

DOENÇAS DO MOVIMENTO INDUZIDAS PELA TERAPÊUTICA COM NEUROLÉPTICOS

RITA ALMEIDA, MANUELA VIDAL BORJA SANTOS

Serviço de Neurologia. H. Sto. António dos Capuchos. H. Miguel Bombarda. Lisboa.

RESUMO

Os neurolépticos são fármacos que, quer o Psiquiatra quer o Neurologista, utilizam na sua prática clínica diária. Actuam, a nível do Sistema Nervoso Central, bloqueando os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos D2, sendo a sua potência antipsicótica directamente proporcional a esse bloqueio. De entre os efeitos neurológicos secundários induzidos pela terapêutica com neurolépticos, as doenças do movimento são, simultaneamente, as mais importantes e frequentes. Será sobre elas que este trabalho incidirá, procurando os autores abordar os aspectos que consideram essenciais.

SUMMARY

Distinct neuroleptic-induced movement disorders

Neuroleptics are drugs frequently used in clinical psychiatric and neurologic daily practice. They share the ability to block postsynaptic dopamine D2 receptors in the Central Nervous System. Their potency is directly proportional to that block. Movement disorders are the most frequent and important adverse effects induced by these antipsychotic drugs. This work will highlight some of the essential aspects of distinct neuroleptic-induced movement disorders.

INTRODUÇÃO

Os neurolépticos são fármacos frequentemente usados na prática clínica diária, quer pelo Psiquiatra, quer pelo Neurologista.

O seu mecanismo de acção reside no bloqueio dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, nomeadamente os receptores D2¹.

A dopamina é um neurotransmissor (catecolamina) distribuído difusamente pelo Sistema Nervoso Central.

É nos gânglios da base que vamos encontrar cerca de 70% do total de dopamina cerebral, em particular a nível do estriado e da substância nigra².

O bloqueio dos receptores D2, a esse nível, é o responsável pelo aparecimento de diferentes doenças do movimento, nas suas variantes hipo ou hiperkinéticas, cuja forma de apresentação poderá ser aguda ou tardia.

Descreveremos em seguida os quadros clínicos dessas doenças.

DOENÇAS DO MOVIMENTO

- 1 - Distonia: a) Aguda; b) Tardia.
- 2 - Acatísia: a) Aguda; b) Tardia.
- 3 - Síndrome Parkinsónica: a) Major; b) Minor (acinésia).
- 4 - Tremor tardio.
- 5 - Discinésia: a) Aguda (sevrage); b) Tardia.
- 6 - Síndrome Maligna dos neurolépticos.
- 7 - Catatonia.
- 8 - Mioclonias.

1 - DISTONIA

a) Distonia Aguda

Início: Habitualmente durante a primeira semana (horas a dias).

Dados epidemiológicos: Será, provavelmente, a menos frequente de todas as doenças do movimento induzidas pelos neurolépticos¹. Afecta particularmente crianças e

adultos jovens, sendo duas vezes mais frequente no sexo masculino.

Semiologia: Caracteriza-se pela instalação aguda de posturas bizarras, induzidas por espasmos musculares, mais frequentes a nível da face, mandíbula (trismus, distonia mandibular), língua (distonia lingual), pescoço (torticollis, retrocollis), tronco (escoliose, lordose, cifose e opistotonus) e membros (espasmos de torção)¹. Os músculos faríngeos (articulação verbal, deglutição e respiração) raramente são afectados.

Crises oculógiras³ - Consistem em desvios conjugados e mantidos (minutos a horas) dos globos oculares. Ao contrário das restantes manifestações distónicas, podem surgir em qualquer idade e em qualquer altura do curso terapêutico.

Mecanismo patofisiológico: Duas hipóteses explicativas têm sido colocadas:

- Preponderância colinérgica (Garver et al, 1976)¹ - O desequilíbrio na relação entre as taxas de actividade colinérgica/dopaminérgica, com predomínio da primeira, seria o mecanismo responsável pela distonia aguda e explicaria a boa resposta terapêutica aos anticolinérgicos.

- Preponderância dopaminérgica (Kolbe et al, 1981)¹ - A libertação sináptica excessiva de dopamina, ao actuar nos receptores D2, não bloqueados e hipersensíveis, originaria o quadro distónico.

Terapêutica: Urgente, pois trata-se de uma situação, no mínimo, desagradável e assustadora para o doente.

