



DOENÇA DE HUNTINGTON: ASPECTOS HISTÓRICOS E CONCEITUAIS.

HUNTINGTON DISEASE: HISTORICAL AND CONCEPTUAL ASPECTS.

Nayara Prudêncio Pelicia¹
Mirella Martins Sanches²
José Carlos Pansonato Alves³

RESUMO

A Doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa, hereditária e autossômica, caracterizada por problemas nos movimentos, comportamentais e demência. É causada por uma mutação em um gene do cromossomo 4, que produz a proteína huntingtina. Essa mutação está relacionada com o aumento na produção dos trinucleotídeos CAG, gerando uma proteína huntingtina alterada. A pessoa afetada pela Doença de Huntington apresenta disfunção neuronal, movimentos involuntários, irritação e depressão. Exames físicos, combinados com exames psicológicos, podem determinar o estágio de desenvolvimento da doença. Como não existe cura, o tratamento se baseia na utilização de fármacos que combatam os sintomas, bem como acompanhamento e auxílio de uma equipe multidisciplinar.

Palavra-chave: Coreia; Huntingtina; Proteína.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a hereditary, autosomal neurodegenerative disorder characterized by movement, behavioral and dementia problems. It is caused by a mutation in a chromosome 4 gene that produces the huntingtin protein. This mutation is related to increased production of CAG trinucleotides, generating an altered huntingtin protein. The person affected by Huntington's disease has neuronal dysfunction, involuntary movement, irritation and depression. Physical examinations, combined with psychological examinations, can determine the stage of development of the disease. Since there is no cure, the treatment is based on the use of drugs that combat symptoms, as well as the monitoring and assistance of a multidisciplinary team.

Keyword: Korea; Huntingtin; Protein.

^{1,2,3} Centro Universitário Toledo de Araçatuba - UniToledo

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington é uma enfermidade genética neurodegenerativa, com padrão de herança autossômica dominante, inicialmente conhecida como Coreia de Huntington (*khoreia* - significa dança em grego). É causada por uma expansão anormal de repetições de nucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG) no éxon 1 do gene que produz a proteína huntingtina, localizado no braço curto de cromossomo 4, resultando em um maior número de repetições de glutaminas (PolyQ). A proteína huntingtina alterada é responsável pelo desenvolvimento da DH (ORR & ZOGHBI, 2007). Entre as doenças relacionadas à repetições de glutaminas, denominadas doenças poliglutamínicas, a DH é a mais comum e também a mais bem estudada, apesar de ainda não possuir cura (XIMENES & TEIXEIRA, 2009). Embora estudos relatem que a DH tenha sido descoberta e reconhecida desde a Idade Média, sua causa permaneceu incerta até meados do final do século XIX (GONÇALVES, 2013), quando o físico norueguês Johan Christian Lund, em 1860, a descreveu e a denominou Chorea St. Vitus (BARSOTTINI, 2007). No entanto, alguns pesquisadores atribuem também à DH os achados de 1842 de Charles Oscar Waters, que observou em algumas pessoas a ocorrência de alterações variáveis da atividade muscular, com gravidade desigual e que acabavam todos por desenvolver gradualmente e de forma uniforme uma situação de demência (WATERS, 1842). De qualquer forma, o nome Doença de Huntington se estabeleceu a partir de 1872, quando George Huntington fez a primeira descrição completa da doença, baseado em seus estudos de diversas gerações dos membros de uma família que exibiam sintomas similares. A partir dessa investigação, George Huntington publicou um trabalho apresentando uma definição precisa e detalhada desta patologia, juntamente com a descrição do padrão de herança autossômica dominante, antes mesmo que a herança Mendeliana estivesse explicada (LANSKA, 2000). Contudo, foi apenas em 1993 que o consórcio organizado pela *Hereditary Disease Foundation*, identificou a mutação gênica causadora da DH. Ainda que a DH tenha recebido outras denominações à medida que os conhecimentos científicos evoluíram, como “coreia”, “coreia hereditária” e “coreia progressiva crônica”, recebe oficialmente o nome Doença de Huntington em homenagem a George Huntington.

