

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**RAQUEL JOSIANE GUIMARÃES DE QUEIROZ**

**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE  
HUNTINGTON**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado em forma de artigo como  
requisito, do curso de Biomedicina do  
Centro Universitário de Brasília, sob  
orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Ana Cláudia Souza

BRASÍLIA

2021

## **ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE HUNTINGTON**

Raquel Josiane Guimarães de Queiroz <sup>1</sup>

Ana Cláudia Souza <sup>2</sup>

### **RESUMO**

Doença de Huntington (DH), é uma doença poliglutamínica, autossômica dominante causada por uma extensa repetição da trinca de nucleotídeos CAG, afeta especificamente algumas células do corpo provocando diversos distúrbios, sendo o mais conhecido os movimentos involuntários. O objetivo deste estudo foi apresentar os aspectos etiológicos, de desenvolvimento e fisiopatológicos da coreia de Huntington juntamente com seu diagnóstico. Foi realizada uma revisão narrativa, sendo consultadas para a seleção dos artigos as bases de dados: Scielo, PubMed e PubMed Central, bem como portal de busca Google acadêmico, com intervalo de tempo de 20 anos, a partir dos anos 2000. A literatura atual ainda está em andamento, em alguns pontos divergem e em outros convergem com a literatura passada, porém, na maioria das vezes as pautas são bastante parecidas. Durante os últimos 20 anos vem acontecendo as mais amplas pesquisas e descobertas sobre a DH, logo, os pacientes de Huntington estão bem amparados.

Palavras-chave: Doença de Huntington, huntingtina, expansão CAG, proteína, mutação.

### **PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSIS OF HUNTINGTON'S DISEASE**

#### **ABSTRACT**

Huntington's disease (HD), is an autosomal dominant polyglutamine disease caused by an extensive repetition of the CAG nucleotide crack, specifically affecting some cells in the body causing various disorders, the most known being involuntary movements. The aim of this study is to present the etiological, developmental and pathophysiological aspects of Huntington's chorea together with its diagnosis. A narrative review was carried out, and the databases: Scielo, PubMed and PubMed Central were consulted for the selection of articles, as well as the academic Google search portal, with a 20-year time interval, starting in the 2000s. The current literature it is still in progress, in some points they diverge and in others they converge with the past literature, however, in most cases the paltas are quite similar. During the past 20 years, the most extensive research and discoveries about HD have been taking place, so Huntington's patients are well supported.

Keywords: Huntington's disease, huntingtina, expansion CAG, protein, mutation.

---

<sup>1</sup> Aluna do curso de Biomedicina do Uniceub

<sup>2</sup> Professora do curso de Biomedicina do Uniceub

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças genéticas são definidas como alterações na sequência de nucleotídeos que afetam uma parte do DNA, especificamente os genes, podendo assim alterar a estrutura de proteínas. Os genes são regiões fundamentais do DNA para que ocorra a síntese correta de proteínas, sendo eles os responsáveis por todas as nossas características, deste modo, qualquer erro ou dano em apenas um gene pode desencadear uma doença genética, que pode ser herdada de forma mendeliana ou acontecer de forma esporádica (SANTOS, 2021).

A Doença de Huntington (DH), é também conhecida como coreia de Huntington (khoreia= dança), pelo fato de seu primeiro sintoma a ser descoberto e estudado foram os movimentos involuntários que lembram passos de dança. É uma doença genética, neurodegenerativa, poliglutamínica de caráter autossômico dominante, que gera uma proteína (huntingtina) mutante, expressa de forma ubíqua em todo o organismo. Está relacionada com morte celular em áreas específicas principalmente no cérebro nas áreas do córtex e estriado (MOHAPEL; REGO, 2011). Sabe-se que a proteína huntingtina começa a ser expressa em várias partes do organismo ubiquamente ainda durante o desenvolvimento embrionário, porém se mantém em níveis mais acentuados nos testículos, independentemente da idade e em neurônios pós mitóticos maduros no cérebro humano quando já está na fase adulta (ZUCCATO; VALENZA; CATTANEO, 2010).

Durante o século XIX foi descrita inicialmente pelo Dr. George Huntington as primeiras características clínicas, vindo logo em seguida da descoberta do padrão de transmissão familiar. Contudo, apenas no século XX a alteração genética causal foi identificada pelo consórcio organizado pela *Hereditary Disease Foundation* (MOHAPEL; REGO, 2011).

No oeste Europeu e na América do Norte, apresenta uma prevalência de 3 a 10 indivíduos afetados por cada 100.000 habitantes (BARSOTTINI, 2007). No Brasil não existem dados concretos de sua epidemiologia, porém, há várias entidades que oferecem assistência a esses pacientes e seus familiares como a Associação Brasil Huntington (ABH) e a União de Parentes e Amigos dos Doentes de Huntington (UPADH) (FERRAZ et al., 2013).

A DH, geralmente se manifesta na idade adulta, entre os 35 a 50 anos, não apresentando antes disso qualquer sinal ou sintoma aparente e característico da coreia, ela progride ao longo do tempo levando de 15 a 20 anos para tornar-se fatal após o aparecimento dos primeiros sintomas (SPITZ, 2010). Ao acometer indivíduos mais jovens, geralmente antes dos 20 anos, é chamada de forma juvenil e é responsável por 5% a 10% do total de casos (BARSOTTINI, 2007).

A doença neurodegenerativa de Huntington, está diretamente ligada a uma expansão instável do triplete de nucleotídeo CAG (citosina, adenina e guanina) - responsável pela transcrição da glutamina (HERISHANU et al., 2009) presentes no gene IT15, no braço curto do cromossomo 4. Em seres humanos sem a doença a trinca CAG varia entre 6 a 35 repetições, já em um huntiniano esse triplete se expande para no mínimo 40 repetições, segundo alguns estudos já foram encontrados até 120 repetições do triplete em pacientes de Huntington (ROSAS et al., 2003). Estudos mostram que o nível de sintomas encontrados nessa doença e as suas severidades, estão diretamente ligados à quantidade de repetições de CAG, ou seja, quanto menos repetições tiver, menor vai ser a severidade no indivíduo, por isso as manifestações clínicas podem ocorrer de forma leve a acentuada (BANO et al., 2011).