A distonia aguda cede rapidamente à terapêutica parentérica com anticolinérgicos (biperideno, benzotropina, etc.), anti-histamínicos (difendramina 50 mg EV) ou benzodiazepinas (diazepam IM ou EV). Posteriormente e durante uma a duas semanas deverá o doente manter ainda esta terapêutica por os (período de maior risco).

Recorrência: Totalmente imprevisível.

b) Distonia tardia

Início: Surge na sequência da terapêutica crónica com neurolépticos (média de 6 anos)⁴.

Em termos de prevalência e de semiologia neurológica, é semelhante à distonia aguda. No entanto, foi considerada recentemente (1982)² uma entidade clínica distinta, devido ao seu carácter persistente, à incapacidade que acarreta ao doente e à resistência à terapêutica. É sempre um diagnóstico de exclusão.

Terapêutica

- Anticolinérgicos (resposta parcial).
- Diminuir a dose ou suspender o neuroléptico responsável.

2 - ACATÍZIA

a) Acatísia aguda

Início: Precoce (primeiros dias da terapêutica) e gradual.

Fenómeno dose-dependente, havendo agravamento do quadro clínico com o aumento das doses do neuroléptico.

Dados epidemiológicos: Afecta, em média, 25 a 60%⁵ do total dos doentes a fazer neurolépticos, sem preferência por sexo ou idade.

Semiologia: O termo Acatísia foi inicialmente adoptado por Haskovec, em 1902¹, para descrever uma condição psicológica extremamente incapacitante, caracterizada pela impossibilidade do doente permanecer quieto.

É uma situação que passa muitas vezes despercebida ou não é valorizada, sendo atribuída à agitação inerente à doença psiquiátrica de base, levando o clínico a aumentar a dose do neuroléptico.

Subjectivamente, o doente sente-se inquieto e tem uma necessidade imperiosa de se movimentar o que, o leva a mudar continuamente de postura corporal ou de sítio.

É o doente que, durante a nossa observação, se levanta inúmeras vezes da cadeira, cruza e descruza as pernas, balança o tronco, mexe nas mãos ou no cabelo, podendo até mesmo marchar em pé, sem sair do mesmo sítio (marching in place).

Mecanismo patofisiológico

- Actividade dopaminérgica excessiva? (por bloqueio dos receptores D2 a nível das vias mesolímbicas ou mesocorticais).

- Associação com alterações do metabolismo do Ferro?^{1,6,7} (em vários estudos efectuados tem sido detectada uma correlação inversa, significativa, entre os níveis séricos do ferro e o aparecimento da acatísia). Estará a acatísia eventualmente relacionada com a depleção dos níveis séricos e/ou cerebrais de Ferro?

Terapêutica

- Diminuir a dose do neuroléptico ou optar por outro de menor potência antipsicótica.

- Caso esta medida não seja suficiente, associar um anticolinérgico (ex.: trihexifenidil) ou uma benzodiazepina (nos jovens, o clonazepam tem dado bons resultados) ou ainda um β bloqueante (ex.: propranolol; Wilben e Kulik, 1983).

b) Acatísia tardia

Início: Meses a anos (4 a 5 anos, em média)⁸. Não é dose-dependente.

Em termos semiológicos, a acatísia tardia é em tudo semelhante à forma de apresentação aguda.

No entanto, tem a particularidade de ter tendência a manter-se mesmo após a interrupção do neuroléptico, atitude esta que habitualmente agrava ou desmascara o quadro clínico.

Pode coexistir com outras doenças do movimento, nomeadamente distonia ou discinésia tardias.

Terapêutica: A gravidade do quadro clínico advém da resposta pouco eficaz aos anticolinérgicos ou benzodiazepinas. Tem-se tentado a reserpina e a tetrabenazina, fármacos depletores da dopamina.

Os jovens parecem ter remissões mais rápidas e frequentes.

3 - SÍNDROME PARKINSÓNICA

a) Síndrome Parkinsónica Major

Início: Surge habitualmente entre o 5.º e o 30.º dia. É dose-dependente³.

Dados epidemiológicos: Extremamente frequente, podendo afectar até 40% dos doentes medicados com neurolépticos. Os idosos são os mais afectados. O sexo feminino é o preponderante, ao contrário do que acontece na Doença de Parkinson idiopática.

Hereditariedade e predisposição: Parece existir uma predisposição hereditária para a síndrome parkinsónica induzida por neurolépticos.

