



## Ocorrência e impacto da apatia em pacientes com doença de Huntington

Occurrence and impact of apathy in patients with Huntington's disease

Ocurrencia e impacto de la apatía en pacientes con enfermedad de Huntington

Rebeca de Carvalho Teixeira<sup>1</sup>, Isadora Pereira Do Nascimento<sup>2</sup>, Julia Carolina Rodrigues Miranda<sup>1</sup>, Hellen Nycolle Oliveira Silva de Castro<sup>3</sup>, Gabriela Costa Gonçalves<sup>4</sup>, Maria Angélica Otero de Melo dos Reis<sup>5</sup>, Thais Nunes Ximenes Viana<sup>6</sup>, Ana Luiza Evencio Luz Sousa<sup>7</sup>, Alicia Costa Santana<sup>8</sup>, Myrna Maria Costa de Melo Silveira<sup>9</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência e o impacto da apatia em pacientes com doença de Huntington, considerando a gravidade dos sintomas, os fatores associados e as implicações para a qualidade de vida e o funcionamento diário. **Métodos:** Revisão integrativa na base de dados PubMed através da estratégia de pesquisa (Apathy) AND ("Huntington Disease"[MeSH]), abrangendo o período de 2018 a 2023. Foram encontrados 65 artigos, dos quais, 14 foram considerados relevantes. **Resultados:** A doença de Huntington (DH) manifesta-se através de déficits motores, cognitivos e sintomas neuropsiquiátricos, sendo a apatia, o sintoma mais prevalente e um dos últimos a emergir. Por ser um dos últimos sintomas a aparecer, a apatia pode ser relacionada com a evolução e estadiamento da doença. **Considerações Finais:** Evidencia-se a escassez de estudos que validem tratamentos específicos eficazes para a Doença de Huntington. No entanto, dada a importância da funcionalidade na qualidade de vida e na inserção social de tais pacientes, bem como na alteração da trajetória da doença, o tratamento e manejo adequados podem melhorar o prognóstico do paciente.

**Palavras-Chave:** Doença de Huntington, Apatia, Neuropsiquiatria.

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the prevalence and impact of apathy in patients with Huntington's disease, considering the severity of symptoms, associated factors and implications for quality of life and daily functioning. **Methods:** Integrative review in the PubMed database using the search strategy (Apathy) AND ("Huntington Disease"[MeSH]), covering the period from 2018 to 2023. 65 articles were found, of which, 14 were considered relevant. **Results:** Huntington's disease (HD) manifests itself through motor and cognitive deficits and neuropsychiatric symptoms, with apathy being the most prevalent symptom and one of the last to emerge. As

<sup>1</sup>Universidade Anhembi Morumbi (UAM), Piracicaba – SP.

<sup>2</sup>Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Mauá – SP.

<sup>3</sup>Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal (UNIDERP), Campo Grande – MS.

<sup>4</sup>Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cajazeiras – PB.

<sup>5</sup>Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario – Argentina.

<sup>6</sup>Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha – ES.

<sup>7</sup>Centro Universitário Facid (UniFacid), Teresina – PI.

<sup>8</sup>Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Redenção – PA.

<sup>9</sup>Centro Universitário Unichristus (UNICHRISTUS), Fortaleza – CE.

it is one of the last symptoms to appear, apathy can be related to the progression and staging of the disease. **Final considerations:** There is a scarcity of studies validating effective specific treatments for HD. However, given the importance of functionality in the quality of life and social integration of these patients, as well as in altering the course of the disease, appropriate treatment and management may improve the patient's prognosis.

**Keywords:** Huntington's disease, Apathy, Neuropsychiatry.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia y el impacto de la apatía en pacientes con enfermedad de Huntington, considerando la gravedad de los síntomas, los factores asociados y las implicaciones para la calidad de vida y el funcionamiento diario. **Métodos:** Revisión integrativa en la base de datos PubMed utilizando la estrategia de búsqueda (Apathy) AND ("Huntington Disease"[MeSH]), abarcando el periodo de 2018 a 2023. Se encontraron 65 artículos, de los cuales, 14 se consideraron relevantes. **Resultados:** La enfermedad de Huntington (EH) se manifiesta a través de déficits motores, cognitivos y síntomas neuropsiquiátricos, siendo la apatía el síntoma más prevalente y uno de los últimos en aparecer. Al ser uno de los últimos síntomas en aparecer, la apatía puede relacionarse con la evolución y estadiaje de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Existen escasos estudios que validen tratamientos específicos eficaces para la EH. Sin embargo, dada la importancia de la funcionalidad en la calidad de vida e integración social de estos pacientes, así como en la alteración de la trayectoria de la enfermedad, un tratamiento y manejo adecuados pueden mejorar el pronóstico del paciente.