Na Coréia de Huntington o triplete de bases nitrogenadas CAG que está expandido, se encontra no éxon 1 do gene HTT, o qual é responsável pela codificação da proteína huntingtina selvagem (GUO et al., 2018). Enquanto essa expansão da trinca CAG explica 50 a 70% da variação de idade do início dos sintomas em cada indivíduo, a variação que resta é explicada pela questão ambiental e outros fatores genéticos (LANGBEHN et al., 2004). Diante desse fato, foi desenvolvida uma estratégia de genética humana para identificar fatores que modificam a doença e que agem antes do diagnóstico clínico de modo a acelerar ou retardar o início dos sintomas (GeM- HD, 2015).

A proteína huntingtina ainda tem funções incertas em seres humanos, porém, parece interatuar com diversas proteínas que estão envolvidas em processos como sinalização celular, transporte intracelular e transcrição (CATTANEO; ZUCCATO, TARTARI, 2005; HARJES; WANKER, 2003), acredita-se que a mHtt (huntingtina mutada), tenha um ganho tóxico de função desencadeando processos neurodegenerativos, essa proteína ainda é mais resistente a degradação, levando assim a formação de agregados intracelulares que causam degeneração e morte axonal (SHANNON, 2004). Embora o papel fisiológico da proteína em seres humanos ainda não tenha sido definido totalmente, foram realizados alguns estudos em camundongos que relataram que ela está associada ao desenvolvimento de mamíferos. Aqueles que tinham a supressão completa da expressão do gene vieram a óbito ainda quando embriões, isso como resultado do aumento da apoptose (BANO et al., 2011).

De acordo com a Associação Brasil Huntington (ABH, 2016), o momento do início da doença (forma juvenil ou adulta) é determinado pela quantidade de trinca CAG expandida, e não pelo comprimento da proteína que pode ser codificada, isso é, independente do tamanho da proteína, o que vai influenciar no tempo e na severidade

em que os sintomas se apresentarão será a quantidade de repetições CAG existentes nela.

As alterações clínicas associadas a DH são caracterizadas por uma atrofia progressiva e seletiva do núcleo estriado mais evidente em neurônios do núcleo da base e do córtex, esta progressão é dividida basicamente em: mudança sutil na coordenação, como leves movimentos involuntários, dificuldade para pensar e bipolaridade, podendo o paciente desenvolver um quadro de depressão. Habilidades de raciocínio lógico vão diminuindo gradativamente sendo também afetadas a fala e a deglutição. No último estágio, o Huntiniano torna-se totalmente dependente, podendo chegar ao estágio vegetativo, contudo, a consciência do paciente pode permanecer preservada a longo prazo (SILVA et al., 2014).

Ao afetar o sistema nervoso central, a sua característica marcante é o comprometimento dos movimentos, que transforma o comportamento em impulsivo, traz apatia, desorganização e déficit psicomotor. Com a progressão da doença, essas alterações cognitivas tendem a piorar, podendo trazer demência severa em sua fase tardia (SPITZ, 2010).

Para diagnosticar essa doença cognitiva progressiva e grave é preciso que o indivíduo mostre sinais e sintomas associados a coreia, sendo também necessário estar a par do genótipo dos progenitores, se um deles tiver o gene dominante que causa a DH comprovado, o indivíduo pode ser submetido testes genéticos e moleculares para o diagnóstico da doença (ORPHANET, 2021).

Apesar da coreia de Huntington ser uma doença bem estudada atualmente por pesquisadores e cientistas, é desconhecida pela população e pelos próprios profissionais de saúde; principalmente por ser uma doença pouco prevalente. Como é uma doença genética, o aconselhamento é um dos principais pontos a serem abordados quando se quer obter uma qualidade de vida para o indivíduo. Portanto, é importante que profissionais de saúde, sobretudo biomédicos, conheçam a etiopatogenia e fisiopatologia desta doença para melhor aconselhar seus pacientes. Logo, o objetivo deste estudo foi apresentar os aspectos etiológicos, de desenvolvimento e fisiopatológicos da coreia de Huntington juntamente com seu diagnóstico.

## **2. METODOLOGIA**

Neste presente estudo, foi realizada uma revisão narrativa. Segundo Cordeiro e Oliveira (2007), revisão narrativa é aquela que tem como objetivo nortear o conhecimento da população sobre uma questão ampla, fazendo um levantamento e

análise da literatura já existente. Não há critérios ou fontes específicas para essa busca, os artigos e informações ficam à disposição do pesquisador e cabe ao mesmo decidir quais serão mais relevantes no assunto.

As bases de dados consultadas para a seleção dos artigos foram, Scielo, PubMed e PubMed Central, bem como portal de busca Google acadêmico, com intervalo de tempo de 20 anos, a partir dos anos 2000. Alguns artigos consultados são mais antigos, porém, suas informações são bastante relevantes. Nas bases citadas foram usados os seguintes descritores em português: Coreia de Huntington, Doença de Huntington, Repetições CAG e em inglês: *Huntington's Disease*.

Após a leitura de diversos resumos de artigos, sobre a clínica, fisiopatologia e diagnóstico da Coreia de Huntington, foram selecionados aqueles que tinham mais relevância no assunto, estes deveriam abordar os seguintes temas: descrição da patogênese da Coreia de Huntington associada a neurodegeneração, declínio cognitivo e perturbações psiquiátricas, mecanismos de disfunção neuronal, mecanismos de desregulação metabólica que contribuem para a morte neuronal seletiva na DH, aspectos causais da doença e diagnóstico. Os artigos que não abordaram esses temas foram descartados.