Os sintomas da Doença de Huntington surgem entre os 30 e 50 anos de idade. No entanto, a cada nova geração, esta patologia está se manifestando cada vez mais precocemente. Ao mesmo tempo, considerando que esta enfermidade é pouco conhecida pela população, com sintomas confundidos com os de outras doenças neurodegenerativas, bem como a inexistência de cura, tornam-se relevantes trabalhos que possibilitem à população conhecer e diferenciar a DH de outras doenças degenerativas, contribuindo para o diagnóstico precoce e para a viabilização dos mecanismos de controle da doença. Neste sentido, este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de

buscar informações atualizadas sobre a DH, bem como disponibilizar os resultados obtidos para a população em geral. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura na base de dados acadêmicos como Google Acadêmico, Scielo e PubMed, com artigos escritos em língua portuguesa e inglesa. Os artigos foram selecionados e analisados e, em seguida, foi feito um levantamento descritivo sobre a DH, destacando seu histórico, características e perspectivas. Ao mesmo tempo, foi elaborado um documento didático com as principais informações sobre a enfermidade.

A Doença de Huntington é uma doença rara, no entanto, é a mais comum das doenças autossômicas dominantes em pessoas adultas (WALKER, 2007). Na maioria das populações a prevalência é estável, afetando de 4 a 10 pessoas por 100.000 habitantes. As exceções existem nas populações nas quais se verifica algum tipo de efeito fundador, como na Tasmânia e na Venezuela, na região do Lago Maracaibo (PRIDMORE, 1990; AVILA-GIRON, 1973). Outras áreas de alta prevalência são áreas específicas da Escócia e do País de Gales (EVANS et al, 2013). Nestas regiões, as taxas de prevalência elevadas estão relacionadas ao efeito fundador local, em que ocorreu a migração de portadores para áreas com algum isolamento geográfico. Em 2010, surgiram evidências no Reino Unido de que a prevalência de DH poderia ser o dobro daquela anteriormente estimada (MORRISON, 2010).

Não há estudos epidemiológicos que demonstrem com precisão a prevalência ou incidência da Doença de Huntington no Brasil (XIMENES & TEIXEIRA 2009). Dentre os poucos estudos epidemiológicos existentes, destaca-se estudo de LIMA & SILVA et al (2000), que identificou 30 indivíduos com a doença em 34 famílias distintas distribuídas nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná. De forma geral, a incidência é mais alta na população branca quando comparada com a população africana ou asiática (JANUÁRIO, 2011).

A Doença de Huntington é uma afecção heredodegenerativa (ou seja, herdada geneticamente e progressiva) do sistema nervoso central. Tem como característica alterações motoras, cognitivas e psiquiátricas (HADDAD, 2009). A acumulação da proteína alterada dentro dos neurônios é responsável por sua disfunção e morte, sem que este complexo processo esteja completamente esclarecido. Chamam-se doenças de poliglutaminas porque a mutação genética, constituída por um aumento de repetições do nucleotídeo CAG, leva a uma expansão de resíduos de poliglutaminas na proteína (JANUÁRIO, 2011).

O padrão genético da Doença de Huntington a caracteriza como uma herança autossômica, pois os genes responsáveis por sua determinação estão localizados nos cromossomos autossômicos que formam o par 4. Neste sentido, cada indivíduo possui duas cópias do gene huntingtina, também chamado gene HD ou *interesting transcript gene* (IT15). De forma específica, o gene HD está

situado em um lócus terminal do braço menor desse par cromossômico 4, em uma região denominada 4p16.3.

