mutada mHTT com o Ku70

prejudica a função da proteína quinase dependente de DNA na união de extremidades não homólogas, promovendo o aumento de quebras de dupla hélice (43).

4.2.2 Disfunção mitocondrial

A proteína mHTT interfere com a função mitocondrial ao inibir a expressão de um coativador transcricional, o coativador-1 α do recetor- γ ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) (44,45). O PGC-1 α está envolvido em processos como a biogénese mitocondrial e a respiração, pelo que a diminuição da sua expressão resulta num aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS) e, conseqüentemente, em danos celulares e morte celular neuronal (44,45). O defeito na cadeia respiratória da mitocôndria conduz a uma redução da produção de ATP (adenosina trifosfato) (45). Em suma, a disfunção mitocondrial na DH conduz a um défice energético neuronal, a uma acumulação de ROS e, conseqüentemente a stress oxidativo, a ativação de vias apoptóticas e a uma maior vulnerabilidade dos neurónios espinhosos GABAérgicos do estriado (45).

O fator de choque térmico 1 (do inglês, *heat shock factor 1*) (HSF1) é um fator de transcrição que desempenha um papel importante na resposta ao stress celular (46). É responsável pela expressão de proteínas de choque térmico (HSP) que interferem no *folding* correto das proteínas, na sua agregação e degradação (46). Este fator é também responsável por regular genes que se encontram associados ao metabolismo e biogénese mitocondrial, incluindo o PGC-1 α (46).

Na DH, verifica-se uma deficiência no HSF1 por degradação induzida pela proteína mHTT (47). A deficiência deste fator ou comprometimento funcional do mesmo faz com que ocorram alterações na expressão génica nuclear, aumento do stress oxidativo e inibição da biogénese mitocondrial (47). Além disso, a neurodegeneração está relacionada com a acumulação de HSF1 no interior das mitocôndrias (47).

4.2.3 Desregulação da autofagia

A mHTT afeta também o processo de autofagia, provocando um aumento de resíduos acumulados e alterando a degradação proteica (48). A acumulação de resíduos de mHTT faz com que seja ativado o complexo endossômico-lisossomal, conduzindo à proteólise da proteína mutante e à morte celular (48).

Além disso, verifica-se uma alteração na formação e transporte das vesículas autofágicas, uma vez que a mHTT prejudica o reconhecimento eficiente de carga pelos autofagossomas, comprometendo, assim, a capacidade dos neurónios de eliminar proteínas anormais e organelos danificados (inibição da degradação dos substratos dos autofagossomas) (49). Consequentemente, há uma acumulação progressiva de mHTT, em parte devido à perda de um sinal de acetilação que direciona a degradação da mHTT pelo processo de autofagia, potenciando a toxicidade das células e contribuindo para a neurodegeneração (49).

4.2.4 Desregulação transcricional

A desregulação transcricional é um dos mecanismos patogénicos mais importantes desta patologia, uma vez que a proteína mHTT interfere com a expressão génica, provocando alterações nos processos celulares (37).

Um dos mecanismos é o sequestro de fatores de transcrição e coativadores, como o *CREB-binding protein* (CBP), Sp1, TFIIID e p53 (37,50). Desta forma, há um comprometimento da transcrição de genes envolvidos na sobrevivência dos neurónios, metabolismo energético e na resposta ao stress celular (50). Verifica-se também uma redução da acetilação das histonas como consequência da inibição da atividade da histona acetiltransferase (37,50). Por conseguinte, ocorre uma maior condensação da cromatina e, consequentemente, da repressão da expressão génica (37,50).

Na DH, há uma acumulação nuclear de *repressor element-1 silencing transcription factor* (REST) que reprime genes como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), comprometendo, assim, a sobrevivência dos neurónios estriatais (37,51).

Tal como referido anteriormente, a mHTT compromete a expressão do coativador transcricional PGC-1 α comprometendo a função mitocondrial (37).

Em suma, os mecanismos transcricionais afetados na DH resultam numa expressão insuficiente de genes que desempenham um papel fundamental na sobrevivência e correto funcionamento dos neurónios (37).

4.2.5 Desregulação proteossomal

O sistema ubiquitina-proteossoma é responsável pela eliminação de proteínas que estejam mal dobradas, danificadas ou em excesso, marcando-as por ubiquitinação para posterior degradação no proteossoma (52,53). Na DH, o sistema ubiquitina-proteossoma encontra-se desregulado, contribuindo para a progressão da degeneração dos neurónios (52,53).

A proteína mHTT apresenta muito frequentemente um *folding* incorreto e tendência para formar agregados insolúveis (52). Estas proteínas são frequentemente ligadas à proteína ubiquitina, mas não conseguem ser degradadas o que conduz à sobrecarga e inibição da função do proteossoma (52,54).

A acumulação progressiva das proteínas mal dobradas e disfuncionais, incluindo a mHTT, contribui para um aumento da toxicidade celular (52). Os neurónios espinhosos médios do corpo estriado que apresentam uma alta dependência deste sistema tornam-se mais vulneráveis, sofrendo disfunção sináptica, stress oxidativo e apoptose.

4.2.6 Excitotoxicidade

A excitotoxicidade resulta da ativação excessiva dos recetores de glutamato, principalmente dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) (55). A mHTT aumenta a sensibilidade destes recetores o que provoca um aumento da entrada dos iões de cálcio para o interior dos neurónios (55,56). A sobrecarga destes iões conduz à ativação de diversas enzimas digestivas e promove a produção de espécies reativas de oxigénio, provocando dano nas proteínas, lípidos e no DNA, desencadeando um processo de degeneração celular (56).

As mitocôndrias tornam-se vulneráveis ao excesso de iões de cálcio, diminuindo a produção de ATP e aumentando a produção de espécies reativas de oxigénio, o que leva a uma deficiência energética e ao stress oxidativo (45,56). Estas alterações da função mitocondrial originam a morte dos neurónios (45,56).

Os neurónios GABAérgicos, neurónios médios do estriado, são os mais afetados pela excitotoxicidade (56,57). A degeneração progressiva destes neurónios conduz a uma perda da função inibitória sobre os circuitos motores, contribuindo para o desenvolvimento de sintomas hipercinéticos (56).

Desta forma, a excitotoxicidade apresenta um papel importante na neurodegeneração.

5. Manifestações Clínicas

Os sintomas associados à doença de Huntington caracterizam-se por distúrbios motores, cognitivos e psiquiátricos.

5.1. Sintomas motores

No que diz respeito aos distúrbios motores, estes caracterizam-se por movimentos involuntários e indesejados. As contrações musculares involuntárias inicialmente ocorrem em zonas distais do corpo, como os dedos, e podem ocorrer também nos músculos da face (58). Ao longo do tempo, os movimentos distais vão-se tornando mais difusos, envolvendo o tronco e passam a ocorrer em todos os músculos do organismo (58).

Os movimentos coreáticos também são um sintoma característico da patologia. A coreia consiste em movimentos involuntários, espontâneos e excessivos (17). Caracterizam-se por não apresentarem um padrão de repetição, pela sua distribuição aleatória e pelo seu carácter abrupto (17).

O doente poderá apresentar dificuldades na fala (disartria), a engolir (disfagia), aumentando o risco de se engasgar, e, em casos mais graves, poderá ficar mudo (58).

A demora a executar movimentos também é uma característica da DH e advém do desenvolvimento de hipocinesia e rigidez muscular, agravando também a acinesia do doente (58). Cada doente apresenta um equilíbrio entre a coreia e a hipocinesia individual.

Em alguns casos o doente poderá apresentar distonia, movimentos mais lentos e aumento do tónus muscular, conduzindo a uma postura anormal (58).

Como consequência destes distúrbios motores, o doente passará a apresentar dificuldades de locomoção e equilíbrio, o que conduz a aumento de frequência de quedas e a marcha atáxica (58).

5.2. Distúrbios psiquiátricos

A depressão é a manifestação neuropsiquiátrica mais frequente associada à DH (58).

No entanto, é difícil fazer o seu diagnóstico, uma vez que sintomas como a perda de peso, a apatia e a prostração são comuns a ambas as patologias, dificultando a distinção entre depressão clínica e a DH (58).

A ideação suicida encontra-se mais associada a doentes que desenvolvem sintomas mais cedo, sendo a altura em que ocorre o diagnóstico e a fase em que começam a perder a sua independência os períodos de maior risco de suicídio (58).

A ansiedade, irritabilidade e agressividade também são sintomas psiquiátricos característicos da patologia e podem causar sofrimento ao doente e aos seus cuidadores.

Doentes que apresentem estágios da doença mais avançados podem desenvolver psicoses, que poderão ser acompanhadas por um declínio da função cognitiva, podendo manifestar-se por delírios, alucinações e comportamento desorganizado (58).

5.3. Alterações cognitivas

Tal como referido anteriormente, o declínio cognitivo também é um dos sintomas da DH, podendo inclusive aparecer antes dos sintomas motores.

Os doentes perdem a capacidade de distinguir o que é relevante do que é passível de ser ignorado, perdem a capacidade de organização da sua vida e a flexibilidade mental, dificultando a adaptação a novas situações ou regras (58).

Os doentes demonstram também uma atenção seletiva, perdendo capacidade de filtrar estímulos irrelevantes, o que interfere com a execução de tarefas no seu quotidiano (24). A memória do doente, bem como a sua velocidade de processar e inibir respostas automáticas também são frequentemente afetadas (58).

Acresce referir que se os sintomas e sinais surgirem antes dos vinte anos, a doença é classificada como doença de huntington juvenil (DHJ) (58).

6. Diagnóstico

O diagnóstico de DH é feito através do histórico familiar, manifestações clínicas e testes genéticos e tendo em conta as alterações motoras, cognitivas e emocionais da pessoa.

A Sociedade Internacional do Parkinson e Distúrbios do Movimento apresentou uma proposta para a classificação da patologia para facilitar o diagnóstico da DH, dividindo o mesmo em três categorias consoante a presença e respetiva gravidade das alterações motoras e cognitivas (59). As categorias propostas foram a DH pré-sintomática, DH prodrómica e DH manifesta (59).

A fase pré-sintomática corresponde à fase na qual os doentes que apresentam uma expansão dos trinucleótidos CAG não apresentam sinais ou sintomas clínicos evidentes da doença. Isto é, tal como representado na figura 6.1, não apresentam nenhuma alteração cognitiva ou motora (59).

Após a fase pré-sintomática, tem início a fase prodrómica. Nesta fase começam a desenvolver-se ligeiros sintomas a nível cognitivo e motor que progridem ao longo do tempo, atingindo um limiar para o diagnóstico de DH manifesta (59). As alterações cognitivas que ocorrem com mais frequência nesta fase encontram-se associadas à disfunção executiva, como a dificuldade em planear e organizar tarefas. Apesar de o impacto funcional registado nesta fase ser relativamente leve, poderá ser necessário tratamento farmacológico para os sintomas motores e para alterações emocionais, acompanhado de medidas não farmacológicas, como estratégias cognitivo-comportamentais (59).

O diagnóstico da fase prodrómica, baseia-se no histórico familiar e pessoal, exames neurológicos e psiquiátricos assim como em testes genéticos.

Na fase manifesta é proposto que se inclua sinais não motores, com especial incidência nas alterações cognitivas (59). As alterações cognitivas são difíceis de diagnosticar, uma vez que diferem de indivíduo para indivíduo. No entanto, são avaliadas a capacidade de estar atento, a memória, linguagem e a independência em elaborar atividades do quotidiano, como pagar contas, de forma a aferir o transtorno neurocognitivo do doente (59). É essencial excluir-se causas secundárias como a depressão. Neste processo de avaliação e diagnóstico é importante a presença de familiares e/ou cuidadores, uma vez que muitos dos doentes com DH não reconhecem as suas próprias limitações (59). Tal como observado na figura 6.1, nesta fase há

uma progressão dos sintomas motores como a disartria, disfagia, hipocinesia, rigidez muscular, acinesia, equilíbrio, entre outros.

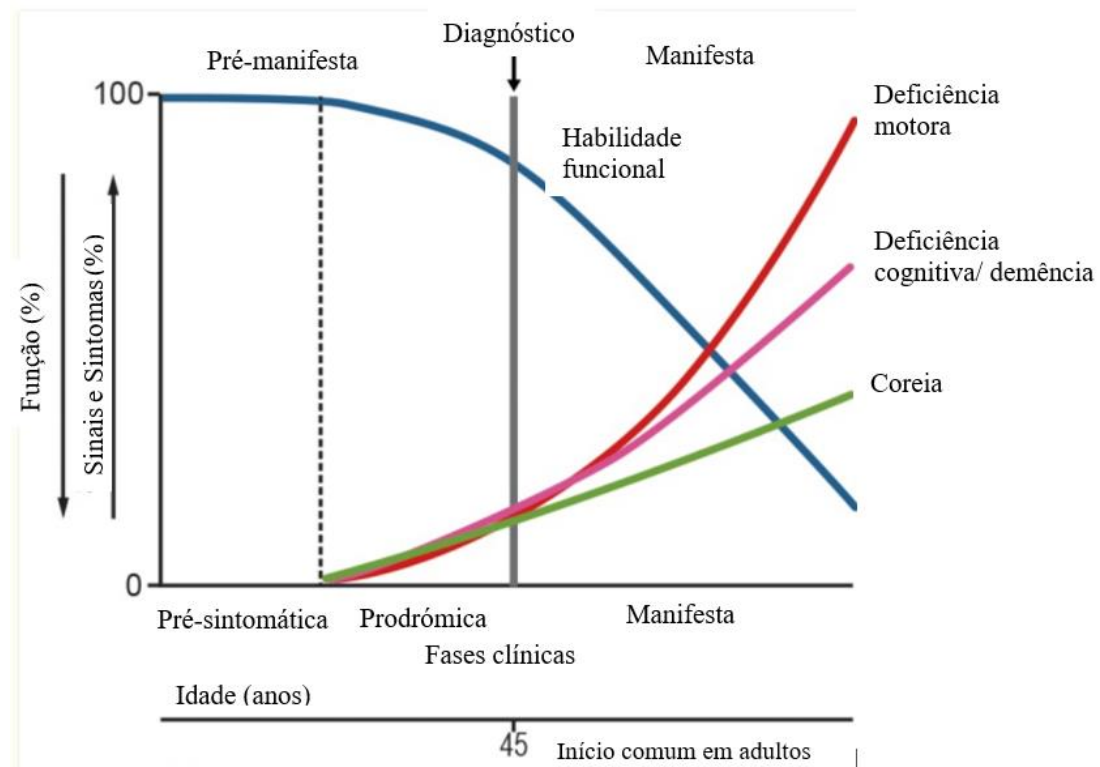


Figura 6.1 – Classificação da Doença de Huntington por categorias no contexto natural da patologia. (Adaptado de (59)).

6.1. Teste Genético

O teste genético corresponde a um teste molecular que identifica o número de repetições CAG no gene HTT.

Indivíduos com suspeita de desenvolver esta patologia podem fazer um teste genético preditivo, que é realizado antes de serem desenvolvidos sinais ou sintomas (60). O teste genético é também realizado para confirmação do diagnóstico.

6.2. Imagem cerebral

A ressonância magnética (RM) é a técnica de imagem médica mais utilizada no diagnóstico na DH. A RM permite identificar a atrofia do estriado, em especial do núcleo caudado e do putamen, estruturas do cérebro envolvidas na coordenação motora (60). Com a progressão da doença verifica-se um aumento dos ventrículos cerebrais e uma redução das regiões mencionadas (60). Estas alterações são visíveis na RM, contribuindo, assim, para o diagnóstico da patologia.