### **3. DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 Etiopatogenia da DH**

Huntington é uma doença poliglutamínica autossômica dominante, que provoca distúrbios motores, cognitivos e psiquiátricos, por sua vez, é causada por uma extensa repetição instável do triplete de nucleotídeo CAG (citosina, adenina e guanina), no cromossomo 4, no gene IT 15. Esta região fisiologicamente expressa a proteína huntingtina, sendo que nesse caso, é formada defeituosamente, o que os pesquisadores chamam de proteína “mal dobrada” (FUSILLI et al., 2018; GONZALEZ; AFIFI, 2006; RIBAI et al., 2007). O gene sem mutação contém de 6 a 35 cópias de repetição CAG, já no gene mutado, essa quantidade varia de 36 a 121 cópias (SMITH et al., 2007; HARPER et al., 2005). Essa instabilidade de repetições está sempre tendendo ao seu alongamento (SCHOLS et al., 2004). Esse fato está diretamente ligado com o precoce início da doença e um curso mais grave nas sucessivas gerações, ou seja, quanto maior o número de repetições, mais cedo a doença pode se manifestar, sendo assim, o comprimento da expansão é responsável por 50 a 70% da variância de idade de início da doença, sendo o restante da porcentagem explicada por questões ambientais e outros fatores genéticos (LANGBEHN et al., 2004).

De acordo com Landles e Bates (2004), a huntingtina é uma proteína com múltiplos domínios, expressa em todas as células humanas e é essencial para o desenvolvimento embrionário, portanto possui vários desempenhos intracelulares, é uma proteína de localização preferencialmente intra-citoplasmática, associada a diversas proteínas (234 descritas atualmente) e a organelas como a mitocôndria, o aparelho de Golgi, o retículo endoplasmático, as vesículas sinápticas dentre outros componentes do citoesqueleto, é encontrada em alta quantidade no tecido cerebral. Segundo Schols et al., (2004), também é encontrada em pequena quantidade nos núcleos de células de órgãos vitais como por exemplo fígado, coração e pulmões onde desempenha a função de regulação transcricional e transporte núcleo citoplasma.

Além dos componentes do citoesqueleto a proteína huntingtina está associada à mitocôndria que é uma das principais organelas para o perfeito funcionamento e para a sobrevivência neuronal, pois fornecem energia e são essenciais para a manutenção do potencial de membrana em repouso, também sendo importante na captação e liberação de neurotransmissores, sendo assim, os danos relacionados à ela podem acarretar graves repercussões (KAPLAN; STOCKWELL, 2012).

De acordo com Zeitlin et al., (1995) a inexistência da expressão dessa proteína é algo incompatível com a vida, pois acelera o mecanismo de apoptose e interrompe o transporte de nutrientes maternos para o feto, sendo assim, a huntingtina mutada em até certo nível, pode compensar a ausência da proteína selvagem, executando a maioria de suas funções.

A Doença de Huntington é conhecida como Doença poliglutamínica, pois é caracterizada por um aumento de repetições do nucleotídeo CAG, os agregados protéicos em excesso são acumulados nos axônios e dendritos dos neurônios, gerando uma disfunção das proteínas do citoesqueleto comprometendo os movimentos das vesículas contendo neurotransmissores. Essa expansão confere a proteína mutada novas propriedades físicas, o que reflete no seu comportamento, a mutação permite que a proteína apresente alterações na localização sub-celular, na maturação pós tradução, na degradação e na interação com outros elementos moleculares, tendo tendência para agregação dentro da célula (TAKAHASHI; KATADA; ONODERA, 2010; ARRASATE; FINKBEINER, 2012).

A DH é descrita em suas duas fases: adulta e juvenil, sendo mais observada a fase juvenil quando a herança é paterna, podendo ser explicado devido à instabilidade de repetições do tripleto durante a espermatogênese quando comparado a ovogênese (MILUNSKY et al., 2003; LATIMER et al., 2017). O alelo mutado é muito instável durante a meiose, podendo mudar de tamanho tanto para mais quanto para menos o número de suas unidades. A transmissão do alelo normal de geração em geração é

feita de forma mendeliana, por esse motivo os maiores acréscimos acontecem na transmissão paterna por refletir uma velocidade aumentada de mutação durante a espermatogênese (GROUP HsDCR, 1993). Os casos de DH juvenil são caracterizados por uma expansão com 60 ou mais repetições da trinca CAG, tendo o início dos sintomas entre os 15 e 20 anos, esta fase é de rápida progressão, com presença de tremor dos membros, rigidez, convulsões e acentuada deterioração cognitiva, sendo raro nesses casos a aparição da coreia. (SÁNCHEZ; TOIBER; MASSIEU, 2008; LANDLES; BATES, 2004; DIAS, 2009).

Os sintomas da DH na fase adulta, geralmente aparecem entre a quarta e quinta década de vida, podendo surgir mais cedo ou mais tarde, isso vai de acordo com a quantidade de repetições da trinca de trinucleotídeos, progredindo gradualmente nos próximos 10 a 20 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas (SMITH; BRANDT; SHADMEHR, 2000).

### **3.2 Fisiopatologia, sinais e sintomas da DH**

O cérebro é a região do corpo humano mais afetada pela DH, é bem dividido e cada parte possui suas funções, porém, duas dessas partes chamam atenção dos estudiosos da doença, os núcleos da base, mais especificamente o corpo estriado e o córtex (PUC, 2021). Os núcleos da base são uma espécie de massa encontrada profundamente nos hemisférios cerebrais, eles são responsáveis pelos movimentos voluntários finos, incluindo os membros superiores e inferiores (RODRIGUES, 2007). O corpo estriado é constituído por três partes: núcleo caudado, putâmen e globo pálido, os dois últimos formam o núcleo lentiforme, e esse juntamente com o núcleo caudado forma o corpo estriado. O núcleo caudado é dividido em cabeça, corpo principal e cauda, é responsável pelo controle motor dos músculos, está envolvido na aprendizagem e na memória. O putâmen está bastante relacionado às funções do núcleo caudado, além de obter conexões nervosas com o globo pálido e a substância negra. Todos os núcleos da base trabalham juntos para garantir a perfeita execução do movimento, problemas envolvendo um ou mais núcleos acarretam distúrbios nos movimentos (PUC, 2021). O córtex cerebral é responsável pela fala e pelo controle motor do corpo humano, sendo ele afetado, suas funções também sofrem alterações (SMELTZER; BARE, 2006).

