

DISCINESIA TARDIA

ABORDAGEM ATUAL

Mario Louzã
CRM-SP 34.330



DISCINESIA TARDIA

ABORDAGEM ATUAL



Mario Louzã – CRM-SP 34.330

Doutor em Medicina pela Universidade de Würzburg, Alemanha. Médico Assistente e Coordenador do Programa de Esquizofrenia (PROJESQ) e do Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade no Adulto (PRODATH) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Especialista em Psiquiatria Geral pela Associação Brasileira de Psiquiatria.

Introdução

No início dos anos 1950, um novo medicamento, a clorpromazina, demonstrou eficácia no tratamento dos quadros psicóticos agudos de diferentes etiopatogenias. Nascia uma nova classe terapêutica, fundamental para o tratamento dos transtornos mentais: os antipsicóticos.¹ Poucos anos depois, começam a surgir descrições de casos de distúrbios de movimento associados a esse medicamento.² Em 1959, Sigwald e colaboradores descrevem casos de uma “discinesia fácio-buco-língua-mastigatória de evolução prolongada” em pacientes tratados com antipsicóticos³ e no início dos anos 1960 é cunhado o termo “discinesia tardia”, para designar esse efeito colateral tardio dos antipsicóticos.⁴ Nos anos 1980 é publicado pela Associação Americana de Psiquiatria o “Task Force Report” sobre discinesia tardia⁵ e Schooler e Kane (1982)⁶ propõem critérios diagnósticos para pesquisa em discinesia tardia (Tabela 1).

1950



Tabela 1. Critérios diagnósticos para pesquisa de discinesia tardia (DT)

1

Uma história de pelo menos três meses de exposição cumulativa total aos antipsicóticos. A exposição pode ser contínua ou descontínua. Pacientes que não cumprem o critério pela duração da exposição aos antipsicóticos devem receber o diagnóstico apropriado com a qualificação “menos de três meses de exposição a neurolépticos”.

2

A presença de movimentos involuntários anormais pelo menos em grau “moderado” em uma ou mais áreas do corpo ou pelo menos em grau “leve” em duas ou mais áreas do corpo (rosto, lábios, mandíbula, língua, membros superiores, membros inferiores, tronco). Por causa da variabilidade na manifestação de movimentos associado à DT, se o exame revelar movimentos que são apenas “mínimos” ou “leves” em apenas uma área do corpo, o exame deverá ser repetido dentro de uma semana para confirmar sua presença. A determinação da presença desses movimentos deve ser feita com uma padronização de procedimentos de exame e classificação em uma escala (por exemplo, a Escala de Movimentos Involuntários Anormais [AIMS, do inglês *Abnormal Involuntary Movements Scale*]).

3

Ausência de outras condições que possam produzir movimentos involuntários anormais.

Adaptada de: Schooler e Kane, 1982.⁶

O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* da Associação Americana de Psiquiatria, 5ª edição revisada (DSM-5-TR), caracteriza a DT como a presença de “movimentos involuntários anormais de língua, mandíbula, tronco ou extremidades que ocorrem em associação com o uso de medicamentos que bloqueiam receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, como antipsicóticos de primeira e segunda geração e outros medicamentos, como metoclopramida. Os movimentos estão presentes por um período de pelo menos 4 semanas e podem ser coreiformes ou semirrítmicos (p. ex., estereotípias) e atetoides. No entanto, estes movimentos são claramente distintos dos tremores, movimentos rítmicos (3-6 Hz de frequência) comumente observados no parkinsonismo induzido por medicações”⁷

Epidemiologia, fatores de risco e impacto na vida do paciente

A incidência anualizada de DT é de 6,5% com os antipsicóticos de primeira geração e de 2,8% com os de segunda geração; sua prevalência geral é de 25,3%, sendo de 30% para os antipsicóticos de primeira geração e 20,7% com os de segunda geração.⁸

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DT estão listados na Tabela 2. Alguns desses fatores de risco podem ser modificáveis, de tal modo que haja uma redução do risco de desenvolvimento da DT.

