



## **O papel da metoclopramida no tratamento da síndrome de Gilles de la Tourette**

Joana Calejo Jorge, Cláudia Barroso, Pedro Monteiro

Departamento de Pedopsiquiatria, Centro Hospitalar do Porto

### **Resumo**

A síndrome de Gilles de la Tourette é uma perturbação neuropsiquiátrica com início na infância, caracterizada pela presença de tiques motores e vocais. O tratamento farmacológico está indicado quando a intensidade e a persistência dos tiques perturbam o normal funcionamento. Os agentes antipsicóticos, pelo seu efeito anti-dopaminérgico, são os fármacos mais frequentemente utilizados. Recentemente, algumas evidências científicas têm revelado o papel da metoclopramida no controlo dos tiques, especificamente no Síndrome de Gilles de la Tourette. São descritos dois casos de crianças com esta perturbação medicadas com sucesso com metoclopramida. Discutem-se as evidências recentes do papel da metoclopramida no controlo dos tiques que se apresenta como uma promissora alternativa no tratamento dos tiques, especificamente na síndrome de Gilles de la Tourette.

**Palavras-chave:** metoclopramida, síndrome de Tourette, farmacologia

*Acta Pediatr Port 2013;44(5):265-7*

### **Metoclopramida na Sind. de la Tourette**

#### **Abstract**

Tourette's disorder is a childhood-onset neuropsychiatric syndrome characterized by the presence of motor and phonic tics. The pharmacological treatment is recommended when tics are painful or disruptive to the patient's functioning. The anti-psychotics, due to its dopamine blockage effect, are the most commonly used medications. Recently, a few studies have provided evidences that metoclopramide is an effective agent for treating tics, as a part of treatment of Tourette's disorder. We report the successful treatment with metoclopramide of two children with Tourette's disorder. Recent evidences of the promissory role of metoclopramide in treating tics, specifically in Tourette's disorder, are then discussed.

**Key words:** metoclopramide, Tourette syndrome, pharmacology

*Acta Pediatr Port 2013;44(5):265-7*

### **Introdução**

A síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) é uma perturbação neuropsiquiátrica com início na infância, caracterizada pela presença de tiques motores e vocais.

Os dados epidemiológicos disponíveis são diversos. Em tempos considerado rara, a SGT pode atingir na infância uma prevalência de 0,1-10%<sup>1,2</sup>. É cerca de duas vezes mais frequente no sexo masculino<sup>2</sup>. Tipicamente, as primeiras manifestações da doença ocorrem entre os quatro e os oito anos, com o aparecimento de tiques motores simples da face e de evolução rostro-caudal<sup>3</sup>. Alguns anos mais tarde surgem, habitualmente, os tiques vocais, simples como “fungar” e “aclarar a garganta”, e tiques complexos como palilalia, ecolalia e coprolalia. Estes últimos são menos frequentes e nem sempre estão presentes. Em alguns casos, podem ser a primeira manifestação da doença<sup>4</sup>.

Apresenta um curso crónico e flutuante, podendo ocorrer períodos de remissão e variação dos tiques ao longo do tempo. Habitualmente, a gravidade dos sintomas diminui com o aumento da idade, tendo o seu pico entre os oito e os doze anos e melhorando durante ou após a adolescência. Em cerca de um terço dos casos, verifica-se remissão dos tiques na idade adulta<sup>5</sup>.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV TR), os critérios de diagnóstico da SGT são: múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais, ainda que não necessariamente de modo simultâneo (A); presença dos tiques muitas vezes ao longo do dia, quase todos os dias ou intermitentemente durante um período superior a um ano, não tendo existido nenhuma fase livre de tiques superior a 3 meses consecutivos (B); início antes dos 18 anos de idade (C) e exclusão de efeitos fisiológicos directos de uma substância ou estado físico geral (D)<sup>1</sup>.

O diagnóstico da SGT é clínico, baseado na história e avaliação clínicas, não existindo marcadores biológicos, imagiológicos ou neurofisiológicos disponíveis.

**Recebido:** 03.01.2013

**Aceite:** 21.12.2013

#### **Correspondência:**

Joana Calejo Jorge  
Departamento de Pedopsiquiatria, área do H.M.L.  
Rua Professor Álvaro Rodrigues  
4149-003, Porto  
joanajg@gmail.com

A comorbilidade da SGT com outras condições clínicas é frequente. Destacam-se a perturbação de hiperactividade e défice de atenção e a perturbação do espectro obsessivo-compulsivo, como as mais frequentes, seguidas das dificuldades de aprendizagem e perturbações de ansiedade e do humor<sup>1,2</sup>.

