

geralmente desprovidas de critérios objetivos de avaliação. Cumpre sempre ter em mente que a prática médica na produção de saúde é definida como a arte de curar. Deve, portanto, ser direcionada para a humanização da medicina, em particular da relação médico-paciente, visando à necessidade de uma maior sensibilidade diante do sofrimento daqueles que procuram qualquer tipo de ajuda. O paciente, nesse sentido, deve ser sempre considerado em sua integridade física, psíquica e social, e não somente quanto ao aspecto biológico<sup>(6)</sup>.

Sem levar em conta posturas religiosas, é importante transcrever parte do parecer emitido pela desembargadora Maria Lúcia Luz Leira, do Tribunal Regional Federal da 4ª Região, intitulado: “O direito à liberdade e à vida e a interrupção da gravidez por malformação fetal”, a fim de ilustrar a postura brasileira quanto ao tema em comento:

“... A partir daí, concluo que tal questão é questão aberta, em face das descobertas cada vez mais tendentes a um prognóstico cem por cento correto sobre o nascituro, sendo de mais valia o conceito de vida saudável, e não simplesmente de vida, entendida a vida saudável como aquela capaz de permitir a auto-determinação do ser humano, a sua compreensão de si mesmo no que diz com sua saúde física e mental. E isto leva à efetiva necessidade de intervenção do Judiciário para sopesar tais valores e permitir, em face da legislação, a interrupção da gravidez fora das hipóteses permitidas pela lei, ou, ainda, alargando a incidência do permissivo legal... a liberdade da mulher grávida deve ser valorada na medida em que o embrião, o feto que gesta, não tem as menores condições de sobrevivência saudável, quando este apresenta problemas graves como, por exemplo, anencefalia, distrofia miotônica, distrofia muscular de Duchenne e Becker, e doença de Huntington”<sup>(7)</sup>.

O professor Dr. Wilson Luiz Sanvito, em seu livro *O mau gênio do cérebro*, cita uma frase emblemática do pensador francês Edgar Morin: “O resultado é que nossas vidas estão hoje ameaçadas não somente por aquilo que as ameaça, mas também por aquilo que as protege: a ciência e a medicina”<sup>(8)</sup>.

O enfrentamento de temas desse porte, não só pela classe médica, mas por toda a sociedade, confere a possibilidade de barrar conceitos de eugenia, que foram objeto dos horrores da Segunda Grande Guerra, na medida em que envolve os multifacetados aspectos do homem.

## Referências

1. Garcia ES, Chamas CI. Genética molecular: avanços e problemas. *Cad Saúde Publ.* 1996;12(1):103-7.
2. Opitz JM. O que é normal considerado no contexto da genitização da civilização ocidental? *Bioética.* 1997;5(2):131-43.

3. Garrafa V, Costa SIF, Oselka G, organizadores. *A bioética no século XXI.* Brasília: UNB; 2000.
4. Lopes-Cendes, Rocha JCC, Jardim LB. Projeto Diretrizes. Testes preditivos. São Paulo: Associação Médica Brasileira & Conselho Federal de Medicina; 2001.
5. Garrafa V. O diagnóstico antecipado de doenças genéticas e a ética. *Mundo da Saúde.* 2000;24(5):424-8.
6. Caprara A, Franco ALS. A relação paciente-médico: para uma humanização da prática médica. *Cad Saúde Pública.* 1999;15(3):647-54.
7. Leira MLL. O direito à liberdade e à vida e a interrupção da gravidez por malformação fetal. In: Portal da Justiça Federal. 4ª. Região. [sítio na Internet]. [citado 2007 Fev 12]. Disponível em: [www.trf4.gov.br](http://www.trf4.gov.br)
8. Sanvito W L. O mau gênio do cérebro: o impacto da doença neurológica. São Paulo: Girafa Editora; 2006; p. 149-60.

