

# DISCINESIA TARDIA

## RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Hélio A. Ghizoni Teive  
CRM-PR 8.523



# DISCINESIA TARDIA

## RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA



**Hélio A. Ghizoni Teive – CRM-PR 8.523**

Professor Titular de Neurologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR); Coordenador do Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR; Editor-in-Chief de Arquivos de Neuropsiquiatria

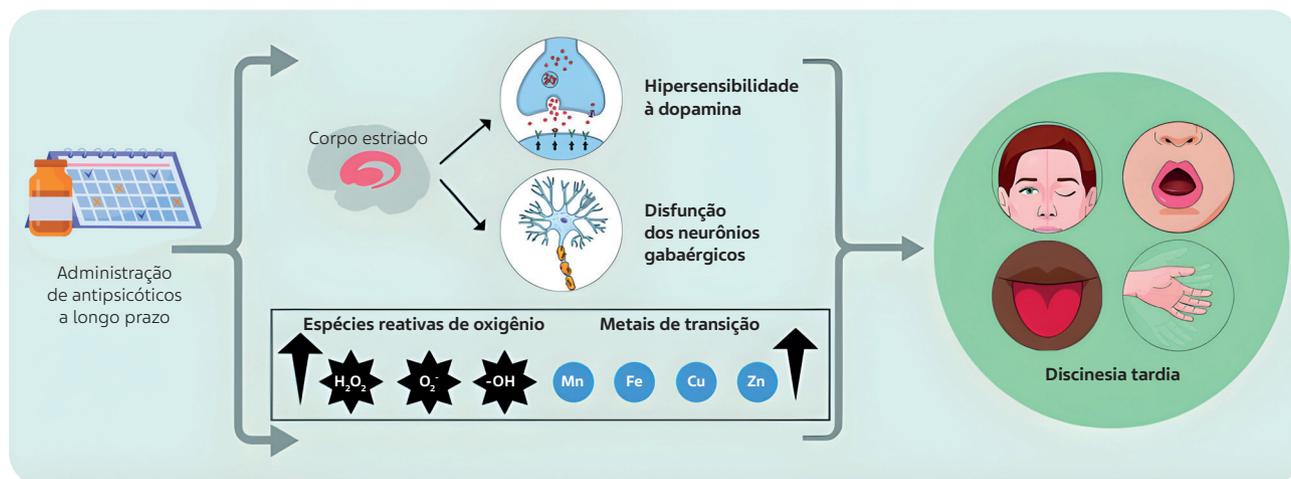
### Introdução

A discinesia tardia (DT) é uma síndrome que engloba uma constelação de distúrbios iatrogênicos do movimento causados por antagonistas dos receptores de dopamina.<sup>1-4</sup> A quinta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5) define a DT como um distúrbio do movimento induzido por medicamentos que persiste apesar da interrupção de seu uso ou de sua troca.<sup>5</sup> Os sintomas devem persistir por pelo menos um mês depois da suspensão da medicação. Os distúrbios do movimento incluem: estereotípias, particularmente da região orolingual-mastigatória, acatisia, distonia, coreia, tiques, entre outros movimentos involuntários anormais. De forma geral, a DT é considerada uma doença crônica e persistente.<sup>1-5</sup>

São considerados fatores predisponentes para o aparecimento da DT a duração da exposição ao agente

neuroléptico, o uso de antipsicóticos de primeira geração em vez de antipsicóticos de segunda geração e o uso prolongado de medicamentos anticolinérgicos. A DT é mais prevalente em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, sendo mais frequente em mulheres, pacientes de meia-idade e idosos. Estima-se que a prevalência da DT em pacientes tratados com neurolépticos de primeira geração seja ao redor de 20%; contudo, a prevalência total da DT varia de 1% a 10%.<sup>1-4</sup>

