

DOENÇAS DO MOVIMENTO INDUZIDAS POR FÁRMACOS

A Importância dos Psicofármacos

Joana DAMÁSIO, Serafim CARVALHO

RESUMO

A presente revisão do estado da arte das doenças do movimento induzidas por fármacos (DMIF) justifica-se devido à sua alta prevalência em certas especialidades médicas e contextos clínicos, pela necessidade do seu enquadramento em diagnósticos diferenciais, bem como pelos custos potenciais a que conduz.

O acrónimo DMIF engloba um grupo heterogéneo de síndromes neurológicas, sendo as mais prevalentes o parkinsonismo, a distonia, a discinesia e a acatisia. Nos anos subsequentes à introdução dos neurolépticos (bloqueadores dos receptores dopaminérgicos D2) na prática clínica, foram observadas as primeiras reacções distónicas agudas e, posteriormente, o aparecimento de sintomas extrapiramidais associados ao seu uso crónico. Actualmente, encontram-se descritas síndromes extrapiramidais, agudas e crónicas, como complicações do tratamento com uma vasta gama de fármacos, incluindo não bloqueadores dos receptores dopaminérgicos D2 e drogas de abuso.

Neste artigo é feita uma revisão do conhecimento actual das DMIF no que diz respeito à sua epidemiologia, fisiopatologia, fenomenologia, tratamento e prognóstico.

SUMMARY

DRUG INDUCED MOVEMENT DISORDERS

Role of Antipsychotic Drugs

This article reviews the current knowledge on drug-induced movement disorders (DIMD) epidemiology, pathophysiology, phenomenology and treatment. This review is justified by its high prevalence in certain medical specialties, the need to include them on movement disorders etiologic differential diagnosis and the potential economical burden.

The acronym DIMD refers to a heterogeneous group of neurological syndromes, the most prevalent being parkinsonism, dystonia, dyskinesia and akathisia. Soon after neuroleptics (D2 dopamine receptor blocking agents) introduction in clinical practice, the first acute dystonic reactions were reported. Later, was recognized that extrapyramidal symptoms could occur in association with their chronic use. Nowadays, several non dopamine receptor blocking drugs and drugs of abuse are recognized as potential inductors of extrapyramidal reactions.

J. D.: Serviço de Neurologia.
Hospital de Santo António
(C.H.P.) Porto. Portugal.
S. C.: Serviço de Saúde Mental
Comunitária-Porto/C3. Hospital
de Magalhães Lemos. Porto.
Portugal.

INTRODUÇÃO

As doenças do movimento induzidas por fármacos (DMIF) englobam síndromes com fenomenologia muito distinta, sendo as mais prevalentes, o parkinsonismo, a distonia, a discinesia e a acatisia. São múltiplos os fármacos que podem induzir o aparecimento destas doenças, sendo os mais frequentes os bloqueadores dos receptores dopaminérgicos D2, como neurolépticos, antieméticos e antivertiginosos (ver quadro 1). Sabe-se que as DMIF são subestimadas na prática clínica, levando a gastos desnecessários com exames complementares e tratamentos¹. O seu aparecimento acarreta má adesão ao tratamento instituído, com diminuição da qualidade de vida, recaídas e hospitalizações, principalmente nos doentes com patologia psiquiátrica².

Este artigo tem por objectivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a fisiopatologia, epidemiologia, clínica e abordagem terapêutica das DMIF.

METODOLOGIA

Foi efectuada uma pesquisa sistemática na Medline® e IndexRMP da literatura escrita em Inglês e Português, utilizando as palavras-chave *Drug induced movement disorders* no período de 1950-2009. Foram identificados 13546 artigos, dos quais foram seleccionados 84 com base no resumo publicado. Foi completada a pesquisa com uma revisão dos principais livros de texto na área das doenças do movimento.

AS DOENÇAS DO MOVIMENTO

Na abordagem clínica das doenças do movimento, deve começar-se por identificar o padrão dominante de movimento: pobreza (doenças hipocinéticas) ou riqueza exuberante de movimento (doenças hipercinéticas)³. Numa segunda etapa deve classificar-se o tipo de doença presente (Quadro 2)³.

AS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Um número mal definido de doentes com patologias psiquiátricas e comportamentais está exposto a fármacos indutores de doenças do movimento⁴. Os quadros psicóticos em geral, e a esquizofrenia em particular têm os neurolépticos como tratamento de primeira linha, os fármacos com maior potencial de induzir doenças do movimento. Porém, não só os doentes com psicoses endógenas são tratados com neurolépticos. Também os doentes com perturbações mentais orgânicas, doença bipolar, depressão unipolar, certas perturbações da ansiedade, perturbações da personalidade assim como quadros psiquiátricos específicos da infância, têm esta classe de fármacos incluída na terapêutica.