**Palabras clave:** Enfermedad de Huntington, Apatía, Neuropsiquiatría.

---

## INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma patologia neurodegenerativa associada, principalmente, à perda de neurônios nos gânglios da base, causando sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos (MATMATI J, et al., 2022). Tal patologia é resultante de um distúrbio autossômico dominante causado pela expansão de uma repetição do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG) no gene que produz a huntingtina; seu início pode ocorrer em qualquer idade, mas é comum que se manifeste entre os 30 e 50 anos (MATMATI J, et al., 2022; VAN DER ZWAAN KF, et al., 2022). Apesar que alguns estudos recentes indicam uma janela que se inicie aos 21 anos. Um estudo de 2015 realizado na Argentina indicou que cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com DH manifestaram os primeiros sintomas do distúrbio ainda na infância (PALAIOGEOURGOU AM, et al., 2023).

O teste genético preditivo para determinar se alguém é portador do gene expandido da DH pode ser realizado anos antes do início da doença, porém apenas uma minoria das pessoas em risco de DH opta por fazer o teste preditivo por motivo da falta de uma cura eficaz e a incapacidade de anular o conhecimento adquirido com o resultado do teste preditivo (VAN DER ZWAAN KF, et al., 2022). Somado a isso, é comum observar, entre os pacientes afetados com DH, distúrbios neuropsiquiátricos, como apatia e impulsividade, ligadas ao declínio de suas funções e à diminuição da qualidade de vida associada à saúde (ATKINS KJ, et al., 2020).

A apatia, descrita como a diminuição da motivação e interesse em vários domínios, pode ter uma ação considerável na qualidade de vida e nas atividades cotidianas dos portadores (ATKINS KJ, et al., 2020), está associada a uma diminuição do volume de matéria cinzenta e a uma alteração do metabolismo cerebral nas regiões frontais (córtex cingulado anterior e dorsal e ínsula anterior) e subcorticais (estriado ventral, estriado dorsal, amígdala e hipocampo) (MORRIS LA, et al., 2022). Esta alteração comportamental, tem uma prevalência de 11% em estágios iniciais para 76% na patologia manifesta de forma mais intensa, sendo fortemente relacionada ao declínio funcional dos pacientes acometidos (ATKINS KJ, et al., 2020).

Dessa maneira, fundamentado no entendimento da doença de Huntington e de um dos seus mais prevalentes sintomas neuropsiquiátricos, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência e o impacto da apatia em pacientes com doença de Huntington, considerando a gravidade dos sintomas, os fatores associados e as implicações para a qualidade de vida e o funcionamento diário.

## MÉTODOS

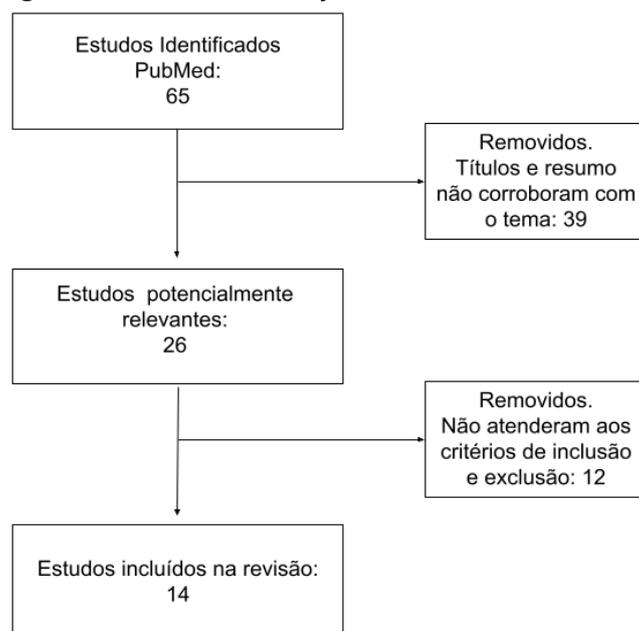
Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Qual é a prevalência da apatia em pacientes com doença de Huntington e como ela impacta a qualidade de vida e o funcionamento diário desses pacientes?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se a pacientes com doença de Huntington, para avaliar a prevalência e o impacto da apatia para analisar as implicações a qualidade de vida e o funcionamento diário.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND”: (Apathy) AND (“Huntington Disease”[MeSH]). Desta busca foram encontrados 791 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, estudos observacionais e ensaios clínicos, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 14 artigos para compor o presente estudo.

## RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 65 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 26 artigos, sendo removidos 12 artigos devido à duplicação na seleção dos artigos. Isso totalizou 14 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1** - Critérios de seleção de estudos e resultados.



Fonte: Teixeira RC et al., 2023.