Estruturalmente, este gene é constituído por repetições de trinucleotídeos que, em extensão, variam entre indivíduos e pode variar entre gerações. Se o tamanho dessas repetições se estender demais, ocorre a formação de uma proteína de forma alterada, nomeada de proteína huntingtina mutante. Esta diferente forma proteica apresenta funções diferentes da proteína original, sendo assim responsável pela patogenia da doença. Esta mutação genética forma um alelo alterado com herança mendeliana dominante e com penetrância completa, ou seja, qualquer que seja o genitor que possuir o gene mutado ocasionará a doença em seus descendentes (WALKER, 2007).

O número excessivo de repetições dos trinucleotídeos CAG é o que efetivamente caracteriza a mutação relacionada a Doença de Huntington. A presença destes nucleotídeos, com repetições variando entre 9 e 34, caracteriza um estado normal do gene. Repetições de CAG em um gene em um número acima de 40, levará a formação da DH. As repetições entre 36 e 39 trinucleotídeos podem produzir tantos fenótipos normais quanto a DH (BARSOTTINI, 2007). Tem sido notado que, quanto maior o número de repetições destes trinucleotídeos, mais cedo inicia-se a manifestação da doença. Em gerações subsequentes de pacientes com DH, tem sido observado um fenômeno conhecido como “antecipação”, caracterizado pelo aparecimento precoce dos sintomas da DH. Admite-se que pessoas com repetições CAG superiores a 42 tenham penetrância de até 100% (Tabela 01) (BARSOTTINI, 2007). A proteína codificada pelo gene anormal se juntará ao núcleo da célula, originando uma estrutura chamada de corpo de inclusão. Inclusões intranucleares semelhantes às encontradas em pessoas com DH já foram vistas em outras desordens neurodegenerativas causadas por expansões poliglutaminas (ROSENBLATT et al, 1999).

Ainda que o tipo de herança da Doença de Huntington seja autossômica, ou seja, não apresenta relação com os cromossomos que determinam o sexo (cromossomos X e Y), pode haver interferência do sexo dos pais na manifestação dos sintomas. Considerando que a instabilidade meiótica na formação dos espermatozoides é maior do que na formação dos óvulos, as maiores repetições podem acontecer no sexo masculino (KREMER et al, 1995). Por este motivo, são encontrados com maior frequência homens com a DH.

]

Tabela 01: Relação da manifestação dos sintomas de acordo com o número de repetições das CAG. Adaptado de GIL-MOHAPPEL & REGO, 2011.

Número de Repetições CAG	Risco de Transmissão para a Descendência	Manifestação da Doença
< 28	Não há transmissão	Não há manifestação da doença.
28-35	Intermediário	Não há manifestação da doença.
35-40	Penetrância incompleta	Possibilidade de vir a manifestar a doença ou início mais tardio.
40-50	Penetrância completa	A doença é manifestada na idade adulta.
> 50	Penetrância completa	A doença se manifesta precocemente (durante o período juvenil).

A doença inicia-se de forma insidiosa, habitualmente entre os trinta e os quarenta anos podendo, no entanto, manifestar-se durante o primeiro ano de vida, ou tardiamente, acima dos oitenta anos (CHEMALE et al, 2000). As pessoas com DH sofrerão com destruição das células nervosas do núcleo estriado cerebral, que produz o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA). A consequente redução da liberação desse neurotransmissor no sistema nervoso ocasionará o surgimento dos movimentos involuntários e os primeiros sintomas de degradação do cérebro, que será progressiva. O paciente terá problemas para falar, engolir e começará a caminhar sem coordenação, bem como aparecerão os indícios de depressão, apatia e irritabilidade (BITTENCOURT et al, 2010). A rigidez e os espasmos aparecerem mais tarde no curso da doença, exceto nos casos infantis, nos quais estão frequentemente presentes desde o início. Eles podem debilitar o modo de andar, levando a quedas e ao uso de cadeira de rodas. A distonia pode incluir um jeito cambaleante, o pescoço pode apresentar alterações variáveis da postura (rotação, desvio lateral,

para frente, para trás ou uma combinação desses movimentos), arqueamento acentuado das costas e o arqueamento do pé (ROSENBLATT et al, 1999).