FÁRMACOS E FARMACOLOGIA

A introdução da clorpromazina na prática clínica em 1954, revolucionou o tratamento das doenças psiquiátricas⁵. Os neurolépticos típicos (NT), classe a que pertence a clorpromazina, têm como principal mecanismo de acção o bloqueio dos receptores dopaminérgicos (BRD) D2⁵. Em 1956 Cohen descreveu pela primeira vez uma reacção distónica aguda *...espasmos tónicos envolvendo os músculos cervicais e oromandibulares...*⁶.

Com o desenvolvimento da clozapina em 1960, nasceu uma nova geração de neurolépticos, designados *atípicos* (NA). Estes, também BRD D2, distinguem-se pela menor taxa de efeitos secundários⁷. Quer os NT quer os NA têm um limiar de ocupação dos receptores D2 de 65% para efeitos antipsicóticos e de 80% para efeitos extrapiramidais⁷. Apesar de serem utilizados há mais de cinco décadas, o mecanismo pelo qual os NA têm menor incidência de efeitos extrapiramidais não é totalmente conhecido. As teorias que reúnem maior consenso nesta explicação são:

1) *Ratio de ligação aos receptores serotoninérgicos 5-HT2/dopaminérgicos D2*

Os NA bloqueiam os receptores dopaminérgicos D2 e os receptores serotoninérgicos 5-HT2⁸. Uma vez que a serotonina inibe a libertação da dopamina, o bloqueio dos receptores 5-HT2 permite libertação de dopamina suficiente para antagonizar o efeito do bloqueio dos receptores D2, sem que ocorra perda de eficácia⁹.

2) *Rápida dissociação dos receptores D2*

Os NA apresentam uma taxa de dissociação dos receptores D2 mais rápida do que os NT, sendo mais precoce-mente restabelecida a normal transmissão dopaminérgica⁷.

3) *Selectividade límbica*

O bloqueio dos receptores D2 a nível mesolímbico é responsável pelos efeitos antipsicóticos, e a nível nigro-estriatal pelos efeitos extrapiramidais⁹. Alguns estudos têm mostrado a selectividade dos NA pelas estruturas mesolímbicas¹⁰ no entanto, estes resultados não têm sido replicados¹¹.

4) *Agonismo dopaminérgico parcial*

Um dos últimos neurolépticos comercializados, o aripiprazol, apresenta propriedades combinadas agonistas/antagonistas dos receptores D2¹².

FORMAS DE APRESENTAÇÃO E ABORDAGEM GERAL DAS DMIF

As DMIF podem apresentar-se de forma aguda, horas a poucos dias após a toma do fármaco, ou tardia, no caso de utilização crónica do fármaco. Nesta última, o intervalo de tempo entre o início da administração do fármaco e o aparecimento da sintomatologia é muito variável, estando descritos intervalos que variam entre quatro dias a 23 anos¹³.

Comum ao tratamento de todas as DMIF é a interrupção do fármaco agressor, ou mudança para outro com

Quadro 1 – Doenças do movimento e fármacos

Doença do movimento	Fármacos
Distonia aguda ou tardia	Psicofármacos (ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos) Antagonistas dos receptores H2 (ranitidina) Antiepilépticos (carbamazepina, felbamato, fenitoína) Anti-hipertensores (antagonistas dos canais de cálcio) Modificadores da motilidade gástrica Triptanos
Acatísia	Psicofármacos (ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, lítio) Antiepilépticos (carbamazepina, etosuximida) Anti-hipertensores (antagonistas dos canais de cálcio) Modificadores da motilidade gástrica Triptanos
Parkinsonismo	Psicofármacos (antidepressivos, antipsicóticos, lítio) Analgésicos estupefacientes (petidina) Antiarrítmicos (amiodarona) Anti-infecciosos (anfotericina B) Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, valproato de sódio) Anti-hipertensores (antagonistas dos canais de cálcio, agonistas alfa 2 centrais) Imunomoduladores (ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina) Modificadores da motilidade gástrica Outros (dissulfiram)
Discinesia tardia	Psicofármacos (antidepressivos, antipsicóticos, lítio) Anticolinérgicos (trihexifenidilo) Antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina, fenitoína, valproato) Anti-hipertensores (antagonistas dos canais de cálcio) Anti-histamínicos (hidroxizina) Anti-infecciosos (ciprofloxacina) Antiparkinsonícos (bromocriptina, levodopa) Hormonas sexuais (estrogénios) Modificadores da motilidade gástrica
Síndrome maligna neurolépticos	Psicofármacos (antipsicóticos, lítio) Modificadores da motilidade gástrica
Tiques	Psicofármacos (antidepressivos, antipsicóticos, lítio) Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina) Antiparkinsonícos (amantadina, levodopa)
Mioclonias	Psicofármacos (antipsicóticos, lítio) Antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína, valproato, vigabatrina) Anti-hipertensores (antagonistas dos canais de cálcio) Anti-infecciosos (cefalosporinas, fluoroquinolonas, imipenem, mefloquina, penicilina) Antiparkinsonícos (bromocriptina, amantadina, levodopa) Imunomoduladores (clorambucilo, ifosfamida)

