



REVISÃO NARRATIVA: FARMACOLOGIA BÁSICA DO AUSTETO E APLICAÇÃO CLÍNICA

LARA CARDOSO COSTA; VICTOR TADEU TAVARES DE ALMEIDA; JOÃO LUÍS WOLF CHOUERI; FABRICIO SOUZA GOMES

RESUMO

A Deutetrabenazina (Austeto), o qual é um isômero isotópico da tetrabenazina, ela possui menor taxa de metabolismo, sendo necessária, portanto, menores doses. Esse medicamento atua como inibidor vesicular do transportador de monoamina 2, tendo sido usado para o tratamento da coreia associada à doença de Huntington e discinesia tardia. O objetivo desta revisão é analisar a eficácia e a segurança do uso de Deutetrabenazina para o tratamento de algumas comorbidades. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, utilizando-se o descritor “seletor deutetrabenazine”, totalizando 138 artigos. A base eletrônica da pesquisa foi o PubMed entre os anos 2012 e 2023, com auxílio das plataformas “drugs.com” e Teva Pharmaceuticals EUA. Concluiu-se, através dos resultados dos artigos utilizados, que o medicamento demonstra uma boa eficácia e um perfil de segurança favorável, com doses individualizadas e adaptadas para os pacientes. Porém, é necessária a realização de outros estudos, visando aumentar o conhecimento sobre a Deutetrabenazina.

Palavras-chave: Deutetrabenazina; Austeto; Discinesia Tardia; Farmacologia; Doença de Huntington

1 INTRODUÇÃO

A discinesia Tardia (DT) é caracterizada pela realização de movimentos involuntários, sendo um fator estigmatizante na sociedade (Anderson KE, Stamler D et. al 2017). Uma das teorias, que estabelece a possível justificativa, está relacionada à sensibilização por antagonistas de receptores de dopamina pelo consumo de anti-heméticos e antipsicóticos, em virtude disso, é comum reduzir as doses dos medicamentos ou suspender o uso (Anderson KE, Stamler D et. al 2017). Porém, uma das maneiras de evitar essa suspensão é o uso de fármacos inibidores dos transportadores vesiculares de monoaminas, visto que em 2017 a FDA aprovou a utilização da Deutetrabenazina como ferramenta terapêutica para a DT, desse modo, existe a grande necessidade de entender o mecanismo de atuação dos fármacos, por meio da análise dos estudos disponibilizados nas plataformas (Anderson KE, Stamler D et. al 2017).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