Estudos efectuados em doentes esquizofrénicos, de raça branca, apontam para uma maior prevalência do antigénio HLA-B44⁹. Este antigénio poderá ter um papel importante no que respeita à susceptibilidade individual para este tipo de situações.

O início precoce da esquizofrenia (durante a adolescência), sobretudo no sexo feminino, parece igualmente predispor à síndrome¹⁰.

O tabagismo, à semelhança do que acontece na Doença de Parkinson idiopática, tem sido apontado como um factor protector¹¹.

Semiologia: Clinicamente é idêntica à forma idiopática, nomeadamente com a instalação insidiosa da rigidez, bradicinésia, perda dos reflexos posturais e tremor de repouso (podendo este ser menos intenso ou mesmo inexistente)⁵.

A rigidez é, ao contrário do que se pensava, habitualmente assimétrica, sendo mais evidente à direita¹².

Pode acompanhar-se de acatísia e/ou discinésia tardias.

Mecanismo patofisiológico: Bloqueio dos receptores dopaminérgicos nos gânglios da base (no estriado, sobretudo).

O estriado direito parece ser menos susceptível a este bloqueio, o que justificaria a lateralização preferencial da rigidez à direita¹². Esta interessante constatação aponta para uma assimetria no funcionamento e actividade dopaminérgica, a nível estriatal.

Habitualmente, o bloqueio dos receptores é auto-limitado, havendo remissão do quadro extrapiramidal em semanas a meses.

Se a síndrome Parkinsónica persistir, mesmo após a interrupção do fármaco (mais de 2 anos), provavelmente estamos em presença de uma Doença de Parkinson idiopática e não de uma síndrome induzida pelos neurolépticos.

Terapêutica

- Anticolinérgicos (benzotropina, trihexifenidil, biperideno).

- A L-Dopa não é eficaz pois não só não atinge os receptores D2, como poderá mesmo exacerbar a doença psicótica subjacente.

- Diminuir a dose do neuroléptico.

Recorrência: Doentes que apresentem uma primeira síndrome Parkinsónica poderão estar em risco, se de novo expostos aos neurolépticos. Será lícito, nestes casos, recorrer a uma terapêutica profilática?

b) Síndrome Parkinsónica Minor - Acinésia

Início: Precoce.

Semiologia: Mímica corporal espontânea e voluntária pobre; apatia marcada. (diagnóstico diferencial com a síndrome depressiva).

Mecanismo patofisiológico: Bloqueio dos receptores dopaminérgicos.

Terapêutica

- É preferível reduzir a dose do neuroléptico.

- Caso tal não seja possível ou seja insuficiente, prescrever um anticolinérgico que, por regra, é eficaz.

4 - TREMOR TARDIO

Na terapêutica com neurolépticos, o tremor associa-se habitualmente a outras manifestações extra-piramidais, incluídas na já descrita Síndrome Parkinsónica⁵.

No entanto, há uma forma particular de tremor (rara) que é tardia ou seja, surge em doentes submetidos à terapêutica crónica com neurolépticos (meses a anos).

Trata-se dum movimento involuntário, de características oscilatórias, com uma frequência de 3-5 Hz, essencialmente postural (embora também possa ser de repouso ou intencional¹³).

A forma de apresentação perioral é a mais frequente: síndrome do coelho¹⁹.

Pode surgir isoladamente ou acompanhar-se de acatísia, distonia ou mioclonias.

Não existe, nestes casos, história familiar ou qualquer outra explicação para o tremor, para além dos neurolépticos.

Terapêutica: Anticolinérgicos.

5 - DISCINÉSIA

a) Discinésia Aguda (por Sevrage)⁵

Início: Após a interrupção brusca da terapêutica com neurolépticos (Sevrage).

Imprevisível a sua ocorrência.

Semiologia: Movimentos involuntários, repetitivos e estereotipados, focais ou generalizados.

Mecanismo patofisiológico: Bloqueio dos receptores D2 a nível dos gânglios da base.

Terapêutica

- Reintroduzir o neuroléptico responsável (em dose semelhante).

- À medida que a discinésia desaparece, diminuir gradualmente a sua dose (1-2 meses).

b) Discinésia Tardia

Início: De difícil precisão. São necessários, no entanto, pelo menos 3 meses de terapêutica mantida com neurolépticos².

Fenómeno dose-dependente: altas doses e tratamentos prolongados envolvem mais risco.