## Doença de Huntington. O que é preciso saber?

Orlando Graziani Povoas Barsottini\*

\* *Doutor em Neurologia. Divisão de Neurologia Geral, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.*

A doença de Huntington (DH), ao que parece, foi descrita pela primeira vez em 1860, pelo físico norueguês Johan Christian Lund, que lhe deu o nome de *Chorea St. Vitus*; entretanto, a repercussão do fato foi praticamente nula. Em 1872, um médico de Long Island (EUA), Dr. George Huntington, descreveu detalhadamente uma afecção que chamou de “coréia hereditária”. A história admite que pessoas identificadas como “bruxas” em épocas passadas, muitas delas eram, na verdade, vítimas dessa enfermidade. Em nosso país já existem entidades de apoio aos huntintonianos e seus familiares, como a Associação Brasil Huntington (ABH), com sede em São Paulo, e a União de Parentes e Amigos dos Doentes de Huntington (UPADH), com sede em Brasília (DF). Foi proposital por parte dos autores dividirem o presente artigo em duas partes. Na primeira parte, o leitor terá uma excelente oportunidade de rever conceitos atuais sobre essa ainda intrigante enfermidade. Na segunda, fica a sugestão de uma reflexão profunda e séria, uma vez que a civilização do gene avança e semeia benefícios, esperanças, confusões e conflitos.

A DH é uma enfermidade neurodegenerativa e hereditária, caracterizada pela presença de transtornos do movimento, distúrbios psiquiátricos e demência. Não existem dados concretos que nos permitam saber a prevalência da DH no Brasil. É uma doença presente em todo o mundo, porém algumas regiões do mundo, como, por exemplo, a região de Maracaibo, na Venezuela, apresenta uma alta incidência da doença. Nos EUA, a prevalência está estimada entre 5 e 10 casos por 100.000 habitantes<sup>(1)</sup>.

A DH tem transmissão autossômica dominante com o gene chamado IT15, responsável pela doença localizada

no braço curto do cromossomo 4 (4p16.3). A mutação responsável pela doença consiste em número excessivo de repetições anormais do trinucleotídeo CAG (citossina-adenosina-guanina). O número de repetições CAG considerado normal situa-se entre 9 e 34, enquanto na DH o número de repetições é geralmente maior que 40. As repetições entre 36 e 39 podem produzir tanto fenótipos normais quanto a doença de Huntington. Tem sido observado que, quanto maior o número de repetições dos trinucleotídeos CAG, mais precoce é a manifestação da doença. Em gerações sucessivas de pacientes com DH, o quadro clínico pode se manifestar cada vez mais cedo, sendo este fenômeno chamado de “antecipação”<sup>(2)</sup>. Acredita-se que pacientes com repetições CAG superiores a 42 tenham penetrância de até 100%.

O gene mutante codifica uma proteína chamada huntingtina, que parece ter papel no transporte de vesículas no interior das células. Em decorrência das repetições CAG, há expansão poliglutâmica localizada próxima ao terminal-N da molécula protéica. As cadeias poliglutâmicas expandidas levam à fragmentação da proteína, que tende a se auto-agregar no interior da célula nervosa. A agregação de fragmentos protéicos causa a alteração no funcionamento neuronal e possivelmente tem papel no processo de morte neuronal<sup>(3)</sup>. Do ponto de vista anatomopatológico, os pacientes apresentam uma atrofia grave dos núcleos caudados e putame e, em fases mais avançadas, a atrofia cortical também costuma ser muito pronunciada. Microscopicamente a marca da doença é a perda dos neurônios espinhosos médios (*medium spiny neurons*) em projeções do estriado para o pálido externo. Estes neurônios estriados têm o GABA e a encefalina como seus principais neurotransmissores.

A DH é uma doença progressiva e letal caracterizada pela tríade de distúrbios do movimento (coréia, distonias, mioclonias e parkinsonismo), distúrbios comportamentais e demência. Os sintomas da doença podem aparecer em qualquer fase da vida, porém, na maioria dos casos, a doença se inicia entre a quarta e a quinta década. As formas chamadas de juvenis, variante de Westphal, se manifestam antes dos 20 anos de idade e correspondem a aproximadamente 5% a 10% do total de casos. É curioso observar que nas formas juvenis a presença do parkinsonismo é muito comum, aparecendo a DH no diagnóstico diferencial do parkinsonismo juvenil<sup>(3)</sup>.