A tomografia por emissão de positrões pode indicar alterações metabólicas no cérebro, podendo revelar uma redução do metabolismo da glicose nas áreas afetadas (60). A ressonância magnética funcional apresenta capacidade para avaliar a conectividade entre as regiões cerebrais e, assim, consegue identificar disfunções nos circuitos dos gânglios da base associadas aos sintomas motores e cognitivos da DH (60).

Estas técnicas de imagem médica permitem um diagnóstico precoce, antes do aparecimento de sinais e/ou sintomas da doença, e permitem acompanhar o desenvolvimento da mesma.

6.3 Doença de Huntington vs Doença de Parkinson

A DH e a doença de Parkinson (DP) são duas patologias neurodegenerativas com manifestações motoras proeminentes, mas com etiologias e fisiopatologias diferentes. A DH é uma doença autossómica dominante que resulta de uma expansão da repetição CAG no gene HTT. A DP caracteriza-se por uma degeneração dopaminérgica da substância negra e pela presença de corpos de Lewy (61).

Os sintomas motores de ambas as patologias são semelhantes, como por exemplo, bradicinesia, rigidez e a instabilidade postural (61). No entanto, doentes com DP tendem a ter tremor de repouso (61).

No que diz respeito aos sintomas não motores, doentes com DH podem apresentar alterações cognitivas, alterações de personalidade, depressão, irritabilidade, impulsividade, apatia e ideação suicida, sendo que estes tendem a ser desenvolvidos antes dos sintomas motores. Doentes com Parkinson também tendem a apresentar sintomas como a depressão, ansiedade, alucinações, transtornos do sono e, mais tarde, pode surgir demência (62).

A DH, normalmente, é diagnosticada com recurso a um teste genético, enquanto o diagnóstico da DP é um diagnóstico clínico, baseado em sintomas motores, apoiado por resposta à levodopa e pode ser complementado através da realização de exames complementares (63).

O tratamento da DP é feito sobretudo com recurso à terapêutica dopaminérgica, levodopa, carbidopa (64).

Apesar de ambas as patologias afetarem as capacidades motoras e não motoras dos doentes e de provocarem sintomas motores semelhantes, a DH e a DP são doenças diferentes na sua origem, patologia e gestão. O diagnóstico diferencial baseia-se no histórico familiar, perfil motor (coreia vs tremor de repouso), testes genéticos e exames imagiológicos.

É muito importante conhecer as diferenças entre estas patologias para que se possa proceder a um diagnóstico correto e para que o doente tenha acesso a uma terapêutica adequada.

O quadro 6.1 apresenta de forma sucinta uma descrição de cada uma das patologias, permitindo a sua comparação.

Quadro 6.1. Quadro comparativo da Doença de Huntington e a Doença de Parkinson

	Doença de Huntington	Doença de Parkinson
Etiologia	Doença autossómica dominante	Esporádica
Fisiopatologia	Toxicidade da mHTT	Degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância negra
Neurotransmissores afetados	Diminuição do GABA, desequilíbrio glutaminérgico e dopaminérgico	Diminuição da dopamina
Manifestações motoras	Coreia , rigidez, distonia, disartria, desequilíbrio	Tremor de repouso , rigidez, instabilidade corporal
Manifestações não motoras	Depressão, irritabilidade, ideação suicida	Déficits cognitivos mais tardios, depressão, ansiedade
Diagnóstico	Teste genético, ressonância magnética – exame complementar	Diagnóstico clínico

7. Tratamento

7.1. Tratamento farmacológico

A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa autossômica que se caracteriza pela repetição dos trinucleótido CAG no gene *HTT*, localizado no cromossoma 4 (29).

Numa fase inicial, afeta principalmente os gânglios de base. A DH provoca alterações motoras, cognitivas e psiquiátricas nos doentes, alterações estas cuja progressão é gradual, conduzindo à deterioração cognitiva e à imobilidade (29).

Apesar de não existir um tratamento curativo para a DH, o tratamento sintomático da mesma tem demonstrado conseguir aliviar algumas das manifestações clínicas características da doença (29).

A revista *frontiers in Neurology* apresenta uma *guideline*, «*International guidelines for the Treatment of Huntington's Disease*», na qual descreve orientações consensuais para o tratamento, farmacológico e não farmacológico, da DH (65).

7.1.1 Fármacos Moduladores da Dopamina

A dopamina desempenha um papel importante na fisiopatologia da DH influenciando, através da sua ação nos circuitos dos gânglios da base, os sintomas motores. Os circuitos são compostos por duas vias, a via direta que facilita o movimento e a via indireta que inibe o mesmo (66). A dopamina mantém um equilíbrio funcional ao estimular a via direta através dos recetores D1 e ao inibir a via indireta por ação nos recetores D2 (66).

Tal como referido anteriormente, na DH ocorre uma degeneração dos neurónios GABAérgicos que conduz a uma perda da função inibitória sobre o movimento (33). No entanto, a dopamina continua a exercer a sua ação estimuladora da via direta, provocando assim uma hiperatividade motora (66). Este desequilíbrio manifesta-se de forma clínica como coreia.

À medida que a doença vai progredindo o desequilíbrio vai progredindo e os sintomas motores vão aumentando (66).

Para tratar esta desregulação na modulação da dopamina são utilizados inibidores seletivos do transporte da mesma (10).

Tetrabenazina

A tetrabenazina é um fármaco inibidor do transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2), que aumenta a regulação da libertação de dopamina no cérebro (67). O VMAT2 é responsável pelo transporte de neurotransmissores monoaminérgicos, como a dopamina, serotonina e noradrenalina do citoplasma para o interior das vesículas sinápticas, para posteriormente serem libertadas na sinapse (68). A tetrabenazina ao regular o transportador faz com que a dopamina não seja armazenada nas vesículas, aumentando a sua degradação enzimática e, como consequência, reduzindo a sua neurotransmissão (69). A dopamina é então depletada ao nível das terminações nervosas, provocando uma diminuição da atividade dopaminérgica nos gânglios da base (67,69).

Em consequência do mecanismo de ação do fármaco verifica-se uma redução eficaz dos movimentos involuntários hiperkinéticos, como a coreia (67).

A coreia caracteriza-se por movimentos excessivos, espontâneos, irregulares, aleatórios e não repetitivos (17). Na DH, este sintoma surge devido à afeção dos gânglios de base, que conduzem à perda de neurónios GABAérgicos (17). Consequentemente há um comprometimento da modulação inibitória dos movimentos, originando movimentos hiperkinéticos, como a coreia (17).

A tetrabenazina é um dos fármacos usados como primeira linha no tratamento da coreia (65,70). No entanto, a sua utilização em doentes com depressão ou com pensamentos suicidas deve ser ponderada (65,70).

Alterações motoras, como a coreia, bradicinesia, distonia e rigidez afetam os membros superiores, tornando mais difícil a execução de tarefas de motricidade fina, manipulação e preensão (71). No início da doença observam-se défices em movimentos simples (71). Nas fases mais evoluídas da patologia, surgem dificuldades na precisão e no controlo da força de preensão (71).

Destreza corresponde à capacidade de realizar movimentos precisos e coordenados com as mãos e os dedos (72). Esta capacidade é essencial para o desempenho das atividades do quotidiano, exigindo controlo motor e habilidade (72).

Na DH, a destreza e a capacidade funcional da mão encontram-se comprometidas (71).

A tetrabenazina pode auxiliar na destreza manual ao minimizar os efeitos da coreia (65).

Acresce referir que o fármaco não modifica a progressão da doença, mas ajuda a aliviar e controlar os sintomas da mesma, nomeadamente os sintomas motores (73).

Em Portugal, a tetrabenazina está indicada no tratamento de distúrbios motores hipercinéticos como coreia, sob a forma farmacêutica de comprimido e com uma dosagem de vinte e cinco miligramas de princípio ativo (73).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados à toma deste fármaco são a depressão, parkinsonismo, sonolência em doses mais elevadas, ansiedade, insónia e confusão, hipotensão, disfagia, náusea, vômito, diarreia e obstipação (73). A utilização deste fármaco no tratamento da DH pode estar associada ao agravamento de sintomas como a rigidez (65,74). Sintoma este que se caracteriza pelo aumento do tónus muscular. Em situações nas quais se comprove que a rigidez se encontra associada à iatrogenia medicamentosa da tetrabenazina deve-se avaliar a continuidade do tratamento com a mesma ou redução da dose terapêutica (65,74). Nesta situação poderá equacionar-se a utilização da levodopa, numa dose inferior à utilizada no tratamento da doença de Parkinson, uma vez que esta promove o alívio dos sintomas rígido-acinéticos (65,75).

A utilização deste fármaco é contraindicada em mulheres grávidas ou a amamentar, em doentes que apresentem a função hepática alterada e em doentes diagnosticados com tumor dependente de prolactina (73).

Olanzapina

A olanzapina é um fármaco que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antipsicóticos atípicos e que revelou exercer uma ação antagonista dos recetores dopaminérgicos e serotoninérgicos (76).

Pode ser utilizada na DH para controlar sintomas psiquiátricos como a agressividade, agitação, irritabilidade e delírios e, uma vez que exerce ação antagonista dos recetores da

dopamina pode ser utilizada para reduzir a coreia (77). Ao reduzir a coreia a olanzapina também contribui para a melhoria da destreza manual (65). A destreza manual corresponde à capacidade de realizar movimentos precisos e coordenados com as mãos e dedos (72). Capacidade esta que é comprometida por alterações motoras características da DH que afetam os membros superiores (71).

No que diz respeito à irritabilidade, esta é um dos sintomas comportamentais comuns da DH, podendo surgir, tal como a depressão, antes do aparecimento dos sintomas motores (78). Caracteriza-se por reações desproporcionais a estímulos do dia-a-dia. Manifesta-se através da falta de paciência, explosões de raiva, hostilidade e, em casos mais graves, através de agressividade verbal e física (79). A sua origem é multifatorial, envolvendo alterações neurobiológicas primárias e efeitos psicológicos secundários (78).

Apresenta um impacto significativo na vida do doente, mas também na vida das pessoas que o rodeiam, como familiares e cuidadores, uma vez que pode originar conflitos, sobrecarga emocional e isolamento social (78). No que diz respeito ao tratamento farmacológico, antes de ser decidido qual a abordagem terapêutica, deve-se verificar se a irritabilidade se encontra associada a uma causa adjacente, como é exemplo, a dor (78). A olanzapina constitui a primeira linha de tratamento da irritabilidade quando a mesma se encontra associada à violência (78,80).

Neurolépticos de segunda geração, como a olanzapina, são considerados tratamento de primeira linha na coreia em doentes que apresentem distúrbios psiquiátricos (65). E constituem uma alternativa terapêutica no tratamento da ansiedade, principalmente se o doente também apresentar sintomas motores como coreia (16).

Este fármaco constitui uma alternativa terapêutica e/ou complemento da terapêutica no tratamento da obsessão (65,81). Os comportamentos perseverativos são muito comuns em doentes com DH (65). Perseveração é a continuação ou repetição de palavras, movimentos, atividades, estratégias ou emoções de forma descontrolada e para além do contexto psicológico ou lógico que lhe deu origem (82). O indivíduo não apresenta consciência ou perceção deste comportamento (82).

Os antipsicóticos revelaram eficácia no tratamento da impulsividade constituindo, assim, uma opção terapêutica para doentes que tenham este sintoma (83). São utilizados também no tratamento de doentes que tenham distúrbios sexuais e delírios (84).

Apesar de ser um fármaco geralmente bem tolerado, pode causar alguns efeitos adversos como a sedação, aumento de apetite e de peso, hipotensão ortostática, acatisia e aumento dos

níveis de prolactina no plasma, pelo que se deve realizar uma monitorização clínica regular (76,85). O bruxismo também pode surgir como efeito secundário à toma de neurolépticos, como a olanzapina (65,86).

As alucinações consistem em perceções sensoriais na ausência de estímulos reais, podem manifestar-se sob a forma de vozes, imagens ou sensações inexistentes, como o cheiro (87).

Geralmente, são manifestações clínicas da psicose, podendo também ocorrer noutras situações (88). A psicose e, conseqüentemente, as alucinações são sintomas menos frequentes na DH (88).

Normalmente, na DH surgem associados a quadros psicóticos e podem ser agravados por fatores externos como o uso de determinados fármacos e perturbações do sono.

O tratamento das alucinações é feito com recurso a antipsicóticos (89).

A utilização da olanzapina no tratamento da DH pode estar associada ao agravamento de sintomas como a rigidez muscular (65,74). Caso se verifique a iatrogenia medicamentosa associada à olanzapina deve-se considerar a continuidade do tratamento ou equacionar uma redução da dose (65,74). Nesta situação, poderá ser benéfica a utilização de levodopa, numa dose inferior à utilizada no Parkinson, uma vez que proporciona o alívio dos sintomas rígido-acinéticos (65,75).

A utilização deste fármaco ao longo da gravidez deve ser estudada de forma que os potenciais benefícios justifiquem o potencial risco para o feto, visto que se verificou que recém-nascidos que foram expostos a esta substância ativa durante o terceiro trimestre de gravidez apresentaram risco de ocorrência de reações adversas como sintomas extrapiramidais (85). A amamentação é contraindicada em mulheres que façam esta terapêutica, pois o fármaco é excretado no leite materno (85).

Acresce referir que, em Portugal, a olanzapina não está aprovada especificamente para o tratamento dos sintomas associados à doença de Huntington, mas pode ser considerado o seu uso *off-label* como opção no tratamento (90,91).

Risperidona

A risperidona é um antipsicótico atípico e que exerce uma ação antagonista nos recetores de dopamina tipo 2 e nos recetores serotoninérgicos (92). Está indicada no tratamento da

esquizofrenia, no tratamento de episódios de mania associados à bipolaridade e tratamento de curta duração de doentes com Alzheimer com agressividade persistente (92,93).

Apesar das indicações terapêuticas para as quais se apresenta indicada, a risperidona pode ainda ser utilizada na DH para tratamento de sintomas como a irritabilidade, agitação e agressividade e, uma vez que modula a ação dopaminérgica, contribui para a diminuição dos movimentos coreicos (10,92).

A risperidona constitui uma alternativa e/ou complemento da terapêutica no tratamento da obsessão (65,81). Os comportamentos perseverativos são muito comuns em doentes com DH (65). E constitui uma alternativa terapêutica no tratamento da ansiedade nomeadamente se o doente apresentar sintomas motores como a coreia (16).

Os antipsicóticos mostraram eficácia no tratamento da impulsividade constituindo, assim, uma opção terapêutica para doentes que tenham este sintoma (83). São utilizados também no tratamento de doentes que tenham distúrbios sexuais e delírios (84).

Os doentes devem ser monitorizados devido ao risco de desenvolvimento de efeitos secundários como sintomas extrapiramidais, rigidez muscular, tremores, bradicinesia e acatisia, sintomas como sedação, tonturas, aumento do apetite, taquicardia, hipertensão, dores musculares, entre outras (93). O bruxismo também pode surgir como efeito secundário à toma de neurolépticos, como a risperidona (65,86).

Levodopa

A levodopa é um aminoácido precursor da dopamina pelo que é utilizado no tratamento da doença de Parkinson (94).

A sua utilização na terapêutica da DH não está aprovada, no entanto a mesma pode ser utilizada de forma *off-label* para ajudar no alívio e controlo de sintomas típicos do Parkinson, como a rigidez muscular, bradicinesia, tremor e coreia (95,96).