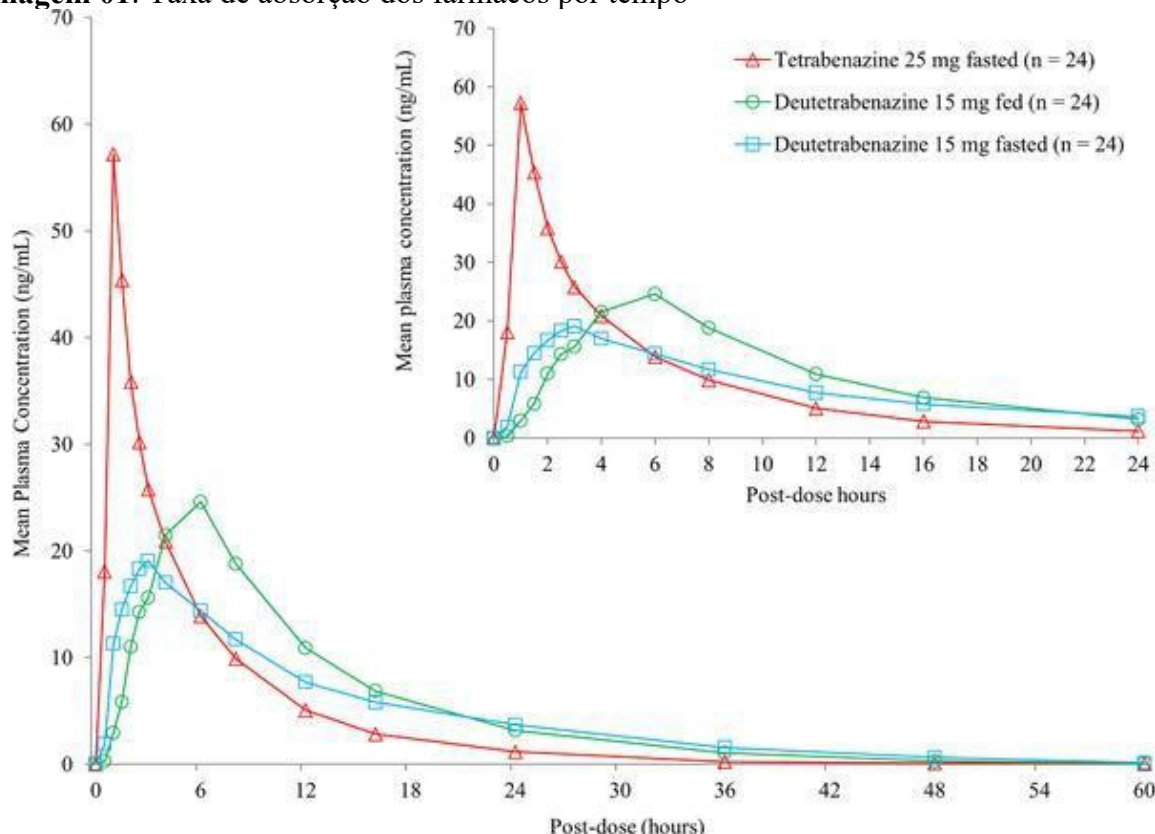
Na plataforma “pubmed.org” foi utilizado o termo de busca “deutetrabenazine” utilizando como filtro os artigos publicados entre os anos de 2012 a 2023, foram apresentados 138 artigos publicados, dos quais, foram selecionados nove artigos. Além disso, para melhor análise dos dados oferecidos, utilizou-se a plataforma “drugs.com”, onde foram selecionados 4 artigos citados como referência para a montagem das informações sobre os medicamentos e, para a consulta final, utilizou-se a plataforma da Teva Pharmaceuticals EUA para obter as informações do produto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Deutetrabenazina é utilizada como ferramenta terapêutica para discinesia tardia e à Doença de Huntington associada à coreia, em que se verificou a melhora dos movimentos involuntários, porém não previne ou retarda a progressão da doença, aprovada em 2017 pela FDA e em 2021 pela ANVISA, comercializada pelo nome Austeto está disponível em comprimidos revestidos, em que a dose recomendada é de 6 mg uma vez ao dia e pode chegar até 48 mg, divididos em duas doses ao dia (Livertox, 2019). Entretanto, recomenda-se que metabolizadores fracos da enzima CYP2D6 ou, no caso de pacientes que ingerem alguns tipos de antidepressivos recaptadores de serotonina da terceira geração, a dose não deve ultrapassar 36 mg por dia. (Dean L, Pratt VM et. al 2019). Ou seja, devido às propriedades farmacológicas da Deutetrabenazina, pode ocorrer a individualização e adaptação conforme a tolerabilidade (Anderson KE, Stamler D et. al 2017).

O fármaco é mencionado como primeira opção na linha para o tratamento das doenças discinesia tardia, por possuir um perfil de segurança adequado, por necessitar de doses diárias menos frequentes e possuir uma meia vida de entre nove a dez horas, além de melhorar os sintomas (Obadeyi O, Paxton JH et. al 2021). Após a ingestão do fármaco por via oral, aproximadamente 80% é absorvido, além disso, com a ingestão concomitante de alimentos ocorre uma progressão mais linear, em relação concentração-resposta da concentração efeito que se soma ao aumento da concentração máxima, como pode ser observado na imagem 01(Richard A, Frank S et. al 2019).

Imagem 01: Taxa de absorção dos fármacos por tempo



Fonte da Fonte da imagem: Schneider F, Stamler D et. al 2020

A Deutetrabenazina é um inibidor reversível do transportador VMAT2(transportador vesicular de monoamina), de ação central, que esgota a quantidade de dopamina e outras monaminas nas vesículas pré-sinápticas, ela é uma fórmula deuturada, processo de substituição de um átomo de hidrogênio de um composto por deutério, que forma uma ligação

mais forte, acarretando efeito isotópico cinético, da tetrabenazina que, por causa disso, leva a efeitos farmacocinéticos diferentes, conforme demonstrado na tabela 1, principalmente, aumenta o tempo de meia vida do fármaco, além de ser metabolizado no fígado (Schneider F, Stamler et al. 2020). A inibição do transportador necessita de mais estudos para que se possa concluir o mecanismo, porém a teoria que o processo ocorre pelo fato dos metabólitos alfa e beta inibirem o VMAT2, com isso as monoaminas que não são captadas pelos transportadores são oxidadas (Dean L, Pratt VM et. al 2019). Essa deuterização que gera ligações mais fortes, devido ao efeito cinético, proporciona maior metabolização pelas enzimas CYP2D6, responsáveis pela metabolização da Deutetetrabenazina em seus dois metabólitos, sendo que é necessário, durante o tratamento, analisar a variação genética do gene CYP2D6 e a excreção renal, aproximadamente, nove horas após a ingestão (Dean L, Pratt VM et. al 2019).