A DH inicia-se geralmente com distúrbios de comportamento, principalmente com irritabilidade, insônia ou sintomas depressivos. Muitas vezes o paciente recebe atenção psiquiátrica por longos períodos antes do aparecimento dos movimentos involuntários. Distúrbios afetivos podem aparecer em 50% dos pacientes e a ideação suicida também é muito comum. Quadros de

psicose franca aparecem em aproximadamente 10% dos casos<sup>(3)</sup>.

A demência na DH é dita como “subcortical”, pelo predomínio da bradifrenia, comprometimento da atenção, disfunções executivas, visuoespaciais e poucos sinais de envolvimento cortical como afasia, agnosia e apraxia. De modo geral, a demência aparece em fases mais avançadas da doença, sucedendo em alguns anos as manifestações psiquiátricas.

A coréia pode aparecer de maneira lenta e gradual ao longo dos anos até que se torna evidente. Geralmente são quadros generalizados, envolvendo a face, o tronco e membros. Parkinsonismo e distonia predominam nas formas mais precoces da doença, enquanto a coréia predomina nas formas tardias/clássicas da doença. Nos estágios tardios da doença os pacientes podem se tornar extremamente rígidos e acinéticos, praticamente sem evidência da síndrome coréica que caracterizava os estágios iniciais da doença. Outros sinais e sintomas comuns na DH são a disartria e disfagia, além de distúrbios da motilidade ocular, como diminuição dos movimentos sacádicos dos olhos, curiosamente utilizados em alguns estudos para diagnóstico pré-clínico da doença em pacientes portadores de mutação<sup>(4)</sup>.

O Huntington Study Group (HSG), que congrega vários grupos internacionais para o estudo da DH, desenvolveu uma escala para a avaliação e o estudo da progressão da doença chamada Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), avaliando praticamente quatro domínios: função motora, cognição, comportamento e capacidade funcional. Esta escala é útil principalmente para avaliação do impacto de intervenções terapêuticas experimentais e quantificação da evolução da doença<sup>(5)</sup>.

A doença pode ter uma evolução longa de até 30 anos em alguns casos, mas a morte ocorre principalmente em decorrência da imobilidade e infecções.

O diagnóstico da DH baseia-se essencialmente no quadro clínico característico, herança autossômica dominante e presença de atrofia do caudado nos exames de imagem. O diagnóstico de certeza da doença é feito somente por exame genético, porém o teste genético preditivo (TGP) para indivíduos sob risco de desenvolver a doença implica questões éticas, discriminatórias, jurídicas e religiosas, que serão discutidas na seqüência deste artigo<sup>(3)</sup>.

O diagnóstico diferencial da DH é bastante amplo e inclui doenças como coréia familiar benigna, neuroacantocitose, atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA), doença de Machado-Joseph (SCA-3), doenças priônicas e uma doença reconhecida recentemente chamada Huntington-like 2. Outros distúrbios como a doença de Wilson, desordens mitocondriais e porfirias raramente

podem ter apresentações que em muito lembram a doença de Huntington<sup>(6)</sup>.

Não existe até o presente momento tratamento curativo ou preventivo para a doença de Huntington. Os sintomas comportamentais e depressivos podem ser tratados com antidepressivos como os tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, clormipramina) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Distúrbios de ansiedade e transtornos obsessivo-compulsivos podem ser adequadamente tratados com ISRS<sup>(7)</sup>. Transtornos psicóticos podem ser manejados com antipsicóticos tradicionais, como o haloperidol, porém tem se optado pelos novos antipsicóticos chamados de “atípicos”, como clozapina, olanzapina e risperidona. O ácido valpróico tem sido utilizado nos casos de pacientes com irritabilidade e agressividade<sup>(7)</sup>.

Os sintomas motores como a coreia são tradicionalmente tratados com bloqueadores dopaminérgicos, como haloperidol, clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina. O ácido valpróico também tem sido utilizado para controle dos movimentos coreicos e atualmente em alguns centros é a primeira escolha, pois tem um perfil de efeitos colaterais menor do que os antipsicóticos. Atualmente medicações como amantadina (agente antiglutamatérgico) e tetrabenazina (depletor dopaminérgico) têm sido utilizadas no controle dos sintomas motores com boa resposta<sup>(8)</sup>.