Quadro 2 – Principais tipos de doenças do movimento

Doença do movimento	Sinais e sintomas cardinais
<i>Hipocinética</i> Parkinsonismo	Acinesia (lentificação e fadigabilidade do movimento), rigidez, tremor de repouso e perturbação da marcha.
<i>Hiperkinéticas</i>	
Tremor	Oscilação rítmica e sinusoidal de um segmento corporal.
Distonia	Contracções musculares involuntárias de músculos agonistas e antagonistas, que provocam movimentos repetitivos e de torção e/ou posturas anómalas mantidas.
Tiques	Movimentos ou vocalizações involuntárias e estereotipadas.
Coreia	Movimentos involuntários breves, irregulares, abruptos e despropositados que surgem em simultâneo ou sequencialmente em diferentes segmentos corporais.
Mioclonias	Abalos breves, bruscos e repentinos, tipo “sacudidela”.
Acatísia	Incapacidade para permanecer quieto, que se traduz por movimentos estereotipados das extremidades com o objectivo de mudar constantemente de posição.
Discinesia (tardia)	Movimentos coreicos com envolvimento da língua e região oromandibular

menor potencial indutor de DMIF.

DISTONIA AGUDA

A frequência de reacções distónicas agudas (RDA) induzidas por fármacos varia de 2.3%¹⁴ a 94%¹⁵. Os factores de risco identificados são: género feminino, idade inferior a 30 anos, uso de neurolépticos de elevada potência, atraso mental, antecedentes de electroconvulsivoterapia (ECT), consumo de cocaína, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)¹⁶.

Fisiopatologia - Alguns investigadores defendem que as RDA surgem devido à hiperactividade colinérgica, relativa ou absoluta, a nível dos gânglios da base¹. A resposta da maioria dos doentes a administração de anticolinérgicos suporta esta hipótese. Outros defendem que o aumento paradoxal da actividade dopaminérgica provocado pelo bloqueio preferencial dos receptores dopaminérgicos pré-sinápticos é responsável pelas RDA¹.

Semiologia - É conhecido que 90% dos doentes desenvolvem sintomas nos primeiros cinco dias após a administração do fármaco¹⁴. As RDA podem surgir após a primeira toma, em tomas subsequentes ou após aumento de dose. Embora pouco frequente, podem ocorrer RDA repetidas após uma única administração de BRD². A semiologia é variável, apresentando-se tipicamente com envolvimento oromandibular¹. Outras descrições incluem distonia axial, retrocolis, distonia laríngea e crises oculogiras i.e., desvio tónico, conjugado, do olhar, frequentemente associado a pensamentos obsessivos e alucinações¹.

Tratamento - O tratamento deve ser urgente. Na presença de distonia laríngea existe o risco de fálencia respiratória, e numa reacção distónica generalizada pode ocorrer rabdomiólise¹. O tratamento sintomático assenta na utilização de anticolinérgicos injectáveis e.g., biperideno 5 mg, ocorrendo melhoria imediata². O clonazepam oral tem sido utilizado como tratamento de base e/ou coadjuvante¹. Quando o risco de aparecimento de RDA repetidas é elevado e.g., doentes dependentes de cocaína ou com SIDA, deve ser efectuado tratamento preventivo com anticolinérgicos orais durante 5-7 dias¹⁷.

ACATISIA AGUDA

A incidência de acatisia aguda (AA) em doentes tratados com NT varia de 8 a 76%¹⁸. Os factores de risco identificados são: idade avançada, deterioração cognitiva, género feminino, neurolépticos de elevada potência em alta dose ou rápido aumento de dose, défice de ferro e esquizofrenia com predomínio de sintomas negativos¹⁹.