Os axônios dos neurônios que liberam GABA normalmente causam inibição da região cerebral conhecida como globo pálido, bem como inibem a região do mesencéfalo denominada substância negra. Com a destruição destes neurônios, e conseqüente perda deste processo de inibição, começam a ocorrer atividades espontâneas do globo pálido e da substância negra, gerando os movimentos de distorção. No entanto, os sinais de demência não estariam diretamente relacionados a perda dos neurônios GABA, e sim, a perda de outros neurônios, secretores de acetilcolina, localizados nas áreas do córtex cerebral (VONSATTEL et al, 1998).

A Doença de Huntington caracteriza-se principalmente pelos movimentos coreicos, involuntários, presentes em aproximadamente 90% dos indivíduos afetados. A princípio, a coreia pode ser apenas perceptível nas mãos e pés, ou na face, mas com o passar dos anos torna-se generalizada, interferindo em toda movimentação voluntária do paciente (HADDAD, 2009). A coreia está presente durante todo o tempo de vida do doente, não tendo um padrão único, sendo característico o envolvimento da musculatura facial, elevação das sobrancelhas, enrugamento da testa, protusão da língua e trejeitos dos lábios. Peculiares são também os movimentos de extensão que envolvem a musculatura dorso lombar, conferindo uma postura característica ao doente e contribuindo para as dificuldades da marcha (JANUÁRIO, 2011).

Em seu estado inicial, são observadas variações menos significativas na coordenação motora, com alguma dificuldade na resolução de problemas, irritabilidade e depressão. Os problemas motores, relacionados com a não execução de movimentos voluntários, evoluem lentamente. A musculatura com controle involuntário começa a apresentar contrações mais acentuadas e os pacientes vão perdendo, aos poucos, a capacidade de movimentação e, eventualmente, de comunicação (GIL-MOHAPEL & REGO, 2011).

A Doença de Huntington, em sua forma juvenil, em comparação com a forma adulta, geralmente apresenta como características principais o parkinsonismo progressivo, a demência e convulsões, sendo menos frequente a coreia (CHEMALE et al, 2000). Espasmos breves e repentinos envolvendo um grupo de músculos, é mais comum na fase inicial da DH juvenil, na qual pode ser confundida com uma doença repentina. Os tiques são breves, ocorrendo movimentos de estereótipo intermitente, como piscar os olhos, contração do pescoço, encolhimento dos ombros, caretas e tosses. Os tiques que envolvem o aparelho vocal e respiratório podem incluir pigarrear, grunhir, fungar, bufar e sons guturais (ROSENBLATT et al, 1999).

O emagrecimento é um sinal característico da Doença de Huntington devido, em tese, a redução do alimento ingerido por causa da disfagia, da fadiga e da depressão, contudo, muitos

pacientes com DH também requerem uma vasta ingestão calórica para manter o peso corpóreo. Isso pode ser devido ao gasto de energia através dos movimentos involuntários, mas também existem outras razões metabólicas não totalmente entendidas (ROSENBLATT et al, 1999). Um percentual significativo dos portadores de DH apresentam problemas psiquiátricos, com grande diversidade de distúrbios, que podem se apresentar isolados ou em associação, como alteração de personalidade, transtornos de humor e psicoses. No entanto, são também frequentes os sintomas como irritabilidade, agitação, agressividade, comportamento e transtornos obsessivo-compulsivos, queixas psicossomáticas, ansiedade e alterações do comportamento sexual (HADDAD, 2009).

Um dos mecanismos para se fazer o diagnóstico da Doença de Huntington, principalmente na ausência de histórico familiar, é o teste genético. Antes do início dos sintomas, este teste pode confirmar a presença de uma única cópia expandida de repetição trinucleotídica do gene da proteína huntingtina. O aconselhamento genético deverá estar disponível para explicação e orientação sobre os procedimentos do teste, bem como todas as complicações relacionadas ao diagnóstico. Como consequência incluem o impacto psicológico no indivíduo, na sua carreira, em seus planos para concepção, nas relações familiares e afetivas (GASSER et al, 2003).