O mecanismo etiopatogênico mais atual considera que os antipsicóticos de primeira geração bloqueiam os receptores  $D_2$  pós-sinápticos e podem causar parkinsonismo. Com o bloqueio concomitante dos receptores  $D_2$  pré-sinápticos, pode-se aumentar a síntese e a liberação de dopamina, que vai estimular os receptores  $D_1$  desbloqueados, e como consequência pode causar movimentos involuntários em indivíduos predispostos (figura 1).<sup>1-4,6,7</sup>



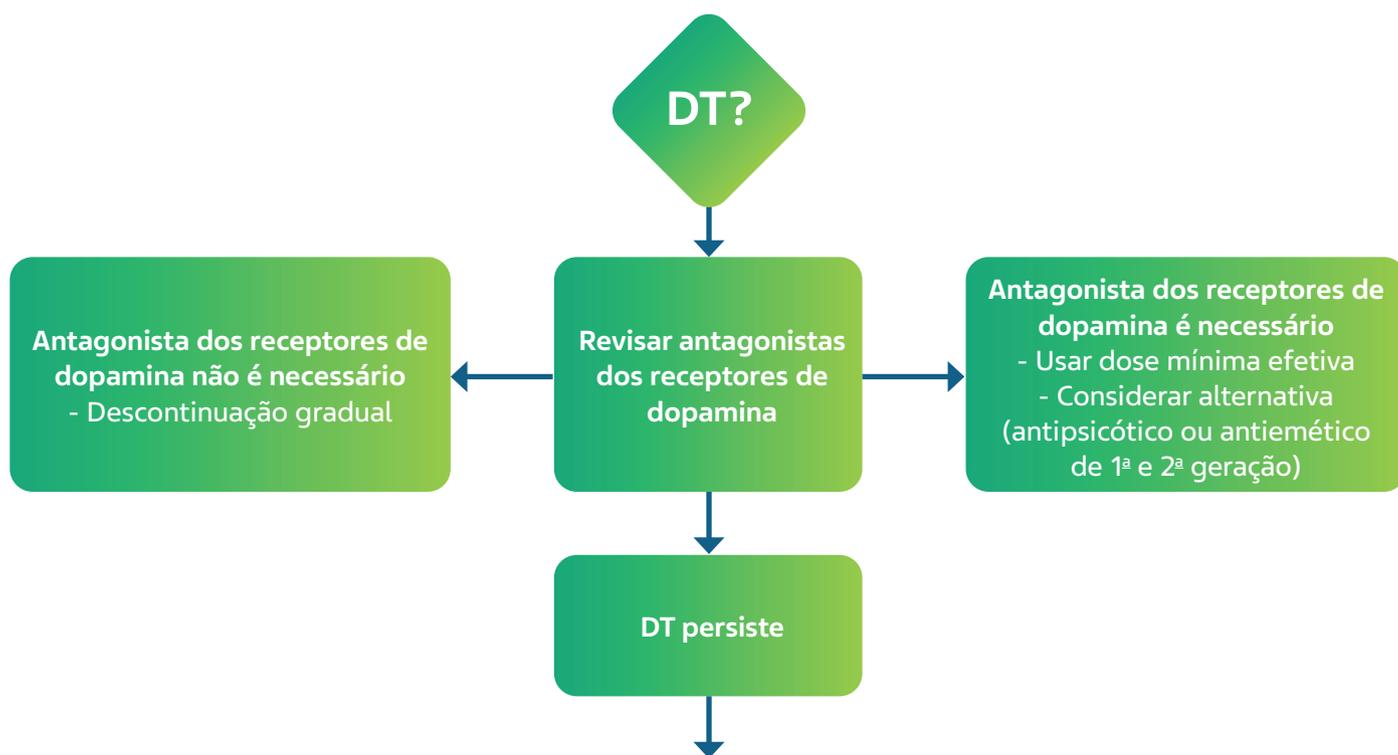
Adaptada de Takeuchi, Mori e Tsutsumi, 2022.<sup>6</sup>