Dados epidemiológicos: Até 20-40% (Baldessarini e Tarsy)¹⁴ de todos os doentes, com predileção pelo sexo feminino. Os idosos são os mais susceptíveis, havendo um aumento da incidência quase linear, a partir dos 70 anos.

Semiologia: O doente apresenta movimentos involuntários, repetitivos, rápidos e estereotipados, habitualmente de natureza complexa. A sua brevidade permite que sejam considerados coreicos-like; no entanto, a sua natureza estereotipada e repetitiva, permite o diagnóstico diferencial com a Coreia de Sydenham ou a Coreia de Huntington. No início, os neurolépticos mascaram o quadro clínico, podendo o médico apenas ser alertado para tal quando diminui a dose ou suspende o fármaco. A reintrodução do neuroléptico mascarará, de novo, o quadro.

Os movimentos distribuem-se de modo diferente segundo a idade¹. Assim, no idoso há uma preferência para a região da boca, lábios, língua e garganta, apresentando o doente protusões linguais (Fly-catcher tongue), movimentos de sucção e de mastigação que, no seu conjunto, constituem a síndrome buco-língua-mastigatória que é, sem dúvida, o tipo de discinésia tardia mais frequente. Por vezes, há que fazer o diagnóstico diferencial com a síndrome de Meige - uma forma de distonia oromandibular espontânea, associada a blefarospasmo.

No jovem, os movimentos (de flexão e extensão) são sobretudo efectuados pelas extremidades distais dos membros (piano playing fingers and toes) e tronco (body rocking). A marcha in place também é possível.

Os casos extremos podem apresentar uma coreoatetose generalizada que obriga ao diagnóstico diferencial com a Coreia de Huntington.

Frequentemente, o doente apresenta também acatúsia tardia.

Complicações possíveis²: Pneumopatia (por aspiração), artropatia cervical, problemas dentários e até mesmo morte.

Mecanismo patofisiológico

- Teoria clássica (Snyder) da hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos a nível dos gânglios basais (estriado), secundária ao bloqueio prolongado dos mesmos pelos neurolépticos.

Os idosos terão maior predisposição para a Distonia Tardia devido à limitada reserva de neurónios estriatais (Marsden e Jenner, 1980)².

- Estudos recentes apontam para a insuficiência da teoria clássica e avançam com outros mecanismos hipotéticos:

· Preponderância funcional dos receptores dopaminérgi-

cos D1, em detrimento dos D2 ou um aumento da taxa D1/D2¹⁵.

· Envolvimento do Sistema GABAérgico^{1,16}. Segundo Fibiger e Lloyd, a terapêutica crónica com neurolépticos pode levar à libertação excessiva de glutamato, originando uma degenerescência dos neurónios GABAérgicos estriatais, por hiperestimulação dos receptores, fenómeno este conhecido por excitotoxicidade.

Existem, a nível celular, mecanismos de recaptação do glutamato em excesso, que variam de indivíduo para indivíduo e cuja eficácia diminui com a idade.

Estes dados poderiam explicar, simultaneamente, o aparecimento tardio de discinésia apenas em alguns doentes e a sua maior incidência nas camadas etárias mais avançadas.

O carácter persistente dos movimentos involuntários e a sua resistência à terapêutica sugere, sem dúvida, alterações estruturais se não irreversíveis, pelo menos duradouras.

Terapêutica

É de todas as doenças do movimento aqui descritas, a mais preocupante, devido ao seu carácter persistente, à sua irreversibilidade potencial e à sua resistência à terapêutica.

A reversibilidade do quadro clínico depende da precocidade com que o neuroléptico é suspenso, bem como da idade do doente, sendo tanto maior quanto mais jovem este for.

Nos idosos, a terapêutica ainda é, na maioria dos casos, desapontadora.

- Suspender imediatamente o neuroléptico, apesar de tal medida poder agravar ou mesmo desmascarar a discinésia tardia.

- Se os movimentos persistirem, prescrever a tetrabenzina e/ou a reserpina. Os anticolinérgicos são pouco eficazes^{1,2}.

- Se houver necessidade de manter o neuroléptico (no caso da patologia subjacente assim o exigir) convém mudar para um fármaco menos potente (ex.: sulpiride, cloroprotixeno, etc.)^{1,2,5}.

Outras terapêuticas possíveis

- Amantadina, clonidina, L-Dopa, precursores colinérgicos (lecitina e colina), bromocriptina.