Contudo, a resposta clínica dos doentes a este fármaco tende a ser limitada e pode ser transitória, uma vez que devido ao aumento da atividade dopaminérgica, os movimentos da coreia possam agravar (96,97). O aumento da disponibilidade de dopamina pode potenciar a hiperatividade motora característica da patologia, intensificando os movimentos involuntários (97).

Desta forma, apesar da levodopa poder trazer algum alívio no que diz respeito à rigidez e à acinesia, o fármaco pode simultaneamente piorar os sintomas hipercinéticos. Pelo que o seu uso deve ser cuidadosamente avaliado e monitorizado.

7.1.2 Fármacos Moduladores dos Recetores de Glutamato

O glutamato é um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central que desempenha as suas funções através da ativação de recetores específicos como os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) e os recetores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (98).

Na DH verifica-se um aumento anormal da atividade deste neurotransmissor (10). A estimulação excessiva dos recetores de glutamato conduz à hiperatividade característica da patologia (10). A ativação prolongada destes recetores conduz a um aumento do influxo de iões de cálcio para o interior dos neurónios, desencadeando assim processos lesivos como stress oxidativo, disfunção mitocondrial e, principalmente, excitotoxicidade (10,98). A excitotoxicidade é um mecanismo patogénico que afeta os neurónios GABAérgicos inibitórios do estriado, cuja degeneração progressiva afeta o equilíbrio entre as vias excitatórias e inibitórias dos gânglios base. O desequilíbrio destas vias referido anteriormente contribui para o aparecimento e desenvolvimento dos sintomas motores e cognitivos da DH (98).

Os recetores de glutamato são bons alvos terapêuticos, uma vez que ao serem antagonizados reduzem a excitotoxicidade e a neurodegeneração referida anteriormente (10).

Amantadina

A amantadina é um fármaco antiviral (antiparkinsoniano, dopaminomimético) que exerce uma ação antagonista fraca e não competitiva nos recetores NMDA, além de aumentar a libertação da dopamina, inibindo a sua recaptção (99).

A ação antagonista nos recetores NMDA faz com que se verifique uma diminuição da excitotoxicidade e, conseqüentemente, haja uma diminuição da degeneração dos neurónios (100).

Ao reduzir a excitotoxicidade mediada pelo glutamato há um restabelecimento parcial do equilíbrio das vias inibitórias e excitatórias nos gânglios base. Consequentemente, poderá existir uma melhoria dos sintomas motores, incluindo a coreia (101).

Este fármaco possui a vantagem de apresentar um baixo perfil de efeitos colaterais, sendo os mais comuns semelhantes aos efeitos indesejáveis de fármacos com ação anticolinérgica (99). Os efeitos indesejáveis mais comuns associados à amantadina são hipotensão ortostática, insónias, náuseas, vômitos, agitação e confusão mental (99,102).

A utilização deste fármaco é contraindicada em doentes grávidas ou a amamentar, exceto em casos durante a gravidez em que o benefício para a mãe seja superior ao risco para o feto (98). Uma vez que o fármaco é excretado por via renal, a sua utilização em doentes com doença renal terminal não é aconselhada (99).

Acresce referir que apesar da amantadina não estar aprovada especificamente para a DH, o seu uso *off-label* pode ser considerada para o tratamento sintomático da doença (10,100).

Memantina

A memantina é um fármaco que atua como antagonista do recetor NMDA, um subtipo de recetores de glutamato (103). Ao bloquear preferencialmente os recetores NMDA extrassinápticos, previne a hiperativação glutaminérgica atrasando, assim, a neurotoxicidade associada à excitotoxicidade (103). Desta forma, verifica-se uma preservação da transmissão sináptica normal e uma redução da morte neuronal (103).

Ao atrasar a progressão dos danos neuronais, os fármacos antagonistas dos recetores de glutamato, como a memantina, ajudam no alívio e no controlo dos sintomas cognitivos e motores da DH.

Acresce referir que, em Portugal, a memantina não está aprovada especificamente para o tratamento dos sintomas associados à doença de Huntington, mas pode ser considerado o seu uso *off-label* como opção no tratamento (104).

Os efeitos indesejáveis frequentemente associados à toma deste fármaco são a sonolência, tonturas, alterações do equilíbrio, hipertensão, dispneia, obstipação e cefaleias (105).

Riluzol

O riluzol é um fármaco que exerce ação no sistema nervoso através da inibição de processos relacionados com o glutamato (106).

O influxo excessivo dos iões de cálcio e de sódio fazem com que haja um aumento da libertação extracelular de glutamato, nos neurónios pré-sinápticos (107). Nos neurónios pós-sinápticos este aumento do influxo de iões através dos recetores NMDA e AMPA conduzem à morte celular (107). O riluzol exerce uma ação neuroprotetora ao atuar como bloqueador dos canais de sódio e prevenindo um influxo exagerado de iões de cálcio (107). Apresenta também uma ação antiglutaminérgica, através da redução da libertação de glutamato (107).

O riluzol ao inibir a libertação excessiva de glutamato, neurotransmissor excitatório, exerce uma ação neuroprotetora, uma vez que ao diminuir a libertação de glutamato, há uma diminuição da excitotoxicidade e, conseqüentemente, há uma diminuição da degeneração dos neurónios como é característico da patologia (107,108).

Verifica-se então um atraso na progressão da degeneração neurológica.

Este fármaco está aprovado como tratamento para a esclerose lateral amiotrófica, mas tem sido estudado como potencial terapêutico *off-label* na DH (108).

Os utentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de efeitos secundários comuns, como náuseas, astenia, fadiga e tonturas, uma vez que estes podem comprometer a adesão ao tratamento (106). Deve ser realizada uma monitorização periódica da função hepática para que se possa detetar precocemente quaisquer alterações que possam ser indicativas de uma potencial hepatotoxicidade (106). O aumento das enzimas hepáticas, nomeadamente das transaminases, pode ser utilizado como indicador da alteração da função hepática (106).

A utilização deste fármaco é contraindicada na gravidez, na amamentação e em situação de doença hepática ou na linha basal de transaminases três vezes superior ao limite superior normal (106).

7.1.3 Outros fármacos

Toxina botulínica

A toxina botulínica é uma neurotoxina que bloqueia a libertação de acetilcolina nas terminações nervosas, promovendo uma paralisia muscular temporária (109). A toxina liga-se especificamente aos terminais nervosos colinérgicos na junção neuromuscular e é internalizada no neurónio onde impede a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica, bloqueando a exocitose da acetilcolina (110). A interrupção reversível da transmissão neuromuscular conduz a uma paralisia localizada no músculo tratado (110).

Embora não esteja aprovada especificamente para o tratamento da DH, pode ser usada de forma *off-label* para o alívio de sintomas motores localizados, contribuindo para a qualidade de vida dos doentes (109).

Na DH, a toxina botulínica pode ser usada como tratamento da distonia focal ou segmentar, disartria e até da disfagia e na prevenção de deformações (65,111). A distonia define-se como contrações involuntárias dos músculos que conduzem a movimentos e/ou posturas anormais, podendo estar associada à rigidez (112). Estes movimentos podem ser prolongados no tempo ou intermitentes (112). Na DH os gânglios de base, responsáveis por suprimir movimentos involuntários e por coordenar mudanças de postura, encontram-se afetados provocando a hiperatividade característica da distonia (112). A administração local, nos músculos afetados, desta toxina proporciona um alívio sintomático temporário e sem efeitos sistémicos significativos (111).

A injeção da toxina botulínica é usada no tratamento do bruxismo, como primeira linha (65). O stress mecânico característico do bruxismo aumenta o risco de fratura dentária, doença periodontal e distúrbios do músculo mastigatório, resultando em dor ou fadiga mandibular, dores de cabeça temporais e restrição de movimento da articulação temporomandibular (113,114). Os doentes aos quais foi administrada a injeção da toxina botulínica revelaram melhoria dos sintomas e do estado de contração do músculo (115).

Esta toxina não interfere com a progressão da doença, nem nos sintomas centrais, mas apresenta um impacto considerável no conforto físico e na funcionalidade dos doentes (111).

Os efeitos adversos associados à mesma são raros, sendo os mais frequentes relacionados com a zona de aplicação, como fraqueza muscular localizada (109).

Rivastigmina

A rivastigmina é um psicoanaléptico que exerce uma ação inibitória das colinesterases, principalmente sobre a acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina, e a butirilcolinesterase (116). Encontra-se aprovada para o tratamento de sintomas cognitivos de patologias neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e Parkinson (116).

No que diz respeito à sua utilização na DH, a mesma não se encontra aprovada. Contudo, pode ser considerada a sua utilização *off-label* para o tratamento de défices cognitivos característicos da progressão da doença (117,118).

Doentes com DH apresentam sintomas cognitivos como dificuldade de atenção, memória, entre outras, como mencionado anteriormente, que tendem a piorar com a progressão da doença ao longo do tempo. A rivastigmina ao inibir as acetilcolinesterases promove um aumento de acetilcolina disponível no cérebro, o que contribuiu assim para um melhor funcionamento neuronal (116). A melhoria da transmissão colinérgica contribuiu para um melhor desempenho cognitivo e para a desaceleração da deterioração motora (117).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente associados à rivastigmina incluem anorexia, tonturas, náuseas, vômitos, diarreia, sendo geralmente mais leves com a formulação transdérmica (119). Esta via de administração poderá ser preferencial para doentes que apresentem dificuldades de deglutição ou que apresentem algum tipo de intolerância à forma oral.

A rivastigmina não deve ser utilizada durante a gestação, nem durante o período de amamentação, uma vez que é excretada no leite (119).

Fluoxetina

A fluoxetina é um antidepressivo que pertence à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e pode ser utilizada na gestão dos sintomas neuropsiquiátricos da DH (10).

A fluoxetina atua nos neurónios pré-sinápticos bloqueando a recaptação de serotonina pelos mesmos, aumentando a sua concentração na fenda sináptica e, conseqüentemente,

melhorando a neurotransmissão serotoninérgica (120). Este efeito traduz-se na redução de sintomas depressivos e ansiosos, o que promove o bem-estar do doente depressivo com DH (121). Este fármaco apresenta também uma atividade, ainda que mínima, nos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, pelo que a sua ação na recaptção de noradrenalina é mínima (120).

Apesar de não influenciar o processo neurodegenerativo, a fluoxetina auxilia no tratamento da depressão, sintoma comum nos doentes e que pode surgir antes dos sintomas motores (65,121,122,123). A fluoxetina desempenha um papel importante no tratamento da depressão, mas também contribui para o controlo da ansiedade, irritabilidade e agressividade (120). Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como a fluoxetina, são a primeira linha na abordagem farmacológica da irritabilidade (78,80). No entanto, caso esta esteja associada a uma causa, esta causa deve ser tratada em primeiro (78). Após ser tratada a causa, deve-se proceder à escolha do tratamento adequado à irritabilidade secundária a essa causa (78).

No que diz respeito à ansiedade, esta caracteriza-se por um estado emocional no qual o doente apresenta sentimentos como apreensão, medo ou preocupação que muitas vezes se manifestam através de cansaço, aumento da frequência cardíaca, insónia, dificuldades respiratórias, dor no peito, dores musculares e sudorese (65,124). Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como a fluoxetina são então a primeira linha do tratamento deste sintoma, principalmente quando o mesmo se encontra associado à depressão (16,65,125).

A sua utilização também poderá ser benéfica para reduzir comportamentos obsessivo-compulsivos que os doentes apresentem, constituindo assim, a primeira linha de tratamento deste comportamento (65,82).

A função sexual pode ser afetada por fatores psicológicos e fatores físicos (126). Enquadram-se nos fatores psicológicos o desejo, emoções e excitação, nos fatores físicos fazem parte as alterações hormonais, efeitos de medicamentos e álcool, por exemplo (126).

Na DH os sintomas cognitivos e motores podem afetar de forma negativa a vida sexual dos doentes (126). A dificuldade em manter a atenção e a concentração podem tornar mais difícil alcançar o orgasmo, por exemplo (126). A maioria dos doentes apresentam problemas sexuais, como a diminuição ou aumento da libido, disfunção erétil, disfunção da ejaculação, dificuldades de lubrificação e dificuldades em atingir o orgasmo (127). Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina constituem a primeira linha de tratamento na hipersexualidade (84).

A fluoxetina é um fármaco bem tolerado, contudo o utente pode desenvolver efeitos secundários à sua toma, sendo os mais frequentes a redução do apetite, insónia, cefaleias,

diarreia, náuseas e fadiga (128). O bruxismo, um movimento involuntário caracterizado por apertar, ranger ou esfregar os dentes, uma atividade repetitiva dos músculos de mastigação, pode surgir como efeito secundário à toma de inibidores seletivos da recaptção de serotonina, pelo que a redução da dose dos mesmos pode contribuir para o alívio deste sintoma (65,86,114). O bruxismo pode ocorrer durante o sono ou durante a vigília (113,114).

Acresce referir que a toma deste medicamento se encontra contraindicado no tratamento concomitante com inibidores irreversíveis e não-seletivos da monoamino oxidase e com metoprolol (128).

A associação terapêutica da fluoxetina e do metoprolol é contraindicada porque o β -bloqueador é metabolizado principalmente por oxidação no fígado, sendo a enzima mais envolvida neste processo a CYP2D6 (129). A fluoxetina por sua vez é um inibidor forte da CYP2D6 (129). Assim, estes medicamentos apresentam uma interação medicamentosa, na qual a fluoxetina inibe a CYP2D6 prejudicando a metabolização do metoprolol (129). Esta interação faz com que haja um aumento das concentrações plasmáticas de metoprolol, intensificando os seus efeitos farmacológicos e possíveis efeitos adversos, como o risco de bradicardia acentuada e hipotensão (129).

A sua utilização durante a gravidez é desaconselhada, exceto em situações cuja sua situação clínica implique o tratamento com fluoxetina e justifique o potencial risco para o feto, o mesmo acontece no que diz respeito à amamentação (128).

Mirtazapina

A mirtazapina é um fármaco antidepressivo atípico que atua principalmente através do bloqueio dos recetores alfa 2 adrenérgicos pré-sinápticos e dos recetores 5-HT₂ e 5-HT₃, promovendo um aumento da libertação de noradrenalina e a transmissão de serotonina mediada por 5-HT_{1A} (130,131,132).

Embora a sua utilização enquanto terapêutica da DH seja aplicada em regime *off-label*, a mirtazapina auxilia no controlo da depressão, ansiedade, irritabilidade, insónia e perda de peso (133). A sua ação sedativa e estimuladora do apetite confere uma vantagem terapêutica em casos de doentes com insónias e/ou perda de peso significativo (133).

A mirtazapina é utilizada como alternativa terapêutica em casos em que o doente tenha depressão e relate distúrbios de sono (134,135). É também um fármaco alternativo no tratamento da irritabilidade e pode ser usado em associação com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (65,78,79). No tratamento da ansiedade, a mirtazapina constitui uma alternativa terapêutica, principalmente quando o doente também apresenta distúrbios do sono (16,125).

Os efeitos adversos mais frequentes associados à sua toma são a sonolência, aumento de apetite e, conseqüentemente, aumento de peso, tonturas e xerose (130).

Ácido Valpróico

O ácido valpróico é um fármaco antiepilético que é utilizado como anticonvulsivante e como estabilizador do humor, apresentando aplicação clínica na epilepsia e no transtorno bipolar (136).

Apesar da sua utilização na DH não estar aprovada, pode ser utilizado *off-label* para ajudar no controlo dos sintomas neuropsiquiátricos característicos da doença.