Tabela 2. Principais fatores de risco para o desenvolvimento de discinesia tardia^{9,10}

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Sexo feminino▪ Idade mais avançada▪ Raça (descendentes de africanos > caucasianos > asiáticos)▪ Uso cumulativo de antipsicóticos▪ Dose elevada de antipsicótico▪ Maior duração e gravidade da doença▪ Presença de sintomas negativos (esquizofrenia) | <ul style="list-style-type: none">▪ Diagnóstico de transtorno do humor▪ Diagnóstico de transtorno mental orgânico▪ Uso de substâncias psicoativas▪ <i>Diabetes mellitus</i>▪ Tabagismo▪ Uso de antipsicóticos de primeira geração > segunda geração | <ul style="list-style-type: none">▪ Cotratamento com anticolinérgicos▪ Nível plasmático elevado de antipsicóticos▪ Maior intensidade de síndrome extrapiramidal aguda▪ Uso intermitente de antipsicóticos |
|--|---|--|

A DT impacta significativamente a vida do paciente, somando-se aos prejuízos decorrentes do próprio transtorno mental. Estudos mostram um prejuízo significativo tanto econômico quanto na qualidade de vida dos portadores de discinesia tardia, independentemente do diagnóstico primário.¹¹⁻¹³

Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da DT seja ainda pouco compreendida, a hipótese mais discutida é a da supersensibilidade dos receptores dopaminérgicos D2 em decorrência do bloqueio pós-sináptico crônico pelo uso dos antipsicóticos. Outras hipóteses incluem a hipótese GABAérgica (hipofunção desses neurônios no striatum levaria a uma desregulação dos circuitos em gânglios da base) e a hipótese da produção de radicais livres pelo uso crônico de antipsicóticos, que agiriam como neurotoxinas.^{9,14}

Avaliação clínica

Pacientes em uso de antipsicóticos devem ser observados especificamente em relação à DT de maneira periódica, para que esta seja detectada precocemente e tratada de modo adequado.¹⁵

A principal escala de avaliação da discinesia tardia é a AIMS (Tabela 3). Desenvolvida nos anos 1970, vem acompanhada da orientação dos procedimentos necessários para avaliação dos movimentos discinéticos. Tem na versão original 12 itens, dos quais os sete primeiros avaliam a discinesia em cada parte do corpo; seguem-se três itens “globais” que avaliam a impressão de gravidade geral da discinesia, o grau de incapacitação decorrente dela e a percepção do paciente em relação a sua discinesia. Os dois itens restantes permitem registrar a condição dentária do paciente, pois a presença de prótese dentária pode induzir movimentos que se confundem com a discinesia tardia.¹⁶

Tabela 3. Escala de Movimentos Involuntários Anormais (The Abnormal Involuntary Movements Scale – AIMS): triagem e avaliação de distúrbios de movimento induzidos por medicamentos

Avaliação dos movimentos		Pontuação				
Orais e faciais	1. Músculos da expressão facial	0	1	2	3	4
	2. Lábios e área perioral	0	1	2	3	4
	3. Mandíbula	0	1	2	3	4
	4. Língua	0	1	2	3	4
Membros	5. Superiores (braços, pulsos, mãos, dedos)	0	1	2	3	4
	6. Inferiores (pernas, joelhos, tornozelos, dedos)	0	1	2	3	4
Tronco	7. Pescoço, ombro, quadril	0	1	2	3	4
Avaliação global	8. Gravidade geral dos movimentos anormais	0	1	2	3	4
	9. Incapacidade relacionada aos movimentos anormais	0	1	2	3	4
	10. Percepção do paciente dos seus movimentos anormais	0	1	2	3	4
Estado dental	11. Possui problemas com dentes e/ou prótese dentária	Não		Sim		
	12. O paciente possui prótese dentária?	Não		Sim		

Adaptada de: Guy W, 1976;¹⁶ Gharabawi GM, et al., 2005;¹⁷ Munetz MR, et al., 1988.¹⁸

Escala clínica validada: Itens 1-7 avaliam movimentos observados. Itens 8-10 avaliam gravidade global e impacto da DT. Itens 11-12 avaliam problemas dentários que podem ser confundidos com DT. **Pontuação:** 0=Ausente. 1=Mínimo. 2=Brando. 3=Moderado. 4=Severo. Não há uma pontuação mínima que indique necessidade de intervenção. DT: discinesia tardia.

