

## 13ª JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

# GENÉTICA

### UMA ANÁLISE OBSERVACIONAL RETROSPECTIVA PARA INVESTIGAÇÃO DE DADOS DE ÓBITOS POR DOENÇA DE HUNTINGTON (CID9 333.4 E CID10 G10) NO INTERVALO DOS ANOS DE 1984 A 2008

1Igor Pedreira Vaz (IC/CNPq) ; 2Carmen Lúcia Antão Paiva (Orientadora)

1 Centro de Ciências biológicas e da Saúde; Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

2 Instituto Biomédico; Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Apoio Financeiro: CNPq, FAPERJ.

Palavras Chaves: Doença de Huntington, Notificação de óbitos

#### INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma doença hereditária neurodegenerativa rara caracterizada por movimentos indesejados, distúrbios psiquiátricos e demência precoce.

Indivíduos com DH podem se tornar sintomáticos geralmente entre 35 e 55 anos, embora mais raramente a doença possa ocorrer em qualquer idade de 1 a 80 anos. O período assintomático se transforma quase que imperceptivelmente em um período de pré-diagnóstico, quando o paciente demonstra uma súbita mudança nas suas capacidades cognitivas e motoras.

O gene para a doença de Huntington, também conhecido como HTT, está localizado no braço curto do cromossomo 4 (4p16.3) e é uma das diversas desordens relacionadas à repetição excessiva de tri-nucleotídeos. O HTT em sua sequência apresenta uma região que é formada por sequências repetidas de três bases de DNA, Citosina - Adenina - Guanina (CAG), que variam no seu comprimento ao longo das gerações. Porém quando o número dessas bases atinge um determinado patamar, a proteína codificada por esse gene, a htt, sofre uma mudança conformacional e passa a causar morte neuronal. CHAN et al. (2002). Quando o número de sequências CAG no gene HTT é menor do que 28 o indivíduo não apresenta sintomas e é considerado normal. Quando o número dessas sequências ultrapassa 39 o indivíduo é considerado afetado e a penetrância da mutação é total. Indivíduos com números intermediários (entre 28 e 39) se dividem em duas categorias: os limitrofes e os de penetrância incompleta. Os indivíduos do primeiro grupo, entre 28 e 35 repetições de CAG no HTT, não possuem sintomas, mas esse número alto de repetições indica uma instabilidade nas replicações que pode levar a novas expansões em 73% dos casos. Walker (2007). Os de penetrância incompleta podem ou não apresentar sintomas, e caso apresentem, ocorrerão em idade mais avançada.

Os dados atuais dos Estados Unidos indicam que o óbito ocorre em média 19 anos após o surgimento dos sintomas e a sobrevida dos pacientes gira em torno de 10 a 25 anos após seu surgimento Revilla et al. (2010). Um estudo (SØRENSEN; FENGER, 1992) na Dinamarca apontou as principais causas de morte entre pacientes com Doença de Huntington. Entre elas estão a pneumonia por aspiração e as doenças cardiovasculares. Outro dado apontado pelo estudo é o aumento considerável nos suicídios por parte dos indivíduos afetados. A taxa de ocorrência de suicídios entre Indivíduos com Doença de Huntington é mais que o dobro da taxa entre pessoas saudáveis na população dinamarquesa. A Organização Mundial de Saúde aponta que nos países ocidentais a prevalência está entre 5 e 7 casos a cada 100.000 habitantes, porém em algumas regiões como Maracaibo, Venezuela, esse número é bem maior cerca de 700 casos por 100.000 habitantes. No Brasil não existem dados sobre a real prevalência da doença de Huntington, porém em algumas regiões foi medida uma alta prevalência da doença como, por exemplo, em Ervália, Minas Gerais (89 casos em 100.000 habitantes) Agostinho (2011) e Feira Grande em Alagoas (10 casos em 100.000 habitantes). Essas regiões são cidades pequenas (<25.000 habitantes) e, em geral, apresentam muitos casamentos consanguíneos, o que favorece a maior incidência de doenças genéticas. Miguel et al. (2010) e Alencar et al. (2010).

#### OBJETIVO

Esse trabalho visa analisar o número de notificações de óbitos pela Doença de Huntington no Brasil dentro do período de 1984 a 2008, buscando obter dados sobre a mortalidade registrada desta doença no país, ao mesmo tempo em que se visa comparar o número de óbitos notificados com o número de óbitos que seria esperado, assim como comparar os dados brasileiros com os da Austrália.