Segundo Smeltzer e Bare (2006), a fisiopatologia da DH engloba morte prematura de células em diversas áreas cerebrais e evidenciou os núcleos da base, o córtex e em alguns casos o cerebelo. A destruição de determinadas células cerebrais pela quantidade anormal da glutamina é a causa de carência de neurotransmissores GABA (principal neurotransmissor inibitório do SNC- sistema nervoso central) e de

acetilcolina que inibem a ação nervosa. O GABA com sua ação inibitória, modula diversos neurotransmissores incluindo a dopamina, com a falta do ácido gama-aminobutírico a dopamina tem um quadro de hiperfunção, o que pode estar relacionado com quadros de toxicidade e com os sintomas motores (VIEIRA et al., 2005). A perda de neurônios secretores de acetilcolina pode estar relacionada com o quadro de demência em alguns portadores da DH (SMELTZER; BARE, 2006).

A alta taxa de glutamina encontrada no interior das células, se dá pelo nível exacerbado de glutamato liberado nas fendas sinápticas (PINTO; REZENDE, 2014). Os neurônios do corpo estriado são em sua grande maioria espiculados, de tamanho médio e são altamente enervados por axônios corticais glutamatérgicos (HAN et al., 2010), o glutamato é considerado o maior neurotransmissor excitatório do SNC e um precursor de importância para o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), por esse fato a tomada do glutamato pelas células gliais é importantíssima para a prevenção da excitotoxicidade, os transportadores de glutamato precisam agir rapidamente na sua retirada das sinapses para que aconteça uma neurotransmissão excitatória normal e para a prevenção da toxicidade glutamato induzida (SMELTZER; BARE, 2006; HAN et al., 2010; YERNOOL et al., 2004)

Uma das funções metabólicas do glutamato é a biossíntese de proteínas, servindo também como constituinte de várias delas (VALLI; SOBRINHO, 2014). No espaço extracelular se houver alguma conversão bioquímica do glutamato é bem pouca, pois não há enzima que o degrade, assim sendo, ele permanece ali até se difundir ou até que seja removido por transportadores de aminoácidos excitatórios, durante esse tempo ele pode induzir um dano excitotóxico por atuar como uma neurotoxina potente (FEATHERSTONE, 2010; GREWER; RAUEN 2005) .

A Doença de Huntington é subdividida em estágios, e para determiná-los foram estabelecidos critérios de classificação, o mais utilizado foi desenvolvido por Vonsattel et al., em 1985, ele permite determinar a severidade da degeneração na DH. Segundo Vonsattel (1998) a degeneração de estruturas cerebrais não estriatais está relacionada ao grau de atrofia estriatal. Por exemplo, nos graus 0, 1 e 2 as estruturas não estriatais geralmente apresentam apenas uma pequena atrofia, já nos graus 3 e 4 o córtex cerebral em específico o hipotálamo que anatomicamente não faz parte dos componentes estriatais pode também estar sendo afetado. De acordo com Gusella, (2001), em casos mais severos da DH e geralmente em último estágio acontece uma atrofia cerebral generalizada e o peso cerebral deste indivíduo pode reduzir em até 40%.

Segundo a ABH (2016) os primeiros sintomas da coreia adulta aparecem geralmente entre os 30 e 50 anos de idade, podendo aparecer aos 20 anos ou antes

quando for a forma juvenil. A gravidade das manifestações pode variar de pessoa para pessoa. Os sintomas foram divididos pela ABH da seguinte maneira (QUADRO 1).

Quadro 1- Divisão dos sintomas, de acordo com o comprometimento do paciente.

Sintomas	Definição
<b>Sintomas motores</b>	Comprometimento dos movimentos voluntários- coreia está presente em pelo menos 90% dos casos de DH; movimentos de espasmos faciais e membros superiores e inferiores. Muito observada uma lentidão nos olhos e rigidez que em estágios mais avançados da doença podem dominar o paciente; alterações na marcha ocasionando quedas frequentes; e alterações da fala. provavelmente apareça a dificuldade de deglutição, sendo a maior causa de morte de pacientes Huntinianos a pneumonia por aspiração.
<b>Sintomas cognitivos/ Intelectuais</b>	Capacidade de raciocínio lógico interrompida; habilidades diárias cada vez mais difíceis; em alguns casos a memória também é afetada sendo confundida em estágios iniciais com a doença de Alzheimer.
<b>Sintomas emocionais/ Comportamentais</b>	Huntinianos podem se apresentar com irritabilidade, apatia, ansiedade e episódios de agressividade; neuroses ou psicoses. Esses sintomas estão presentes entre 33 a 76% dos pacientes.

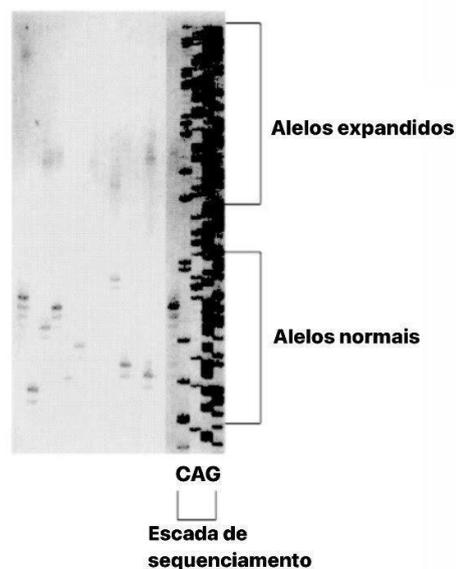
Fonte: JANUÁRIO, 2011.

### 3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da DH é realizado por meio do histórico familiar do paciente, juntamente com a constatação de manifestações clínicas, testes genéticos/moleculares e exames de imagem. Os testes moleculares para diagnosticar a doença de Huntington estão disponíveis desde 1993, sendo preferencialmente realizados, caso os progenitores tenham a doença ou histórico familiar positivo para a DH (ABH, 2016). O teste permite identificar o status carreador do paciente, sendo ele sintomático ou assintomático. Porém, esse exame em pacientes assintomáticos deve ser feito com cautela pois pode acarretar uma série de implicações na vida do indivíduo, caso o resultado seja um falso positivo para a DH, por ser uma doença de cunho genético e atualmente sem cura, com evolução para óbito (SPITZ, 2010).