O mecanismo de ação do ácido valpróico envolve o aumento de GABA (ácido gama-aminobutírico), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, verificando-se uma redução da excitabilidade neuronal e um controlo de sintomas como a irritabilidade, agitação, agressividade e instabilidade do humor (137). O ácido valpróico atua também por bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, estabilizando as membranas neuronais e reduzindo a hiperexcitabilidade associada aos neurónios (138). Exerce também ação farmacológica sob os canais de cálcio bloqueando-os, reduzindo também a excitabilidade neuronal (138).

Tal como referido anteriormente, o ácido valpróico constitui a primeira linha de tratamento da mioclonia, podendo estar associado ao clonazepam (65,139,140).

Este fármaco pode também ser usado no tratamento da depressão recorrente como complemento ao tratamento e como prevenção de recaídas (65).

Em doentes que apresentem irritabilidade e na ausência de uma resposta positiva à terapêutica convencional, o ácido valpróico poderá constituir uma opção terapêutica válida (65,80).

Tal como mencionado anteriormente, a disfunção sexual é um dos sintomas da DH. Quando o doente apresenta uma hipersexualidade associada à mania são utilizados fármacos estabilizadores de humor, como o ácido valpróico (84).

O ácido valpróico também mostrou eficácia no tratamento da impulsividade (83). A impulsividade na DH pode manifestar-se por duas formas principais, a nível motor e a nível decisório (141). A nível motor traduz-se em respostas precoces e numa menor capacidade de controlar as suas ações, a nível decisório traduz-se pela preferência por recompensas imediatas, pela tendência em tomar decisões rápidas e pela dificuldade em antecipar consequências (141).

Apesar deste fármaco apresentar um potencial benefício, devem ser considerados os efeitos adversos associados à sua utilização, como tremor, náuseas, sonolência, entre outros (136).

O ácido valpróico está contraindicado durante a gravidez por apresentar risco conhecido de teratogenicidade (136).

Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são fármacos psicotrópicos que exercem uma ação ansiolítica, sedativa e relaxante muscular.

Não interferem na progressão da DH, mas podem ser utilizados como terapêutica adjuvante no controlo e alívio de sintomas neuropsiquiátricos frequentes, como a ansiedade, agitação, irritabilidade e insónia (16,142). Na irritabilidade, os doentes que sofram de ansiedade podem beneficiar de uma associação terapêutica com benzodiazepinas (65,78). Na ansiedade, em caso de necessidade, poderá ser ponderada a utilização de benzodiazepinas (16,125).

Os distúrbios do sono são comuns na DH e podem surgir desde as fases iniciais, agravando-se com a progressão da doença (135,143). Manifestam-se através da dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono, sonolência diurna excessiva, movimentos noturnos involuntários e desorganização do ciclo circadiano (143,144).

Estas dificuldades surgem como consequência dos sintomas motores e psiquiátricos, das alterações nos neurotransmissores e podem também ser efeitos secundários de alguns fármacos (144).

O impacto clínico destes distúrbios no doente é significativo, uma vez que afeta funções executivas, como a memória e a capacidade de aprender, e que contribui para o agravamento de sintomas psiquiátricos, como a depressão e ansiedade (135,143).

Quando as alterações no estilo de vida não são suficientes pode-se optar pela terapêutica farmacológica com o uso de benzodiazepinas de curta ação (135).

A utilização destes fármacos deve ser feita com precaução, uma vez que o tratamento prolongado pode estar associado ao desenvolvimento de tolerância, dependência e risco de sedação (16,142).

Assim, o tratamento com benzodiazepinas deve ser feito com recurso a doses mínimas, no menor período de tempo possível e sob vigilância médica.

O clonazepam é uma benzodiazepina que integra o tratamento da mioclonia (89,90). A mioclonia é um distúrbio do movimento no qual ocorrem contrações repentinas, involuntárias, de curta duração e não rítmicas do músculo (93,94).

Encontra-se frequentemente associada à epilepsia, mas também pode ocorrer em doentes com DH (65). É mais comum nas formas juvenis da doença, estando associada a tremores de repouso ou de ação. No entanto, também pode ocorrer em doentes nos quais a doença se expressa mais tarde (65). O ácido valpróico constitui, normalmente, a primeira linha de tratamento, podendo estar associado ao clonazepam (65,139).

Nabilona

A nabilona é um canabinóide sintético, análogo do tetrahydrocannabinol, que atua como agonista parcial dos recetores canabinóides (146). Estes recetores interferem na modulação de diversas funções neurofisiológicas como o humor, comportamento, apetite e na resposta motora.

A sua utilização enquanto terapêutica da DH não está aprovada. No entanto, pode ser utilizado em *off-label*, principalmente no controlo de sintomas neuropsiquiátricos, como a agressividade, irritabilidade, ansiedade, insónia e perda de apetite (146,147).

Um estudo duplo-cego realizado por *Curtis et al.*, 2009, no qual participaram quarenta e quatro pessoas avaliou o uso da nabilona em doentes com DH (147). Neste ensaio os doentes receberam 1 a 2 mg de nabilona seguida de placebo, ou o inverso. Resultados demonstraram o

uso seguro e bem tolerado da mesma (147). No que diz respeito à coreia, os doentes apresentaram melhoria do sintoma quando submetidos ao tratamento com nabilona, comparativamente ao placebo (147). O mesmo aconteceu relativamente a comportamentos e sintomas neuropsiquiátricos (147). Este estudo sugere que a nabilona pode apresentar resultados benéficos no controlo e tratamento da coreia e sintomas comportamentais em doentes com DH (147).

Os efeitos adversos mais frequentes associados à nabilona incluem fadiga, sonolência, sedação, tontura, euforia, perceção alterada, distúrbios gastrointestinais, hipotensão ortostática e taquicardia (145).

7.2 Medidas não farmacológicas

A abordagem terapêutica da DH deve ser multifacetada, sendo o tratamento farmacológico complementado com estratégias não farmacológicas que visam melhorar a qualidade de vida do doente, bem como a sua funcionalidade e o seu bem-estar geral.

Estas medidas são importantes, uma vez que a DH é uma patologia crónica, progressiva e neurodegenerativa para a qual ainda não existe cura ou um tratamento modificador da doença.

A fisioterapia, a terapia da fala, a terapia ocupacional, o apoio psicológico e estratégias cognitivas são medidas não farmacológicas que têm vindo a demonstrar benefício clínico, no que diz respeito à gestão dos sintomas motores, cognitivos e comportamentais (148). Promovem também a autonomia do doente e a sua adaptação funcional (148).

Estas medidas devem ser adaptadas às necessidades individuais de cada doente, tendo em conta a fase da doença, as capacidades preservadas e os objetivos definidos pelo médico, doente e família. A sua eficácia é otimizada quando as estratégias são aplicadas em prática por uma equipa multidisciplinar, num plano individual, centrado no doente e com a envolvimento ativa e contínua dos cuidadores.

7.2.1 Fisioterapia

A fisioterapia é uma área específica da área da saúde que visa promover, fazer a manutenção e recuperar a função motora através de técnicas terapêuticas baseadas no movimento, exercício físico e na intervenção manual. Tem como objetivo melhorar a capacidade funcional e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos indivíduos ao prevenir complicações e ao auxiliar na reabilitação de limitações físicas conseqüentes de diversas patologias, como a DH (149).

No que diz respeito à DH, a fisioterapia desempenha um papel importante, uma vez que ajuda o doente a enfrentar os desafios motores característicos da patologia.

Os doentes com DH desenvolvem deficiências físicas como a coreia, distonia e bradicinesia que afetam a sua mobilidade e a sua participação nas atividades do quotidiano, prejudicando a qualidade de vida (149,150). A abordagem fisioterapêutica é feita consoante as deficiências e limitações de atividade em todas as fases da doença (149).

Vários estudos demonstraram a importância e o impacto que o exercício físico tem na qualidade de vida do doente. Os doentes revelaram melhorias físicas, no que diz respeito à marcha e ao equilíbrio, melhorias a nível mental, uma vez que também é trabalhada a capacidade de estar atento e a comunicação, e a nível social, ao promover a autoconfiança, a socialização e a inserção dos doentes na comunidade (149,150).

As sessões fisioterapêuticas devem ser prolongadas no tempo, uma vez que o acompanhamento contínuo é essencial para as melhorias contínuas e graduais do doente (150).

A elaboração de planos individuais específicos, o estabelecer metas partilhadas entre o doente, o cuidador e o fisioterapeuta, a realização de sessões em grupo, as orientações contínuas para reforçar a motivação e o apoio de cuidadores são ações que contribuem para uma melhor adesão à fisioterapia e, conseqüentemente, para a obtenção de melhores resultados clínicos (149,150).

No entanto, as dificuldades cognitivas, alterações do equilíbrio e a falta de motivação podem constituir barreiras à intervenção (150).

Em suma, a fisioterapia deve ser integrada na estrutura da abordagem terapêutica da DH, numa abordagem multidisciplinar e individualizada, que para além do controlo sintomático da doença promove a autonomia do doente, bem como a sua participação ativa no quotidiano.

7.2.2 Terapia da fala

A DH é uma doença neurodegenerativa que provoca alterações progressivas na fala (disartria), na linguagem, na deglutição (disfagia) e, em alguns casos, na respiração (151).

As alterações cognitivas características da doença conduzem a problemas como dificuldades em localizar palavras, redução de vocabulário, dificuldades em produzir palavras, compreensão e processamento semântico reduzidos, dificuldade em elaborar discursos complexos e atraso em processar discursos, bem como a compreendê-los e a responder (151). Os distúrbios associados ao movimento também impactam a comunicação não verbal, uma vez que há uma redução da capacidade mímica e da capacidade de comunicar por escrito (151).

No que diz respeito à fala, esta torna-se menos clara e verificam-se alterações no ritmo e na entoação da mesma. Os doentes revelam problemas em articular sons e a projetar a voz, apresentando assim dificuldades em comunicar (151).

As dificuldades de comunicação podem conduzir à frustração, raiva, tristeza e depressão (151).

A terapia da fala desempenha um papel importante, uma vez que tem como objetivo avaliar e atrasar a progressão das dificuldades de comunicação, linguísticas e de voz, e de deglutição, promovendo a qualidade de vida dos doentes que revelam estas dificuldades (151).

A articulação, técnicas de respiração e o ritmo do discurso devem fazer parte da abordagem do fonoaudiólogo. Devem também ser abordadas técnicas alternativas de comunicação que poderão ser adotadas quando a comunicação oral deixar de ser eficaz (152).

Para a disfagia, recorre-se a técnicas de postura e treina-se formas de tornar a deglutição mais segura (152). Para ajudar na deglutição deve-se adaptar as consistências alimentares às dificuldades do doente (152).

As técnicas usadas na terapia da fala auxiliam na comunicação funcional e na compensação de défices cognitivos, recorrendo a pistas visuais, simplificando mensagens e treinando a atenção.

Os fonoaudiólogos devem trabalhar com os cuidadores de indivíduos com DH fornecendo-lhes orientações sobre como abordar as dificuldades de comunicação dos doentes e para ajudar na implementação e aplicação das estratégias no quotidiano (151).

7.2.3 Terapia ocupacional

A terapia ocupacional é uma área da saúde que visa promover a autonomia e a participação ativa dos doentes nas atividades do dia-a-dia, mesmo perante limitações motoras, cognitivas e comportamentais, como acontece com os doentes que têm DH (153). Baseia-se na análise e adaptação das atividades consoante as capacidades do doente, de forma a otimizar a sua funcionalidade e qualidade de vida (153).

A terapia ocupacional intervém principalmente na adaptação de atividades do quotidiano, como alimentar-se, vestir-se e a higiene pessoal (153). A utilização de ajudas técnicas como o uso de talheres adaptados, barras de apoio e outros dispositivos que auxiliem na mobilidade, a adaptação do ambiente doméstico de forma a reduzir riscos e a facilitar a execução de tarefas também são estratégias de intervenção da terapia ocupacional (152).

No que diz respeito às dificuldades cognitivas, o terapeuta ocupacional pode aplicar estratégias compensatórias, como, por exemplo, usar lembretes, definir rotinas, facilitar e estimular a memória através de recursos visuais (152). O profissional promove a participação social do doente em atividades, adaptando-as às suas capacidades, uma vez que doentes com DH tendem a diminuir a sua participação em atividades sociais fora de casa e, mais tarde, diminuem a sua participação nas atividades familiares, conduzindo assim ao isolamento social (153).

Tal como na fisioterapia e na terapia da fala, o plano de intervenção é individualizado e ajustado à fase da doença que o doente está, isto é, tendo em conta as suas capacidades motoras, cognitivas e comportamentais (152).

Mais uma vez destaca-se a importância da presença cuidador. O terapeuta irá orientá-lo e ajudá-lo a apoiar o doente em todas as fases da sua doença.

A terapia ocupacional desempenha um papel importante na abordagem da DH, uma vez que complementa a abordagem farmacológica e outras medidas não farmacológicas cujo objetivo é promover a independência do doente, a sua segurança e melhorar a qualidade de vida do mesmo (152).

O Quadro 7.1 seguinte resume as principais áreas de intervenção da fisioterapia, terapia da fala e terapia ocupacional na abordagem multidisciplinar da DH. Como é perceptível a

fisioterapia intervém principalmente na mobilidade, equilíbrio e força. A terapia da fala atua na comunicação verbal e não verbal, no controlo da respiração, na deglutição e na utilização de sistemas alternativos à comunicação. Por sua vez, a terapia ocupacional centra-se na manutenção e promoção da autonomia nas atividades do quotidiano, na adaptação e estratégias para compensar limitações cognitivas do doente.

Quadro 7.1 – Quadro resumo das limitações consequentes da DH que foram tratadas e aliviadas através da intervenção da fisioterapia, terapia da fala e terapia ocupacional. (Adaptado de (152)).

Fisioterapia	Terapia da fala	Terapia ocupacional
Marcha e equilíbrio	Inteligibilidade do discurso	Higiene pessoal
Quedas	Entoação	Preparação
Capacidade aeróbica	Ritmo e prosódia	Vestir
Força muscular	Respiração	Comer / beber
Amplitude de movimento articular		Ir à casa de banho
Função respiratória	Compreensão linguística	Mobilidade
Transferência	Comer	Reestruturação do trabalho
Prescrição e treino para a cadeira de rodas	Deglutição	Avaliação da condução
Alcance, compreensão e execução de uma tarefa específica	Prescrição e treino do uso de dispositivos de comunicação aumentativa	Promoção de um ambiente seguro em casa
Descontração		Treino da memória
Controlo da distonia		Planeamento
Prescrição de material de segurança		Execução de tarefas
Prevenção de contraturas		Resolução de problemas
Educação familiar/cuidadores sobre mobilidade e transferência		Fornecimento de equipamentos e dispositivos adaptativos
		Cansaço

7.2.4 Psicoterapia e apoio social

A psicoterapia presta auxílio na gestão de sintomas psiquiátricos e emocionais que são característicos da DH, como a depressão, ansiedade, irritabilidade, agressividade e apatia (154).

A terapia cognitivo-comportamental é uma das técnicas usadas, uma vez que ajuda na redução de sintomas depressivos, melhora a motivação e também promove estratégias de adaptação (154). Desta forma, o doente aprende a lidar com as suas frustrações diárias, alterações de humor e com os desafios diários que surgem, por exemplo, nas relações interpessoais (150).

A psicoterapia também desempenha um papel fundamental na aceitação do diagnóstico por parte do doente e da sua família, bem como no entendimento da progressão da doença e a preservação das funções cognitivas (154).