Abordagem terapêutica

Tendo em vista a dificuldade de tratamento da DT, uma vez que frequentemente não é possível retirar a medicação antipsicótica em razão da doença de base do paciente, foram propostas várias alternativas terapêuticas, incluindo a substituição por antipsicóticos com menos ligação ao receptor D2, redução gradual e/ou retirada do antipsicótico, clozapina, uso de benzodiazepínicos, vitamina E, entre outras tantas estratégias, algumas com resultados controversos.^{9,19,20}

Mais recentemente surgiram os medicamentos inibidores do transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT-2, do inglês *vesicular monoamine transporter type 2*). A dopamina que se encontra na fenda sináptica é transportada para dentro do neurônio pré-sináptico (pelo transportador da dopamina – DAT) e pode seguir dois caminhos: ser metabolizada pela monoamina oxidase ou reabsorvida para a vesícula sináptica, por meio do VMAT-2. Os inibidores do VMAT-2 bloqueiam esse transportador, impedindo a dopamina de ser reutilizada (Figura 1).

Entre os inibidores do VMAT-2 está a deutetrabenazina, aprovada pela Anvisa desde 2021. A deutetrabenazina deve ser ingerida com alimentação e sua biodisponibilidade é de cerca de 80%. A meia-vida é de cerca de 9-10 horas (requerendo, portanto, duas tomadas diárias) e é extensamente metabolizada no fígado, pela CYP2D6, demandando cautela quando houver uso simultâneo de medicamentos inibidores dessa isoenzima (p. ex., alguns antidepressivos).²¹

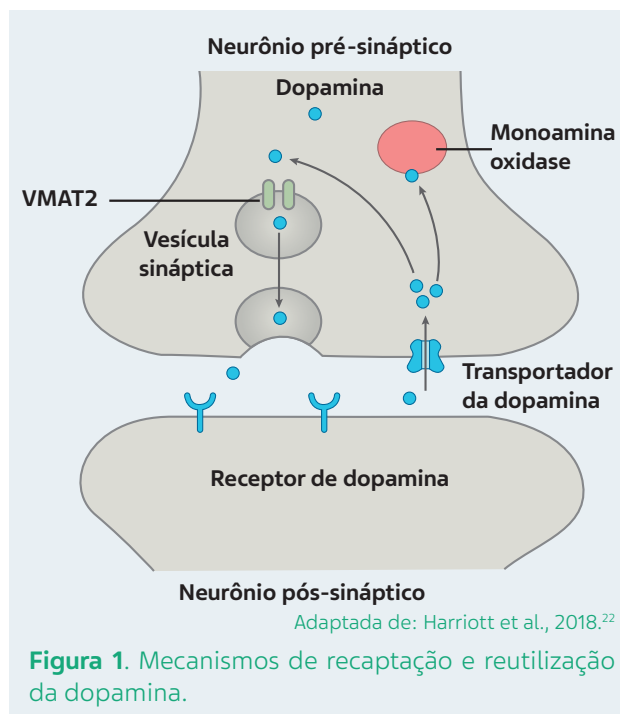


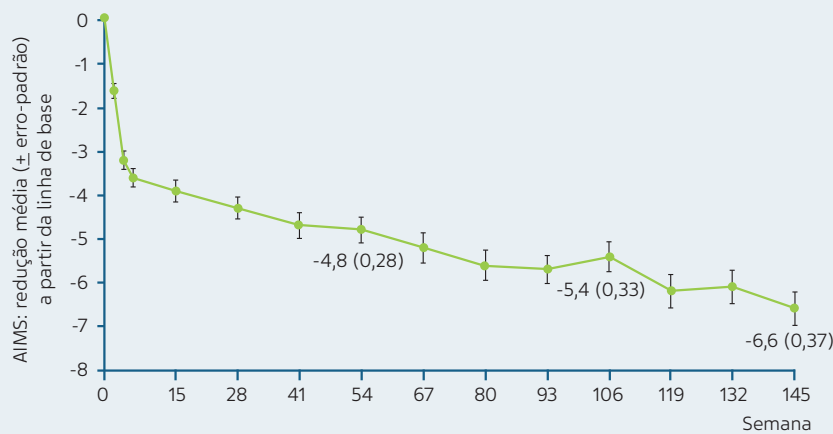
Figura 1. Mecanismos de recaptação e reutilização da dopamina.

Os principais estudos clínicos controlados da deutetrabenazina estão resumidos na Tabela 4.