#### METODOLOGIA

Foi conduzido um estudo observacional retrospectivo para investigação de dados de óbitos notificados como por Doença de Huntington (CID9 333.4 e CID10 G10) no intervalo dos anos de 1984 a 2008 totalizando um período 25 anos. O Brasil é um país com 27 Unidades Federativas abrigando um total de 5.570 municípios, os dados utilizados abrangem todos os municípios do Brasil. Para isso utilizou-se o SIM - DATASUS (Sistema de Informação sobre Mortalidade) e os dados de população do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Os óbitos por DH foram estratificados por sexo, idade, região, estado e município de ocorrência.

Os dados de mortalidade e população da Austrália foram obtidos do Australian Bureau of Statistics (ABS). Todos os dados foram dispostos em tabelas e em gráficos com objetivo de se compará-los com os dados brasileiros.

#### RESULTADOS

Numa primeira análise para o Brasil, encontramos um número equivalente de mortes entre homens e mulheres. Nesse período de 25 anos foram relatados 408 óbitos por doença de Huntington, sendo 191 homens (47%) e 217 mulheres (53%), cuja proporção é semelhante à composição da população brasileira, 48% de homens e 52% de mulheres.

### 13ª JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Como já reportado anteriormente, na determinação do número de mortes por DH para o Brasil, obteve-se um valor muito pequeno de óbitos notificados com DH. Se considerarmos a prevalência mínima de 5 casos para cada 100.000 habitantes, da população europeia, também para a população brasileira, já que grande parte de nossa população é descendente de imigrantes europeus, estimariamos que no Brasil no ano de 1984 (primeiro ano da nossa análise) teríamos cerca de 6.500 afetados pela Doença de Huntington (população brasileira em 1984  $\approx$  130.000.000). Segundo Twyman (2004) 90% dos casos de DH se manifestam entre os 35 e 55 anos e a expectativa máxima de vida após a manifestação dos sintomas é de 25 anos. Teoricamente, o esperado seria que ao fim dos 25 anos de análise a maior parte desses pacientes tivessem ido a óbito, porém quando analisamos os dados fornecidos pelo SUS percebemos que somente as 408 mortes relatadas neste período têm sua causa atribuída a DH. Entretanto, não poderíamos esperar um valor tão elevado de prevalência, como nos europeus, pois nossa população é miscigenada com afrodescendentes e índios. É conhecida a prevalência no sul da África como sendo 500 vezes menor que a prevalência na população europeia. Em uma população de 130.000.000 de habitantes seriam esperados 13 afetados por DH. Para o Brasil então se espera um número menor que o encontrado para europeus e maior que o encontrado para os africanos, devendo haver inclusive diferenças regionais dentro dos países conforme a origem étnica das populações.

O desconhecimento sobre a doença é fator muito importante nessa subnotificação das mortes por DH, o caso de Feira Grande, AL, é um exemplo disso. Como relatado por Alencar (2010), Feira Grande é uma cidade que possui um grande número de pessoas com um mal desconhecido que muitos acreditavam se tratar da Doença de Parkinson (DP). Mostrou-se que a doença afetava descendentes de quem a possuía e era comum em famílias com casamentos consanguíneos, que era muito comum na região. O município de Ervália-MG é outro exemplo do desconhecimento da doença. Esse município possui uma prevalência de 89 casos de DH para cada 100.000 habitantes, dezoito vezes maior que a prevalência em caucasianos e, apesar dessa enorme prevalência, a doença por muito tempo era desconhecida. Agostinho (2011) o que pode ter impedido corretas notificações de óbito, uma vez que nesses 25 anos de pesquisa pelo SIM-DATASUS nenhuma morte por DH foi relatada em Feira Grande ou Ervália.

Outra evidência que aponta para o desconhecimento ou uma subnotificação dos óbitos em relação à DH é o crescente número de notificações de óbitos por DH nos últimos anos. Esse número mostra um crescimento bem maior do que o crescimento da população brasileira no mesmo período. Isso é um indicativo de que anteriormente os óbitos não eram notificados corretamente, pois, sendo uma doença hereditária, a epidemiologia da DH não condiz com um súbito aumento no número de casos. Logo a única explicação cabível é que anteriormente diversos casos não eram corretamente notificados. O aumento do número de notificações de óbitos no país chega a 1300%, variando de 3 em 1984 e 1985 para 42 em 2006. Esse aumento é muito superior ao aumento registrado pela população brasileira no mesmo período, segundo dados do IBGE este aumento foi de 44%.