**Figura 1.** Fisiopatologia da DT.

Os principais subtipos de DT encontrados na prática clínica diária incluem a DT orofacial (estereotipia buco-lingual-mastigatória), a distonia tardia, a acatisia tardia e tiques tardios.<sup>1-4</sup>

No manejo de pacientes com DT indicam-se a suspensão do uso de neurolépticos de primeira geração (quando possível) ou ainda a troca por neurolépticos de nova geração, como a clozapina, bem como a suspensão do uso de anticolinérgicos. O tratamento efetivo da DT pode ser feito com o uso de inibidor do transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2, do inglês *vesicular monoamine transporter type 2*), incluindo o

uso da tetrabenazina e mais recentemente da deutetrabenazina e da valbenazina, sendo somente a deutetrabenazina aprovada no Brasil atualmente. Alternativas para o tratamento da DT incluem ainda o uso de amantadina, clonazepam, propranolol e levetiracetam. O uso de vitamina E, vitamina B<sub>6</sub>, buspirona, baclofeno e *Ginkgo biloba* é considerado terapia inefetiva. A toxina botulínica pode ser usada em alguns casos de distonia tardia (focal ou segmentar). A estimulação cerebral profunda pode ser indicada em casos de distonia tardia refratária a tratamentos farmacológicos e com denervação química (toxina botulínica).<sup>1-4,8,9</sup> Um algoritmo de tratamento da DT está apresentado na figura 2.



Opção de tratamento	Nível de evidência
Inibidores de VMAT2	A
• Deutetrabenazina	A
• Valbenazina	C
• Tetrabenazina	
Clonazepam	B
<i>Ginkgo biloba</i>	B
Amantadina	C
Estimulação bilateral profunda do globo pálido interno	C
Toxina botulínica	U
Antipsicóticos de 1ª e 2ª geração	U
Acetazolamida, baclofeno, levetiracetam, vitaminas B <sub>6</sub> e E, zonisamida, zolpidem e terapia eletroconvulsiva	U

Níveis de evidência de acordo com a American Academy of Neurology: A = efetivo; B = provavelmente efetivo; C = possivelmente efetivo; U = dados inadequados.

Adaptada de Bashir e Jankovic, 2020.<sup>3</sup>

**Figura 2.** Algoritmo de tratamento da DT.

O objetivo do caso clínico relatado a seguir é descrever o tratamento de um paciente idoso com DT com o uso de um novo fármaco: a deutetrabenazina.

## Relato de caso

**Identificação do paciente** — Sexo masculino, 81 anos de idade.

**História progressa da moléstia atual** — Movimentos involuntários anormais de boca e língua, iniciados depois do uso crônico (por um ano) de bromoprida para tratamento de síndrome dispéptica decorrente de hérnia hiatal. Os movimentos foram caracterizados como estereotipias bucolingual-mastigatórias, que se acentuavam com situações de estresse e tinham uma leve redução quando o paciente estava mais calmo. Os movimentos desapareciam no período da noite, durante o sono.