Os estudos de curto prazo, de duração de 12 semanas, e o respectivo estudo aberto de extensão, com até 3 anos de seguimento, demonstraram a eficácia da deutetrabenazina na redução da discinesia avaliada pela AIMS no curto prazo, bem como a manutenção da melhora da discinesia no longo prazo (Figuras 2 e 3).

Tabela 4. Principais estudos randomizados, duplos-cegos e de extensão abertos da deutetrabenazina²³

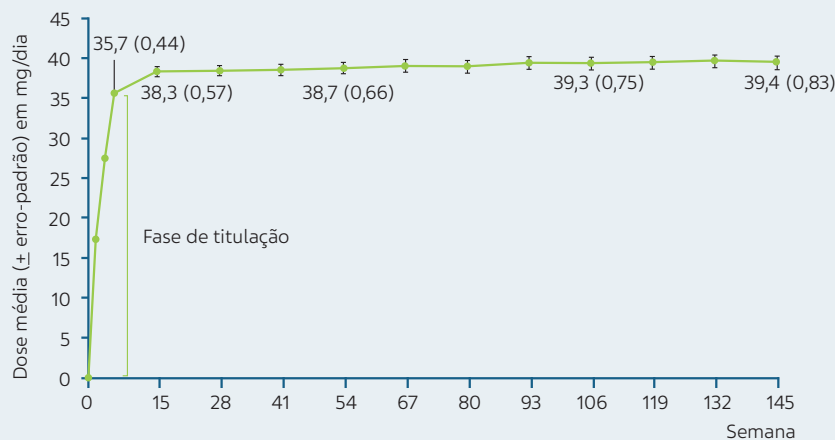
Autor, ano (nome do estudo)	Tipo de estudo, tamanho da amostra	Duração do estudo	Doses diárias de deutetrabenazina (mg)
Fernandez et al., 2017 (ARM-TD: "Aim to Reduce Movements in Tardive Dyskinesia") ²⁴	Randomizado, duplo-cego vs. placebo, n = 117	12 semanas	12 a 48 (38,8 ± 7,92)
Anderson et al., 2017 (AIM-TD: "Addressing Involuntary Movement Tardive Dyskinesia") ²⁵	Randomizado, duplo-cego vs. placebo, n = 298	12 semanas	12, 24, 36
Fernandez et al., 2019 ²⁶	Extensão aberta, continuação dos estudos ARM-TD e AIM-TD, n = 343	2 anos	Flexível: média 38,1 na semana 54
Hauser et al., 2022 ²⁷	Mesmo estudo (Fernandez et al., 2019) com avaliação de 3 anos de seguimento	Extensão até completar 3 anos	Flexível: média 39,4 na semana 145



*AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale

Adaptada de: Hauser et al., 2022.²⁷

Figura 2. Redução média da discinesia tardia (medida pela AIMS*) ao longo do estudo.



Adaptada de: Hauser et al., 2022.²⁷

Figura 3. Dose média (mg/dia) de deutetrabenazina no tratamento de longo prazo da discinesia tardia.

No conjunto desses estudos foi observado que a dose média da deutetrabenazina, uma vez atingida a dose ideal após a titulação, gira em torno de 39 mg/dia.

Os estudos de curto e longo prazo demonstram que a deutetrabenazina apresenta boa tolerabilidade, com um baixo índice de abandono do tratamento devido a efeitos colaterais. Os principais eventos adversos observados nos estudos clínicos foram ansiedade, sonolência, depressão, perda de peso, infecção do trato urinário, diarreia e cefaleia.^{23,27}

Conclusões

A discinesia tardia é consequência do uso crônico de antipsicóticos. A melhor maneira de preveni-la é o uso adequado dessas medicações, apenas nos casos e nos transtornos mentais nos quais sejam claramente indicadas. É importante a avaliação detalhada do paciente a cada consulta para que a discinesia tardia seja detectada precocemente e medidas terapêuticas sejam adotadas para seu tratamento imediato. Diretrizes e algoritmos para a avaliação e a conduta terapêutica diante de discinesia tardia podem auxiliar o clínico na condução do caso.^{9,28}