Os testes genéticos são indispensáveis para a confirmação da presença da doença, tentar diagnosticar apenas embasado no quadro clínico e físico pode não ser uma boa escolha, tendo em vista que a sintomatologia na doença de Huntington é bastante ampla e pode ser confundida com outras desordens neurológicas. O mais utilizado atualmente é o teste realizado em Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que utiliza como amostra um pouco do líquido cefalorraquidiano, com ele pode-se identificar a trinca de trinucleotídeo CAG expandida (FALK et al., 2006), como demonstrado na figura 1.

Figura 1. Análise de produtos de PCR contendo a repetição CAG expandida no locus DH. O DNA genômico foi amplificado usando os primers HD1 e HD3. Os produtos de PCR foram analisados em géis de poliacrilamida a 6%. Os tamanhos dos alelos foram determinados por comparação com uma escada de sequenciamento. O alelo normal teve tamanhos variando de 19 a 26 unidades CAG e os alelos expandidos variaram de 43 a 73 CAGs.



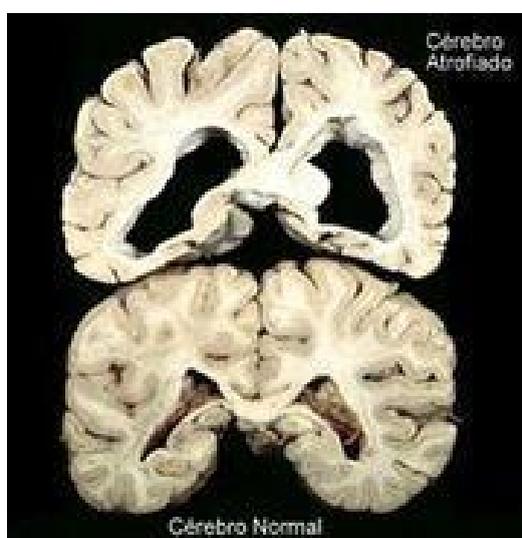
Fonte: Adaptado de SILVA., et al 2000.

Pela análise do DNA, é possível dizer se a pessoa é ou não portadora do gene que causará a doença, se sim, dependendo da quantidade de repetições, a literatura diz que é possível supor a fase da vida em que os sintomas irão se manifestar, porém, não é possível predizer ao certo a idade de início das manifestações clínicas da doença (ABH, 2016).

Exames de imagem também podem ser utilizados para fins diagnósticos na DH, sendo o principal e mais utilizado a ressonância magnética (RM) do crânio, onde é possível observar atrofia cortical, no núcleo caudado e no putâmen décadas antes do

início dos sintomas em portadores da mutação. A tomografia computadorizada (TC) também pode ser utilizada, ele evidencia a degeneração dos gânglios basais e de outras áreas que podem ser afetadas pela doença (USIGLI, 2020) . Os exames de imagem não podem ser feitos em caráter confirmatório, eles ajudam a excluir outras doenças que causam quadros semelhantes (ABH, 2016). A figura 2 mostra uma imagem de cérebros dissecados, na primeira imagem com a doença e na segunda sem DH.

Figura 2. O cérebro humano mostrando o impacto da DH na estrutura cerebral na região dos núcleos de base de uma pessoa com DH. A primeira imagem mostra um cérebro com DH e na segunda imagem um cérebro normal.



Fonte: Adaptado de KULEVICZ, 2012.

Com relação ao diagnóstico clínico, Folstein et al., 1986 estabeleceram alguns critérios:

DH possível: quadro clínico típico da doença, com manifestações de sintomas similares, porém, sem histórico familiar positivo. O aconselhável é a procura de um bom profissional para estudo adequado da genealogia.

DH provável: características clínicas tipicamente coreicas, porém, com histórico familiar improvável, por motivos de adoção ou paternidade desconhecida.

DH definida: histórico familiar positivo para a doença, com pelo menos uma pessoa da família demonstrando os sintomas típicos da DH, paciente com movimentos voluntários comprometidos, o que não era comum na infância e o aparecimento da coreia.

Em casos de suspeita de DH por coincidência de sintomas, ou em casos que for confirmada na família, o indivíduo pode realizar o que chama-se aconselhamento

genético, que consiste em analisar o histórico familiar e pessoal para identificar a probabilidade que determinada doença genética tem de ocorrer em uma família. Aqueles que optam por fazer o aconselhamento, geralmente o fazem com o objetivo de planejar casamento, filhos, carreiras, dentre outros fatores. Já os que optam por não fazer o teste, relatam que o estado emocional ou riscos de quebra de confidencialidade têm de ser levados em consideração (ABH, 2016).

Essa é a questão, falar ou não falar sobre o resultado de um teste genético positivo para DH, segundo neurologistas é o ponto mais complexo da prática clínica. Doença genética de gene dominante, cujo indivíduo que possui a expansão da trinca terá com toda a certeza a doença, logo, 50% dos filhos herdarão a condição, pode-se imaginar o impacto desse diagnóstico na vida de um jovem de 20 anos, por exemplo (PASTERNAK, 2007). É do entendimento de todos que pacientes de Huntington precisam conversar o quanto antes, com seus médicos e familiares, se expressar sobre questões relacionadas com os estágios mais avançados da doença, em como e onde gostariam de ser tratados, e quais tratamentos e intervenções médicas que poderiam ser submetidos, antes que percam a capacidade de se comunicar (ABH, 2016).

### **3.5 Tratamento**

A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa crônica, ou seja, seus sintomas progridem ao longo do tempo e não tem cura. Os tratamentos destinados aos pacientes huntinianos é com o intuito de oferecer a melhor qualidade de vida possível, são medicamentos e drogas oferecidas para reduzir os sintomas, porém, nenhum deles é capaz de adiar ou inverter o desenvolvimento da DH (NANCE, 2012).

Considerando que os medicamentos utilizados como tratamento para alguns sintomas da DH são apenas atenuantes, diversas pesquisas estão sendo feitas por meio de moléculas para um tratamento efetivo e eficaz da doença. Terapias com antioxidantes já foram testadas e efetivadas em modelos animais da doença, é atualmente considerada uma estratégia terapêutica a fim de que seja descoberto novos fármacos para o tratamento da doença (JOHRI; BEAL, 2012).

