

# RELAÇÃO DOS TRANSTORNOS DE HUMOR COM A DOENÇA DE HUNTINGTON

Beatriz Jorge Macedo de Machado <sup>1</sup>  
Camylla Borba de Sousa <sup>1</sup>  
Giovana Almeida Pultrini de Oliveira <sup>1</sup>  
Paula Gabriella Pereira Brandão <sup>1</sup>  
Samuel Di Salvatore <sup>1</sup>  
George Martins da Silva Jr <sup>2</sup>

## Resumo

A doença de Huntington é uma doença hereditária que provoca a degeneração progressiva de células nervosas do cérebro. Descrito pelo médico norte-americano George Huntington em 1872, o distúrbio tem sido amplamente estudado nas últimas décadas. Foi inclusive em 1993, pouco mais de cem anos após o primeiro caso oficial da doença, que os cientistas descobriram o gene causador da afecção - localizado no cromossomo 4. Os sinais e sintomas característicos da doença de Huntington surgem em decorrência da perda progressiva de células nervosas que ficam em uma parte específica do cérebro, os gânglios de base. Apesar de vários estudos acerca do tema, não se sabe ao certo como as relações anteriormente propostas realmente interferem na manifestação da doença. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é pesquisar uma associação da doença de Huntington com os diversos transtornos de humor nas fases pré-clínica, clínica e pós-clínica. Para realizar o trabalho, optou-se por uma revisão integrativa de literatura que engloba 20 artigos selecionados na íntegra entre os anos de 2006 e 2018 que abordam a doença de Huntington como tema principal. Assim, encontramos uma discreta, mas consistente relação entre a doença e os transtornos de humor, ainda pesquisamos a ligação dessa enfermidade com a alteração da saúde familiar, principalmente a saúde mental.

**Palavras-chave:** Doença de Huntington. Transtornos de humor. Alterações psiquiátricas.

## RELATION OF HUMOR DISORDERS WITH HUNTINGTON DISEASE

### Abstract

Huntington's disease is an inherited disease that causes progressive degeneration of nerve cells in the brain. Described by the American physician George Huntington in 1872, the disorder has been extensively studied in recent decades. It was even in 1993, just over a hundred years after the first official case of the disease, that scientists discovered the gene that causes the disease - located on chromosome 4. The characteristic signs and symptoms of Huntington's disease arise as a result of the progressive loss of cells nerves that lie in a specific part of the brain, the underlying ganglia. Despite several studies on the subject, it is not known for certain how the relations previously proposed actually interfere with the disease manifestation. Thus, the objective of this study is to investigate an association between Huntington's disease and the various mood disorders in the preclinical, clinical and post-clinical phases. To carry out the work, we opted for an integrative review of literature that includes 20 articles selected in full between the years 2006 and 2018 that approach Huntington's disease as the main theme. Thus, we found a discrete but consistent relationship between the disease and mood disorders, we still investigated the connection of this disease with the alteration of family health, especially mental health.

**Keywords:** Huntington's disease. Mood disorders. Psychiatric disorders.

<sup>1</sup>- Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Brasil

<sup>2</sup>- Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Brasil. Email: drgeorge6009@gmail.com

## 1. Introdução

A doença de Huntington (DH) foi descrita inicialmente no século 19 por George Huntington, que identificou as características clínicas da doença e o padrão de transmissão familiar. Contudo, foi apenas em 1993 que a mutação gênica causadora da DH foi descoberta pelo consórcio organizado pela Hereditary Disease Foundation (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011).

A DH é um distúrbio neurodegenerativo autossômico dominante, causado por repetições CAG expandidas no gene HTT no braço curto do cromossomo quatro, que é responsável pela síntese da proteína huntingtina. O gene mutante leva a alterações neuropatológicas características, devido ao ganho tóxico de função, incluindo o acúmulo de inclusões nucleares e citoplasmáticas da huntingtina mutante nos neurônios (TEIXEIRA; SOUZA; ROCHA, 2016).

A patologia tem maior ocorrência na América do Norte, Europa e Austrália, com uma prevalência de cerca de seis casos por 100.000. O início da doença ocorre frequentemente entre as idades de 30 a 45 anos, e a idade precoce de início se correlaciona fortemente com a gravidade da expansão de poliglutamina, onde mais de 35 repetições são consideradas causadoras de doenças, e a morte ocorre aproximadamente 15 a 20 anos após o início dos sintomas (SCHEUING; CHIU; LIAO, 2014).