Fisiopatologia - Alguns autores defendem que o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 induz acatisia, o que é suportado pela maior probabilidade de aparecimento de acatisia com elevadas doses de neurolépticos ou uso de NT. Esta teoria é comprovada por estudos com tomografia de emissão de positrões (PET), que demonstraram que uma

taxa de ocupação dos receptores D2 superior a 74-82% a nível do estriado está associada ao aparecimento de AA²⁰. Outros propõem que o antagonismo das projecções mesocorticais e mesolímbicas pelos BRD está na origem da AA²¹.

Semiologia - Os sintomas podem surgir num intervalo que varia entre algumas horas até seis semanas¹⁴ após início ou aumento de dose do fármaco. Caracteriza-se por uma sensação subjectiva de inquietação acompanhada de ansiedade, que impele o doente a mexer-se constantemente para alívio destes sintomas²². Objectivamente traduz-se por movimentos constantes das extremidades como, abanar as pernas rapidamente quando sentado ou, se em pé, fazer movimentos alternados dos pés. Menos frequentemente, os doentes apresentam movimentos repetitivos das mãos, tronco e respiração ofegante²². No diagnóstico diferencial constam agitação psicomotora e síndrome de pernas inquietas.

Tratamento - As duas classes de fármacos mais utilizadas são os anticolinérgicos (trihexifenidilo 1-15 mg/dia, biperideno 2-8 mg/dia) e os antiadrenérgicos (propranolol 60 mg/dia)². Apesar de esta ser uma prática amplamente difundida, uma revisão efectuada pela Cochrane Database concluiu pela ausência de dados suficientes para recomendar a utilização destes fármacos^{23,24}.

PARKINSONISMO

O parkinsonismo induzido por fármacos (PIF) é uma complicação frequente do uso de BRD, ocorrendo em 15%-60% dos doentes¹⁴. Estudos efectuados em consultas de neurologia e geriatria mostram que, respectivamente 56.8%²⁵ e 51%²⁶, dos doentes referenciados por parkinsonismo, apresentam PIF. Os factores de risco identificados são: idade avançada, presença de síndrome demencial, género feminino e síndrome de imunodeficiência adquirida¹⁹.

Fisiopatologia - O PIF e a doença de Parkinson (DP) partilham características clínicas, tendo sido propostos mecanismos fisiopatológicos semelhantes². Sabe-se que a dopamina existente nas células da *pars compacta* da substância *nigra* actua nos receptores D2 existentes no estriado²⁷. Na DP a lesão primária é a perda dos neurónios dopaminérgicos que se projectam da substância *nigra* para o estriado²⁷. No PIF, os fármacos BRD vão bloquear os receptores D2 a nível do estriado, impedindo a ligação da dopamina endógena².

Semiologia - Habitualmente os sintomas têm início entre duas semanas a três meses após introdução ou aumento de dose do fármaco²⁷. Clinicamente o PIF é muito semelhante à DP, apresentando-se com bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e alteração da marcha de instalação insidiosa. No entanto, sabe-se que no PIF o tremor é menos frequente (44% vs 70%), assim como o *freezing* da marcha²⁸. Habitualmente ocorre envolvimento preferencial

dos membros inferiores e não existe assimetria dos sinais clínicos²⁸. A valorização de queixas iniciais, como a lentificação de movimentos, é difícil em doentes com patologia psiquiátrica, podendo atrasar o diagnóstico.

Tratamento - No tratamento sintomático utilizam-se a amantadina ou anticolinérgicos (trihexifenidilo ou biperideno), a primeira com melhor perfil de eficácia e tolerabilidade². Não existem estudos que suportem o uso de levodopa ou agonistas dopaminérgicos sabendo-se que podem induzir ou agravar os sintomas psicóticos²⁹. Habitualmente ocorre melhoria 7-8 semanas após a diminuição da dose do fármaco agressor². Cerca de 50% dos doentes mantêm a sintomatologia e alguns, após melhoria inicial, têm recaída da síndrome parkinsoniana. Alguns autores defendem que este grupo de doentes apresenta parkinsonismo subclínico, que é desmascarado pelos fármacos².

DISTONIA TARDIA

Ao longo dos tempos, os termos distonia e discinesia tardia, têm gerado alguma confusão, existindo a tendência para designar todas as síndromes tardias como discinesia tardia (DcT). Os estudos epidemiológicos existentes podem estar prejudicados por este viés, encontrando-se valores de prevalência de distonia tardia (DtT) que variam entre 0.4 a 24%³⁰. Idade jovem, género masculino, aumento da dose, adição de outro fármaco BRD são reconhecidos factores de risco¹³.