Nos estágios iniciais da DH, a prática de exercícios de fisioterapia e terapia ocupacional podem minimizar os problemas com a coordenação motora, esses exercícios podem fortalecer os músculos melhorando assim o equilíbrio e a postura. Visitas ao fonoaudiólogo também podem ajudar o paciente na comunicação e com problemas de deglutição (BILNEY; MORRIS; PERRY, 2003). Inúmeros pesquisadores estão envolvidos em diversos estudos no intuito de descobrir um real tratamento para a doença.

No ano de 2015, começou um ensaio clínico de silenciamento gênico para a doença de Huntington. Foi utilizada uma droga a base de um oligonucleotídeo antisense, a ideia era de que quando a expansão CAG fosse encontrada, o gene não fosse transcrito, por intermédio de um fragmento de DNA artificial introduzido pela punção lombar no paciente. Para aferição de resultados, a cada punção lombar era retirado um pouco do líquido cefalorraquidiano e medidos biomarcadores para observar se a proteína mutada havia sido reduzida. Também foram injetados ligantes, e para aferição dos resultados utilizaram a tomografia para conferir a eficácia do remédio (ABH, 2016).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A literatura atual ainda está em andamento, em alguns pontos divergem e em outros convergem com a literatura passada, porém, na maioria das vezes as pautas são bastante parecidas, acontece que a DH é considerada ainda nova, sua causa e origem ainda tem alguns mistérios a serem desvendados, entretanto, há conhecimento suficiente para que os pacientes de Huntington não fiquem desamparados.

O tratamento da coreia é a área que demanda mais interesse no momento, pois de acordo com a literatura atual, os métodos hoje existentes são utilizados para abster os sintomas já demonstrados pelos pacientes, ou seja, são métodos eficazes para tratar os sintomas, e não a doença propriamente dita. Os recursos diagnósticos estão sendo cada vez mais refinados, as técnicas são oferecidas por grande parte dos hospitais e são de fácil acesso ao público.

Com esse trabalho, conclui-se que durante os últimos 20 anos vem acontecendo as mais amplas pesquisas e descobertas sobre a Doença de Huntington, doença essa que anterior aos anos 2000 era pouco conhecida fisicamente e geneticamente, conseqüentemente, pouco diagnosticada pela não estabilidade de métodos e pela escassez de conhecimento da época. Com o avançar dos anos, vêm surgindo elucidações sobre ela, de modo que os tratamentos e diagnósticos poderão ser aperfeiçoados e aplicados em favor dos pacientes de Huntington.

## REFERÊNCIAS

ABH (Associação Brasil Huntington). **Doença Familiar**, 2016. Disponível em: <https://abh.org.br/heranca-genetica/>. Acesso em: 03 maio, 2021.

ARRASATE, M.; FINKBEINER, S. Protein aggregates in Huntington's disease. **Experimental Neurology**, Orlando, v. 238, n. 1, p. 1-11, nov, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.12.013>.

BANO, D. et al. Neurodegenerative processes in Huntington's disease. **Cell Death and Disease**, Londres, v.2, n. 228, nov, 2011. Doi: 10.1038 / cddis.2011.112.

BARSOTTINI O.G.P.; Doença de Huntington. O que é preciso saber? **Revista Educação Continuada em Saúde Einstein**. São Paulo, v. 5, n.3 p. 83-88, 2007. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/638-85-87.pdf>. Acesso em: 15 abr, 2021.

BILNEY, B.; MORRIS, M.E.; PERRY, A. Effectiveness of physiotherapy, occupational therapy, and speech pathology for people with Huntington's disease: a systematic review. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, Thousand, v. 17, n.1, mar, 2003. p. 12–24. Doi: <https://doi-org.ez155.periodicos.capes.gov.br/10.1177/0888439002250448>.

CATTANEO, E.; ZUCCATO, C.; TARTARI, M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. **Nature Reviews Neuroscience**, Londres, v. 6, n. 12, dez, 2005. p. 919-930. Disponível em: <https://www-nature.ez155.periodicos.capes.gov.br/articles/nrn1806>. Acesso em: 15 Abr, 2021.

CORDEIRO, A.M.; OLIVEIRA G.M. Revisão sistemática: Uma revisão narrativa. **Revista do colégio brasileiro de cirurgões**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, nov/dez, 2007. P 429. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rcbc/v34n6/11.pdf>. Acesso em: 15 abr, 2021.

DIAS, I.S.R. **Alterações Motoras na Doença de Huntington**. 2009. 45f . Trabalho final do 6º ano médico com vista a atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do mestrado integrado em medicina, Coimbra, 2009. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/79415/1/ALTERA%c3%87%c3%95ES%20MOTORAS%20NA%20DOEN%c3%87A%20DE%20HUNTINGTON.pdf>. Acesso em: 4 maio 2021.

FALK, M. et al. Simple procedure for automatic detection of unstable alleles in the myotonic dystrophy and Huntington's disease loci. **Genetic Testing**, Larchmont, v. 10, n. 2, jun, 2006. p. 85-97. Disponível em: <https://www-liebertpub-com.ez155.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf/10.1089/gte.2006.10.85>. Acesso em: 28 abr, 2021.

FEATHERSTONE, D.E. Intercellular Glutamate Signaling in the Nervous System and Beyond. **ACS Chemical Neuroscience**, Washington, v. 1, n. 1, jan, 2010. p. 4-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368625/>. Acesso em: 13 abr, 2021.

FERRAZ, C.C.B et al. Sistematização da assistência de enfermagem ao paciente com doença de Huntington: relato de experiência. **Journal of Nursing Revista de**

**Enfermagem UFPE on line.**, Recife, p. 7. jul, 2013. Doi: 10.5205/reuol.4656-38001-2-SM.0707201329.

FOLSTEIN, S.E et al. The diagnosis of Huntington's disease. **Neurology**, Hagerstown, v. 36, n. 10, out, 1986. p. 1279-1283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2945124/>. Acesso em: 24 maio, 2021.

FUSILLI, C. et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. **The Lancet Neurology**, Nova York, v. 17, n. 11, nov, 2018. p. 986-993. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30294-1).