A deutetrabenazina é um inibidor do VMAT-2 e tem bem estabelecida sua eficácia e tolerabilidade no tratamento da discinesia tardia induzida por antipsicóticos. Sua dosagem diária, dividida em duas tomadas, durante as refeições, varia entre 36 mg e 42 mg. O início do tratamento se faz com 12 mg/dia, com aumento progressivo semanal até eventualmente a dose máxima de 48 mg/dia.¹⁰



Referências

1. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999;40(6):407-14.
2. Kulenkampff C, Tarnow G. Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei. *Nervenarzt*. 1956;27(4):178-80.
3. Sigwald J, Bouttier D, Raymondeaud C, Piot C. 4 Cases of facio-bucco-linguo-masticatory dyskinesia of prolonged development following treatment with neuroleptics. *Rev Neurol (Paris)*. 1959;100:751-5.
4. Faurbye A, Rasch P-J, Petersen PB, Brandborg G, Pakkenberg H. Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of Psychoses. *Acta Psychiatr Scand*. 1964;40(1):10-27.
5. Baldessarini R, Cole J, Davis J, Gardos G, Preskorn S, Simpson G, et al. Tardive Dyskinesia: Report of the American Psychiatric Association Task Force on Late Neurological Effects of Antipsychotic Drugs [Internet]. 1980. Disponível em: [https://www.psychiatry.org/File Library/ Psychiatrists/Directories/Library-and-Archive/task-force-reports/tfr1979_TardiveDyskinesia.pdf](https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Directories/Library-and-Archive/task-force-reports/tfr1979_TardiveDyskinesia.pdf). Acesso em: 30 mar. 2023.
6. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(4):486-7.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR). 5. ed. American Psychiatric Association; 2022.
8. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):e264-78.
9. Bassitt DP, Louzã Neto MR. *Discinesia Tardia*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.
10. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci*. 2018;389:21-7.
11. Barer Y, Ribalov R, Yaari A, Maor R, Arow Q, Logan J, et al. The Clinical and Economic Burden of Tardive Dyskinesia in Israel: Real-World Data Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(5):454-60.
12. Caroff SN, Leong SH, Roberts C, Berkowitz RM, Campbell EC. Cumulative Burden of Illness in Veterans With Tardive Dyskinesia and Serious Mental Disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(1):38-45.
13. McEvoy J, Gandhi SK, Rizio AA, Maher S, Kosinski M, Bjorner JB, et al. Effect of tardive dyskinesia on quality of life in patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia. *Qual Life Res*. 2019;28(12):3303-12.
14. Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:1-20.
15. Kremens DE. Earlier Diagnosis of Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2019;81(1).
16. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. National Institute of Mental Health, 1976.
17. Gharabawi GM, Bossie CA, Lasser RA, Turkoz I, Rodriguez S, Chouinard G. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 2005 Sep 15;77(2-3):119-28.
18. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp Community Psychiatry*. 1988 Nov;39(11):1172-7.
19. Bashir HH, Jankovic J. Treatment of Tardive Dyskinesia. *Neurol Clin*. 2020;38(2):379-96.
20. Owens DC. Tardive dyskinesia update: treatment and management. *BJPsych Adv*. 2019;25(2):78-89.
21. Schneider F, Stamler D, Bradbury MJ, Loupe PS, Gordon MF, Rabinovich-Guilatt L. The effect of potent CYP2D6 inhibition on the pharmacokinetics and safety of deutetrabenazine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(1):11-8.
22. Harriott ND, Williams JP, Smith EB, Bozigian HP, Grigoriadis DE. VMAT2 Inhibitors and the Path to Ingrezza (Valbenazine). *Progress in Medicinal Chemistry*. Elsevier B.V.; 2018. v. 57, p. 87-111.
23. Dorfman BJ, Jimenez-Shahed J. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(1):9-20.
24. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, Jimenez-Shahed J, Ondo WG, Jarskog LF, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia the ARM-TD study. *Neurology*. 2017;88(21):2003-10.
25. 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(8):595-604.
26. Fernandez HH, Stamler D, Davis MD, Factor SA, Hauser RA, Jimenez-Shahed J, et al. Long-term safety and efficacy of deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(12):1317-23.
27. 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. *Front Neurol*. 2022;13:1-11.
28. Bhidayasiri R, Jitkrisadikul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* [Internet]. 2018;389:67-75.



Use o QR code para acessar o conteúdo digital.



Use o QR code para assistir a um vídeo de Dr. Mario Louzã sobre AIMS.