Ao longo da progressão da doença a huntingtina mutante induz uma disfunção intracelular que conduz a degeneração de vias neuronais importantes e a perda celular no estriado, no córtex cerebral e em outras regiões cerebrais. Mesmo não resultando necessariamente de um efeito direto da proteína mutante, os mecanismos de excitabilidade, toxicidade dopaminérgica, desregulação metabólica, disfunção mitocondrial, stresse oxidativo, apoptose e autofagia tem sido implicado na patologia da DH. Como muitos desses mecanismos se desenvolvem lentamente, se tornam mais evidentes em fases mais tardias da doença e ocorrendo em paralelo culminam na morte neuronal (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011).

Essa doença é tradicionalmente classificada por distúrbios dos movimentos involuntários caracterizado por contrações musculares não rítmicas e aleatórias que podem afetar qualquer parte do corpo. A coreia, movimento involuntário típico da HD, era utilizado antes do teste genético para a realização do diagnóstico de HD, porém apesar de ser uma das primeiras manifestações motoras da doença, se torna um marcador pobre da progressão desta, pois estabiliza-se ou desaparece nos estágios finais da DH (TEIXEIRA; SOUZA; ROCHA, 2016).

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com base em estudos publicados nos últimos 6 anos (2013 a 2018). Os artigos foram pesquisados nos bancos de dados Publisher Medline (PubMed) e Scientific Eletronic Library online (sciELO).

A coleta foi realizada em setembro de 2018 e os parâmetros usados para pesquisa bibliográfica foram: materiais referentes aos últimos 6 anos (com exceção de apenas um artigo de 2006), que se relacionam diretamente ao tema “Doença de Huntington e transtornos de humor”. Os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) usados para obtenção de estudos foram “Huntington disease”, “mood disorders”, “psychiatric disorder”.

A questão norteadora da revisão foi: qual é a relação dos transtornos de humor com a doença de Huntington?

Dessa forma, foram recuperados 187 artigos, dos quais somente 16 foram selecionados, conforme os critérios de inclusão e exclusão que foram estabelecidos no quadro 1. Os 4 artigos restantes foram selecionados por meio das referências presentes nos 16 anteriormente escolhidos respeitando os mesmos critérios. Sendo assim, chegamos a uma base de 20 artigos utilizados na discussão do trabalho.

Foi definida como base dessa revisão integrativa de literatura a correlação entre doença de Huntington e os consequentes transtornos de humor, dando espaço para a discussão das diferentes alterações psicopatológicas.

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão dos artigos

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Artigos publicados entre 20013 e 2018</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artigos que tratam a doença de Huntington o transtorno de humor como tema secundário</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pertinência com o tema escolhido</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trabalhos que não relacionam a doença de Huntington e alterações de humor</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Trabalhos na integra</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estudos restritos a uma única localidade</li></ul>

## 3. Resultados e discussão

Segundo a Associação Brasileira Huntington em 1993 os cientistas encontraram o gene que causa da doença de Huntington (DH) gerando uma sequência de estudos a respeito do tema. Avanços importantes fluíram a partir dessa descoberta. A DH é um distúrbio neurodegenerativo devido a uma mutação autossômica dominante da expansão da repetição citosina-adenina-guanina CAG no gene da huntingtina. Afeta principalmente os neurônios

espinhosos médios dentro do estriado, que se estendendo posteriormente ao decorrer do córtex. (GREGORY, 2015). Somando se a isso, O DH interrompe os mecanismos celulares críticos envolvidos na transcrição, tradução, crescimento epigenético, crescimento celular e vias metabólicas (SCHEUING et al., 2014).

O braço curto do cromossomo 4 ao sofrer mutação resulta em uma expansão e instabilidade de uma repetição polimórfica de citosina-adenina-guanina (CAG repeat) no gene IT 15, o que produz uma forma comportamental instável de Huntington. Normalmente os indivíduos têm cerca de 11 a 35 repetições CAG neste gene, todavia os pacientes com DH têm 36 ou mais (XU et al., 2016).