O apoio psicológico deve abranger não só o doente, mas como também os seus cuidadores, devido à carga emocional que a patologia exerce sobre ambos.

No que diz respeito ao apoio social, este exerce um papel muito importante na inclusão do doente e na prevenção do seu isolamento social (155).

Este apoio social pode ter lugar em grupos de apoio ou associações de doentes, ou seja, espaços destinados à partilha, espaços onde consigam obter suporte para mais facilmente terem acesso a recursos comunitários, espaços que auxiliam na gestão de questões práticas, como adaptações no local de trabalho (155).

O apoio social pode também refletir-se em atividades adaptadas ao estado do doente que permitem ao doente manter o sentimento de pertença e de participação ativa na sociedade (155).

Ambas as intervenções devem ser iniciadas logo após o diagnóstico e devem ser adaptadas às limitações motoras, cognitivas e comportamentais dos doentes. Estas devem acompanhar a evolução da doença para que se adapte as estratégias à realidade do doente.

8 Novas abordagens terapêuticas

A DH é uma patologia neurodegenerativa que permanece sem cura, sendo que as opções terapêuticas disponíveis são de carácter sintomático. A terapêutica utilizada atualmente atenua as manifestações motoras, cognitivas e comportamentais características da doença, mas não modificam a mesma.

Os avanços científicos nas áreas de biologia molecular, genética e farmacologia têm permitido o desenvolvimento de novas estratégias, inovadoras, cujo objetivo é retardar a progressão da doença ou interferir nos mecanismos da mesma.

8.1 Oligonucleótidos antissentido, RNA interferência e vetores virais

A investigação tem-se focado no desenvolvimento de terapias modificadoras da DH, tendo como foco a redução da síntese da produção da proteína mHTT, uma vez que a mesma é considerada a principal causa da neurodegeneração. As abordagens mais estudadas envolvem oligonucleótidos antissentido (ASO), RNA de interferência (iRNA) e o uso de vetores virais (156).

Os oligonucleótidos antissentido são pequenas cadeias de DNA ou RNA que têm como objetivo ligar-se ao mRNA da HTT e induzir a sua degradação, impedindo, assim, a sua tradução e reduzindo a produção da proteína HTT (157). Através deste mecanismo pode-se conduzir a uma redução de todas as formas da proteína HTT ou apenas da forma mutada (157).

Tominersen, fármaco desenvolvido pela farmacêutica Roche, é exemplo clínico da aplicação de ASO (158). Tominersen é um ASO experimental que tem como alvo o gene codificador da HTT (158). Este é administrado por injeções intratecais, numa dose de 120mg a cada duas ou quatro semanas (158). Os resultados dos ensaios clínicos realizados, numa fase inicial (fase I/II), demonstraram uma redução dos níveis de HTT no líquido cefalorraquidiano, o que permitiu confirmar a viabilidade da estratégia desenvolvida (157,158). Nesta fase o ASO apresentou um bom perfil de segurança, tolerabilidade, farmacocinético e farmacodinâmico em doentes que receberam dose alta (120mg) ou baixa (30mg) (158).

No entanto, em 2021 foi interrompido o estudo de fase III após não ter sido demonstrado benefício clínico suficiente (158). Nesta análise foram também levantadas questões sobre a

segurança, nomeadamente pelo aumento dos biomarcadores de lesão neuronal (158). Foram registados efeitos adversos como hidrocefalia, dores de cabeça, problemas motores e infeções (158).

Posteriormente, a Roche optimizou o desenho do estudo, sendo testadas doses mais baixas e incluindo doentes que se encontravam em fases mais precoces da doença. Surgiu então um novo ensaio «GENERATION-HD2», no qual foi avaliado se a posologia ajustada permitia ter uma melhor relação benefício-risco.

Num comunicado feito pela Roche, esta anunciou a continuação do estudo (159). Um comité independente efetuou uma análise intercalar na qual não foram identificados problemas de segurança (159). A dose de 100mg foi a que demonstrou apresentar um maior benefício clínico, passando a ser a única dose que vai ser testada no futuro (159).

A WVE-120101 e WVE-120102 são oligonucleótidos que foram desenvolvidos para suprimir a produção de mHTT (157). Nestes não se conseguiu mostrar reduções consistentes de mHTT com o uso de ASOs alelo-específicos, pelo que foram descontinuados (157,160).

No que diz respeito ao RNA interferência, esta abordagem terapêutica tem como objetivo o uso de *small interfering RNAs* (siRNA) ou *short hairpin RNAs* (shRNA) que são desenvolvidos para reconhecerem e se ligarem de forma complementar ao mRNA do gene HTT (161,162). Desta forma, o complexo enzimático celular RNA – *induced silencing complex* (RISC) degrada este mRNA e impede que o mesmo seja traduzido e origine uma proteína (161). Através deste mecanismo verifica-se uma redução da síntese da proteína HTT e mHTT (162). A diminuição da síntese da proteína mutada conduz a uma diminuição dos agregados proteicos responsáveis pela disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e à neurodegeneração (161). Estas formas de iRNA podem ser entregues através de moléculas sintéticas ou através de vetores.

Os vetores virais correspondem a um tipo de tratamento no qual há a entrega de um gene que expressa um microRNA ou siRNA anti-HTT dentro das células neurais (161). Desta forma, verifica-se uma redução da síntese de mHTT (161). Os vetores virais mais comumente utilizados são os vírus adeno-associados (AAV) (161). Estes permitem a introdução de um gene que codifica um micro-RNA desenhado para silenciar o HTT no cérebro (161).

A AMT-130 é uma terapia genética destinada a modificar o curso da DH ao reduzir os níveis de proteína mHTT no cérebro (163,164). O micro-RNA anti-HTT atinge o estriado através de um vetor AAV5 que é administrado através de uma cirurgia estereotáxica (163). O vetor AAV5 carrega um micro-RNA artificial que foi desenvolvido especificamente para

silenciar o gene mHTT (164). Estudos de fase I/II mostraram reduções de mHTT e sinais de estabilização clínica em análises preliminares (165). Em 2024 e 2025 foram divulgados dados que indicam que esta terapia apresenta um perfil de segurança aceitável e que permitem a continuidade do programa (165).

Os ASO intratecais permitem que seja realizado um ajuste de dose e que a administração seja interrompida caso os doentes desenvolvam efeitos indesejáveis (157). No entanto, as limitações associadas a esta terapêutica passam pela heterogeneidade da distribuição do fármaco nos gânglios da base e pela necessidade de serem realizadas punções lombares periódicas (157).

Os vetores virais apresentam como vantagem a administração única, mas que envolve uma cirurgia intracraniana. Por serem irreversíveis levantam questões sobre os possíveis efeitos indesejáveis.

8.2 Edição genética: CRISPR / CAS9

A edição genética com tecnologia CRISPR/CAS9 constitui uma abordagem inovadora no tratamento da DH, uma vez que atua diretamente no DNA com o objetivo de tentar corrigir ou inativar a mutação responsável pela patologia.

Esta tecnologia atua através da nuclease Cas 9 que é guiada por um RNA específico para cortar a fita de DNA em locais específicos (166). Desta forma os mecanismos de reparação da célula podem remover a sequência expandida, modificar a repetição para um número normal de repetições CAG ou silenciar seletivamente o alelo mutante (166,167).

Para que seja eliminada a região expandida, os RNAs guia são desenhados de modo a se ligarem a regiões que flanqueiam a repetição trinucleotídica (167). A nuclease Cas9 exerce cortes duplos para que a própria célula elimine o segmento mutado (167).

No silenciamento seletivo do alelo mutante, *knock-out* seletivo, a nuclease é direcionada para os polimorfismos únicos que integram o alelo que se encontra mutado (167). Desta forma, apenas o gene mutado é inativado e há a preservação do alelo normal (167).

No que diz respeito ao *base editing*, técnicas mais recentes permitem a conversão da repetição CAG em CAA, diminuindo a instabilidade da repetição (168). O trinucleótido CAA codifica na mesma a glutamina, mas não se expande (168).

Esta técnica, no entanto, apresenta dificuldades em fazer chegar o sistema CRISPR/Cas9 ao cérebro de forma eficiente e segura. Os AAV são muito utilizados, contudo, o tamanho do gene Cas9 faz com que o mesmo tenha de ser dividido por dois vetores ou que se opte por utilizar nucleases mais pequenas (169).

Esta técnica já demonstrou capacidade de reduzir os níveis de mHTT em modelos animais e em células derivadas de doentes, bem como demonstrou melhorar fenótipos motores e neuropatológicos (170).

Contudo, revelou alguns riscos como efeitos *off-target*, isto é, a ocorrência de cortes indesejados em locais não desejados, respostas imunitárias contra a nuclease ou o vetor viral, dificuldade em atingir de forma uniforme regiões dos gânglios da base e a irreversibilidade do processo (167).

8.3 Terapia celular: transplante de células estaminais neurais e mesenquimais

A DH provoca a degeneração progressiva de neurónios do estriado e dos circuitos cortico-estriatais. O transplante de células estaminais, células-tronco adultas, surge como uma estratégia para restituir neurónios perdidos, promover a génese de neurónios e libertar fatores tróficos. As células mais estudadas para este efeito são as células estaminais neurais (NSC) e as células estaminais mesenquimais (MSC) (171).

As NSC são células que após diferenciação podem originar neurónios, células gliais, astrócitos e oligodendrócitos (171,172). Para tal, estas células são obtidas a partir de células fetais humanas, células-tronco pluripotentes induzidas ou de NSC expandidas em meios de cultura (171). Transplantes de NSC contribuíram para a melhoria da função motora, quebra da formação de agregados proteicos e para melhoria da qualidade de vida (171,172). Estudos pré-clínicos demonstraram a sobrevivência destas células, bem como a sua integração sináptica e melhoria dos défices motores em modelos murinos e primatas (173). No que diz respeito a ensaios clínicos, em França e no Reino Unido, foram efetuados transplantes de tecido ganglionar fetal que demonstraram segurança a longo prazo e estabilização clínica, em alguns casos (174,175). No entanto, houve variabilidade nos resultados obtidos (175).

As MSC são obtidas através da medula óssea, tecido adiposo ou cordão umbilical (171,172). Ao contrário das NSC não se diferenciam num grande número de neurónios, mas exercem um efeito parácrino importante, isto é, libertam fatores neurotróficos como o BDNF

que modulam a inflamação e podem exercer uma ação protetora ou estimuladora dos neurónios existentes (171,176). Existem ensaios clínicos de fase I/II que mostraram a segurança e tolerabilidade associada à infusão intraparenquimatosa e intratecal destas células. Estes estudos relataram resultados de melhoria de sintomas motores ou cognitivos em alguns doentes, mas sem prova definitiva de eficácia (21). Está também a ser investigado MSC modificadas geneticamente com o objetivo de secretar níveis elevados de BDNF ou outros fatores, para aumentar a neuroprotecção.

Este tipo de terapêutica apresenta bons resultados, no entanto surgem preocupações relativas à sobrevivência e integração funcional destas células a longo prazo, ao controlo imunológico, à padronização da produção destas células em larga escala e à avaliação da eficácia clínica (172).

8.4 Neuroprotecção e modulação sináptica

A excitotoxicidade glutaminérgica desempenha um papel muito importante na fisiologia patológica da doença. Os neurónios espinhosos médios são sensíveis ao excesso de glutamato e à ativação prolongada dos recetores NMDA (55,177). A ativação destes recetores conduz a aumento de carga dos iões de cálcio (55). Estudos sugerem que a ativação destes recetores pós-sinápticos está aumentada na DH, comprometendo a sobrevivência dos neurónios (178).

O transportador de glutamato 1 (GLT-1) é responsável pela regulação da concentração extracelular de glutamato (179). A ceftriaxona, um antibiótico beta-lactâmico, que aumenta a expressão deste transportador, constitui um interesse terapêutico no tratamento de doenças neuropsiquiátricas que apresentem um estado hiperglutaminérgico (177,179). Um estudo realizado por *Miller et al. (2008)* revelou que o uso de ceftriaxona (200 mg/kg/dia) durante cinco dias, contribuiu para a redução dos comportamentos característicos da DH (179). A administração deste antibiótico aumentou a expressão do transportador e reduziu a concentração extracelular de glutamato (177,179).

A proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD-95) desempenha um papel muito importante na plasticidade sináptica, plasticidade essa que se encontra reduzida na DH, na transmissão sináptica, na estabilidade da espinha dendrítica, na aprendizagem e memória (180). Esta proteína liga-se aos recetores NMDA, AMPA e de dopamina e faz com que os mesmos permaneçam estáveis na membrana pós-sináptica (180). Na DH estudos relacionaram o

desenvolvimento de déficits comportamentais e da atividade glutaminérgica com a perda de níveis totais e pós-sinápticos da proteína PSD-95 codificada por *Dlg4* (180). Estudos moleculares demonstram evidências de que alterações ao nível da proteína *Dlg4/PSD95* contribui para a DH, dado que animais sem *Dlg4/PSD-95* apresentam disfunção sináptica, neurodegeneração estriatal e défices motores e de aprendizagem, sintomas característicos da patologia (180). Desta forma, esta proteína constitui um alvo terapêutico. Os níveis da proteína PSD-95 também são influenciados por alterações nos níveis e atividade do HSF1, no entanto não se sabe qual é a relação reguladora direta entre os mesmos (181). Contudo, uma diminuição do fator de transcrição HSF1 diminui a expressão da proteína PSD-95 (181).

Desta forma, existem diversas abordagens experimentais que procuram preservar ou modular a função da PSD-95 para proteger a transmissão de glutamato e a plasticidade sináptica. Uma das estratégias em estudo é a interrupção seletiva da ligação PSD-95 – recetor NMDA, ligação que, quando excessiva, contribui para a excitação neuronal excessiva e morte celular (excitotoxicidade) (180). O nerinetide bloqueia a interação da subunidade NR2B do recetor NMDA com a proteína PSD-95, provocando uma redução da sinalização excitotóxica dependente de NO-sintetase sem comprometer a neurotransmissão fisiológica (182). Na DH, esta estratégia pode melhorar a neuroprotecção e a capacidade motora, uma vez que a modulação da proteína PSD-95 pode diminuir a excitotoxicidade glutaminérgica. Por outro lado, moléculas que estimulam o HSF1, como inibidores de baixa dose de HSP90, auxiliaram no restabelecimento dos níveis de *Dlg4/PSD-95* (181). A terapia génica também constitui uma alternativa terapêutica em desenvolvimento. Neste caso os AAV que expressam *Dlg4* ou fragmentos da proteína de interesse são utilizados para repor parcialmente a arquitetura das espinhas dendríticas e, assim, melhorar o comportamento motor (180).

O triptofano é um aminoácido que sofre degradação pela indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) e pela triptofano-2,3-dioxigenase (TDO), dando origem à L-quinurenina (L-KYN) (183,184). A L-KYN pode originar os metabolitos 3-hidroxiquinurenina (3-HK), ácido quinolínico (QUIN), que atua como agonista dos recetores NMDA e promove a excitotoxicidade glutaminérgica e o stress oxidativo, ou ácido quinurénico (KYNA), antagonista dos recetores NMDA que exerce ação anti-excitotóxica(183,184). Acresce referir que o KYNA atua como antioxidante e elimina radicais livres (183).