Tabela 01: Comparação dos efeitos farmacocinéticos

Tabela 1. Inibidores do transportador vesicular de monoaminas: deutetetrabenazina versus tetrabenazina		
Características	Deutetetrabenazina	Tetrabenazina
Mecanismo de ação:	Inibidor reversível de VMAT2	Inibidor reversível de VMAT2
Meia-vida dos metabólitos ativos:	6-12h	4-8h
Considerações Especiais:	Pode ser tomada com alimentos	nenhum
Dose inicial (mg por dia)	6	12.5
Totaleção (mg por semana)	42	12.5
Paixa de dosagem (mg)	6-12 (total por dia. = BID)	12.5-100 (total por dia. = TID)
efeitos adversos reportados (sem considerações)	depressão, parkinsonismo	Depressão, parkinsonismo, insônia, sonolência, tonturas, síncope
BID: Bidiário, TID: Três vezes ao dia		

Fonte: Richard A, Frank S et.al 2019

A administração conjunta de Deutetetrabenazina com o Aripiprazol pode ocasionar a deficiência de dopamina, podendo levar a sintomas extrapiramidais, além disso, pode produzir mudanças no ciclo cardíaco, no que destaca o prolongamento do intervalo QT, que está relacionado a dose em que se constatou que uma dose de 24 mg, desse modo, a associação de medicamentos deve ser preferencialmente evitada (Gilman AG, eds., Nies AS et. al 1990). Do mesmo modo que administração Citalopram (Celexa) e Deutetetrabenazina pode causar alterações no ciclo cardíaco, principalmente arritmias ventriculares, que podem ser fatais mesmo sendo raras, devem ser constatadas, e aumentam a probabilidade para quem possui a Síndrome do QT longo, sendo que essa interação é dose dependente, dessa forma, caso a administração seja necessária, não deve ultrapassar 40 mg dia (Ema, 2013). Estudos analisaram as alterações do intervalo QT relacionadas a dose de administração da Ziprasidona (Geodon), por causa disso, a administração conjunta com a Deutetetrabenazina, pode causar efeitos aditivos com a Deutetetrabenazina gerando efeitos cardiovasculares como arritmias, sendo contraindicado a coadministração dos fármacos (Glassman AH and Bigger JT Jr). Devido à diminuição de dopamina causada pela ação da Deutetetrabenazina, a sua administração conjunta com Invega gera potentes deficiências de dopamina e provoca distúrbios extrapiramidais, parkinsonismo e outros sintomas como prolongamento do intervalo QT, desse modo deve ser evitada a associação, fato consumado também na associação com a Venlafaxina, em que se recomenda que os pacientes evitem atividades que necessitam de alerta mental, porém vale ressaltar que essa associação, ou seja, a utilização, pode ser administrada em circunstâncias especiais, sendo que a dose de Venlafaxina não ultrapasse 36 mg e a de Deutetetrabenazina seja no máximo de 18 mg (Teva Pharmaceuticals EUA, 2017).

O Lorazepam, quando associado com a Deutetetrabenazina, pode causar um efeito aditivo ou sinérgico sobre o sistema nervoso central, podendo gerar efeitos depressores, no entanto, diferentemente dos efeitos conjuntos com o Aripiprazol, que é classificado como efeito maior com o Lorazepam, produz efeitos moderados de acordo com a FDA (Hamilton MJ, Bush M et.al 1982).

O uso concomitante com a Difenidramina e a Deutetrabenazina pode produzir tontura, sonolência, confusão mental e dificuldade de concentração, especialmente em idosos. Esses efeitos são principalmente resultantes da depressão do sistema nervoso central e respiratórios, que agem de forma aditiva ou sinérgica, levando a casos de comprometimento do julgamento. Esse fato também pode ocorrer quando se utiliza a administração conjunta com Bupiriona, Duloxetina, Divalproato de sódio (Hamilton MJ, Bush M et. al 1982).