Por vezes, o exame físico, associado com uma avaliação psicológica, pode indicar se houve a manifestação da doença. As contrações involuntárias acentuadas de qualquer parte do corpo são, frequentemente, os motivos para a procura de ajuda médica. Se forem de início repentino, e com origem e distribuição aleatórias, indicam a presença de Doença de Huntington. Os sintomas relacionados a problemas mentais dificilmente surgem em primeiro lugar. Normalmente, apenas são detectados posteriormente ou quando são mais evidentes (WALKER, 2007).

Os exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, poderão indicar a atrofia do núcleo caudado, embora não sejam específicas da DH. A atrofia cerebral pode ser vista até mesmo em estágios precoces da doença. Procedimentos de neuro-imagem, como a ressonância magnética funcional e a tomografia de emissão de positrões, podem demonstrar variações na atividade cerebral antes do início dos sintomas, no entanto são consideradas ferramentas úteis em investigação, mas não do ponto de vista clínico (MONTROYA et al, 2006).

É possível fazer um teste pré-natal da Doença de Huntington que deve ser realizado em combinação com um aconselhamento genético detalhado. Indivíduos ou casais afetados ou em risco devem ser informados de todas as opções reprodutivas com o conhecimento de que diferentes opções são apropriadas ou desejáveis para diferentes pessoas. Sem dúvida, o melhor momento para tomar as providências e realizar o teste, é antes da gravidez (ROSENBLATT et al, 1999).

A Doença de Huntington ainda necessita de um teste clínico. A desordem motora pode ser delineada pelo uso de um exame quantitativo desenvolvido para a DH, como o Exame Neurológico

Quantitativo ou a Escala Classificatória Unificada da DH, que também inclui uma escala útil da capacidade funcional (ROSENBLATT et al, 1999). Os testes genéticos criaram uma importante possibilidade de avaliar o risco genético e o diagnóstico de algumas doenças. Todavia, alguns testes não identificam a mutação responsável pela doença, podendo criar uma condição especial ou ainda um valor preditivo limitado, como no caso das doenças complexas. Esses testes podem não proporcionar todas as informações desejadas pela família (ROSENBLATT et al, 1999).

A Doença de Huntington é uma patologia que ainda não possui cura, no entanto, existem diversos procedimentos terapêuticos que podem reduzir a gravidade dos sintomas e, assim, aumentar a expectativa de vida dos doentes. De qualquer forma, o tratamento deve ser focado na especificidade de cada paciente (PEREIRA, 2015). Por exemplo, podem haver benefícios na utilização de medidas não farmacológicas, como fisioterapia e reforço muscular, alongamento e exercício cardiovascular, que poderão prevenir a perda de algumas funções motoras e funcionais. Estas medidas, nas fases precoce e intermédia da doença, podem contribuir para o prolongando do desempenho motor e funcional e, em fases tardias, podem compensar essas perdas (GONÇALVES, 2013). Em alguns casos, considerando os movimentos involuntários constantes e as convulsões, pode se associar essas medidas fisioterápicas com o tratamento com clonazepan ou divalproex sódico.

Alguns fármacos antipsicóticos tradicionais são empregados no combate aos transtornos psicóticos. Porém, novos fármacos estão sendo utilizados no tratamento, denominados antipsicóticos atípicos, como a Risperidona. Os bloqueadores dopaminérgicos, como Quetiapina, Olanzapina e Haloperidol são utilizados para tratar os sintomas motores, que na Doença de Huntington o principal e mais característico é a coreia (SAVANI & LOGIN 2007). Os principais fármacos usados no tratamento da Doença de Huntington e seus possíveis efeitos estão evidenciados na Tabela 2.