Além disso o estudo da genética revelou 43 repetições de CAG em um alelo do gene Huntingtin e 17 repetições CAG no outro alelo em um diagnosticado com DH com desordem orgânica delirante associado a esquizofrenia. (KAR et al., 2015).

Em relação aos estágios iniciais da DH sintomática, as manifestações prodrômicas são muito pouco definidas. Estudos anteriores indicam que a disfunção emocional e os pequenos sinais motores podem preceder a sintomatologia característica. Além disso, diferenças no volume e crescimento cranianos foram observadas em portadores de genes pré-sintomáticos jovens, assim, o delineamento clínico e molecular dos estágios iniciais da DH é uma questão central na implementação de futuras estratégias de tratamento direcionadas e na identificação de novos biomarcadores (SIEBZEHRÜBL et al. 2018).

A DH, quando analisada e investigada recorrentemente tem forte história familiar de doença mental e de DH, como exemplo o paciente central analisado possuía irmão mais velho esquizofrênico, o segundo irmão foi diagnosticado com DH e o pai falecido tinha fortes indícios de ter sofrido a DH (CHANGQUING et al., 2016). Perante sintomas clínicos apresentados e histórico familiar positivo de DH, realizou-se a análise de DNA para DH usando a reação em cadeia da polimerase. Constataram que os dois alelos das repetições CAG no gene Huntingtin tiveram 17 e 41 repetições, confirmando o diagnóstico de DH. Em concordância com CORRÊA, 2006, famílias com DH nas quais síndromes semelhantes a esquizofrenia surgiram em todos ou na maioria dos membros afetados por essa doença muito antes de desenvolverem mudanças cognitivas. A hipótese desses autores é que nessas famílias o gene de DH é transmitido juntamente com uma baixa carga de “genes psicóticos” de pequeno efeito que, na presença de alterações cognitivas severas da DH, manifestam-se como um fenótipo semelhante à esquizofrenia.

Outo quadro a ser analisado são as alterações hormonais no qual é necessário um estudo de coorte direcionado com o eixo somatotrófico com um grande espaço amostral para identificar significativas mudanças nas taxas hormonais. (KALLIOLIA et al., 2015). No entanto, segundo Unti (2018) a ocitocina relaciona-se com a cognição social, o reconhecimento social, a integridade de

memória e o aprendizado. Na cognição social foi investigado o reconhecimento da emoção do rosto (principalmente emoções negativas), em pacientes com DH. Houve o comprometimento das funções cognitivas e executivas em pacientes com DH comparados aos controles. Além de ser percebida uma reduzida capacidade de reconhecer o medo e raiva com base na expressão facial, percebeu-se prejuízo na percepção de emoções verbais, tendo a tristeza como um fator particular. É nesse contexto que a administração intranasal de ocitocina demonstrou melhora no reconhecimento das emoções, principalmente em relação às faces irritadas.

Depois de correlacionar as possíveis causas que agravam o comportamento dos pacientes com DH faz se necessário expor as manifestações psiquiátricas que são comuns na DH e podem ocorrer a qualquer momento da vida do doente, mas esses sintomas tendem a evoluir com o curso da doença. Uma nova vertente da DH é a demência frequentemente descrita como uma demência subcortical, responsável por preservar relativamente a memória dos pacientes e comprometer outros aspectos como apresentar mais dificuldade na função executiva, prejuízo nas tarefas que requerem atenção e concentração e erosão da personalidade (ADAM ROSENBLATT, 2007). O conhecimento dos sintomas psiquiátricos é essencial para o diagnóstico precoce visto que eles ocorrem antes dos sintomas motores em aproximadamente 50% dos casos (JENSEN; BOLWIG; SORENSEN, 2018). As piores ocorrem na irritabilidade, apatia, comprometimento cognitivo e sintomas motores e são atribuídas à degeneração e perda de volume cerebral progressivo na DH (KAR et al., 2017). Segundo Van Duijn (2007) a apatia moderada a severa é mais recorrente do que a depressão moderada a grave. Esse artigo diz também que os sintomas irritativos são pouco recorrentes, sendo que sintomas psicóticos ocorrem menos ainda. Já no ponto de vista do Xu et al. (2016) os sintomas neuropsiquiátricos como a psicose podem estar presentes 10 anos antes do diagnóstico da DH. Relata também que o início precoce e história familiar da doença, tem maior risco de desenvolver essa psicose (das psicoses semelhantes à esquizofrenia que ocorrem na doença da DH, a forma paranoide é o subtipo mais comum).