**Exame clínico** — Sem anormalidades segmentares.

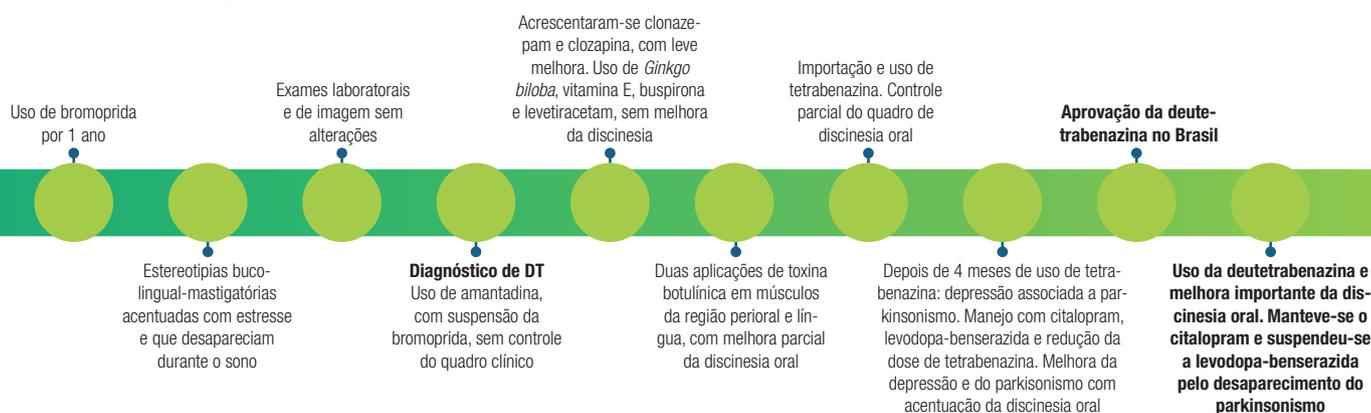
**Exame neurológico geral** — Sem anormalidades.

**Exames laboratoriais** — Normais, incluindo hemograma com pesquisa de acantócitos, velocidade de hemossedimentação (VHS), glicemia de jejum, lipidograma, pesquisa laboratorial de doenças venéreas (VDRL, do inglês *venereal disease research laboratory*), hormônio tireoestimulante (TSH, do inglês *thyroid-stimulating hormone*) tiroxina (T4), sódio, potássio, cálcio, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), ureia, creatinina, ceruloplasmina, alfafetoproteína, proteínas totais e frações e ferritina.

**Exames de imagem** — Ecodoppler de artérias cervicais normal para a idade, bem como ressonância magnética do encéfalo.

**Diagnóstico** — DT, com o subtipo de estereotipia orolingual-mastigatória.

**Conduta** — O paciente foi submetido ao uso de amantadina (até 300 mg ao dia), com suspensão do uso da bromoprida, sem controle do quadro clínico. Acrescentou-se ainda o uso de clonazepam (em doses de 0,5 mg ao dia) e clozapina (em doses crescentes até 50 mg ao dia, com controle periódico por meio de hemograma completo), obtendo-se leve melhora da discinesia oral. O paciente usou ainda *Ginkgo biloba*, vitamina E, bupiriona e levetiracetam, sem melhora do quadro discínético. Foram realizadas ainda duas aplicações de toxina botulínica em músculos da região perioral e língua, com melhora parcial do quadro de discinesia oral, particularmente de língua. Sugeriram-se ao paciente a importação e o uso de tetrabenazina em dose escalonada até 50 mg ao dia. Ocorreu um controle parcial do quadro de discinesia oral. Depois de quatro meses de uso da tetrabenazina (na dose final de 75 mg ao dia), houve o aparecimento de quadro de depressão (para o qual foi utilizado citalopram na dose de 20 mg ao dia) associado com quadro de parkinsonismo (com estágio de Hoehn-Yahr igual a 2), o qual foi manejado com doses baixas de levodopa-benserazida (100/25 mg: meio comprimido três vezes ao dia), além da redução da dose de tetrabenazina até 37,5 mg ao dia. Observou-se uma melhora do quadro de parkinsonismo, bem como dos sintomas depressivos, com acentuação do quadro de discinesia oral. Com a aprovação do uso de deutetrabenazina no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), foi autorizado pela Secretaria de Saúde local seu uso em doses escalonadas de até três comprimidos (9 mg) ao dia (com dose total de 27 mg ao dia), com melhora importante do quadro da discinesia oral. Foi mantido o uso de citalopram (20 mg ao dia) como tratamento de manutenção dos sintomas depressivos e suspendeu-se o uso de levodopa-benserazida, pois houve desaparecimento do quadro de parkinsonismo. A linha do tempo apresentada na figura 3 mostra o desenvolvimento do caso.