**Quadro 1 – Síntese dos principais achados sobre o tema.**

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Neurology	Mcallister B, et al. (2021)	Este estudo analisou dados clínicos de portadores do gene da doença de Huntington (DH) para avaliar a prevalência e impacto de sintomas psiquiátricos, cognitivos e motores. Os resultados mostraram que a manifestação inicial da DH tende a ser mais motora e menos psiquiátrica com o aumento da idade. Sintomas psiquiátricos e cognitivos são comuns em portadores do gene da DH, com inícios mais precoces relacionados a repetições CAG mais longas. Alguns pacientes relataram sintomas psiquiátricos ou cognitivos antes dos motores, sendo a depressão o mais comum. Sintomas não motores estavam ligados a capacidade funcional reduzida. Enquanto esses sintomas exigem reconhecimento e tratamento, não devem ser usados para diagnosticar DH, devido a sobreposição com transtornos psiquiátricos primários.
Movement Disorders	Morris LA, et al. (2022)	O estudo abordou a ocorrência de apatia e impulsividade na DH, uma doença neurodegenerativa. Além dos sintomas motores e cognitivos, perturbações neurocomportamentais, como apatia e impulsividade, são prevalentes na DH, ocorrendo precocemente e prejudicando a qualidade de vida. O estudo propõe um modelo mecanicista baseado na tomada de decisão custo-benefício para entender esses problemas e sugere estratégias de tratamento e pesquisas futuras.
Neuroscience and Biobehavioral	Clark ML, et al. (2023)	A frequência de depressão e apatia na DH é pouco conhecida. Uma meta-análise abordou esses sintomas em indivíduos afetados pela DH e com status positivo para o gene DH. A frequência de depressão foi de 38% e a de apatia foi de 40% em adultos afetados ou em risco de DH. Em indivíduos com status positivo para o gene DH, apatia (48%) foi ligeiramente mais comum do que depressão (43%). Estudos futuros podem explorar faixas etárias distintas da DH.
Wiley Online Library	Paepe AE, et al. (2021)	O estudo investigou a relação entre apatia e alterações na morfologia cerebral em pacientes com DH usando abordagem de morfometria baseada em voxel longitudinal (VBM). Foram identificadas vulnerabilidades específicas na atrofia do córtex cingulado médio direito (MCC) que se relacionaram com o desenvolvimento da apatia ao longo do tempo. O estudo sugere que diferenças individuais na apatia em pacientes com DH podem ser explicadas pela variabilidade na atrofia e vulnerabilidades iniciais no MCC direito. Esse estudo pode ser classificado como um estudo de pesquisa clínica com análise de imagem cerebral e avaliação de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DH.
Brain and Behavior	Gunn S, et al. (2023)	Neste estudo, foram examinados os sintomas de saúde mental em indivíduos afetados pela DH e em familiares não portadores da expansão genética. Os resultados revelaram que pessoas nos estágios mais avançados da DH apresentaram maior intensidade de apatia, obsessão-compulsão e desorientação. Além disso, sintomas como depressão, ansiedade e irritabilidade foram identificados em grupos afetados pela DH, incluindo não portadores da expansão genética. Essas descobertas enfatizam a necessidade de gerenciamento clínico específico dos sintomas psicológicos em estágios avançados da DH e de suporte sistêmico para as famílias afetadas.
Journal of the International Neuropsychological Society	Crowley OK, et al. (2019)	O estudo investigou a relação entre apatia e reconhecimento de emoções em pacientes com doença de Huntington. Participantes apáticos apresentaram dificuldade em reconhecer expressões faciais felizes, mesmo após controlar a sintomatologia da depressão. Essa dificuldade não foi observada em participantes não apáticos ou controles saudáveis. Os resultados sugerem que o comprometimento no reconhecimento de emoções pode estar ligado à apatia na doença de Huntington, ressaltando a importância das vias frontoestriatais.
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences	Seller MSN, et al. (2020)	O estudo analisou a relação entre sintomas neuropsiquiátricos e capacidade funcional em pacientes com doença de Huntington. A depressão e a apatia foram as mais frequentemente associadas a uma diminuição da capacidade funcional. Outros sintomas neuropsiquiátricos também foram estudados, mas em menor medida. Destaca-se a importância de intervenções específicas para melhorar os resultados nesses pacientes.