Além da psicose, pode estar presente as alterações de personalidade, alterações neurocognitivas, depressão, que pode ocorrer em pacientes com DH. As alterações mais comuns são as de personalidade, incluindo aumento da suspeita, irritabilidade, labilidade emocional, impulsividade, agressividade. Martinez-Horta (2016) discute que os sintomas neuropsiquiátricos são altamente prevalentes na DH. Entretanto, no estágio de pré-manifesto há um aumento tanto na prevalência de irritabilidade quanto de apatia, enquanto a disfunção executiva ocorre mais próxima ao início da doença. Em relação a presença de apatia na fase pré-clínica, ela se diferencia para DH tardia ou precoce: a apatia estava presente em 32% dos pacientes com pré-DH-A, aumentando para 62% nos pacientes com DH precoce. Já a prevalência da depressão foi igual em todos os grupos.

Em relação ao tratamento, em primeiro momento é importante ressaltar que não existe terapêutica que possa deter ou retardar a progressão da doença de Huntington. Os tratamentos eficazes atuais visam aliviar os sintomas desta doença. A base de evidências para medicamentos em HD é muito pequena, então a escolha de agentes farmacológicos é baseada principalmente na experiência clínica (PLA et al. 2014). Por outro lado, estudos básicos e pré-clínicos usando modelos de DH celular e animal, os estabilizadores de humor lítio e ácido valpróico (VPA) mostraram diversos efeitos benéficos, incluindo melhora comportamental e motora, além de neuroproteção aumentada e extensão de vida útil. Estudos recentes em camundongos DH transgênicos apoiam a noção de que o tratamento combinado de lítio / VPA é mais eficaz do que o tratamento com qualquer uma das drogas sozinhas. Em humanos, vários estudos clínicos de pacientes em DH descobriram que o tratamento com lítio melhorou o humor, e que o tratamento com VPA estabilizou o humor e moderadamente reduziu a coreia. Em contrapartida, outros estudos observaram que as características marcantes da HD não foram afetadas pelo tratamento com lítio ou VPA (SCHEUING et al. 2014).

No que se refere ao artigo McColgan et al. (2017) conjectura-se que as conexões funcionais aumentadas no DMN (“Default Mode Network”) fazem relação com sintomas depressivos e apatia em pré -DH, enquanto conexões estruturais reduzidas entre os gânglios da base e o DMN estão associadas com sintomas depressivos, mas não com apatia. Além disso, essas variações de conectividade associadas a sintomas depressivos também estavam presentes entre os grupos pré-DH e controle, independentemente da depressão ou apatia. Esses achados revelam as conexões cerebrais funcionais e estruturais específicas implicadas nos sintomas neuropsiquiátricos comuns que ocorrem em pré-DH.

Por outro lado, essas variações de conectividade associadas a sintomas depressivos também estavam presentes entre os grupos pré-DH e controle, independente da depressão ou apatia. Logo, as conexões aumentadas ou reduzidas não estariam relacionadas com o surgimento de depressão ou apatia nos portadores de DH. De acordo com Van Duijn et al. (2014) a prevalência de depressão pode estar associada com a irritabilidade, ansiedade e apatia. Entretanto, mesmo todos os sintomas neuropsiquiátricos citados estando relacionados com a doença, apenas a apatia acompanha a progressão da DH, piorando progressivamente; a irritabilidade ocorre mais frequentemente em pacientes em estágios finais da doença.

Em concordância, Teixeira et al. (2016) relata que seria enganoso considerar os sintomas comportamentais e psiquiátricos na DH como um padrão único. Grupos independentes identificaram agrupamentos de sintomas comportamentais em DH. Com base na Avaliação dos Comportamentos Problemáticos em DH, foram identificados três conjuntos de sintomas: apatia, depressão e irritabilidade em diferentes níveis.