Dados do autor.

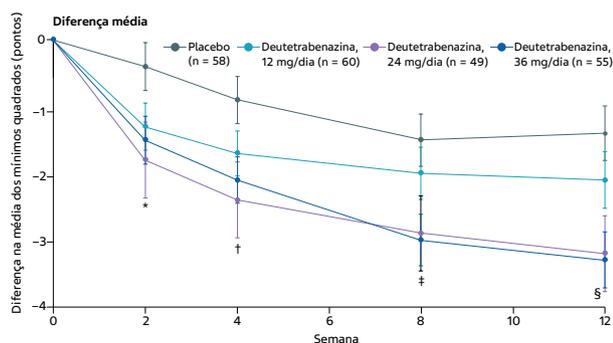
Figura 3. Desenvolvimento do caso.

## Discussão

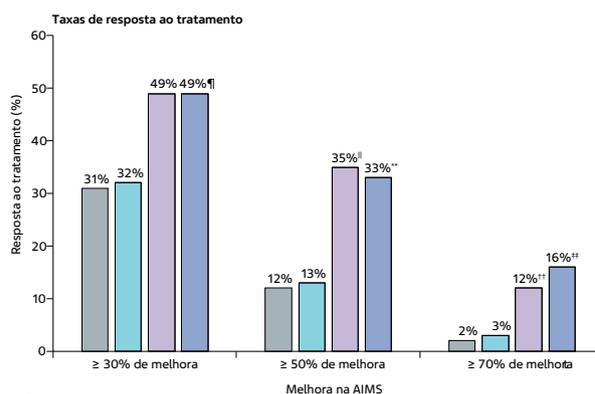
A deutetrabenazina pertence ao grupo de fármacos com ação pré-sináptica nas terminações nervosas dopaminérgicas, com inibição do transporte de monoaminas vesiculares (dopamina). A medicação promove uma depleção dos estoques de dopamina, com redução da quantidade de dopamina na fenda sináptica, menor ação da dopamina nos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos e subsequente redução da superestimulação dos receptores dopaminérgicos  $D_2$  estriatais, que estão hipersensibilizados nos pacientes com DT. O efeito terapêutico da deutetrabenazina está provavelmente relacionado com o reequilíbrio das vias diretas e indiretas do circuito corticoestriatal-talâmico. Com isso ocorre uma redução dos movimentos involuntários anormais, como acontece nos pacientes com DT.<sup>7-12</sup>

A eficácia da deutetrabenazina já foi confirmada em vários estudos publicados na literatura mundial.<sup>7-9,11,12</sup> Estudos randomizados, duplos-cegos, placebo-controlados, de fase 3, com o uso da deutetrabenazina no tratamento dos movimentos involuntários em pacientes com DT, foram publicados no ano de 2017 por

Fernandez et al.<sup>11</sup> e Anderson et al.<sup>12</sup> (figura 4), demonstrando grande eficácia e segurança. Da mesma forma, Hauser et al.<sup>7</sup> confirmaram a eficácia e a segurança do uso de deutetrabenazina em pacientes com DT, em um estudo de extensão, aberto, com três anos de duração. Os eventos adversos mais comuns observados nesse estudo foram ansiedade, sonolência e depressão, numa baixa frequência de casos.<sup>7</sup> Um dos problemas mais difíceis em pacientes com distúrbios do movimento induzidos por antipsicóticos é a associação e a diferenciação entre casos de DT e parkinsonismo secundário.<sup>13</sup> Nesse sentido, o uso da deutetrabenazina no tratamento da DT é uma opção segura e efetiva, minimizando os riscos de parkinsonismo, que pode ser muito mais frequente em pacientes em uso de tetrabenazina.<sup>13</sup> Existe uma recomendação atual para o monitoramento do intervalo QT (eletrocardiograma) nos pacientes em uso de deutetrabenazina em doses acima de 24 mg/dia. Da mesma forma, deve-se ter um cuidado especial com pacientes recebendo inibidores potentes de CYP2D6 (por exemplo, quinidina, antidepressivos como paroxetina, fluoxetina e bupropiona) e metabolizadores fracos de CYP2D6.<sup>7,10</sup>