Brain and Behavior	Migliore S, et al. (2021)	Este estudo analisou pacientes com doença de Huntington em três momentos ao longo de um ano para investigar a relação entre mudanças cognitivas e comportamentais. Os resultados mostraram que a gravidade da apatia e da perseveração/obsessão estava associada à deterioração cognitiva, independentemente do tempo. Irritabilidade correlacionou-se com erros de perseverança no teste de fluência verbal. A progressão da doença foi evidenciada pelo piora nos escores de pontuação total motora e capacidade funcional. Os achados sugerem que a apatia e a perseveração estão relacionadas com a gravidade da disfunção cognitiva, contribuindo para o desenvolvimento da doença e perda de independência.
NeuroImage: Clinical	De Paepe AE, et al. (2020)	Este estudo investigou a relação entre apatia e doença de Huntington, examinando correlações com a microestrutura da substância branca cerebral. Foram analisados 46 indivíduos com doença de Huntington e 35 controles saudáveis. Os resultados mostraram que diferentes tipos de apatia podem se desenvolver em momentos distintos da doença, e a análise de imagem revelou que a variação interindividual na integridade das vias corticoestriatais pode explicar a gravidade heterogênea dos perfis de apatia. Conclui-se que correlações com a substância branca podem ajudar a entender a natureza heterogênea da apatia na doença de Huntington.
Journal of Huntington's Disease	Van Der Zwaan KF, et al. (2021)	Este estudo examinou fatores que predizem a perda de capacidade de trabalho na DH. Foram analisados dados longitudinais de mais de 15 mil participantes, incluindo portadores da mutação genética da DH e controles saudáveis. Verificou-se que os portadores da mutação têm maior probabilidade de perder a capacidade de trabalho em comparação com os controles saudáveis. Apatia foi um fator crucial para mudanças na capacidade de trabalho em estágios iniciais da DH, enquanto disfunções motoras e cognitivas desempenharam papel importante em estágios mais avançados. Isso destaca a importância de reconhecer sintomas precoces, como apatia, que podem afetar a capacidade de trabalho.
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience	Fritz NE, et al. (2018)	Os achados deste estudo indicam que a apatia está relacionada ao status funcional, função física, função cognitiva relatada pelo paciente, status comportamental/emocional e qualidade de vida relacionada à saúde em pessoas com DH. Esses resultados são consistentes com estudos em outras doenças neurodegenerativas e sugerem que intervenções clínicas devem considerar direcionar a apatia, já que ela afeta múltiplos aspectos de funcionamento e qualidade de vida. Além disso, futuros trabalhos devem se concentrar em caracterizar ainda mais os diferentes aspectos da apatia já estabelecidos em outras doenças neurológicas.
Parkinsonism & Related Disorders	Ruiz-Idiago J, et al. (2023)	Neste estudo de pacientes com Huntington em estágios iniciais a moderados, analisou-se a relação entre sintomas neuropsiquiátricos (NPS) e diversos aspectos clínicos da doença. Encontraram-se associações significativas entre humor deprimido e duração da doença, irritabilidade e escores de coreia, e idade de início e agressão. A capacidade funcional total (TFC) teve forte ligação com os NPS, especialmente a apatia e comportamento perseverativo. No entanto, os NPS não mostraram relação com variáveis motoras ou cognitivas, exceto pela irritabilidade.
Movement Disorders	Atkins KJ, et al. (2021)	Este estudo investigou a apatia em diferentes subtipos em pacientes com DH. Utilizando a Escala Dimensional de Apatia (DAS), descobriu-se que pacientes em estágio manifesto-DH apresentaram níveis mais elevados de apatia em todos os subtipos (30,4% no subtipo Executivo, 34,8% no subtipo Inicialização e 15,2% no subtipo Emocional), em comparação com os estágios pré-manifestos e o grupo controle. As avaliações próprias e de observadores na DAS não apresentaram diferenças. Os resultados mostraram que a pontuação no subtipo Inicialização se correlacionou com as pontuações da DAS, enquanto pontuações mais altas no subtipo Executivo se relacionaram com maior carga da doença e pontuações no subtipo Emocional com menor capacidade funcional total. A DAS pode ser uma ferramenta útil para medir diferentes aspectos da apatia em pessoas com DH.
Clinical Parkinsonism & Related Disorders	Hare E, et al. (2022)	Este estudo buscou avaliar a validade longitudinal e a sensibilidade das novas tarefas de persistência (Persistence) e tarefa de labirinto (Maze) para avaliar sua utilidade como medidas de resultados clínicos na DH. Participaram 83 indivíduos portadores do gene da DH e 54 controles, realizando uma bateria de testes estabelecidos e novos. A avaliação do resultado negativo (tarefa de persistência) e a geração de opções (tarefa de labirinto) distinguem de forma confiável entre a DH e o controle e estão associadas à apatia na DH. A atividade Maze foi identificada como o indicador mais preciso para detectar alterações em um período de 12 meses, superando até mesmo o critério atualmente mais confiável (a pontuação composta que avalia o avanço da enfermidade).