Na DH, verificam-se níveis elevados de QUIN e de 3-HK no líquido cefalorraquidiano e no cérebro e níveis reduzidos de KYNA, o que promove o estado pró-excitotóxico (183,184). A acumulação de QUIN contribui para o dano oxidativo, disfunção mitocondrial e para a morte

dos neurónios (183). A modulação da via da quinurenina constitui uma possível abordagem terapêutica, uma vez que o equilíbrio entre agonistas e antagonistas endógenos de glutamato promove uma neuroprotecção indireta (183,184). A enzima quinurenina-3-monooxigenase (KMO) é responsável pela conversão da L-KYN em 3-HK, conduzindo à produção de QUIN (183,184). Os inibidores desta enzima desviam o metabolismo e promovem a síntese de KYNA (185). Estudos comprovam que esta abordagem promove a redução de lesões estriatais induzidas por QUIN, diminui a excitação glutaminérgica e o stress oxidativo e melhora o desempenho motor (185).

8.5 Modulação das vias patogénicas

8.5.1 Autofagia: Rapamicina

A mHTT origina proteínas mal dobradas que formam agregados tóxicos. Potenciar a autofagia ou o fluxo lisossomal faz com que a depuração dessas espécies seja mais rápida, reduzindo, assim, a toxicidade neuronal.

A mTOR, mecanismo alvo da rapamicina, constitui um alvo terapêutico, sendo que a inibição da mesma com o uso de rapamicina, por exemplo, pode ativar a autofagia, processo celular essencial para a degradação de proteínas danificadas e organelos disfuncionais (186).

Na DH, a rapamicina está a ser estudada como uma possível opção terapêutica devido à capacidade que tem para induzir a autofagia e de reduzir a agregação da proteína mutada, mHTT (186). Este fármaco ao ativar a autofagia, promove a degradação de agregados de mHTT e pode melhorar a função neuronal (186).

Estudos realizados em modelos animais demonstraram a redução da agregação da proteína e a melhora dos sintomas motores após a administração do fármaco, sugerindo um efeito neuroprotetor (186,187).

Contudo, a sinalização mTORC1 também é importante para funções fisiológicas, como a mielinização, crescimento axonal e regeneração (187). Assim, a inibição e a atividade deste alvo terapêutico devem ser equilibradas, pois a sua ativação crónica está associada a reações adversas como esclerose tuberculosa, displasias corticais e alguns tipos de cancro (187).

8.5.2 Metformina

A metformina é fármaco utilizado no tratamento da diabetes, mas tem sido estudada como neuroprotetor na DH (188). Tal como referido anteriormente, a DH caracteriza-se pela presença da mHTT que forma agregados proteicos tóxicos que comprometem a função mitocondrial, a homeostase energética e a resposta inflamatória.

A metformina inibe o complexo proteico MID1/PP2A/mTOR, complexo este onde a MID1 (proteína ligase ubiquitina E3) regula a fosfatase PP2A (proteína fosfatase 2A) e, indiretamente, a via de sinalização mTOR, reduzindo a tradução do mRNA da mHTT e reduzindo os níveis da proteína mHTT. Por outro lado, ativa a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), um sensor energético da célula, estimulando a autofagia e a biogénese mitocondrial (188,189). A autofagia promove então a degradação dos agregados proteicos tóxicos e de organelos modificados, contribuindo para a redução da toxicidade neuronal. No que diz respeito à função da mitocôndria, a ativação de AMPK melhora a eficiência respiratória do organelo e produção de ATP (190). Desta forma, o défice bioenergético característico da patologia é atenuado (190).

Este fármaco atua também através da modulação da via AMPK/Nrf2 (proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina / fator de transcrição nuclear E2-relacionado 2), via que regula as enzimas antioxidantes e reduz a ativação microglial, diminuindo a inflamação e o stress oxidativo (188).

Estudos pré-clínicos demonstram que a administração de metformina diminui os agregados proteicos de mHTT, preserva os neurónios do estriado e melhora o desempenho motor (188). Estes estudos permitiram observar um aumento da expressão de fatores de transcrição, como PGC-1 α e CREB, que também contribuem para a homeostase energética e para a plasticidade dos neurónios (189).

Existem estudos que se encontram em fase inicial e que visam avaliar a segurança, tolerabilidade e biomarcadores de resposta em doentes com DH (191). É um exemplo destes estudos o NCT04826692, um estudo clínico específico cujo objetivo é avaliar a eficácia e segurança da metformina no tratamento da DH, com foco na redução do declínio cognitivo (191). Resultados preliminares indicam boa tolerabilidade e tendências favoráveis em marcadores de autofagia.

A terapêutica com metformina apresenta desafios, como a acessibilidade ao sistema nervoso central, tornando incerta a dose necessária a administrar para se obter concentrações neuroativas (188).

8.6 Anticorpos monoclonais

Alguns anticorpos monoclonais foram estudados como potenciais terapêuticas para a DH. Essas abordagens tinham como objetivo reduzir a acumulação da proteína mHTT ou a modulação dos processos inflamatórios no sistema nervoso central.

8.6.1 Pepinemab

A semaforina 4D (SEMA4D) é uma glicoproteína que atua como modelador da inflamação neuronal e contribui para a transformação reativa de astrócitos e microglia, agravando os processos neurodegenerativos (192). Na DH, a SEMA4D e os seus recetores aumentam a sua expressão. Esta ativação ocorre nos neurónios, microglia e oligodendrócitos (192).

A via da interação SEM4AD/plexina B estimula a astrogliose reativa, o que provoca alterações na forma e nas funções dos astrócitos, prejudica o metabolismo cerebral ao reduzir suporte energético e o controlo de neurotransmissores, inibe a diferenciação dos precursores de oligodendrócitos, o que torna mais difícil o processo de remielinização e compromete a integridade da barreira hematoencefálica (192,193). Em condições normais, os astrócitos são responsáveis por manter a homeostasia sináptica e pelo transporte de nutrientes. Esta glicoproteína compromete este equilíbrio e conduz à perda de prolongamentos dendríticos e à disfunção metabólica (192).

O pepinemab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado específico que bloqueia a ligação das formas celulares e solúveis do SEMA4D aos recetores de alta afinidade, plexina-B1 e plexina-B2, e ao recetor de baixa afinidade, CD72 (192). Este anticorpo tem como objetivo reduzir a neuroinflamação e preservar a integridade sináptica e da mielina.

«SIGNAL» foi um estudo de fase I/II que teve como objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia do anticorpo (192,193). Os resultados obtidos revelaram boa tolerabilidade, sem eventos adversos graves associados à terapêutica (192,193).

Apesar de não ter sido alcançada significância estatística nos *endpoints* motores globais, foram registados sinais encorajadores relativos à função cognitiva e uma redução de perda de volume cerebral (192,193). As imagens por tomografia por emissão de positrões (PET) mostraram evidências de redução da ativação microglial (192,193). Desta forma, os resultados obtidos incentivam o desenvolvimento contínuo do anticorpo monoclonal pepinemab como potencial terapia para a DH.

10. O papel do Farmacêutico

O Farmacêutico desempenha um papel multifacetado no acompanhamento de doentes com DH, contribuindo para a segurança, adesão e eficácia do tratamento.

Uma das funções desempenhadas é a gestão e otimização da terapêutica, esta inclui a dispensa e monitorização de fármacos usados no controlo sintomático da patologia. O farmacêutico avalia interações medicamentosas, possíveis ajustes posológicos em função dos efeitos adversos relatados pelo doente e garante a adesão à terapêutica (194). A farmacovigilância é um ponto essencial, o farmacêutico deverá estar atento ao aparecimento e desenvolvimento de efeitos adversos associados à medicação(194). Por exemplo, a terapêutica com levodopa deve ser monitorizada devido ao risco de agravamento de sintomas como a coreia.

Para além do doente, o farmacêutico também apresenta um papel importante na educação e prestação de auxílio à família e cuidadores do doente. O profissional deve fornecer informação clara e simplificada relativa à medicação, isto é, qual a sua finalidade, o tempo esperado até ao início do efeito terapêutico, a importância da adesão à terapêutica e ao cumprimento do regime posológico e elucidar em relação a alguns sinais de alerta.

Em suma, o farmacêutico tem um papel importante na gestão da DH, assegurando o uso racional e a adesão à terapêutica, minimizando riscos.

11. Conclusões

A DH é uma doença que apresenta uma elevada complexidade fisiopatológica e que permanece sem cura, constituindo assim desafio clínico e científico.

Ao longo dos últimos anos têm sido efetuados estudos que permitem caracterizar mecanismos fisiopatológicos, moleculares e celulares, identificar fatores genéticos e melhorar a capacidade de efetuar o diagnóstico precoce. Face às novas descobertas e ao conhecimento adquirido relativo à patologia é possível elaborar e aperfeiçoar estratégias de tratamento sintomático que prologam a qualidade de vida e oferecem suporte multidisciplinar à família e cuidadores dos doentes.

O melhor conhecimento da doença e os avanços científicos fazem com que o futuro da abordagem terapêutica seja direcionado para intervenções direcionadas à causa genética, como a silenciamento do gene mutado e edição genómica. As terapias celulares e agentes neuroprotetores também constituem uma abordagem terapêutica promissora, uma vez que aumentam a possibilidade de atrasar a progressão da doença.

Desta forma, é possível afirmar que a abordagem terapêutica da DH tem sofrido avanços promissores. No entanto, há a necessidade contínua de investigação, colaboração multidisciplinar e apoio aos doentes para que esta doença se torne uma doença controlável.

12. Referências bibliográficas

- (1) Parsons, M. P. & Raymond, L. A.. Huntington disease. In: Sampaio C, editor. *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders*, Second Edition, Elsevier. 2023. Capítulo 17, pp. 275–292.
- (2) Fields E, Vaughan E, Tripu D, Lim I, Shrout K, Conway J. *et al.*. Gene targeting techniques for Huntington’s disease. *Ageing Research Reviews*. 2021. 70:101385.
- (3) Yao J, Liu T, Hu X, Sheng H, Chen Z, Zhao H. *et al.*. An insight into allele-selective approaches to lowering mutant huntingtin protein for Huntington’s disease treatment. *Biomed Pharmacother*. 2024. 180:117557.
- (4) Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, Van Roon-Mom WMC, Flower D, Scahill RI, Wild, EJ. *et al.*. Potential disease-modifying therapies for Huntington’s disease: Lessons learned and future opportunities. *The Lancet Neurology*. 2022. 21(7), 645–658.
- (5) Li X, Tong H, Xu S, Zhou G, Yang T, Yin, S. *et al.* *Neuroinflammatory Proteins in Huntington’s Disease: Insights into Mechanisms, Diagnosis, and Therapeutic Implications*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. 25(21):111787
- (6) McColgan P, Tabrizi S J. Huntington’s disease: a clinical review. *Euro J of Neurology*. 2018. 25(1):24-34.
- (7) Martínez PS, Duque J, Celi R, Miranda B, Pazmiño JF, García, C.A. *et al.* Early Diagnosis of Huntington Disease: Insights from Magnetic Resonance Spectroscopy-A Systematic Review. *JCM*. 2024. 13(21):6390.
- (8) Alharthi, S. A narrative review of phase III and IV clinical trials for the pharmacological treatment of Huntington’s disease in adults. *Medicine*. 2024. 103(52):e41073.
- (9) Andriessen R, Oosterloo M, Molema J, Daemen M, Linden D, Leentjens, A. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Huntington’s Disease: A Systematic Review. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2025. 12(4):418-431.
- (10) Tong H, Yang T, Xu S, Li X, Liu L, Zhou G. *et al.* Huntington’s Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *IJMS*. 2024. 25(7):3845.
- (11) Gibson J, Claassen D. State-of-the-art pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington’s Disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021. 22(8):1015-1024.
- (12) Frank S, Testa C, Edmondson M, Goldstein J, Kayson E, Leavitt B. *et al.* The Safety of Deutetrabenazine for Chorea in Huntington Disease: An Open-Label Extension Study. *CNS Drugs*. 2022. 36(11): 1207-1216.
- (13) Bhat AA, Gupta G, Afzal O, Kazmi I, Al-Abbasi FA, Alfawaz Altamimi AS. *et al.* Neuropharmacological effect of risperidone: From chemistry to medicine. *Chemico-Biological Interactions*. 2023; 369:110296
- (14) Lucetti C, del Dotto P, Gambaccini G, Dell’ Agnello G, Bernardini S, Rossi G. *et al.* IV amantadine improves chorea in Huntington’s disease: An acute randomized, controlled study. *Neurology*. 2003. 60(12), 1995–1997.

- (15) Shim SR, Kim JY, Kwon KY, Shin J, Lee Y, Lee SM. Effects of rivastigmine on gait in patients with neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis. Ashraf GM, editor. *PLoS ONE*. 2024. 19(12):e0310900.
- (16) Anderson KE, Van Duijn E, Craufurd D, Drazinic C, Edmondson M, Goodman N, *et al*. Clinical management of neuropsychiatric symptoms of huntington disease: expert-based consensus guidelines on agitation, anxiety, apathy, psychosis and sleep disorders. *JHD*. 2018. 7(4):355–66.
- (17) Lui F, Mercial B, Sánchez-Manso JC. Chorea. In *StatPearls*. 2025.
- (18) Chaudhary RK, Patel KA, Patel MK, Joshi RH, Roy I. Inhibition of aggregation of mutant huntingtin by nucleic acid aptamers in vitro and in a yeast model of huntington’s disease. *Molecular Therapy*. 2015. 23(12):1912–26.
- (19) Blusch A, Björkqvist M. Neuroinflammation in Huntington’s disease: Causes, consequences, and treatment strategies. *Journal of Huntington’s Disease*. 2025. 14(3):258–69.
- (20) Di Pardo A, Pepe G, Castaldo S, Marracino F, Capocci L, Amico E, *et al*. Stimulation of sphingosine kinase 1 (Sphk1) is beneficial in a huntington’s disease pre-clinical model. *Front Mol Neurosci* . 2019. 12:100.
- (21) Liang XS, Sun ZW, Thomas AM, Li S. Mesenchymal stem cell therapy for huntington disease: a meta-analysis. Choudhery MS, editor. *Stem Cells International*. 2023. 2023:1–22.
- (22) Kerkis I, Haddad MS, Valverde CW, Glosman S. Neural and mesenchymal stem cells in animal models of Huntington’s disease: past experiences and future challenges. *Stem Cell Res Ther* . 2015. 6(1):232.
- (23) Babačić H, Mehta A, Merkel O, Schoser B. CRISPR-cas gene-editing as plausible treatment of neuromuscular and nucleotide-repeat-expansion diseases: A systematic review. Lewin AS, editor. *PLoS ONE*. 2019. 14(2):e0212198.
- (24) Huntington’s disease – clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. Em: *Handbook of Clinical Neurology* . Elsevier. 2011. p. 3–13.
- (25) Bhattacharyya K. The story of George Huntington and his disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016. 19(1):25.
- (26) Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and incidence of huntington’s disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2022. 37(12):2327–35.
- (27) Ohlmeier C, Saum KU, Galetzka W, Beier D, Gothe H. Epidemiology and health care utilization of patients suffering from Huntington’s disease in Germany: real world evidence based on German claims data. *BMC Neurol*. 2019. 19(1):318.
- (28) Evans SJ, Douglas I, Rawlins MD, Wexler NS, Tabrizi SJ, Smeeth L. Prevalence of adult Huntington’s disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013. 84(10):1156–60.
- (29) Jiang A, Handley RR, Lehnert K, Snell RG. From pathogenesis to therapeutics: a review of 150 years of huntington’s disease research. *IJMS*. 2023. 24(16):13021.