Fisiopatologia - A fisiopatologia da DtT confunde-se com a fisiopatologia da DcT. É de salientar que a maioria das teorias fisiopatológicas da DtT descreve mecanismos comuns aos da DcT. Alguns autores sugerem que, na presença do bloqueio dos receptores D2, ocorre aumento da estimulação dos receptores D1 pela dopamina endógena¹³. Esta alteração na estimulação dos receptores dopaminérgicos conduz a um desequilíbrio entre as vias directa e indirecta ao nível dos gânglios da base, promovendo o aparecimento da DtT/DcT¹³. Sabe-se que a bromocriptina (que actua bloqueando os receptores D1 e estimulando os receptores D2) é benéfica em alguns doentes com DtT / DcT¹³.

Semiologia - O intervalo médio entre a exposição ao fármaco e o aparecimento dos sintomas é de seis anos, podendo ir até 23 anos¹³. O início da sintomatologia ocorre na região facial e cervical, podendo propagar-se a segmentos corporais contíguos, numa distribuição segmentar ou, mais raramente, generalizada¹. Caracteristicamente existe retrocolis e extensão axial.

Tratamento - O tratamento sintomático farmacológico assenta nos anticolinérgicos (trihexifenidilo e biperideno)¹. A tetraabenazina e reserpina, fármacos depletadores dopaminérgicos, podem ser associadas aos anticolinérgicos, ou serem administradas isoladamente¹. O baclofeno intra-tecal pode ser útil nas distonias axiais, no entanto está associado a complicações a longo prazo, como desloca-

ção do cateter, infecções ou falência da bomba¹. Quando nenhum dos fármacos atrás mencionados é eficaz, podem utilizar-se NA (nomeadamente a clozapina), uma vez que existe evidência de benefício paradoxal aquando da reintrodução de BRD¹³. Esta abordagem não é isenta de complicações, uma vez que pode ocorrer agravamento da DtT.

Nos doentes com distonia focal, segmentar ou generalizada (em que um dos segmentos afectados provoca maior incapacidade) a toxina botulínica é o tratamento de eleição¹. Um estudo efectuado em 34 doentes com DtT tratados com toxina botulínica demonstrou benefício marcado da toxina botulínica em 29 dos 38 segmentos corporais injectados³¹.

A cirurgia de estimulação cerebral profunda do *globus pallidus* interno tem apresentado bons resultados, com melhoria superior a 87% na escala de Burke, Fahn e Marsden de avaliação da distonia³².

A remissão espontânea ocorre em 0% a 14% dos casos^{13,33}, sendo factores de bom prognóstico: descontinuação do tratamento com BRD e duração total da exposição (exposição >10 anos tem uma probabilidade cinco vezes menor de remissão do que exposição <1 ano)¹³.

DISCINESIA TARDIA

A DcT foi descrita em 1957 por Schonecker³⁴. De acordo com estudos epidemiológicos recentes apresenta uma prevalência média de 24%³⁵. Os factores de risco identificados são: perturbação do afecto, idade avançada, género feminino, exposição cumulativa total à medicação, diabetes, consumo de álcool ou cocaína, persistência do uso de BRD após início dos sintomas e antecedentes de electroconvulsivoterapia².

Fisiopatologia - São várias as teorias existentes, algumas das quais descritas no subcapítulo da DtT. A teoria clássica explica que o bloqueio crónico dos receptores dopaminérgicos D2 a nível estriatal, induz o seu aumento e hipersensibilidade². Consequentemente ocorrem comportamentos relacionados com hiperactividade dopaminérgica, sob a forma de estereotipias e movimentos coreicos². Actualmente existe um interesse crescente no papel dos polimorfismos genéticos na génese da DcT/DtT. A descoberta mais promissora foi a presença do polimorfismo *ser/gly* nos receptores dopaminérgicos D3 em doentes com DcT e em modelos animais de DcT, dados não replicados por outros estudos². Alguns autores defendem que os BRD podem induzir stress oxidativo nos gânglios da base, com base na presença de valores elevados de peroxidação lipídica no líquor de doentes sob BRD (quando comparado com controlos)², e na melhoria da DcT nos doentes tratados com vitamina E³⁶. No entanto, estudos controlados com vitamina E não conseguiram demonstrar este benefício.

Semiologia - A DcT surge após tratamento com BRD durante um período de 3 meses². Envolve a região orolín-

gual, apresentando-se com movimentos complexos, repetitivos e estereotipados de mastigação, sucção e protusão da língua, conhecido como *rabbit syndrome*³⁷. Na maioria dos doentes co-existem movimentos coreicos ou posturas distónicas dos membros. Pode existir envolvimento do diafragma e músculos torácicos, originando uma respiração ruidosa³⁷. Os movimentos são exacerbados pela distração ou stress, suprimidos pela acção voluntária do segmento corporal envolvido e desaparecem com o sono³⁷.