Fonte: Teixeira RC, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa autossômica dominante causada por uma mutação no gene Huntingtin (HTT). Embora o entendimento completo das funções celulares da proteína HTT ainda esteja em aberto, ela é reconhecida por desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento embrionário inicial e na neurogênese. Estudos indicam que a HTT é crucial na coordenação da divisão celular, influenciando o posicionamento correto do fuso mitótico e regulando a ciliogênese. Além disso, a huntingtina está envolvida na endocitose, na reciclagem de vesículas e no tráfego endossômico, interagindo com proteínas que operam nesses processos. Outras funções atribuídas à proteína incluem a participação na autofagia e na transcrição. É importante destacar que a expressão normal do gene HTT é vital para a manutenção da homeostase corporal, oferecendo também proteção neural, inclusive contra a toxicidade da variante mutante da HTT (mHtt). Adicionalmente, a proteína HTT é essencial para a estrutura e função mitocondrial durante a embriogênese e o metabolismo oxidativo, com mutações na HTT associadas a disfunções mitocondriais (PALAIOGEORGOU AM, et al., 2023).

A mutação envolve uma expansão do trinucleotídeo Citosina - Adenina - Guanina (CAG) no gene, que leva à produção de uma forma anormal da proteína huntingtina. Esta sequência codifica o aminoácido glutamina. No contexto da Doença de Huntington e de outras doenças por expansão de trinucleotídeos, o trinucleotídeo CAG pode ser repetido várias vezes em uma região específica do gene. Em indivíduos saudáveis, o número de repetições de CAG no gene HTT geralmente varia de 6 a 35. No entanto, em indivíduos com Doença de Huntington, essa sequência é anormalmente expandida, com o número de repetições frequentemente excedendo 36. A expansão da sequência CAG leva à produção de uma forma mutante da proteína huntingtina, que tem propriedades tóxicas para as células nervosas, resultando nos sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos associados à doença (ATKINS K.J, et al., 2021; MATMATI J, et al. 2022). Em 2019, um estudo adicional também propôs que a patogênese da DH poderia iniciar-se com o desenvolvimento cerebral atípico em pacientes na infância e adolescência (PALAIOGEORGOU AM, et al., 2023).

Esta proteína mutante acumula-se nas células nervosas, causando sua morte e resultando em déficits progressivos em várias áreas do cérebro, incluindo os gânglios da base e o córtex cerebral. Essa degeneração cerebral é a responsável pelos sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos associados à DH. Os sintomas motores associados à Doença de Huntington são diversos e tendem a se agravar com o avanço da doença. Um dos sintomas mais característicos é a coreia, que envolve movimentos involuntários, rápidos e irregulares, afetando principalmente as mãos, pés e face. Além disso, os pacientes podem experimentar rigidez muscular e bradicinesia, que é um retardo nos movimentos. Tremores e dificuldades de coordenação também são comuns, levando a problemas no equilíbrio e na marcha. À medida que a doença progride, esses sintomas motores podem se tornar mais incapacitantes, interferindo significativamente nas atividades diárias e na qualidade de vida do paciente (ATKINS K.J, et al., 2021; MATMATI J, et al. 2022).

Já a capacidade funcional dos pacientes com DH é progressivamente comprometida, em grande parte devido a alterações cognitivas e neuropsiquiátricas. Estas alterações são bastante significativas e podem afetar profundamente a qualidade de vida do paciente. Cognitivamente, os indivíduos com DH podem enfrentar dificuldades em tarefas que exigem planejamento, organização e resolução de problemas. A memória de curto prazo e a capacidade de concentração também podem ser comprometidas. Além disso, a velocidade de processamento mental frequentemente diminui, tornando as tarefas cotidianas mais demoradas e desafiadoras. No âmbito neuropsiquiátrico, os sintomas podem variar amplamente, mas frequentemente incluem mudanças de humor como depressão e irritabilidade. Ansiedade, apatia e sintomas obsessivo-compulsivos também são comuns. Em estágios mais avançados da doença, podem surgir sintomas mais graves como alucinações e delírios. Além disso, alterações de personalidade e comportamento, como apatia e agressividade, podem se tornar mais evidentes à medida que a doença progride (RUIZ-IDIAGO J, et al., 2023).

De fato, mais da metade dos indivíduos com DH apresentam sintomas como declínio cognitivo, apatia e irritabilidade (MCALLISTER B, et al., 2021). A DH se manifesta em quatro estágios distintos, cada um com sua própria constelação de sintomas e desafios. No estágio 0, os indivíduos são geralmente assintomáticos

e não apresentam sinais clínicos da doença, embora possam ser portadores do gene mutante, identificável apenas por meio de testes genéticos.

À medida que a doença avança para o estágio 1, os pacientes frequentemente começam a apresentar sintomas motores sutis, como tremores e rigidez, além de mudanças de comportamento e humor, como irritabilidade e depressão. Neste estágio, os pacientes geralmente mantêm sua independência nas atividades diárias e profissionais. O estágio 2 é um período intermediário marcado por déficits motores mais graves, como movimentos involuntários frequentes e intensos. Além disso, os sintomas neuropsiquiátricos e cognitivos, como problemas de memória e dificuldades de concentração, tornam-se mais acentuados. Finalmente, o estágio 3 é o estágio avançado da doença, onde os sintomas obsessivo-compulsivos e desorientação tornam-se mais prevalentes, conforme apontado por Ruiz-Idiago J, et al. (2023). Neste estágio, a independência do paciente é severamente comprometida, necessitando de cuidados constantes.