Apesar de o tratamento da disfunção cognitiva da DH ser altamente insatisfatório, estudos atuais utilizando a rivastigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, têm mostrado resultados preliminares satisfatórios no controle da progressão da disfunção cognitiva<sup>(9)</sup>. Porém, sua utilização ainda não é amplamente aceita. Com a existência atual de estudos clínicos tentando utilizar drogas com teórico efeito neuroprotetor como o riluzole (efeito antiglutamatérgico), a minociclina (tetraciclina com efeito inibidor das caspases) e a coenzima Q10 (efeito antioxidante e co-fator envolvido em mecanismos mitocondriais), aguardam-se resultados mais definitivos para indicação formal do uso de tais medicamentos. Técnicas cirúrgicas como o transplante de células estriatais fetais em estudos preliminares revelaram resultados promissores, inclusive com estudos de imagem funcional mostrando recuperação de atividade metabólica nos pacientes. Esses estudos são extremamente controversos, envolveram um pequeno número de pacientes e atualmente continuam a ser apenas experimentais.

Novas abordagens terapêuticas envolvendo células-tronco com capacidade de se tornarem neurônios ou células gliais ainda são extremamente prematuras e estão longe de aplicação prática para os indivíduos acometidos pela DH<sup>(10)</sup>. É esperado que nos próximos

anos sejam desenvolvidas estratégias preventivas e neuroprotetoras eficazes, mas neste momento devemos nos preocupar em desenvolver abordagens racionais para minimizar os sintomas dos indivíduos portadores de DH e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores.

## Referências

1. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet.* 1992; 89(4):365-76.
2. Goldberg YP, Telenius H, Hayden MR. The molecular genetics of Huntington's disease. *Curr Opin Neurol.* 1994;7(4):325-32. (Review)
3. Barsottini OGP, Ferraz HB. Síndromes coreicas. In: Borges DR, Rothschild HA, organizadores. *Atualização terapêutica.* 22a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2005. p. 1083-6.
4. Kirkwood SC, Siemers E, Bond C, Conneally PM, Christian JC, Foroud T. Confirmation of subtle motor changes among presymptomatic carriers of the Huntington disease gene. *Arch Neurol.* 2000;57(7):1040-4.
5. Unified Huntingtons Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord.* 1996;11(2):136-42.
6. Rosenblatt A, Ranen NG, Rubinsztein DC, Stine OC, Margolis RL, Wagster MV, et al. Patients with features similar to Huntington's disease, without CAG expansion in Huntington. *Neurology.* 1998;51(1):215-20.
7. Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(2):141-53.
8. Savani AA, Login IS. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68(10):797.
9. de Tommaso M, Difruscolo O, Scirucchio V, Specchio N, Livrea P. Two years follow-up of rivastigmine treatment in Huntington disease. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30(1):43-6.
10. Kim SU. Genetically engineered human neural stem cells for brain repair in neurological diseases. *Brain Dev.* 2007;29(4):193-201.

---

## Contar ou não: teste genético para doença de Huntington

---

Jacyr Pasternak

Neste “Ponto e Contraponto” temos uma avaliação de dois colegas neurologistas sobre um dos pontos mais complexos da prática clínica. A coreia de Huntington é uma doença genética, de gene dominante, cujo portador do gene com múltiplas repetições de bases terá com toda a certeza a doença, mas esta só ocorre após a maturidade, freqüentemente depois que a pessoa já teve filhos. Sendo um gene dominante, 50% dos filhos herdarão a condição, o que torna muito relevante a pergunta de quem tem esta doença na família: sou ou não portador desse gene? O problema é que se for portador, doente será – e é fácil imaginar o impacto dessa informação em uma pessoa jovem, que, aos 20 anos, por exemplo, se defronta com um prognóstico de vida encurtado e, pior que isto, com parte final de sua vida na certeza na demência. Os colegas discutem o fato de progressos médicos tornarem possível a identificação precoce do portador do gene, e aí