Tratamento - Em 37% dos doentes os sintomas desaparecem após a suspensão ou redução de dose do fármaco agressor³⁸. No entanto, é frequente ocorrer agravamento da DcT uma a duas semanas após a suspensão ou redução da dose do fármaco, fenómeno conhecido como *discinesia de retirada*³⁸. O tratamento sintomático assenta no uso de fármacos depletos dopaminérgicos como a reserpina, α metildopa ou tetrabenazina³⁷. Um estudo randomizado utilizando a reserpina e α metildopa *versus* placebo, mostrou diminuição de 50% na gravidade da sintomatologia, comparando com 18% do grupo controlo³⁷. Um estudo aberto de 526 doentes tratados com tetrabenazina, mostrou melhoria em 89%³⁷. A amantadina e o levetiracetam estão associados a melhoria na gravidade dos movimentos^{37,39}. Tal como na DtT, existem alguns estudos que sugerem melhoria da DcT com clozapina, em doentes resistentes aos restantes fármacos³⁷.

SÍNDROME MALIGNA DOS NEUROLÉPTICOS

A síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) é a complicação mais grave do tratamento com BRD, com uma incidência que varia entre 0.02-2.4%⁴⁰. Os factores de risco identificados incluem desidratação, episódio prévio de SMN, agitação, administração intramuscular de BRD⁴¹. Uma síndrome semelhante ocorre quando da retirada súbita dos fármacos dopaminérgicos em doentes com DP.

Fisiopatologia - Os mecanismos fisiopatológicos não se encontram totalmente esclarecidos. A teoria que reúne maior consenso assenta no desequilíbrio entre as vias dopaminérgica nigrostriatais e hipotalâmicas³⁷. A disfunção nigrostriatal provoca rigidez e acinesia, enquanto a disfunção hipotalâmica é responsável pela febre, labilidade tensional e cardíaca³⁷.

Semiologia - O SMN surge, habitualmente, 10 a 20 dias após o início ou aumento da dose de BRD³⁷. Nos fármacos de acção prolongada pode ocorrer 1 a 2 meses após a administração³⁷. Habitualmente a apresentação é subaguda, podendo, no entanto, ocorrer em poucas horas². Os critérios de diagnóstico da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* são febre e rigidez generalizada, na presença de dois dos seguintes critérios menor: tremor, hipersudorese, alteração do estado de consciência, disfagia, incontinência, taquicardia, mutismo, pressão arterial lábil, leucocitose e elevação da creatina cinase (CK)⁴². Em 30% dos doentes ocorrem intercorrências graves, que incluem

falência multissistémica, arritmias e complicações decorrentes da imobilidade⁴¹. Os principais diagnósticos diferenciais são: infecções do sistema nervoso central, hipertermia maligna em doentes com miopatias (especialmente após exposição a anestésicos halogenados) e estado de mal epiléptico.

Tratamento - É fundamental assegurar o suporte de funções vitais, sendo frequente o internamento em unidades de cuidados intensivos. Quanto ao tratamento farmacológico específico, as recomendações existentes são baseadas em séries de doentes. É recomendado o uso de agonistas dopaminérgicos, sendo a bromocriptina o mais utilizado (dose de 2,5 mg pela sonda nasogástrica cada 6 a 8 horas, titulando até uma dose máxima de 40 mg/dia)⁴³. Devem ser mantidos em dose terapêutica até 10 dias após o SMN estar controlado, e posteriormente reduzidos muito lentamente. Apesar de não ser comercializado em Portugal, o dantroleno de sódio endovenoso é muito utilizado, quer pela eficácia demonstrada quer pela via de administração³⁷. Há estudos que demonstraram diminuição da taxa de mortalidade nos doentes tratados com ECT quando comparados com os doentes tratados apenas com medidas de suporte (10.3% *versus* 21%)³⁷, no entanto estes estudos têm limitações metodológicas que impedem a generalização da ECT no SMN.

OUTRAS DOENÇAS DO MOVIMENTO

Por apresentarem menor prevalência, serão descritos de forma mais resumida os tiques e mioclonias induzidos por fármacos.

TIQUES

Tiques são definidos como movimentos ou vocalizações involuntários e estereotipados, suprimidos pela vontade durante curtos períodos de tempo⁴⁴. A supressão dos tiques origina habitualmente ansiedade e desconforto crescentes, e exacerbação dos mesmos no período subsequente à supressão⁴⁴. Têm sido descritos vários casos clínicos de doentes com tiques de aparecimento tardio, após exposição a diferentes fármacos⁴⁵ (Quadro 1).