O tratamento da SGT implica uma perspetivação múltipla das implicações que os sintomas têm na vida normal da criança e do adolescente. Com efeito, os tiques podem interferir no desempenho escolar, na relação com os pares, na auto-imagem e na dinâmica familiar.

Deste modo, o tratamento farmacológico dos tiques e da SGT deve ser integrado com outras intervenções que tomem em consideração o funcionamento global, nomeadamente abordagens psicoterapêuticas individual, cognitivo-comportamental e familiar.

O tratamento farmacológico está indicado somente quando a intensidade e a persistência dos tiques perturbam o normal funcionamento.

Os agentes antipsicóticos são os fármacos mais utilizados, sendo conhecidos os seus efeitos laterais. Se a este facto associarmos o curso crónico e flutuante da doença e a elevada comorbilidade, compreende-se a complexidade do tratamento da SGT.

Embora a etiologia da SGT seja ainda desconhecida, existem evidências de disfunção ao nível dos gânglios da base por um desequilíbrio dos neurotransmissores dopaminérgicos.

Os antipsicóticos, pelo seu efeito bloqueador dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, são considerados os fármacos mais eficazes. Os antipsicóticos aprovados pela FDA no tratamento dos tiques são o haloperidol e o pimozide<sup>7</sup>. Os antipsicóticos atípicos também apresentam eficácia no tratamento dos tiques. Alguns autores sugerem a utilização da flufenazina e da tetrabenazina, este último destacando-se por não se associar ao aumento do risco de discinesia tardia<sup>7-8</sup>. São conhecidos os efeitos laterais dos antipsicóticos, nomeadamente, sedação, défice cognitivo, efeitos metabólicos e sintomas extrapiramidais. Pela menor incidência de efeitos laterais, os antipsicóticos atípicos têm sido utilizados, contudo, com menor eficácia do que os típicos. Entre os antipsicóticos atípicos utilizados (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, ziprazidona), o aripiprazol é o que apresenta mais evidências de eficácia no tratamento dos tiques<sup>7</sup>.

## Relato de Casos

### Caso 1

Criança, do género masculino, observado numa primeira consulta aos 11 anos de idade. Era relatado o início de tiques motores simples e complexos aos 4 anos (elevação da sobrancelha, pestanejo e flexão do pescoço) seguidos de tique vocal simples (som gutural de elevadas frequência e intensidade). Apresentava crises de ansiedade e de auto e heteroagressividades concomitantes e não existiam outros antecedentes pessoais ou familiares de relevo.

Foi medicado com risperidona (máx. 2mg), alprazolam 0,25mg e tri-hexifenidilo 2mg, verificando-se significativa melhoria dos tiques vocais e diminuição discreta dos tiques motores. Por sintomatologia obsessivo-compulsiva concomitante, foi medicado com sertralina 50mg.

A evolução foi oscilante, com aparecimento de tique vocal complexo (coprolália) e agravamento simultâneo de sintomatologia obsessivo-compulsiva. Foi efectuada substituição por terapêutica para haloperidol 5 mg e optimização de restante terapêutica com aumento progressivo da dose até 7,5 mg com resposta parcial e aparecimento de efeitos laterais (aumento de peso, sedação e sintomas extra-piramidais).

Aos 13 anos, foi suspenso haloperidol e efectuada substituição por metoclopramida na dose inicial de 20 mg e posteriormente 30 mg em associação com buspirona 5mg. Verificou-se remissão quase total dos tiques vocais e diminuição da intensidade e frequência dos tiques motores. A tentativa de suspensão da metoclopramida realizada não teve sucesso.

Desde há cinco anos, está em tratamento de manutenção com metoclopramida 20mg e buspirona 5mg, com tiques vocais e motores esporádicos e melhoria do funcionamento global, não apresentando efeitos laterais.

### Caso 2

Criança, do género feminino, observada numa primeira consulta aos 5 anos e 10 meses, por início de tiques motores e vocais simples aos 5 anos e 5 meses (pestanejo e fungar) seguidos de tiques motores complexos (flexão do pescoço e elevação do ombro ipsilateral).

Dois meses depois, foi observado o aparecimento de outro tique vocal simples (som gutural) de elevadas frequência e intensidade associado a discreta diminuição dos tiques motores descritos.

Concomitante verificou-se agravamento de traços ansiosos prévios (intensificação de pensamentos obsessivos e de ansiedades de separação e de desempenho).