GONZALEZ, P.A.; AFIFI A.K. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. **Journal of Child Neurology**, Thousad, v. 21, n. 3, mar, 2006. p. 223-229. Doi: <https://doi-org.ez155.periodicos.capes.gov.br/10.2310/7010.2006.00055>.

GREWER, C.; RAUEN, T. Electrogenic Glutamate Transporters in the CNS: Molecular Mechanism, Pre-steady-state Kinetics, and their Impact on Synaptic Signaling. **The Journal of Membrane Biology**, Nova York, v. 203, n. 1, jan, 2005. p. 1-20. Disponível em: <https://link-springer-com.ez155.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007%2Fs00232-004-0731-6#citeas>. Acesso em: 14 abr, 2021.

GROUP HsDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. **Stem Cell- Based Embryo Models**, Cambridge, v. 72, n. 6, mar, 1993. p. 971-983. Doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-E).

GUSELLA, J.F. **Huntington Disease**. Online library. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2001, doi: 10.1038/npg.els.0000147.

GUO, Q et al., The cryo-electron microscopy structure of huntingtin. **Nature**. Basingstoke, v. 555, n. 5, p. 117-120, mar, 2018. Disponível em: <https://www-nature.ez155.periodicos.capes.gov.br/articles/nature25502>. Acesso em: 28 abr, 2021.

HAN, I. et al. Differential vulnerability of neurons in Huntington's disease: the role of cell type-specific features. **Journal of Neurochemistry**, Oxford, v. 113, n. 5, jun, 2010. p. 1073-1091. Doi: <https://doi-org.ez155.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1471-4159.2010.06672.x>.

HARJES, P.; WANKER, E.E. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. **Trends in Biochemical Sciences**, Cambridge, v. 28, n. 8, ago, 2003. p. 425-433. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(03\)00168-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(03)00168-3).

HARPER, S. Q. et al. RNA interference improves motor and neuropathological abnormalities in a Huntington's disease mouse model. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. Washington, v. 102, n. 16, abr, 2005, p. 5820-5825. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0501507102>.

HERISHANU, Y. O. et al. Huntington disease in subjects from an Israeli Karaite community carrying alleles of intermediate and expanded CAG repeats in the HTT gene: Huntington disease or phenocopy. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 277, n. 1-2, fev, 2009. p. 143-146. Disponível em:

<https://www-sciencedirect.ez155.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0022510X08005698?via%3Dihub>. Acesso em: 3 maio, 2021.

JANUÁRIO, C. **Doença de Huntington, onde estamos agora?.**, 2011. 148f . Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para prestação de provas de Doutorado em medicina, Coimbra, 2011. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/18242/3/Doen%C3%A7a%20de%20Huntington.pdf>. Acesso em: 28 abr, 2021.

JOHRI, A.; BEAL, M.F. Antioxidants in Huntington's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Basis of Disease**, Amsterdam, v. 1822, n. 5, maio, 2012. p. 664–674. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.11.014>.

KAPLAN, A.; STOCKWELL, B. R. Therapeutic approaches to preventing cell death in Huntington disease. **Progress in Neurobiology**, Oxford, v. 99, n. 3, dez, 2012. p. 262–280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.08.004>.

KULEVICZ, J.A. Doença de Huntington. **Infomedica Wiki**, 2012. Disponível em: [https://infomedica.fandom.com/pt-br/wiki/Doen%C3%A7a\\_de\\_Huntington?\\_ga=1.91846938.1091206642.1432598639#](https://infomedica.fandom.com/pt-br/wiki/Doen%C3%A7a_de_Huntington?_ga=1.91846938.1091206642.1432598639#). Acesso em: 20 abr, 2021.

LANDLES, C.; BATES, G.P. Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. Fourth in molecular medicine review series. **European Molecular Biology Organization (EMBO)- Reports**, Londres, v. 5, n. 10, p. 958-963, jun-ago, 2004. doi: 10.1038/sj.embor.7400250.

LANGBEHN, D.R. et al. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. **Clinical genetics**, Copenhagen, 2004, v. 65, n. 4, abr, 2004. p. 267-277. Doi: <https://doi-org.ez155.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1399-0004.2004.00241.x>.

LATIMER, C.S. et al. Neuropathological comparison of adult onset and juvenile Huntington's disease with cerebellar atrophy: a report of a father and son. **Journal of Huntington's Disease**, Amsterdam, v.6, n.4, p. 337-340, out, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5832043/>. Acesso em: 28 abr, 2021

MILUNSKY, J.M. et al. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 64, n. 1, jul, 2003. p. 70-73. doi: <https://doi-org.ez155.periodicos.capes.gov.br/10.1034/j.1399-0004.2003.00108.x>.

MODIFICADORES GENÉTICOS DO CONSÓRCIO DE DOENÇA DE HUNTINGTON (GeM-HD). Identificação de fatores genéticos que modificam o início clínico da doença de Huntington. **Cell Press**, Cambridge, v. 162, n. 3, jul, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.003>.

MOHAPEL, J.G.; REGO A.C.; Doença de Huntington: Uma revisão dos aspectos fisiopatológicos. **Revista Neurociência**. São Paulo, v. 19, n. 4, p. 724-734, mar, 2011. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao%2019%2004/595%20revisao.pdf>. Acesso em: 28 abr, 2021.

NANCE, M.A. Therapy in Huntington's disease. Where are we?. **Current Neurology and neuroscience reports**, Philadelphia, v. 12, n. 4, p. 359- 366, ago, 2012. Doi: 10.1007/s11910-012-0277-4.

ORPHANET. **Doença de Huntington**. abr, 2021. Disponível em: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=399&lng=PT](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=399&lng=PT). Acesso em: 08 abr, 2021.

PASTERNAK, J. Contar ou não contar: Teste genético para doença de Huntington. **Einstein: Educação continuada em saúde**, São Paulo, v.5, n.3, pt 2, p. 83-88, 2007. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/624-87-88.pdf>. Acesso em: 19 maio, 2021.

PUC-RIO. **Fundamentos em Bio- Neuro Psicologia**. 2021. Disponível em: <http://bio-neuro-psicologia.usuarios.rdc.puc-rio.br/n%c3%bacleos-basais.html>. Acesso em: 14 abr, 2021.