- (30) Hong EP, MacDonald ME, Wheeler VC, Jones L, Holmans P, Orth M, *et al.* Huntington's disease pathogenesis: two sequential components. Jones L, Pearson CE, Wheeler V, editores. *Journal of Huntington's Disease*. 2021. 10(1):35–51.
- (31) Sathasivam K, Neueder A, Gipson TA, Landles C, Benjamin AC, Bondulich MK, *et al.* Aberrant splicing of HTT generates the pathogenic exon 1 protein in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 110(6):2366–70.
- (32) Neueder A, Landles C, Ghosh R, Howland D, Myers RH, Faull RLM, *et al.* The pathogenic exon 1 HTT protein is produced by incomplete splicing in Huntington's disease patients. *Sci Rep*. 2017. 7(1):1307.
- (33) Duan W, Urani E, Mattson MP. The potential of gene editing for Huntington's disease. *Trends in Neurosciences*. 2023. 46(5):365–76.
- (34) Legleiter J, Mitchell E, Lotz GP, Sapp E, Ng C, DiFiglia M, *et al.* Mutant huntingtin fragments form oligomers in a polyglutamine length-dependent manner in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 2010. 285(19):14777–90.
- (35) Chen M, Wolynes PG. Aggregation landscapes of Huntingtin exon 1 protein fragments and the critical repeat length for the onset of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017. 114(17):4406–11.
- (36) Caviston JP, Holzbaaur ELF. Huntingtin as an essential integrator of intracellular vesicular trafficking. *Trends in Cell Biology*. 2009. 19(4):147–55.
- (37) Jurcau A. Molecular pathophysiological mechanisms in huntington's disease. *Biomedicines*. 2022. 10(6):1432.
- (38) Ehrnhoefer DE, Martin DDO, Schmidt ME, Qiu X, Ladha S, Caron NS, *et al.* Preventing mutant huntingtin proteolysis and intermittent fasting promote autophagy in models of Huntington disease. *acta neuropathol commun*. 2018. 6(1):16.
- (39) McAdam RL, Morton A, Gordon SL, Alterman JF, Khvorova A, Cousin MA, *et al.* Loss of huntingtin function slows synaptic vesicle endocytosis in striatal neurons from the httQ140/Q140 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*. 2020. 134:104637.
- (40) Gao R, Chakraborty A, Geater C, Pradhan S, Gordon KL, Snowden J, *et al.* Mutant huntingtin impairs PNKP and ATXN3, disrupting DNA repair and transcription. *eLife*. 2019. 8:e42988.
- (41) Jeppesen DK, Bohr VA, Stevensner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*. 2011. 94(2):166–200.
- (42) Arning L, Nguyen HP. Huntington disease update: new insights into the role of repeat instability in disease pathogenesis. *Medizinische Genetik*. 2022. 33(4):293–300.
- (43) Enokido Y, Tamura T, Ito H, Arumughan A, Komuro A, Shiwaku H, *et al.* Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. *Journal of Cell Biology*. 2010. 189(3):425–43.
- (44) Cui L, Jeong H, Borovecki F, Parkhurst CN, Tanese N, Krainc D. Transcriptional repression of pgc-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell*. 2006. 127(1):59–69.

- (45) Johri A, Chandra A, Flint Beal M. PGC-1 α , mitochondrial dysfunction, and Huntington's disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013. 62:37–46.
- (46) Kim H, Gomez-Pastor R. Hsf1 and its role in huntington's disease pathology. Em: Turksen K, editor. *Cell Biology and Translational Medicine*, Volume 19. Cham: Springer Nature Switzerland; 2022. p. 35–95.
- (47) Klemmensen MM, Borrowman SH, Pearce C, Pyles B, Chandra B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*. 2024. 21(1):e00292.
- (48) Kegel KB, Kim M, Sapp E, McIntyre C, Castaño JG, Aronin N, *et al*. Huntingtin expression stimulates endosomal–lysosomal activity, endosome tubulation, and autophagy. *J Neurosci*. 2000. 20(19):7268–78.
- (49) Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A, *et al*. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron*. 2017. 93(5):1015–34.
- (50) Kumar A, Vaish M, Ratan RR. Transcriptional dysregulation in Huntington's disease: a failure of adaptive transcriptional homeostasis. *Drug Discovery Today*. 2014. 19(7):956–62.
- (51) Speidell A, Bin Abid N, Yano H. Brain-derived neurotrophic factor dysregulation as an essential pathological feature in huntington's disease: mechanisms and potential therapeutics. *Biomedicines*. 2023. 11(8):2275.
- (52) Momtaz S, Memariani Z, El-Senduny FF, Sanadgol N, Golab F, Katebi M, *et al*. Targeting ubiquitin-proteasome pathway by natural products: novel therapeutic strategy for treatment of neurodegenerative diseases. *Front Physiol*. 2020. 11:361.
- (53) Davies JE, Sarkar S, Rubinsztein DC. The ubiquitin proteasome system in Huntington's disease and the spinocerebellar ataxias. *BMC Biochem*. 2007. 8(S1):S2.
- (54) Hunter JM, Lesort M, Johnson GVW. Ubiquitin-proteasome system alterations in a striatal cell model of huntington's disease. *J of Neuroscience Research*. 2007. 85(8):1774–88.
- (55) Fernandes H, Raymond L. Nmda receptors and huntington's disease. Em: VanDongen A, editor. *Biology of the NMDA Receptor*. CRC Press. 2009. p. 17–40.
- (56) Fernandes HB, Baimbridge KG, Church J, Hayden MR, Raymond LA. Mitochondrial sensitivity and altered calcium handling underlie enhanced nmda-induced apoptosis in yac128 model of huntington's disease. *J Neurosci*. 2007. 27(50):13614–23.
- (57) Ehrlich ME. Huntington's disease and the striatal medium spiny neuron: cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms of disease. *Neurotherapeutics*. 2012. 9(2):270–84.
- (58) Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010. 5(1):40.
- (59) Ross CA, Reilmann R, Cardoso F, McCusker EA, Testa CM, Stout JC, *et al*. Movement disorder society task force viewpoint: huntington's disease diagnostic categories. *Movement Disord Clin Pract*. 2019. 6(7):541–6.

- (60) Ganesh S, Chithambaram T, Krishnan NR, Vincent DR, Kaliappan J, Srinivasan K. Exploring huntington's disease diagnosis via artificial intelligence models: a comprehensive review. *Diagnostics*. 2023. 13(23):3592.
- (61) Ma Y, Erb ML, Moore DJ. Aging, cellular senescence and Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2025. 15(2):239–54.
- (62) Chabbouh A, Khalil H, Abboud C, Sader A, Khoury R. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: review of data from the Arab world. *J Int Med Res*. 2024. 52(12):03000605241304646.
- (63) Ishihara L, Oliveri D, Wild EJ. Neuropsychiatric comorbidities in Huntington's and Parkinson's Disease: A United States claims database analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021. 8(1):126–37.
- (64) Kalbe E, Folkerts AK, Witt K, Buhmann C, Liepelt-Scarfone I, for the German Parkinson's Guidelines Group. German Society of Neurology guidelines for the diagnosis and treatment of cognitive impairment and affective disorders in people with Parkinson's disease: new spotlights on diagnostic procedures and non-pharmacological interventions. *J Neurol*. 2024. 271(11):7330–57.
- (65) Bachoud-Lévi AC, Ferreira J, Massart R, Youssef K, Rosser A, Busse M, *et al*. International guidelines for the treatment of huntington's disease. *Front Neurol*. 2019. 10:710.
- (66) Rangel-Barajas C, Rebec GV. Dysregulation of corticostriatal connectivity in huntington's disease: a role for dopamine modulation. *JHD*. 2016. 5(4):303–31.
- (67) Vadlamani N, Ibrahimli S, Khan FA, Castillo JA, Amaravadi KSS, Nalisetty P, *et al*. Efficacy and safety of tetrabenazine in reducing chorea and improving motor function in individuals with huntington's disease: a systematic review. *Cureus*. 2024. 52(9):03000605241276489.
- (68) Wang Y, Zhang P, Chao Y, Zhu Z, Yang C, Zhou Z, *et al*. Transport and inhibition mechanism for VMAT2-mediated synaptic vesicle loading of monoamines. *Cell Res*. 2024. 34(1):47–57.
- (69) Vesicular monoamine transporter 2 (Vmat2) inhibitors. Em: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. *Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. 2019.
- (70) Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2012. 79(6):597–603.
- (71) Simón-Vicente L, Rivadeneyra J, Mariscal N, Aguado L, Miguel-Pérez I, Saiz-Rodríguez M, *et al*. Impact of upper limb function on activities of daily living and quality of life in huntington's disease. *JCM*. 2024. 14(1):168.
- (72) Sobinov AR, Bensmaia SJ. The neural mechanisms of manual dexterity. *Nat Rev Neurosci*. 2021. 22(12):741–57.
- (73) Tetmodis. - Resumo das do medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado agosto, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (74) Funcis A, Ravera B, Zinzi P, Solito M, Petracca M, Calabresi P, *et al*. Neuroleptic malignant syndrome in Huntington disease. *Euro J of Neurology*. 2024. 31(12):e16442.

- (75) Reuter I. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000. 68(2):238–41.
- (76) Olanzapine. Em: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. *Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. 2012.
- (77) Grove VE, Quintanilla J, DeVaney GT. Improvement of huntington's disease with olanzapine and valproate. *N Engl J Med*. 2000. 343(13):973–4.
- (78) Karagas NE, Rocha NP, Stimming EF. Irritability in huntington's disease. *JHD*. 2020. 9(2):107–13.
- (79) Leibenluft E, Allen LE, Althoff RR, Brotman MA, Burke JD, Carlson GA, *et al*. Irritability in youths: a critical integrative review. *AJP*. 2024. 181(4):275–90.
- (80) Van Duijn E. Treatment of irritability in huntington's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2010. 12(5):424–33.
- (81) Del Casale A, Sorice S, Padovano A, Simmaco M, Ferracuti S, Lamis DA, *et al*. Psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder(Ocd). *CN*. 2019. 17(8):710–36.
- (82) Oosterloo M, Craufurd D, Nijsten H, Van Duijn E. Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in huntington's disease. *JHD*. 2019. 8(1):1–7.
- (83) Prado-Lima PASD. Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009. 31(suppl 2):S58–65.
- (84) Ugeskriftet.dk. Hyperseksualitet. (consultado agosto, 2025). Disponível em: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/hyperseksualitet>
- (85) Olanzapina – Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado agosto, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (86) Wallem A, Felipe-Spada N, Tomàs-Aliberas J. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors (Ssrís) in the development of bruxism. *CRANIO®*. 2025. 43(2):236–42.
- (87) Dudley R, Denton S, Mathewson J, Pervez S, Aynsworth C, Dodgson G, *et al*. Prevalence of multisensory hallucinations in people at risk of transition to psychosis. *Psychiatry Research*. 2023. 322:115091.
- (88) Badenoch JB, Rickards H, McCutcheon RA, Nair A. Psychosis in Huntington's disease: a review and comparison with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2025. 284:175–85.
- (89) Chaudhury S. Hallucinations: Clinical aspects and management. *Ind Psychiatry J*. 2010.19(1):5.
- (90) Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease: Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002. 105(6):441–4.

- (91) Laks J, Rocha M, Capitão C, Domingues RC, Ladeia G, Lima M, *et al.* Functional and motor response to low dose olanzapine in huntington's disease: case report. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2004. 62(4):1092–4.
- (92) Risperidone. Em: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. *Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.* 2023.
- (93) Risperidona - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (94) Aldred J, Nutt JG. Levodopa. Em: *Encyclopedia of Movement Disorders.* Elsevier; 2021. p. 132–7.
- (95) Vertes AC, Beato MR, Sonne J, Khan Suheb MZ. Parkinson-plus syndrome. Em: *StatPearls .* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- (96) Racette BA, Perlmutter JS. Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1998. 65(4):577–9.
- (97) Farrenburg M, Gupta H. Levodopa-responsive chorea: A review. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020. 23(2):211.
- (98) Kang R, Wang L, Sanders SS, Zuo K, Hayden MR, Raymond LA. Altered regulation of striatal neuronal n-methyl-d-aspartate receptor trafficking by palmitoylation in huntington disease mouse model. *Front Synaptic Neurosci.* 2019. 11:3.
- (99) Lyons KE, Pahwa R. Amantadine. *Parkinson's Disease, Second Edition.* 2023. 819–24.
- (100) Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Gomes Welter P, Brocardo PS, Rosenstock TR, *et al.* New avenues for the treatment of huntington's disease. *IJMS.* 2021. 22(16):8363.
- (101) Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, *et al.* Huntington's disease: A randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology.* 2002. 59(5):694–9.
- (102) Amantadina - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (103) Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. Memantine. *The Essence of Analgesia and Analgesics.* 2024. 319–21.
- (104) Saigoh K, Hirano M, Mitsui Y, Oda I, Ikegawa A, Samukawa M, *et al.* Memantine administration prevented chorea movement in Huntington's disease: a case report. *J Med Case Reports.* 2023. 17(1):431.
- (105) Memantina. - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.

- (106) Riluzol - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (107) Nagoshi N, Nakashima H, Fehlings M. Riluzole as a neuroprotective drug for spinal cord injury: from bench to bedside. *Molecules*. 2015. 20(5):7775–89.
- (108) Wang R, Fang H, Shen Y, Qiu M. Efficacy and safety of riluzole for treating motor function in rare dyskinesia syndromes: a systematic review with meta-analysis. *J Int Med Res*. 2024. 52(9):03000605241276489.
- (109) Toxina botulínica A - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado setembro, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (110) Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum toxin: an update on pharmacology and newer products in development. *Toxins*. 2021. 13(1):58.
- (111) Witkowski G, Klysz B, Ziora-Jakutowicz K, Stepniak I, Stelmach M, Sienkiewicz-Jarosz H. J016 Botulinum toxin in the treatment of dystonia in juvenile Huntington Disease (Jhd) patients – an attempt to improve the quality of life. Em: J: Clinical therapeutics. *BMJ Publishing Group Ltd*. 2024. p. A165.2-A166.
- (112) Albanese A, Bhatia KP, Fung VSC, Hallett M, Jankovic J, Klein C, *et al*. Definition and classification of dystonia. *Movement Disorders*. 2025. 40(7):1248–59.
- (113) Minakuchi H, Fujisawa M, Abe Y, Iida T, Oki K, Okura K, *et al*. Managements of sleep bruxism in adult: A systematic review. *Japanese Dental Science Review*. 2022. 58:124–36.
- (114) Lal SJ, Sankari A, Weber DDS. Bruxism management. Em: *StatPearls*. 2024.
- (115) Malcangi G, Patano A, Pezzolla C, Riccaldo L, Mancini A, Di Pede C, *et al*. Bruxism and botulinum injection: challenges and insights. *JCM*. 2023. 12(14):4586.
- (116) Ezzat SM, Salem MA, el Mahdy NM, Ragab MF. Rivastigmine. *Naturally Occurring Chemicals against Alzheimer's Disease*. 2023. 93–108.
- (117) De Tommaso M, Specchio N, Sciruicchio V, Difruscolo O, Specchio LM. Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2004. 19(12):1516–8.
- (118) de Tommaso M, Difruscolo O, Sciruicchio V, Specchio N, Livrea P. Two years' follow-up of rivastigmine treatment in huntington disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2007. 30(1):43–6.
- (119) Rivastigmina - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (120) Sohel AJ, Shutter MC, Patel P, Molla M. Fluoxetine. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. 2024. 1–9.