Foi medicada com metoclopramida na dose inicial de 20 mg, em 2 tomas por dia e posteriormente 25 mg, com significativa diminuição da frequência e intensidade de tique vocal associada a diminuição discreta dos tiques motores. Após estabilização clínica, foi tentada a redução da dose da metoclopramida, com o reaparecimento dos tiques motores complexos previamente extintos. A evolução dos tiques motores foi oscilante, verificando-se tiques vocais esporádicos. Após nova estabilização clínica, procedeu-se à redução progressiva da dose da metoclopramida até à dose mínima de 10 mg. Actualmente, encontra-se em tratamento de manutenção com metoclopramida (10 mg) desde há dois anos, os tiques motores simples e o tique vocal são pouco frequentes e não foram identificados efeitos laterais.

## Discussão

Estudos recentes têm investigado o papel da metoclopramida no tratamento dos tiques, especificamente na SGT.

A metoclopramida é um antagonista dopaminérgico habitualmente utilizado no tratamento do refluxo gastroesofágico e da emese. Atravessa a barreira hemato-encefálica e, à semelhança de outros antagonistas dopaminérgicos, actua nos receptores D2 do corpo estriado, assemelhando-se ao haloperidol no seu efeito ao nível dos núcleos dorsal caudado e putamen. Contudo, ao contrário dos outros antagonistas, tem uma acção quase nula nos receptores D2 do córtex pré-frontal, entorrinal ou estriado ventral, responsáveis pelo efeito sedativo de alguns neurolépticos<sup>9</sup>.

Na literatura, existem evidências da eficácia da metoclopramida no tratamento das várias formas de tiques e do SGT. Após o primeiro relato de caso de um adulto medicado com 240 mg de metoclopramida<sup>10</sup>, seguiram-se duas séries de casos: 22 crianças e adolescentes medicadas com 20-30 mg<sup>11</sup> e 10 adultos com 39,5 mg<sup>9</sup>. Ambos os estudos revelaram melhoria dos tiques (redução igual ou superior a 50%) e escassos efeitos laterais.

Recentemente, um estudo aleatorizado com 27 crianças (26 com SGT, um com perturbação de tiques), duplamente cego, controlado por placebo<sup>12</sup>, revelou a eficácia da metoclopramida na dose média de 39,9 mg. Foram utilizadas duas a três administrações diárias, devido à sua semi-vida curta, e os efeitos laterais avaliados sistematicamente. Verificou-se um aumento dos níveis de prolactina num doente, sem clínica de hiperprolactinemia. Não foram identificados efeitos extrapiramidais, cardíacos ou alteração do peso.

Em conclusão, a metoclopramida, pelo seu mecanismo de acção, apresenta-se como uma promissora alternativa no tratamento dos tiques, especificamente na SGT. Estudos revelam uma eficácia na redução da frequência e intensidade dos tiques sobreponível à dos antidopaminérgicos vulgarmente utilizados. O perfil de segurança e a tolerabilidade têm sido apontados como excelentes, sendo os efeitos laterais raros e ocorrendo, frequentemente, na forma de sintomas extrapiramidais como a discinesia tardia. São necessários mais estudos de avaliação sistematizada do efeito a longo prazo da utilização da metoclopramida na infância e adolescência.

## Referências

1. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Scharf J, Miller L, Mathews C, Bem-Shlomo Y. Prevalence of Tourette syndrome and chronic Tics in the population-based Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:192-201.
3. Peterson B, Leckman J, Cohen D. TS: A genetically predisposed and an environmentally specified developmental psychopathology. In: Cicchetti D, Cohen D, editors. *Developmental Psychopathology: Vol2 Risk Disorder and Adaptation*. New York: Wiley; 1995; 213-41.
4. Leckman J, Zang H, Vitale A. Course of Tic severity in Tourette syndrome: The first two decades. *Pediatrics* 1998; 102 (1 Pt 1): 14-9.
5. Bagheri M, Kerbeshian J, Burd L. Recognition and management of Tourette's Syndrome and Tic Disorders. *Am Fam Physician* 1999;59:2263-72.
6. Khalifa N, Knorrning Av. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr* 2005;94:1608-14.
7. Jankovic J, Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord* 2011;26:1149-56.
8. Kenney C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007;22:183-97.
9. Acosta M, Castellanos F. Use of the "inverse neuroleptic" metoclopramide in Tourette syndrome: an open case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(1):123-8.
10. Desai A, Doongaji D, Satoskar R. Metoclopramide in Gilles de la Tourette's syndrome (a case report). *J Postgrad Med* 1983;29(3):181-3.
11. Smirnov AIU. Use of metoclopramide (cerucal) in Tourette syndrome. *Zh Neuropatol Psikhiatr. Im S S Korsakova* 1989; 89:105-8.
12. Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J, McKinlay B, Castellanos F. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metoclopramide for the treatment of Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:640-6.