Há relatos de estudos que comprovam a interação do fármaco com a ingestão de etanol em que esse possui a capacidade de exponenciar alguns efeitos depressivos do sistema nervoso central, comprometendo funções básicas, como julgamentos e funções psicomotoras (Warrington SJ, Ankier SI et al. 1986).

A utilização da Deutetrabenazina não é indicada para tratamento quando o paciente é portador de algumas doenças, nesse caso. Nesse contexto vale ressaltar, devido ao mecanismo de ação do fármaco—a inibição do transportador VMAT2 e consequentemente a diminuição das monoaminas na fenda sinápticas-, que é contraindicado para pacientes com quadro de depressão não tratada ou não controlada. Ademais, à contraindicação para pacientes com insuficiência hepática, devido à farmacocinética do fármaco proporcionar metabólitos ativados pelas enzimas CYP2D6, que aumenta a exposição das drogas. Além dessas patologias, a Deutetrabenazina é contraindicada para quem tem prolongação do QT, Parkinson e a síndrome neuroléptica maligna (Teva Pharmaceuticals EUA, 2017)

3 DISCURSÃO

Diante dos estudos aferidos, pode se afirmar que a Deutetrabenazina (Austeto) possui um campo amplo de discussão, tendo em vista a quantidade de estudos disponíveis na literatura que investiga seus benefícios e limitações. Em que seu uso para a DT e outras doenças já está provado como medida terapêutica segura para um amplo conjunto de pacientes. Índícios obtidos: de acordo com os resultados encontram-se referências de que a Deutetrabenazina apresenta qualidades farmacológicas que justificam o uso dela como primeira opção para o tratamento da DT, no que se refere a efetividade, comparando o tempo de meia-vida e diminuição da sintomatologia, além de ser um potente fármaco para a doença de Huntington e outras doenças, vê-se que, nos estudos, o fármaco confere melhor adaptabilidade e menores movimentos compulsivos em diferentes naturezas etiológicas dos movimentos involuntários. Questões em aberto: Entretanto, são necessários destacar que certas lacunas sobre a Deutetrabenazina não foram esclarecidas, visto isso, é necessário maior investigação, como, por exemplo, sobre a atuação dele no desenvolvimento embriofetal, na qual há falta de estudos nas plataformas, ademais, outro problema são as interações medicamentosas com pacientes com depressão não tratada ou não controlada (Anderson KE, Stamler D et. al 2017). Perspectivas futuras: Como sugestão para estudos futuros, indicamos a necessidade de avaliar de maneira mais rigorosa a atuação da Deutetrabenazina no desenvolvimento embriofetal em animais. Em que esses serviriam para formar uma base para prover evidências de que o fármaco pode ser indicado aumentando o conjunto de pacientes contemplados pela ação dele.

4 CONCLUSÃO

Portanto, vê-se que, o resultado desse estudo mostra que a Deutetrabenazina a uma dose de 24 mg/dia ou 36 mg/dia é um tratamento eficaz e bem tolerado para a discinesia tardia, gerando redução nos movimentos involuntários anormais, além disso, o estudo evidencia melhorias significativas no CGIC em comparação com aqueles indivíduos que recebem placebo. Ademais, a análise demonstra que regimes de dosagem do medicamento poderiam ser individualizados e adaptados para pacientes com base no controle e tolerabilidade da discinesia e também é possível permitir o uso ininterrupto de antagonistas concomitantes do receptor de dopamina para condições psiquiátricas subjacentes (Anderson

KE, Stamler D et. al 2017). Outra pesquisa expõe melhora dos sinais motores em 12 semanas entre os pacientes com coreia associada à doença de Huntington, com o uso de Deutetrabenazina em comparação com o placebo (Huntington Study Group et. al 2016). Outrossim, no caso do uso por crianças e adolescentes com síndrome de Tourette, a Deutetrabenazina foi geralmente bem tolerada, segundo o estudo de 8 semanas, sem evidência de novos sinais de segurança, em comparação com o perfil conhecido da Deutetrabenazina, o que sugere um caráter de segurança favorável (Jankovic J, Coffey B et. al 2021). Além disso, observou-se que os comprimidos de Deutetrabenazina comercialmente disponíveis administrados com alimentos, podem fornecer, em metade da dose, a exposição global desejada ao metabólito do HTBZ ativo e $C_{máx}$ inferior em comparação com os obtidos da tetrabenazina comercialmente disponível (Schneider F, Stamler D et. al 2020). Entretanto, é necessária a realização de outros estudos, visando aumentar o conhecimento sobre a Deutetrabenazina.