MIOCLONIAS

As mioclonias correspondem a abalos breves, bruscos e repentinos, tipo *sacudidela*⁴⁶. Ao longo dos anos, têm sido descritas em associação ao uso prolongado de diferentes classes de fármacos (Quadro 1).

CASOS CLÍNICOS

1. *Mulher de 24 anos, que no quarto mês de gravidez, foi observada no serviço de urgência de psiquiatria por agitação psicomotora e histeria com duração de cerca de 12 horas. A doente manifestava grande ansiedade, irritabilidade, queixas de dores musculares cervicais e dorsais, trismo e dificuldade de deglutição. Na observação*

apresentava distonia oromandibular e cervical. Apurou-se na história que estava a tomar metoclopramida há três dias. Colocou-se a hipótese de distonia aguda induzida pela metoclopramida. Foi administrado biperideno (4 mg) com reversão parcial do quadro em 30 minutos, tendo a doente alta ao fim de 6 horas, com exame normal.

2. Homem de 20 anos de idade, internado por perturbação obsessivo-compulsiva grave. Tomava diazepam 10 mg/dia sendo-lhe administrado progressivamente em sete dias 80 mg de fluoxetina. No nono dia após introdução do fármaco o doente iniciou alteração da marcha, com movimentos involuntários dos membros inferiores com elevação dos joelhos ao nível do umbigo, acompanhado de angústia e agitação psicomotora marcada. Sem outra sintomatologia de novo. Colocou-se a hipótese de acatísia aguda induzida por ISRS, introduziu-se biperideno 4 mg dia, retirando-se progressivamente a fluoxetina para 20mg/dia. Ao fim de três dias não apresentava acatísia.

CONCLUSÕES

As DMIF apresentam uma prevalência desconhecida, certamente subdiagnosticada na prática clínica. Todas as doenças do movimento podem ter uma etiologia iatrogénica, embora algumas sejam mais prevalentes do que outras. Uma anamnese cuidadosa, com pormenorização da história médica passada é fundamental para este diagnóstico. Neste sentido pensamos que é crucial uma ampla divulgação dos avanços mais recentes entre os clínicos das especialidades que mais utilizam os fármacos potencialmente responsáveis por DMIF, bem como uma boa articulação com os clínicos de outras especialidades, em particular com médicos de família para a aquisição de adequada formação acerca do manejo das DMIF.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- EDWARDS M, BHATIA K: Drug-induced and tardive dystonia. In: Clinical diagnosis and management of dystonia: London, Informa Healthcare. 2007:149-158
- SETHI K, MORGAN J: Trastornos del movimiento inducidos por fármacos. In: Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento: CIDADÉ, Lippincott Williams and Wilkins 2006:394-408
- EDWARDS M, QUINN N, BHATIA K: An approach to patients with movement disorders. In: Parkinson's disease and other movement disorders: Oxford, Oxford University Press 2008:2-7
- MARK TL: For what diagnoses are psychotropic medications being prescribed?: a nationally representative survey of physicians. CNS Drugs 2010;24(4):319-326
- DELAY J, DENIKER P: Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. J Clin Exp Psychopathol 1955;16(2):104-112
- COHEN IM: Complications of chlorpromazine therapy. Am J Psychiatry 1956;113(2):115-121
- SEEMAN P: Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry 2002;47(1):27-38
- MELTZER HY, MATSUBARA S, LEE JC: The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. Psychopharmacol Bull 1989;25(3):390-2
- REMYINGTON G, KAPUR S: The pharmacology of typical and atypical antipsychotics. In: Drug induced movement disorders: Massachusetts, Blackwell Futura 2005:55-71
- STEPHENSON CM, BIGLIANI V, JONES HM et al: Striatal and extra-striatal D(2)/D(3) dopamine receptor occupancy by quetiapine in vivo. [(123)I]-epidepride single photon emission tomography (SPET) study. Br J Psychiatry 2000;177:408-415
- OLSSON H, FARDE L: Potentials and pitfalls using high affinity radioligands in PET and SPET determinations on regional drug induced D2 receptor occupancy--a simulation study based on experimental data. Neuroimage 2001;14(4):936-945
- LAWLER CP, PRIOLEAU C, LEWIS MM et al: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. Neuropsychopharmacology 1999;20(6):612-627
- KIRIAKAKIS V, BHATIA KP, QUINN NP, MARSDEN CD: The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. Brain 1998;121 (Pt 11):2053-66.
- AYD FJ: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. JAMA 1961;175:1054-60
- CHILES JA: Extrapyramidal reactions in adolescents treated with high-potency antipsychotics. Am J Psychiatry 1978;135(2):239-240
- BALLERINI M, BELLINI S, NICCOLAI C, PIERONI V, FERRARA M: Neuroleptic-induced dystonia: incidence and risk factors. Eur Psychiatry 2002;17(6):366-8
- SPINA E, STURIALE V, VALVO S et al: Prevalence of acute dystonic reactions associated with neuroleptic treatment with and without anticholinergic prophylaxis. Int Clin Psychopharmacol 1993 Spring;8(1):21-4
- SACHDEV P: The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. Schizophr Bull 1995;21(3):431-449
- CLAXTON K, CHEN J, SWOPE D: Drug-Induced Movement Disorders. Journal of Pharmacy Practice 2007;20(6):415-429
- FARDE L, NORDSTROM AL, WIESEL FA, PAULI S, HALLDIN C, SEDVALL G: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992;49(7):538-544
- MARSDEN CD, JENNER P: The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. Psychol Med 1980;10(1):55-72
- GERSHANIK OS: Drug-Induced Dyskinesia. In: Parkinson's Disease and Movement Disorders, 4th Edition (eds J Jankovic and E Tolosa) Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 365-379
- LIMA AR, BACALCTHUK J, BARNES TR, SOARES-WEISER K: Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. Cochrane Database Syst Rev 2004(4):CD001946
- LIMA AR, WEISER KV, BACALCTHUK J, BARNES TR: Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. Cochrane Database Syst Rev 2004(1):CD003727
- MARTI MASSO JF, POZA JJ: [Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs]. Neurologia 1996;11(1):10-15
- STEPHEN PJ, WILLIAMSON J: Drug-induced parkinsonism in the elderly. Lancet 1984;2(8411):1082-3
- JANKOVIC J: Movement disorders In: *Textbook of clinical neurology*. 2nd ed: Philadelphia, WD Saunders 2003:713-740