Os transtornos de humor como depressão, ansiedade e irritabilidade também tem alta prevalência em pacientes com DH, expressando-se em geral antes dos sintomas motores. Análises do banco de dados do Registry (dados da rede europeia da DH) relatam que menos de 30% dos portadores de mutação não apresentam sintomas neuropsiquiátricos. Em relação aos dados coletados tem-se que 47,4% dos indivíduos demonstram apatia, 42,1% depressão e 38,6% irritabilidade. Comportamentos obsessivos compulsivos se encontram em 25,8% e psicose em 4,1% dos sujeitos. Tais sintomas estavam presentes em todos os estágios da doença, porem são mais frequentes nos estágios tardios (TEIXEIRA; SOUZA; ROCHA, 2016).

Para Raj (2015) 20 anos antes do início da coreia e demência na HD os distúrbios afetivos podem já estar presentes. O transtorno afetivo é encontrado em 41% dos pacientes com HD, sendo 32% depressivos e 9% bipolares. Destaca-se também a frequência de ideação suicida que dobrou de 9,1% em pessoas em risco com um exame neurológico normal para 19,8% em pessoas em risco com sinais neurológicos leves e aumentada para 23,5% em pessoas com “possível DH”. Entre as pessoas com diagnóstico de DH, 16,7 a 21,6% tiveram ideação suicida e dessas, 5,7% resultaram em suicídio; 27,6% dos pacientes tentaram o suicídio pelo menos uma vez. Segundo Gregory et al. (2015) frequentemente os sintomas depressivos tem seu pico durante os estágios iniciais da DH e a medida que a doença avança, diminuem.

Por fim, Ramos et al. (2015) elabora uma hipótese de que o transtorno bipolar poderia relacionar-se a DH. Todavia ao realizar a avaliação de alelos em 2229 indivíduos diagnosticados com transtorno bipolar em comparação a 1828 indivíduos controle de múltiplas coortes constatou que os alelos de repetição HTT CAG - 35 unidades foram observadas em apenas um dos 4.458 cromossomos de indivíduos com transtorno bipolar, em comparação com três dos 3.656 cromossomos dos indivíduos controle. Dessa forma, os achados não consolidam uma associação entre transtorno bipolar e DH do ponto de vista genético.

**Quadro 1:** Descrição dos principais resultados obtidos nos artigos selecionados.

Artigos	Resultados
JONA, 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ De acordo com o paciente:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relataram funcionamento interrompido com 39,5% do envolvimento de afeto</li> <li>• 23,7% responsividade afetiva</li> </ul> </li> <li>❖ De acordo com os familiares:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relataram funcionamento interrompido de 52,2% envolvimento afetivo e comunicação e 26,1% comportamento e funcionamento geral</li> </ul> </li> </ul>
MCCOLGAN, 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlação entre os escores de depressão e a cognitividade são específicas para sintomas depressivos e não para ansiedade</li> </ul>
MARTINEZ-HORTA, 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apatia presente em 32% dos pacientes com pré-DH, aumentando para 62%</li> </ul>

	dos pacientes em DH precoce
TEIXEIRA , 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificou-se 3 sintomas: apatia, depressão e irritabilidade</li> <li>• As síndromes psiquiátricas são comuns na pré-clínica mas nem todos os pacientes apresentam sintomas graves</li> <li>• a prevalência dessas síndromes psiquiátricas tende a aumentar com a progressão da doença</li> <li>• a apatia é o melhor correlato comportamental da doença</li> </ul>
KUMAR, 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As manifestações psiquiátricas são comuns na DH e podem ocorrer a qualquer momento no curso da doença.</li> <li>• Os sintomas psiquiátricos evoluem no curso da HD.</li> <li>• Há piora da irritabilidade, apatia, comprometimento cognitivo, bem como sintomas motores que pioram com a progressão da doença.</li> <li>• Perda de volume cerebral decorrente da neurodegeneração</li> <li>• Esses sintomas evoluem com o aumento do dano cerebral.</li> </ul>
VAN DIJON, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinte e sete por cento dos participantes não apresentaram nenhum sintoma neuropsiquiátrico no último mês.</li> <li>• Apatia moderada a severa ocorreu em 28,1% dos participantes, enquanto depressão moderada a grave foi encontrada em 12,7%.</li> <li>• Sintomas irritativos / agressivos estiveram presentes em 13,9% dos participantes e 13,2% apresentaram comportamento obsessivo / compulsivo</li> <li>• Sintomas psicóticos moderados a graves foram encontrados em apenas 1,2%.</li> <li>• Apenas 54,9% de todos os participantes com depressão moderada a grave usaram antidepressivos, sugerindo subtratamento da depressão.</li> </ul>
KALLIOLIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O relativamente pequeno grupo de sujeitos significa que o estudo pode não detectar perturbações sutis nas concentrações hormonais.</li> <li>• Um estudo direcionado do eixo somatotrópico em coortes maiores pode ser justificado.</li> <li>• No entanto, a falta de resultados significativos, apesar de muitas variáveis serem testadas, implica que a maioria delas não diferem substancialmente entre HD e controles.</li> </ul>
XU,2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas neuropsiquiátricos, como psicose, às vezes presentes mais de 10 anos antes do diagnóstico formal de DH.</li> <li>• Pacientes com idade de início precoce e história familiar de HD parecem ter maior risco de desenvolver psicose (das psicoses semelhantes à</li> </ul>