A)



B)

Adaptada de Anderson et al., 2017.<sup>12</sup>

**Figura 4.** Diferença média e taxas de resposta ao tratamento com base na pontuação da *abnormal involuntary movement scale* (AIMS). **(A)** Diferença na média dos mínimos quadrados da linha de base às semanas 2, 4, 8 e 12. As barras de erro representam o erro-padrão. Os valores de p são representados como diferença versus placebo. \* p = 0,006 para 24 mg/dia e 0,032 para 36 mg/dia. † p = 0,003 para 24 mg/dia e 0,018 para 36 mg/dia. ‡ p = 0,012 para 24 mg/dia e 0,008 para 36 mg/dia. § p = 0,003 para 24 mg/dia e 0,001 para 36 mg/dia. **(B)** Taxas de resposta ao tratamento com base na redução percentual da pontuação da AIMS da linha de base até a semana 12 em todos os grupos de tratamento. ¶ p = 0,029. ¶¶ p = 0,005. \*\* p = 0,007. †† p = 0,030. †† p = 0,011.

## Conclusões

O tratamento da DT com uso de deutetrabenazina pode permitir um ótimo controle do quadro de discinesia oral, sem os eventos adversos dos fármacos inibidores do transporte de monoaminas vesiculares (como a tetrabenazina), como a depressão e o parkinsonismo.<sup>11,12</sup>



## Referências

1. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2013;3:tre-03-161-4138-1.
2. Aquino CC, Lang AE. Tardive dyskinesia syndromes: Current concepts. Parkinsonism Relat Disord;20:S113-7.
3. Bashir HH, Jankovic J. Treatment of tardive dyskinesia. Neurol Clin. 2020;38(2):379-96.
4. Margolius A, Fernandez HH. Current treatment of tardive dyskinesia. Parkinsonism Relat Disord. 2019;59:155-60.
5. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
6. Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. Ther Adv Psychopharmacol. 2022;12:2945125321117313.
7. Hauser RA, Barkay H, Fernandez HH, Factor SA, Jimenez-Shahed J, Gross N, et al. Long-term deutetrabenazine treatment for tardive dyskinesia is associated with sustained benefits and safety: A 3-year, open-label extension study. Frontiers in Neurology. 2022;13.
8. Patel RS, Mansuri Z, Motiwala F, Saeed H, Jannareddy N, Patel H, et al. A systematic Review on treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine and deutetrabenazine. Ther Adv Psychopharmacol. 2019;9:2045125319847882.
9. Claassen DO, Philbin M, Carroll B. Deutetrabenazine for tardive dyskinesia and chore associated with Huntington's Disease: a Review of clinical trial data. Expert Opin Pharmacother. 2019;18:2209-21.
10. Brar S, Vijan A, Scott FL, Jimenez R, Zhang H, Grigoriadis DE, et al. Pharmacokinetic and pharmacologic characterization of the dihydrotetrabenazine isomers of deutetrabenazine and valbenazine. Clin Pharmacol Drug. 2023;12(4):447-56.
11. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, Jimenez-Shahed J, Ondo WG, Jarskog L, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. Neurology. 2017;88:2003-10.
12. Anderson KE, Stamler D, Davis MD, Factor SA, Hauser RA, Isojärvi J, et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Psychiatry. 2017;4:595-604.
13. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. Tardive dyskinesia- key differences in pathophysiology and clinical management. Neurol Ther. 2018;7(2):233-48.



Use o QR code para acessar o conteúdo digital.



Use o QR code para assistir a um vídeo do Dr. Hélio A. Ghizoni Teive sobre o assunto.



SAC 0800 777 8382