RIBAI, P. et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 64, n.6, p. 813-819, jun, 2007. doi: 10.1001 / archneur.64.6.813.

RODRIGUES, F.C. **Produção de conhecimento sobre a doença de Huntington**. 2007. 34f . Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Norte do paraná- UNOPAR, como requisito parcial para a obtenção do título de enfermeira, Paraná-Arapongas, 2007. Disponível em: [http://abh.org.br/wp-content/uploads/biblioteca/TCCsSobreDH/tcc\\_enfermagem\\_fran\\_cangucu\\_2007.pdf](http://abh.org.br/wp-content/uploads/biblioteca/TCCsSobreDH/tcc_enfermagem_fran_cangucu_2007.pdf). Acesso em: 4 maio, 2021.

ROSAS, H.D. et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI- based morphometric analysis. **Neurology**. Hagerstown, v. 60, n. 10, p. 1615-1620, maio, 2003. doi: 10.1212 / 01.wnl.0000065888.88988.6e.

SÁNCHEZ, A.M.; TOIBER, J.M.; MASSIEU, L. Excitotoxic neuronal death and the pathogenesis of Huntington's disease. **Archives of Medical Research**, Nova York, v. 39, n. 3, p. 265-276, abr, 2008. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez155.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0188440907004122?via%3Dihub>. Acesso em: 14 abr, 2021.

SANTOS, V. Doenças genéticas. **Biologia Net**. 2021. Disponível em: <https://www.biologianet.com/doencas/doencas-geneticas.htm>. Acesso em: 5 julh, 2021.

SCHOLS, L. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. **The Lancet Neurology**. Nova York, v. 3, n. 5, p. 291-304. maio, 2004. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/299276152\\_Autosomal\\_dominant\\_cerebellar\\_ataxias\\_clinical\\_features\\_genetics\\_and\\_pathogenesis\\_vol\\_3\\_pg\\_291\\_2004](https://www.researchgate.net/publication/299276152_Autosomal_dominant_cerebellar_ataxias_clinical_features_genetics_and_pathogenesis_vol_3_pg_291_2004). Acesso em: 13 abr, 2021.

SHANNON, K. Huntington's disease and other choreas. **Movement Disorders**, v.10, n.3, p. 65-88, jul, 2004. doi: 10.1212 / 01.CON.0000293569.94833.a3.

SILVA, A.H. et al. Huntington: Dificuldades Enfrentadas pela Família. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, v.32, n.2, p. 168-172, 2014. Disponível em: [http://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/tainacan-items/34088/36120/V32\\_n2\\_2014\\_p168a172.pdf](http://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/tainacan-items/34088/36120/V32_n2_2014_p168a172.pdf). Acesso em: 28 abr, 2021.

SILVA, T.C.L. et al. Molecular Diagnosis of Huntington Disease in Brazilian patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 58, n.1, p. 11-17, mar, 2000. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2000000100002>.

SMELTZER, S.C.; BARE, B.G. **Brunner & Suddarth: tratado de enfermagem médico-cirúrgica**, 10 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. v. 4. P. 2100-2102.

SMITH, M.A.; BRANDT, J.; SHADMEHR, R. Motor Disorder in Huntington's Disease Begins as a Dysfunction in Error Feedback Control. **Nature**, Basingstoke, v. 403, n. 6769. p. 544–549, fev, 2000. Disponível em: <https://www-nature.ez155.periodicos.capes.gov.br/articles/35000576>. Acesso em: 4 maio, 2021.

SMITH, R et al. Loss of SNAP-25 and rabphilin 3a in sensory-motor cortex in Huntington's disease. **Journal of Neurochemistry**, Oxford, v. 103, n. 1, out, 2007. p. 115–123. Doi: <https://doi-org.ez155.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1471-4159.2007.04703.x>.

SPITZ, M. Doença de Huntington e outras coréias. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, Rio de Janeiro, v. 9. n. 1, p, 29 37, jan- jun, 2010. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9034/6924>. Acesso em: 27 abr, 2021.

TAKAHASHI, T.; KATADA, S.; ONODERA, O. Polyglutamine diseases: where does toxicity come from? what is toxicity? where are we going? **Journal of Molecular Cell Biology**, Oxford, v. 2, n.4, p. 180-191, ago, 2010. DOI: 10.1093 / jmcb / mjq005.

USIGLI, H.A.G. Doença de Huntington. **Manual MSD Versão Saúde para a Família**. set, 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espi-nal-e-dos-nervos/doen%C3%A7as-do-movimento/doen%C3%A7a-de-huntington>. Acesso em: 5 jul, 2021.

VALLI, L.G; SOBRINHO, J.A. Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e relação com doenças neurodegenerativas. **Revista brasileira de neurologia e psiquiatria**. v. 18, n. 1, p. 58-76, jan/abr, 2014. Disponível em: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/34>. Acesso em: 20 maio, 2021.

VIEIRA, R.M. et al. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, vol. 32, n.1, p. 28-33, jan, 2005. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832005000700005>.

VONSATTEL, J.P. et al. Neuropathological Classification of Huntington's Disease. **Journal of Neuropathology. Experimental Neurology**, Oxford, v. 44, n.6, p. 559-577, nov, 1985. Doi: <https://doi.org/10.1097/00005072-198511000-00003>.

VONSATTEL, J.P.; DIFIGLIA, M. Huntington disease. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, Charlestown, Boston, v. 57, n. 5, p. 369-384, maio, 1998. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00005072-199805000-00001>.

YERNOOL, D. et al. Structure of a glutamate transporter homologue from *Pyrococcus horikoshii*. **Nature**, Nova York, v. 431, n. 7010, out, 2004. p. 811-818. Doi: 10.1038 / nature03018.

ZEITLIN, S. et al. Increased apoptosis and Early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. **Nature Genetics**, Nova Yourk, v. 11, n. 2, p. 155-163, out, 1995. Doi: <https://doi.org/10.1038/ng1095-155>.

ZUCCATO, C.; VALENZA, M.; CATTANEO, E. Molecular Mechanisms and Potential Therapeutical Targets in Huntington's Disease. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 90, n. 3, p. 905-981, jul, 2010. Doi: 10.1152 / physrev.00041.2009.