28. HASSIN-BAER S, SIROTA P, KORCZYN AD et al: Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 2001;108(11):1299-1308
29. SHOULSON I: Carbidopa/levodopa therapy of coexistent drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia. *Adv Neurol* 1983;37:259-266
30. MILLER LG, JANKOVIC J: Neurologic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J* 1990;83(5):525-532
31. TARSY D, KAUFMAN D, SETHI KD, RIVNER MH, MOLHO E, FACTOR S: An open-label study of botulinum toxin A for treatment of tardive dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1997;20(1):90-93.
32. TROTTEBERG T, VOLKMANN J, DEUSCHL G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005;64(2):344-6
33. KANG UJ, BURKE RE, FAHN S: Natural history and treatment of tardive dystonia. *Mov Disord* 1986;1(3):193-208
34. SCHONECKER VM: Ein eigentümliches Syndrom im oralem Bereich bei Megaphenapplikation. *Nervenarzt* 1957;28:35-43
35. YASSA R, JESTE DV: Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992;18(4):701-715
36. ABILIO VC, ARAUJO CC, BERGAMO M et al: Vitamin E attenuates reserpine-induced oral dyskinesia and striatal oxidized glutathione/reduced glutathione ratio (GSSG/GSH) enhancement in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(1):109-114
37. ZAUBER SE, GOETZ CG: Neuroleptic-induced movement disorders. In: *Therapeutics of parkinson's disease and other movement disorders*: West Sussex, Wiley-Blackwell 2008:372-387
38. JESTE DV, WYATT RJ: Therapeutic strategies against tardive dyskinesia. Two decades of experience. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(7):803-816
39. MECO G, FABRIZIO E, EPIFANIO A et al: Levetiracetam in tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(5):265-8
40. CAROFF SN, MANN SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993;77(1):185-202
41. BHANUSHALI MJ, TUIITE PJ: The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin* 2004;22(2):389-411
42. Association AP: Task force on nomenclature and statistics. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th Edition (DSM-IV) Washington DC:APA;1994.
43. BOND WS: Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharm* 1984;3(3):302-7
44. JANKOVIC J: Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin* 1997;15(2):267-275
45. GERSHANIK OS: Other drug-induced dyskinesias. In: *Therapeutics of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. West Sussex, Wiley-Blackwell 2008:389-403
46. EDWARDS M, QUINN N, BHATIA K: Myoclonus. In: *Parkinson's disease and other movement disorders*: Oxford, Oxford University Press 2008:149-168