- (121) Como PG, Rubin AJ, O'Brien CF, Lawler K, Hickey C, Rubin AE, *et al.* A controlled trial of fluoxetine in nondepressed patients with Huntington's disease. *Movement Disorders*. 1997. 12(3):397–401.
- (122) Ogilvie AC, Carnahan RM, Chrischilles EA, Schultz JL. The effects of antidepressants on depressive symptoms in manifest Huntington's disease. *Journal of Psychosomatic Research*. 2022. 162:111023.
- (123) National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression: the treatment and management of depression in adults(Updated edition). *Leicester (UK): British Psychological Society*. 2010. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance).
- (124) Gask L, Kendrick T, Peveler R, Chew-Graham CA. Primary care mental health. *Cambridge University Press*. 2018. 529 p.
- (125) Murrough JW, Yaqubi S, Sayed S, Charney DS. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2015. 20(3):393–406.
- (126) Vicars BG, Liu AB, Holt S, Jayadev S, Bird T, Yang CC. High frequency of concomitant bladder, bowel, and sexual symptoms in huntington's disease: a self-reported questionnaire study. *JPM*. 2021. 11(8):714.
- (127) Tipton PW. Sexual dysfunction in Huntington's Disease: what do we really know? *Neurol Neurochir Pol*. 2020. 54(4):291–3.
- (128) Fluoxetina - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detailhes-Medicamento.Xhtml>.
- (129) Bahar MuhA, Kamp J, Borgsteede SD, Hak E, Wilffert B. The impact of CYP2D6 mediated drug–drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. *Brit J Clinical Pharma*. 2018. 84(12):2704–15.
- (130) Mirtazapina - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detailhes-Medicamento.Xhtml>.
- (131) Park YS, Oh H, Sung KW. Atypical antidepressant mirtazapine inhibits 5-hydroxytryptamine₃ receptor currents in NCB-20 cells. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2023. 151(2):63–71.
- (132) Anttila SAK, Leinonen EVJ. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews*. 2006. 7(3):249–64.
- (133) Olmedo-Saura G, Bernardi E, Bojtos L, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, *et al.* Update on the symptomatic treatment of huntington's disease: from pathophysiology to clinical practice. *IJMS*. 2025. 26(13):6220.
- (134) Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM, Saadabadi A. Mirtazapine. 2024.
- (135) Herzog-Krzywoszanska R, Krzywoszanski L. Sleep disorders in huntington's disease. *Front Psychiatry*. 2019. 10:221.

- (136) Ácido valpróico - Resumo das Características do Medicamento. Lisboa: INFARMED. (consultado julho, 2025). <https://Extranet.Infarmed.Pt/INFOMED-Fo/Detalhes-Medicamento.Xhtml>.
- (137) Scheuing L, Chiu CT, Liao HM, Linares GR, Chuang DM. Preclinical and clinical investigations of mood stabilizers for huntington's disease: what have we learned? *Int J Biol Sci*. 2014. 10(9):1024–38.
- (138) Bairy LK, Madhyastha S. Advancements in valproate therapy for seizures, migraines, and bipolar disorders. *Med Princ Pract*. 2025. 34(4):301–15.
- (139) Riva A, D'Onofrio G, Ferlazzo E, Pascarella A, Pasini E, Franceschetti S, *et al*. Myoclonus: Differential diagnosis and current management. *Epilepsia Open*. 2024. 9(2):486–500.
- (140) Thenganatt MA, Frucht SJ. Myoclonus. *Encyclopedia of Movement Disorders*, Three-Volume Set. 2024. V2-234-V2-241.
- (141) Morris L, Horne K, Paermentier L, Buchanan CM, MacAskill M, Myall D, *et al*. Apathy and impulsivity co-occur in huntington's disease. *Brain and Behavior*. 2024. 14(10):e70061.
- (142) Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom*. 2022. 91(5):307–34.
- (143) Maffi S, Scaricamazza E, Migliore S, Casella M, Ceccarelli C, Squitieri F. Sleep quality and related clinical manifestations in huntington disease. *JPM*. 2022. 12(6):864.
- (144) Saade-Lemus S, Videnovic A. Sleep disorders and circadian disruption in huntington's disease. Morton J, editor. *Journal of Huntington's Disease*. 2023. 12(2):121–31.
- (145) Tullberg S. Nabilone. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. 2021. 1–4.
- (146) Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: therapeutic use in clinical practice. *IJMS*. 2022. 23(6):3344.
- (147) Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2009. 24(15):2254–9.
- (148) Piira A, Van Walsem MR, Mikalsen G, Øie L, Frich JC, Knutsen S. Effects of a two-year intensive multidisciplinary rehabilitation program for patients with huntington's disease: a prospective intervention study. *PLoS Curr*. 2014. 6:ecurrents.hd.2c56ceef7f9f8e239a59ecf2d94cddac.
- (149) Fritz NE, Rao AK, Kegelmeyer D, Kloos A, Busse M, Hartel L, *et al*. Physical therapy and exercise interventions in huntington's disease: a mixed methods systematic review. *JHD*. 2017. 6(3):217–36.
- (150) Quinn L, Kegelmeyer D, Kloos A, Rao AK, Busse M, Fritz NE. Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease. *Neurology*. 2020. 94(5):217–28.
- (151) Grimstvedt TN, Miller JU, Van Walsem MR, Feragen KJB. Speech and language difficulties in Huntington's disease: A qualitative study of patients' and professional caregivers' experiences. *Intl J Lang & Comm Disor*. 2021. 56(2):330–45.

- (152) Bilney B, Morris ME, Perry A. Effectiveness of physiotherapy, occupational therapy, and speech pathology for people with huntington's disease: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003. 17(1):12–24.
- (153) Simón-Vicente L, Cuesta-García C, Rivadeneyra-Posadas J, Mariscal N, Aguado L, Miguel-Pérez I, *et al.* Occupational performance in Huntington's disease: A cross-sectional study. *British Journal of Occupational Therapy*. 2023. 86(6):432–40.
- (154) Zarotti N, Dale M, Eccles F, Simpson J. Psychological interventions for people with huntington's disease: a call to arms. *JHD*. 2020. 9(3):231–43.
- (155) Kjoelaas S, Feragen KB, Jensen TK. Social support experiences when growing up with a parent with Huntington's disease. *Health Psychology and Behavioral Medicine*. 2022. 10(1):655–75.
- (156) Regio S, Vachey G, Goñi E, Duarte F, Rybarikova M, Sipion M, *et al.* Revisiting the outcome of adult wild-type *Htt* inactivation in the context of *HTT*-lowering strategies for Huntington's disease. *Brain Communications*. 2023. 5(6):fcad344.
- (157) Rook ME, Southwell AL. Antisense oligonucleotide therapy: from design to the huntington disease clinic. *BioDrugs*. 2022. 36(2):105–19.
- (158) Holm A, Hansen SN, Klitgaard H, Kauppinen S. Clinical advances of RNA therapeutics for treatment of neurological and neuromuscular diseases. *RNA Biology*. 2022. 19(1):594–608.
- (159) Atualização do estudo de Fase II GENERATION HD2 - Associação Internacional de Huntington [Internet]. Huntington-disease.org. 2025. (consultado setembro, 2025). Available from: <https://huntington-disease.org/pt/2025/04/17/update-on-the-phase-ii-generation-hd2-study/>
- (160) Wave Life Sciences fornece atualização sobre os ensaios de fase 1b/2a PRECISION-HD - Wave Life Sciences. (n.d.). Retrieved September 12, 2025. (consultado setembro, 2025). from <https://ir.wavelifesciences.com/news-releases/news-release-details/wave-life-sciences-provides-update-phase-1b2a-precision-hd?>
- (161) Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *The Lancet Neurology*. 2017. 16(10):837–47.
- (162) Zhang L, Wu T, Shan Y, Li G, Ni X, Chen X, *et al.* Therapeutic reversal of Huntington's disease by *in vivo* self-assembled siRNAs. *Brain*. 2021. 144(11):3421–35.
- (163) Estudo de segurança e prova de conceito (POC) da UniQure Biopharma BV com AMT-130 em adultos com doença de Huntington de manifestação precoce. 2019. (consultado setembro, 2025). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04120493> .
- (164) McGovern G. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to AMT-130 to Treat Huntington Disease. Pharmacytimes.com. Pharmacy Times - Pharmacy Practice News and Expert Insights; 2025. (consultado setembro, 2025). Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-grants-breakthrough-therapy-designation-to-amt-130-to-treat-huntington-disease?>

- (165) *uniQure anuncia atualização de dados provisórios positivos demonstrando desaceleração da progressão da doença em ensaios de fase I/II do AMT-130 para a doença de Huntington* / *uniquire BV*. (n.d.). Retrieved September 12, 2025. (consultado setembro, 2025). from <https://uniquire.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/uniquire-announces-positive-interim-data-update-demonstrating?>
- (166) Mouro Pinto R, Murtha R, Azevedo A, Douglas C, Kovalenko M, Ulloa J, *et al*. In vivo CRISPR–Cas9 genome editing in mice identifies genetic modifiers of somatic CAG repeat instability in Huntington’s disease. *Nat Genet*. 2025. 57(2):314–22.
- (167) Alkanli SS, Alkanli N, Ay A, Albeniz I. Crispr/cas9 mediated therapeutic approach in huntington’s disease. *Mol Neurobiol*. 2023. 60(3):1486–98.
- (168) Choi DE, Shin JW, Zeng S, Hong EP, Jang JH, Loupe JM, *et al*. Base editing strategies to convert CAG to CAA diminish the disease-causing mutation in Huntington’s disease. *eLife*. 2024. 12:RP89782.
- (169) Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2019. 18(5):358–78.
- (170) Yang S, Chang R, Yang H, Zhao T, Hong Y, Kong HE, *et al*. CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington’s disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2017. 127(7):2719–24.
- (171) Saha S, Dey MJ, Promon SK, Araf Y. Pathogenesis and potential therapeutic application of stem cells transplantation in Huntington’s disease. *Regenerative Therapy*. 2022. 21:406–12.
- (172) Shah S, Mansour HM, Lucke-Wold B. Advances in stem cell therapy for huntington’s disease: a comprehensive literature review. *Cells*. 2025. 14(1):42.
- (173) Schellino R, Besusso D, Parolisi R, Gómez-González GB, Dallere S, Scaramuzza L, *et al*. Hesc-derived striatal progenitors grafted into a huntington’s disease rat model support long-term functional motor recovery by differentiating, self-organizing and connecting into the lesioned striatum. *Stem Cell Res Ther*. 2023. 14(1):189.
- (174) Bachoud-Lévi AC. From open to large-scale randomized cell transplantation trials in Huntington’s disease. Em: *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2017. p. 227–61.
- (175) Barker RA, Mason SL, Harrower TP, Swain RA, Ho AK, Sahakian BJ, *et al*. The long-term safety and efficacy of bilateral transplantation of human fetal striatal tissue in patients with mild to moderate Huntington’s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013. 84(6):657–65.
- (176) Kerkis I, Macedo Da Silva J, Valverde Wenceslau C, Caroline Mambelli-Lisboa N, Osorio Frare E. Brain-derived neurotrophic factor and stem cell-based technologies in huntington’s disease therapy. Em: Ersoy Tunalı N, editor. *Neurodegenerative Diseases - Molecular Mechanisms and Current Therapeutic Approaches*. IntechOpen; 2020.
- (177) Sari Y, Prieto AL, Barton SJ, Miller BR, Rebec GV. Ceftriaxone-induced up-regulation of cortical and striatal GLT1 in the R6/2 model of Huntington’s disease. *J Biomed Sci*. 2010. 17(1):62.
- (178) Okamoto S ichi, Pouladi MA, Talantova M, Yao D, Xia P, Ehrnhoefer DE, *et al*. Balance between synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor activity influences inclusions and neurotoxicity of mutant huntingtin. *Nat Med*. 2009. 15(12):1407–13.

- (179) Abulseoud OA, Alasmari F, Hussein AM, Sari Y. Ceftriaxone as a novel therapeutic agent for hyperglutamatergic states: bridging the gap between preclinical results and clinical translation. *Front Neurosci.* 2022. 16:841036.
- (180) Fernández G, Leiva K, Bustos FJ, Van Zundert B. Restoring endogenous Dlg4/PSD95 expression by an artificial transcription factor ameliorates cognitive and motor learning deficits in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Clin Epigenet.* 2025. 17(1):100.
- (181) Zarate N, Intihar TA, Yu D, Sawyer J, Tsai W, Syed M, *et al.* Heat shock factor 1 directly regulates postsynaptic scaffolding psd-95 in aging and huntington's disease and influences striatal synaptic density. *IJMS.* 2021. 22(23):13113.
- (182) Ariawan D, Thananthirige KPM, El-Omar A, Van Der Hoven J, Genoud S, Stefen H, *et al.* Design of peptide therapeutics as protein–protein interaction inhibitors to treat neurodegenerative diseases. *RSC Adv.* 2024. 14(47):34637–42.
- (183) Fathi M, Vakili K, Yaghoobpoor S, Tavasol A, Jazi K, Hajibeygi R, *et al.* Dynamic changes in metabolites of the kynurenine pathway in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease: A systematic Review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022. 13:997240.
- (184) Rodrigues FB, Byrne LM, Lowe AJ, Tortelli R, Heins M, Flik G, *et al.* Kynurenine pathway metabolites in cerebrospinal fluid and blood as potential biomarkers in Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry.* 2021. 158(2):539–53.
- (185) Huang Y, Zhao M, Chen X, Zhang R, Le A, Hong M, *et al.* Tryptophan metabolism in central nervous system diseases: pathophysiology and potential therapeutic strategies. *Aging and disease.* 2023. 14(3):858.
- (186) Roth JR, Moraes RCMD, Xu BP, Crawley SR, Khan MA, Melkani GC. Rapamycin reduces neuronal mutant huntingtin aggregation and ameliorates locomotor performance in *Drosophila*. *Front Aging Neurosci.* 2023. 15:1223911.
- (187) St-Cyr S, Child DD, Giaime E, Smith AR, Pascua CJ, Hahm S, *et al.* Huntington's disease phenotypes are improved via mTORC1 modulation by small molecule therapy. Li Y, editor. *PLoS ONE.* 2022. 17(8):e0273710.
- (188) Kruczkowska W, Gałęzewska J, Buczek P, Płuciennik E, Kciuk M, Śliwińska A. Overview of metformin and neurodegeneration: a comprehensive review. *Pharmaceuticals.* 2025. 18(4):486.
- (189) Loan A, Syal C, Lui M, He L, Wang J. Promising use of metformin in treating neurological disorders: biomarker-guided therapies. *Neural Regeneration Research.* 2023. 19(5):1045.
- (190) Vázquez-Manrique RP, Farina F, Cambon K, Dolores Sequedo M, Parker AJ, Millán JM, *et al.* AMPK activation protects from neuronal dysfunction and vulnerability across nematode, cellular and mouse models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2016. 25(6):1043–58.
- (191) Clinicaltrials.gov. 2024. (consultado setembro, 2025). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04826692>

- (192) Feigin A, Evans EE, Fisher TL, Zauderer M. Pepinemab: a SEMA4D antagonist for treatment of Huntington's and other neurodegenerative diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2025. 34(3):109–19.
- (193) Feigin A, Evans EE, Fisher TL, Leonard JE, Smith ES, Reader A, *et al.* Pepinemab antibody blockade of SEMA4D in early Huntington's disease: a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022. 28(10):2183–93.
- (194) Farhana L, Rahayu FP, Sholihah S, Sweileh W, Abdulah R, Alfian SD. Effectiveness of Pharmacist-Led Intervention on Medication Adherence in Chronic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Patient preference and adherence*. 2025. 19:2161.