Todo o tratamento e cuidado de um paciente com a Doença de Huntington deve envolver uma equipe multidisciplinar de saúde, incluindo enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos, terapeutas ocupacionais e conselheiros genéticos que, sem dúvidas, possuem papéis significativos no suprimento das deficiências apresentadas (MARTELLI, 2014).

Tabela 02: Relação dos medicamentos utilizados no tratamento dos sintomas da Doença de Huntington. Adaptado de ROSENBLATT et al, 1999 e INTRIER et al, 2015.

Classe	Medicamento	Efeitos Adversos
Neurolépticos	Haloperidol	Efeito sedativo, parkinsonismo, distonia, acatisia, hipotensão, constipação, boca seca, ganho de peso.
	Flufenazina	
	Risperidona	Menos parkinsonismo.
	Tiotixene	Menos parkinsonismo, mais efeito sedativo e hipotensão postural.
	Tiorizadina	
	Olanzapina	Taquicardia, Hipotensão Postural, Convulsão, Mudanças de Humor.
	Quetiapina	Hipertensão, Anorexia, Depressão, Cefaleia, Síndrome Neuroléptica Maligna.
Benzodiazepinas	Clonazepan	Efeito sedativo, ataxia, apatia, convulsões de retirada.
	Diazepam	
Agentes de depleção de Dopamina	Reserpina	Hipotensão, efeito sedativo, depressão.
	Tetrabenazina	Menos hipotensão.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Huntington é uma patologia hereditária neurodegenerativa, relacionada à presença excessiva do aminoácido glutamina em um proteína denominada Huntingtina. A presença anormal deste aminoácido é ocasionada por uma mutação em um gene também denominado

Huntingtina, presente no braço curto do cromossomo 4. Esta mutação está relacionada com a presença de repetições anormais dos trinucleotídeos CAG neste gene. A expressão do gene mutado ocorre principalmente em células nervosas, ocasionando o acúmulo da proteína Huntingtina alterada nestas células. A presença desta proteína huntingtina alterada acaba por degradar os neurônios, ocasionando um conjunto significativo de sintomas.

O principal sintoma da Doença de Huntington é a coreia, ainda que possua outros sinais que se manifestem em conjunto. Por este motivo, a DH notabiliza-se pela dificuldade de diagnóstico, principalmente pela semelhança com quadros patológicos de outras enfermidades neurodegenerativas, incluindo a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer. Neste sentido, a DH deve ser incluída em qualquer investigação diagnóstica de pacientes que apresentem coreia, independente da idade de início, do curso da doença ou da existência de histórico familiar.

Ainda que a Doença de Huntington não possua cura, o diagnóstico precoce pode representar melhoria na vida do paciente. A anamnese, o exame físico cuidadoso e os exames de neuroimagem são imprescindíveis para o diagnóstico diferencial, incluindo fatores como hereditariedade, que poderão ser comprovados através de exames específicos. No entanto, ainda que as questões envolvendo diagnóstico precoce seja de grande interesse profissional e prático, o assunto requer maior quantidade de pesquisas, revisões periódicas e publicações científicas e didáticas. Neste sentido, como meio de mostrar à população o resultado desta pesquisa, além da publicação deste artigo em revista científica, foi produzido um panfleto (Anexo 1) para ser distribuído à comunidade acadêmica Unioledo e nas Unidades de Saúde do município de Araçatuba, com as principais informações sobre a Doença de Huntington.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVILA-GIRON R. Medical and Social Aspects of Huntington's Chorea in the State of Zulia, Venezuela. In: Barbeau A CT, Paulson GW, editor. **Advances in Neurology**. New York: Raven Press; p. 261-6, 1973.

BARSOTTINI, O.G.P. Doença de Huntington. O que é preciso saber? **Einstein: Educ. Contin. Saúde**, São Paulo, v.5, n.3 pt 2, p.83-88, 2007.