REFERÊNCIAS

Anderson, K. E., Stamler, D., Davis, M. D., Factor, S. A., Hauser, R. A., Isojärvi, J., Jarskog, L. F., Jimenez-Shahed, J., Kumar, R., McEvoy, J. P., Ochudlo, S., Ondo, W. G., & Fernandez, H. H. (2017). Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet. Psychiatry*, 4(8), 595–604.

Bashir, H., & Jankovic, J. (2018). Deutetrabenazine for the treatment of Huntington's chorea. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(8), 625–631.

Claassen, D. O., Philbin, M., & Carroll, B. (2019). Deutetrabenazine for tardive dyskinesia and chorea associated with Huntington's disease: a review of clinical trial data. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(18), 2209–2221.

Dean, L. (2019). Deutetrabenazine Therapy and CYP2D6 Genotype. In V. M. Pratt (Eds.) et. al., *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US).

Dean, M., & Sung, V. W. (2018). Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug design, development and therapy*, 12, 313–319.

Dorfman, B. J., & Jimenez-Shahed, J. (2021). Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia. *Expert review of neurotherapeutics*, 21(1), 9–20.

EMA. Agência Europeia de Medicamentos. União Europeia. (2013). "EMA- Lista de medicamentos sob monitoramento adicional"
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852

Fernandez, H. H., Stamler, D., Davis, M. D., Factor, S. A., Hauser, R. A., Jimenez-Shahed, J., Ondo, W. G., Jarskog, L. F., Woods, S. W., Bega, D., LeDoux, M. S., Shprecher, D. R., & Anderson, K. E. (2019). Long-term safety and efficacy of deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(12), 1317–1323.

Gilman, A. (1990). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 991-994.

Glassman, A. H., & Bigger Jr, J. T. (2001). Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1774-1782.

Gupta, H., Perkins, W., Stark, C., Kikkeri, S., Kakazu, J., Kaye, A., & Kaye, A. (2022). deutetrabenazine for the treatment of chorea associated with Huntington's disease. *Health psychology research*, 10(3), 36040.

Huntington Study Group, Frank, S., Testa, C. M., Stamler, D., Kayson, E., Davis, C., Edmondson, M. C., Kinel, S., Leavitt, B., Oakes, D., O'Neill, C., Vaughan, C., Goldstein, J., Herzog, M., Snively, V., Whaley, J., Wong, C., Suter, G., Jankovic, J., Jimenez-Shahed, J., Christopher, E. (2016). Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 316(1), 40–50.

Jankovic, J., Coffey, B., Claassen, D. O., Jimenez-Shahed, J., Gertz, B. J., Garofalo, E. A., Stamler, D. A., Wieman, M., Savola, J. M., Gordon, M. F., Alexander, J., Barkay, H., & Harary, E. (2021). Safety and Efficacy of Flexible-Dose Deutetrabenazine in Children and Adolescents With Tourette Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 4(10), e2128204.

Niemann, N., & Jimenez-Shahed, J. (2019). Deutetrabenazine in the treatment of tardive dyskinesia. *Neurodegenerative disease management*, 9(2), 59–71.

Obadeyi, O., Paxton, J. H., & Kouyoumjian, S. (2021). Benign Presentation Following Massive Deutetrabenazine Overdose. *Cureus*, 13(1), e12886.

Richard, A., & Frank, S. (2019). Deutetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neurodegenerative disease management*, 9(1), 31–37.

Schneider, F., Stamler, D., Bradbury, M., Loupe, P. S., Hellriegel, E., Cox, D. S., Savola, J. M., Gordon, M. F., & Rabinovich-Guilatt, L. (2021). Pharmacokinetics of Deutetrabenazine and Tetrabenazine: Dose Proportionality and Food Effect. *Clinical pharmacology in drug development*, 10(6), 647–659.

Teva Pharmaceuticals EUA (2017). Informações sobre o produto. Austedo (deutetrabenazina). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/austedo-r-deutetrabenazina-novo-registro>

Vesicular Monoamine Transporter 2 (VMAT2) Inhibitors. (2019). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Warrington, S. J., Ankier, S. I., & Turner, P. (1986). Evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Neuropsychobiology*, 15 Suppl 1, 31–37.