	<p>esquizofrenia que ocorrem na doença da DH, a forma paranóide é o subtipo mais comum)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Além da psicose, existem outras comorbidades psiquiátricas, como alterações de personalidade, alterações neurocognitivas, depressão, que podem ocorrer em até 95% dos pacientes com HD.</li> <li>• Após o diagnóstico de DH, os pacientes podem desenvolver manifestações psiquiátricas, como agressividade, impulsividade, alterações afetivas, como depressão, tendência ao suicídio ou características comportamentais, incluindo retraimento social.</li> </ul>
VAN DUIJN, 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As alterações comportamentais características no estágio inicial da doença de Huntington: depressão, irritabilidade, inflexibilidade mental e apatia</li> <li>• Humor deprimido: prevalência de 43% para transtornos de humor, 29% para depressão maior e 14% para depressão não significativa.</li> <li>• Ansiedade: a menor prevalência relatada foi de 34%</li> <li>• Irritabilidade: prevalências variaram entre 38% e 73%</li> <li>• Apatia: “perda de energia” (88%), “desempenho prejudicado da vida cotidiana” (76%) e “falta de iniciativa” (76%)</li> <li>• Sintomas psicóticos: as prevalências variaram entre 3% e 11%</li> </ul>
PLA et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A depressão maior é o sintoma mais comum entre portadores de DH pré-sintomáticos.</li> <li>• Distúrbios do humor podem preceder o início do fenótipo motor por 4-10 anos, tornando-os um dos primeiros sintomas da DH.</li> <li>• A gravidade da depressão na DH independe da progressão da doença.</li> </ul>
GREGORY et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os sintomas depressivos são altamente prevalentes na DH, ocorrendo em 40-50% dos portadores de genes, mas seu tempo de caminhada em termos de progressão da doença é menos bem compreendido. Os sintomas parecem emergir mais significativamente nos estágios de pré-manifesto e de diagnóstico precoce, mas não mudam significativamente ao longo do tempo.</li> <li>• Constatou-se no estudo que o nível mais alto de gravidade da depressão ocorre no estágio 2 de DH, equivalente aos estágios leves a moderados da DH clinicamente diagnosticada.</li> <li>• A deterioração da microestrutura da substância branca dentro do corpo caloso está diretamente associada ao aumento dos níveis de sintomas</li> </ul>

	depressivos e confirma a evidencia de que aqueles indivíduos no início da DH são mais afetados pela depressão.
--	--

#### 4. Conclusão

A relação entre a doença de Huntington e o transtorno de humor foi evidenciado em todos os artigos analisados. Desse modo, fica evidente o desenvolvimento de sintomas como a depressão, a apatia, a irritabilidade e a psicose em pacientes acometidos por DH, principalmente antes do aparecimento dos sintomas motores. No entanto, de acordo com alguns artigos, o surgimento dos sintomas psiquiátricos e comportamentais não é padrão na DH, logo o paciente pode desenvolver apenas um ou todos os sintomas já citados.