BITTENCOURT, A.; LIMA, R.L.L.F.; MOREIRA, L.M.A. Percepções sobre a doença de Huntington e realização de testes preditivos em indivíduos com história da doença na família. **Rev. Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v.9, n.2, p.126-129, 2010.

CHEMALE, F.A. et al. Doença de Huntington. **Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas**, Porto Alegre, 2000.

EVANS, S.J.W. et al. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, Londres, v.1, n.5, p.1-4, 2013.

GASSER, T. **Molecular Diagnoses of inherited Movement Disorders. Movimento Disorders**, Estados Unidos, v.18, n.1, p.1-16, 2003.

GIL-MOHAPPEL, J.M.; REGO, A.C. Doença de Huntington: Uma revisão dos aspectos fisiopatológicos, **Rev. Neurocienc.**, São Paulo, v.19, n.4, p.724-734, 2011.

GONÇALVES, N.F.C. **Doença de Huntington: Uma revisão**. P.2-77. Dissertação (Mestrado em Medicina), Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2013.

INTRIER, A.C.V, et al. Huntington: Distúrbio no Cromossomo 4. **Revista Unilus Ensino e Pesquisa**, Santos, v.12, n.29, p.22-23, 2015.

JANUÁRIO, C. **Doença de Huntington: Onde estamos agora?** p.8-148. Dissertação (Doutorado em Medicina), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2011.

KREMER, B. et al. Sex-Dependent Mechanisms For Expansions and Contractions of the CAG Repeat on affected Huntington Disease Chromosomes. **Am. J. Genet**, v.57, n.2, p.343-350, 1995.

LANSKA, D.J. George Huntington (1850-1916) and Hereditary Chorea. **Journal of the History of the Neurosciences**, v. 9, n. 1, p. 76-89, 2000.

LIMA E SILVA, T.C. et al. Molecular diagnosis of Huntington disease in Brazilian patients. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v. 58, n. 1, p. 11-17, 2000.

MARTELLI, A. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da Doença de Huntington. **Arch Health Invest**, v.3, n.4, 2014.

MONTOYA, A. et al. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. **J Psychiatry Neurosci**, Canada, v.31, n.1, p.21-29, 2006.

MORRISON P.J. Accurate prevalence and uptake of testing for Huntington's disease. **Lancet Neurol**. 9(12):1147, 2010.

ORR, H.T. **Trinucleotide Repeat Disorders [Internet]**. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113042>. Acesso em Novembro de 2018.

PEREIRA, L.P. **Estudo molecular da Doença de Huntington e correlações com as manifestações clínicas**. p.18-94. Dissertação (Pós-graduação em bioquímica e farmacologia), Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, 2015.

PRIDMORE S.A. The large Huntington's disease family of Tasmania. **Med J Aust**, n.19, n.153(10), p.593-5, 1990.

QUAGLIATO, E.M.A.B.; MARQUES, M.G.N. Introdução e Aspectos Clínicos. In: HADDAD, M.S. **Doença de Huntington**: guia para famílias e profissionais de saúde. Atibaia, SP: Associação Brasil Huntington, p. 20-29, 2009.

ROSENBLATT, M.D.A. et al. Desordem Motora. In: **Guia Clínico da Doença de Huntington**. 2 ed. São Paulo: Associação Brasil Huntington. Cap.3, p.13-21, 1999.

SAVANI, A.A. LOGIN, I.S. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. **Neurology**, v. 68, n. 10, p. 797, 2007.

VONSATTEL, J.P.; DIFIGLIA, M. Huntington disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*, v. 57, p. 369-384. 1998.

WALKER FO. **Huntington's disease**. *Lancet*. Jan 20; 369(9557): 218-28, 2007.

XIMENES, B.A.A.; TEIXEIRA, E.H. Doença de Huntington: aspectos, diagnósticos e implicações éticas. **Rev. Ciência Médica**, Campinas, v.18, n.5/6, p.287-291, 2009.