O fato de a DH causar mortes por motivos secundários e não diretamente é outro fator que pode contribuir para o baixo número de mortes registradas com seu número de CID. A DH mata principalmente devido à pneumonia por aspiração e doenças cardiovasculares, que, no caso do desconhecimento do paciente ser portador de DH, leva a não notificação desta como causa de morte. Na notificação de óbito deveria contar como uma das causas de óbito a DH, pois, ainda que o paciente tenha realmente morrido pela pneumonia, esta foi causada pelo fato do mesmo possuir Doença de Huntington. Erro semelhante, porém por motivos distintos, ocorreu com a AIDS, no momento que ainda não se conhecia o vírus HIV, muitos casos de morte foram notificados de forma equivocada, uma vez que a doença também não causa a morte diretamente.

Mortes envolvendo suicídios e engasgos são outras causas de mortes comuns em pacientes com DH e que podem favorecer uma distorção maior nas notificações. Essas causas, especialmente o suicídio, são muito difíceis de serem relacionadas diretamente à condição patológica do paciente, porém como discutido anteriormente, existem fortes evidências que a DH aumenta as chances de o paciente vir a óbito por essas causas.

A comparação dos dados de mortalidade por DH do Brasil com outros países reforça a hipótese de subnotificação. A Austrália possui uma taxa de mortalidade anual de aproximadamente 3,5 mortes por DH a cada 1 milhão de habitantes, enquanto o Brasil, no mesmo período, apresentou como valor máximo de incidência anual de morte por DH de 0,23, uma incidência 15 vezes menor, que pode também ter sido devido, pelo menos em parte, pelas diferenças étnicas entre as duas populações.

### CONCLUSÃO

Os resultados mostram que a doença é ainda pouco conhecida e que o número das notificações dos óbitos por DH está bem abaixo do número esperado, tanto em comparação com outros países como através da simulação de óbitos previstos para o Brasil. Um maior enfoque das autoridades em relação a essa doença poderia aumentar o conhecimento sobre a mesma com reflexo no número de notificações de óbitos. Isso aconteceria, pelo aumento do número de diagnósticos precoces e consequente registro adequado do óbito nas declarações.

### REFERÊNCIAS

- AGOSTINHO, L. A., Investigação Molecular Inter e Intra geracional das Repetições Trinucleotídicas CAG e CCG em Pacientes Afetados e Grupo de Risco da Doença de Huntington, 2011, 189 f., Dissertação (Mestrado em Neurologia), Instituto Biomédico, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- ALENCAR, M. A. et al, Prevalence of Huntington's disease in Feira Grande, a small city in Northeastern Brazil, *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, v. 81, n. 22, 2010
- CHAN, E. Y. W. et al., Increased huntingtin protein length reduces the number of polyglutamine-induced gene expression changes in mouse models of Huntington's disease, *Human Molecular Genetics*, v.11, p. 1939-1951. 2002
- CONNALLY, P.M., Huntington Disease: Genetics and Epidemiology, *Journal of Human Genetic*, v. 36, p. 506-526, 1984
- GUSELLA, J. F. et al., A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease, *Nature*, v. 306, n. 17, 1983.
- KURTZKE J.F., Huntington's disease: mortality and morbidity data from outside the United States, *Advanced Neurology*, v.23, p. 13-25, 1979



### **13ª JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

LANSKA, D.J. et al, Huntington's disease mortality in the United States, 40 ° Encontro da Academia Americana de Neurologia, Cincinnati, OH, 1988.

MIGUEL, S.C.P. et al , Estudos De Casos Da Doença De Huntington (DH) Em Pequena Cidade No Leste Da Zona Da Mata Mineira, II Simpósio de Neurociências e III Colóquio luso-brasileiro de Neuroquímica, 2010.

REVILLA, F. J. et al., Huntington Disease, eMedicine University of Cincinnati College of Medicine 2010, Disponível em: < <http://emedicine.medscape.com/article/1150165-overview/>> Acessado em: 07/02/2011

SØRENSEN, S. A., FENGER, K., Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives, Journal of Medical Genetics, v.29, n.12, p. 911–914, 1992

TWYMAN, R. , Huntington's Disease, The Human Genome, 27/1/2004, Disponível em:< [http://genome.wellcome.ac.uk/doc\\_WTD020863.html](http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020863.html)> Acessado em : 14/02/2011

WALKER, F. O. , Huntington Disease, The Lancet, v. 309, 2007