A apatia, um sintoma neuropsiquiátrico caracterizado por uma diminuição marcante ou perda de motivação, interesse e emoção em relação a atividades e interações sociais. Também frequentemente descrita como uma forma de "anedonia emocional", se caracteriza por uma falta de resposta emocional a estímulos que normalmente evocariam interesse ou prazer, é particularmente debilitante e está fortemente associada à progressão da DH. Este sintoma comportamental afeta não apenas a qualidade de vida, mas também a independência funcional e o declínio cognitivo dos pacientes (ATKINS K.J, et al., 2021; MIGLIORE S, et al., 2021).

A avaliação e o diagnóstico da apatia geralmente envolvem uma combinação de observações clínicas e escalas de avaliação padronizadas para quantificar a severidade do sintoma. Uma ferramenta útil para tal é a Escala de Avaliação de Apatia (AES). Esta escala é um instrumento usado para medir a apatia em adultos, especialmente aqueles com lesões cerebrais, transtornos neurocognitivos ou neurodegenerativos, abordando a apatia como um fenômeno psicológico que envolve deficiências em comportamento, pensamento e emoção relacionadas a atividades com um objetivo específico. A AES tem três diferentes formatos: um para autoavaliação do paciente (AES-S), outro para avaliação por um profissional de saúde (AES-C) e um terceiro para avaliação por alguém próximo ao paciente, como um cuidador ou familiar (AES-I) (LEE B, et al., 2020).

Notavelmente, a apatia pode se manifestar até uma década antes do início dos sintomas motores da DH, tornando-se mais grave à medida que a doença progride (HARE E, et al., 2022). Além da apatia, outros sintomas psiquiátricos também são prevalentes em pacientes com DH. Estudos recentes mostram que indivíduos nos estágios mais avançados da doença apresentam maior intensidade de sintomas como obsessão-compulsão e desorientação. Adicionalmente, sintomas como depressão, ansiedade e irritabilidade foram identificados não apenas em indivíduos afetados pela DH, mas também em grupos que não são portadores da expansão genética associada à doença (GUNN S, et al., 2023).

Além disso, pacientes com Doença de Huntington tendem a manifestar comportamentos agressivos, ligados ao baixo IMC, gênero masculino e fatores genéticos (RUIZ-IDIAGO J, et al., 2023). Tais pacientes apresentam vários sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais, como raiva, psicose, depressão, irritabilidade e ansiedade (ATKINS KJ, et al., 2020). Estes estão associados a diversos fatores, incluindo baixo índice de massa corporal (IMC), gênero masculino e fatores genéticos específicos (RUIZ-IDIAGO J, et al., 2023). A agressividade pode ser uma manifestação complexa que envolve tanto fatores biológicos quanto ambientais, e sua presença pode complicar ainda mais o manejo clínico desses pacientes.

A apatia, destaca-se com uma prevalência maior do que a de depressão, com 71,5% nas mulheres e 68% nos homens, de acordo com a base de dados Enroll-HD. O Enroll-HD é um estudo clínico observacional global e de longo prazo para a Doença de Huntington (DH). O objetivo principal do Enroll-HD é criar um banco de dados abrangente que possa ser usado para facilitar a pesquisa clínica e o desenvolvimento de tratamentos para a DH (CLARK ML, et al., 2023) Diretrizes internacionais também afirmam que a apatia é o sintoma neuropsiquiátrico mais comum e marcador importante da progressão da DH. A apatia é um dos últimos sintomas a aparecer, relacionando-se com a evolução e estadiamento da doença, e piorando juntamente com sua progressão (SELLERS MSN, et al., 2020; FRITZ NE, et al., 2018).

Sendo um dos sintomas comportamentais mais debilitantes na Doença de Huntington (DH), a progressão da apatia tem sido associada a alterações no córtex cingulado médio, uma região cerebral envolvida na regulação emocional, tomada de decisão e motivação. Estudos recentes indicam que um maior volume nesta área do cérebro pode desacelerar a progressão da apatia em pacientes com DH (MORRIS LA, et al., 2022; DE PAEPE AE, et al., 2020).

O córtex cingulado médio é uma estrutura neural que desempenha um papel crucial na modulação de estados emocionais e comportamentais. Ele está envolvido na atribuição de valor a estímulos e ações, bem como na regulação da motivação e do esforço necessário para alcançar um objetivo. A degeneração ou atrofia desta região pode, portanto, levar a uma diminuição na capacidade de iniciar e sustentar comportamentos orientados a objetivos, o que é uma característica central da apatia. Além disso, foi observado que pacientes sem apatia podem possuir fatores de proteção que mantêm a integridade do córtex cingulado médio, embora esses fatores ainda não estejam completamente elucidados (DE PAEPE AE, et al., 2020). Isso sugere que intervenções destinadas a preservar ou melhorar a função desta região cerebral podem ter um impacto significativo na gestão da apatia em pacientes com DH.