Ademais os sintomas comportamentais e psiquiátricos podem afetar mais o paciente do que os sintomas motores, o que leva à necessidade de mais pesquisas sobre o tratamento e prevenção desses sintomas na DH, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

#### 5. REFERÊNCIAS

CORRÊA, Bernardo Barahona; XAVIER, Miguel; GUIMARÃES, João. **Association of Huntington's disease and schizophrenia-like psychosis in a Huntington's disease pedigree**. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health, v. 2, n. 1, p. 1, 2006.

GARDINER, Sarah L., et al. **Huntingtin gene repeat size variations affect risk of lifetime depression**. Translational psychiatry, v. 7, n.12, p. 1277, 2017.

GIL-MOHAPEL, Joana M.; REGO, Ana Cristina. **Doença de Huntington: uma revisão dos aspectos fisiopatológicos**. Rev Neurocienc, v. 19, n. 4 p. 724-34, 2011.

GREGORY, Sarah et al. **Neuropsychiatry and white matter microstructure in Huntington's disease**. Journal of Huntington's disease, v. 4, n. 3, p. 239-249, 2015.

JENSEN, R. N.; BOLWIG, T.; SØRENSEN, S. A. **Psychiatric symptoms in patients with Huntington's disease**. Ugeskrift for læger, 2018, 180.13.

JONA, Celine MH, et al. **Families Affected by Huntington's Disease Report Difficulties in Communication, Emotional Involvement, and Problem Solving**. Journal of Huntington's disease, 2017.

KALLIOLIA, Eirini, et al. **A 24-hour study of the Hypothalamo-pituitary axes in Huntington's disease**. PLoS One, v. 10, n. 10, 2015.

KAR, Sujita Kumar, et al. **Predicting prognosis of psychosis in Huntington's disease: Case report and review of literature**. Journal of neurosciences in rural practice, v. 8, n. 3, p. 469, 2017.

MARTINEZ-HORTA, Saul, et al. **Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease.** Parkinsonism & related disorders, v. 25, p. 58-64, 2016.

MCCOLGAN, Peter et al. **Structural and functional brain network correlates of depressive symptoms in premanifest Huntington's disease.** Human brain mapping, v. 38, n. 6, p. 2819-2829, 2017.

PLA, Patrick, et al. **Mood disorders in Huntington's disease: from behavior to cellular and molecular mechanisms.** Frontiers in behavioral neuroscience, v. 8, p. 135, 2014.

RAJ, Rajnish; SIDHU, Balwant Singh; DALLA, Eish. **Bipolar affective disorder in Huntington's disease: A neuropsychiatric perspective.** Indian journal of psychiatry, v. 57 n. 1, p. 107, 2015.

RAMOS, Eliana Marisa, et al. **Prevalence of Huntington's disease gene CAG trinucleotide repeat alleles in patients with bipolar disorder.** Bipolar disorders, v. 17, n. 4, p. 403-408, 2015.

ROSENBLATT, Adam. **Neuropsychiatry of Huntington's disease.** Dialogues in clinical neuroscience, v. 9, n. 2, p. 191, 2007.

SCHEUING, Lisa, et al. **Preclinical and clinical investigations of mood stabilizers for Huntington's disease: what have we learned?.** International journal of biological sciences, v. 10, n. 9, p. 1024, 2014.

SIEBZEHRÜBL, Florian A., et al. **Early postnatal behavioral, cellular, and molecular changes in models of Huntington disease are reversible by HDAC inhibition.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 115, n. 37, 2018.

TEIXEIRA, Antonio Lucio et al. **Revisiting the neuropsychiatry of Huntington's disease.** Dement. neuropsychol., São Paulo , v. 10, n. 4, p. 261-266, Dec. 2016.

UNTI, Elisa, et al. **Social Cognition and Oxytocin in Huntington's Disease: New Insights.** Brain sciences, 2018, v. 8, n. 9, p. 161, 2018.

VAN DUIJN, E.; KINGMA, E. M.; VAN DER MAST, R. C. **Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers.** The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, v. 19, n. 4, p. 441-448, 2007.

VAN DUIJN, Erik, et al. **Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY).** J Neurol Neurosurg Psychiatry, jnp-2013-307343, 2014.

XU, Changqing, et al. **Psychosis, treatment emergent extrapyramidal events, and subsequent onset of huntington's disease: A case report and review of the literature.** Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, v. 14, n. 3, p. 302, 2016.