Curiosamente, a apatia na DH não parece estar relacionada a fatores como sexo ou o comprimento da repetição de CAG, que é a mutação genética responsável pela doença (MCALLISTER B, et al., 2021; CROWLEY OK, et al., 2019). Isso sugere que a apatia é um sintoma complexo influenciado por uma variedade de fatores, incluindo, mas não se limitando a, alterações estruturais no cérebro. Um dos aspectos mais intrigantes e debilitantes da DH é o comprometimento na compreensão e processamento de emoções básicas. Este déficit emocional é atribuído, em parte, a alterações neuroanatômicas específicas, particularmente no estriado e no córtex orbitofrontal posterior, além das áreas cerebrais como o trato frontoestriatal e o fascículo uncinado, conforme apontado por Crowley OK, et al. (2019).

O trato frontoestriatal e o fascículo uncinado são vias neurais que desempenham papéis importantes na conectividade cerebral e na regulação de várias funções cognitivas e emocionais. Eles têm relações específicas com o estriado e o córtex orbitofrontal que são relevantes para entender a neurobiologia de várias condições, incluindo a Doença de Huntington. O trato frontoestriatal é uma conexão neural direta entre o córtex pré-frontal e o estriado. O estriado é uma estrutura subcortical que faz parte dos gânglios da base e é crucial para a regulação do movimento e das emoções. O córtex pré-frontal, por sua vez, está envolvido em funções executivas como planejamento, tomada de decisão e controle inibitório. A comunicação eficaz entre essas duas regiões é essencial para o comportamento dirigido a objetivos e a motivação. O córtex orbitofrontal é uma região do córtex pré-frontal envolvida na tomada de decisões emocionais e na avaliação de recompensas e punições. Ele também tem conexões com o estriado e faz parte da rede frontoestriatal, contribuindo para a regulação da motivação e do comportamento emocional (CROWLEY OK, et al., 2019).

O fascículo uncinado, por outro lado, é uma via que conecta principalmente o córtex pré-frontal com regiões do lobo temporal, incluindo o córtex temporal anterior. Embora não se conecte diretamente ao estriado, ele desempenha um papel na modulação das emoções e na formação de memória, e sua integridade é crucial para o funcionamento emocional saudável. Portanto, o trato frontoestriatal e o fascículo uncinado são componentes chave na rede neural que envolve tanto o estriado quanto o córtex orbitofrontal. Eles facilitam a comunicação entre essas regiões, permitindo a coordenação de respostas emocionais e comportamentais complexas (CROWLEY OK, et al., 2019).

A disfunção em qualquer uma dessas vias pode levar a uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos, como os observados na Doença de Huntington. A acumulação da proteína huntingtina mutante nas células nervosas dessas áreas leva a uma série de eventos celulares prejudiciais, incluindo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e morte celular. Isso resulta em uma diminuição da neurotransmissão e disfunção neural nessas vias críticas, o que pode explicar a diminuição da motivação e do interesse em atividades que antes eram prazerosas para o paciente (CROWLEY OK, et al., 2019). Essas alterações neuroanatômicas, quando combinadas com disfunções cognitivas e motoras, têm um impacto devastador na adequação social e bem-estar psicológico do paciente. Isso é corroborado por um estudo de Van Der Zwaan KF, et al. (2021), que relatou que a perda da capacidade de trabalho em pacientes com DH está intimamente ligada a vários

fatores, incluindo disfunção motora, redução da velocidade psicomotora, alta apatia e idade avançada. O estudo destaca que a apatia está diretamente relacionada à situação de emprego do paciente, o que, por sua vez, afeta sua qualidade de vida e bem-estar geral.

É importante destacar que alguns estudos sugerem que a apatia poderia surgir anos antes do início motor da DH em adultos, sendo confundida com depressão (DE PAEPE AE, et al., 2019). Assim como o comprometimento cognitivo, a apatia foi mais reconhecida após o início dos sintomas motores, enquanto a depressão foi reconhecida antes (MCALLISTER B, et al., 2021).

A apatia afeta o desempenho nas atividades cotidianas e laborativas, como gerenciamento de finanças e funcionamento independente (MORRIS LA, et al., 2022). Tais alterações contribuem para a deterioração emocional e física dos pacientes. O tratamento e manejo adequados podem melhorar o prognóstico do paciente, mas ainda não existem tratamentos específicos para tais sintomas. A funcionalidade é crucial para a qualidade de vida e inserção social, podendo influenciar de maneira expressiva o curso da doença. Os pacientes com DH também exibem uma gama diversificada de outros sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais. Estes incluem, mas não estão limitados a, raiva, psicose, depressão, irritabilidade e ansiedade (ATKINS KJ, et al., 2020). Cada um desses sintomas tem seu próprio impacto na qualidade de vida do paciente e pode exigir abordagens terapêuticas específicas. Por exemplo, a depressão e a ansiedade podem ser tratadas com medicamentos antidepressivos e ansiolíticos, respectivamente, enquanto a psicose pode necessitar de intervenção antipsicótica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa que se caracteriza por sintomas motores, cognitivos e neuropsiquiátricos, com a apatia sendo um dos mais debilitantes. Este sintoma, geralmente emergindo nas fases avançadas da doença, está associado a alterações neuroanatômicas, como a atrofia da substância cinzenta e danos nos tratos de substância branca, afetando áreas como o trato frontoestriatal e o fascículo uncinado. A apatia leva a uma diminuição da motivação e do interesse em atividades antes prazerosas, resultando em uma deterioração da qualidade de vida e da interação social do paciente. Sua prevalência aumenta com a progressão da DH, afetando negativamente a capacidade funcional e o comportamento do paciente. Não existem tratamentos específicos validados para a apatia na DH, mas a gestão clínica, incluindo abordagens farmacológicas e não farmacológicas, pode melhorar o prognóstico e a qualidade de vida. Pesquisas adicionais são essenciais para entender melhor e tratar este sintoma debilitante, com o objetivo de otimizar o prognóstico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DH.

## REFERÊNCIAS

1. ATKINS KJ, et al. Dissociable Motivational Deficits in Pre-manifest Huntington's Disease. *Cell Reports Medicine*, 2020; 1(9): e100152.
2. ATKINS KJ, et al. Multidimensional Apathy: The Utility of the Dimensional Apathy Scale in Huntington's Disease. *Movement disorders clinical practice*, 2021; 8(3): 361–370.
3. CLARK ML, et al. A systematic review and meta-analysis of depression and apathy frequency in adult-onset Huntington's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2023; e105166.
4. CROWLEY OK, et al. Apathy Associated With Impaired Recognition of Happy Facial Expressions in Huntington's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2019; 25(5): 453-461.
5. DE PAEPE AE, et al. Gray Matter Vulnerabilities Predict Longitudinal Development of Apathy in Huntington's Disease. *Wiley*, 2020; 36(9): 2162-2172.
6. DE PAEPE AE, et al. White matter cortico-striatal tracts predict apathy subtypes in Huntington's T disease. *Elsevier*, 2019; 24: e101965.
7. FRITZ NE, et al. Relationships among Apathy, Health-Related Quality of Life and Function in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2018; 30(3): 194–201.

8. GUNN S, et al. Mental health symptoms among those affected by Huntington's disease: A cross-sectional study, *Brain Behav*, 2023; 13: e2954.
9. HARE E, et al. Cognitive processes of apathy in Huntington's disease show high sensitivity to disease progression. *Elsevier*, 2022; 7: 100168.
10. LEE B, et al. Clinical utility and psychometric properties of the Apathy Evaluation Scale. *Rehabilitation psychology*, 2020; 65(3): 311.
11. MATMATI J, et al. Apathy and Huntington's Disease: A Literature Review Based on PRISMA. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2022; 34: 2.
12. MCALLISTER B, et al. Timing and Impact of Psychiatric, Cognitive, and Motor Abnormalities in Huntington Disease, *Neurology*, 2021; 96(19): e2395-e2406.
13. MCALLISTER B, et al. Timing and Impact of Psychiatric, Cognitive, and Motor Abnormalities in Huntington Disease. *Neurology*, 2021; 96: e2395-e2406.
14. MIGLIORE S, et al. Cognitive and behavioral associated changes in manifest Huntington disease: A retrospective cross-sectional study. *Wiley Periodicals*, 2021; 11(7): e02151.
15. MORRIS LA, et al. Disordered Decision Making: A Cognitive Framework for Apathy and Impulsivity in Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 2022; 37(6): 1149-1163.
16. PALAIOGEORGOU, Anastasia Marina et al. Recent approaches on Huntington's disease. *Biomedical Reports*, 2023; 18(1): 1-7.
17. RUIZ-IDIAGO J, et al. Longitudinal analysis of neuropsychiatric symptoms in a large cohort of early-moderate manifest Huntington's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2023; 106: 105228.
18. SELLERS MSN, et al. A Systematic Review of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Capacity in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2020; 32(2): 109-124.
19. VAN DER ZWAAN KF, et al. Huntington's disease influences employment before and during clinical manifestation: A systematic review. *Elsevier*, 2022; 96:100-108.
20. VAN DER ZWAAN KF, et al. Predictors of Working Capacity Changes Related to Huntington's Disease: A Longitudinal Study. *Journal of Huntington's Disease*, 2021; 10(2): 269-276.