- Estudos recentes indicam, como esperanças terapêuticas, o progabide¹⁶ (agonista dos receptores GABAérgicos) e a clozapina (em particular nos casos refractários).

6 - SÍNDROME MALIGNA DOS NEUROLÉPTICOS

Foi descrita pela primeira vez por Delay e Deniker (1968) em doentes a fazer haloperidol. Desde então vários neurolépticos têm originado a síndrome que é, de todos os efeitos secundários induzidos pela terapêutica com neurolépticos, o mais grave, surgindo em 0,5-1% dos doentes.

Início: Imprevisível (horas a meses). Reacção idiosincrática, parecendo não existir qualquer relação com a duração e/ou dose prescrita.

Mortalidade: 20-30% - se não for prontamente diagnosticada e tratada pode ser fatal.

Predisposição: Suspeita-se dum factor genético predisponente à síndrome.

Semiologia: Tríade característica^{3,14}:

- Sinais de disfunção autonómica (palidez, sudação, taquicárdia, taquipneia, etc.);
- Doença do movimento (rigidez generalizada, acinésia, discinésia, tremor, crises oculóginas, etc.);
- Febre.

O quadro clínico pode evoluir rapidamente para o estu-
por, coma e morte.

Complicações clínicas: Insuficiência renal (oligo-anúria) e falência circulatória.

Dados laboratoriais: Aumento de CPK (rabdomiólise), leucocitose, mioglobínúria.

Diagnóstico diferencial: Encefalite, tétano, hipertermia maligna, golpe de calor...

Mecanismo patofisiológico: Bloqueio dos receptores dopaminérgicos a nível dos gânglios basais (estriado) e hipotálamo¹⁴, o que justifica os sinais extrapiramidais, a disfunção autonómica e da termoregulação, respectivamente.

Terapêutica

- Suspender o neuroléptico.
- Numa fase precoce, as medidas de suporte (hidratação, antipiréticos, etc.) e a bromocriptina oral poderão ser suficientes, havendo remissão da síndrome em poucas horas. Numa fase tardia, em que as alterações da consciência e as complicações são graves, há que recorrer ao Dantroleno EV (relaxante muscular), numa dose que poderá ir até aos 3 mg/Kg/dia, de 6/6 horas e/ou à bromocriptina (até 60 mg/dia, de 6/6 horas).

Recorrência: Os neurolépticos poderão, numa fase posterior, ser reintroduzidos, sem aparente risco de recorrência do síndrome.

7 - CATATONIA

É considerada por alguns autores uma variante da Síndrome Maligna dos neurolépticos⁵.

É um efeito secundário raro, habitualmente associado a altas doses de neurolépticos.

Semiologia: Mutismo, hipocinésia, rigidez, posturas bizarras mantidas.

Mecanismo patofisiológico: Bloqueio dos receptores dopaminérgicos nos gânglios basais.

Complicações: Secundárias ao quadro clínico propriamente dito (embolia pulmonar, pneumopatia, desidra-

tação, etc.) e/ou à terapêutica antipsicótica (a catatonía pode ser interpretada como fazendo parte do quadro psiquiátrico, levando ao aumento da dose do neuroléptico).

Terapêutica

- Suspender o neuroléptico.
- Dirigida às complicações.

8 - MIOCLONIAS

Início: Surgem após terapêutica crónica.

Semiologia: São atípicas - posturais, multifocais, arritmicas e agravadas pelos movimentos intencionais.

Terapêutica: Clonazepam¹⁸.

PROFILAXIA DAS DOENÇAS DO MOVIMENTO

O doente idoso é particularmente atreito aos efeitos secundários dos neurolépticos e dos anticolinérgicos, provavelmente devido às alterações cerebrais relacionadas com o envelhecimento fisiológico.

Dada a impossibilidade de se prever o aparecimento das doenças do movimento induzidas pela terapêutica com neurolépticos, não se faz, por rotina, profilaxia com anti-parkinsonianos.

No entanto e devido à gravidade potencial e persistência de certas situações aqui descritas, por vezes, é necessário prescrever, de forma profilática, um anticolinérgico.

Esta prescrição deverá ter em conta a dose mínima eficaz e será limitada aos casos absolutamente essenciais.

A clínica, como é óbvio, caberá sempre a última palavra.

CONCLUSÃO

As doenças do movimento são efeitos secundários a ter em conta na terapêutica com neurolépticos, fármacos frequentemente utilizados e altamente eficazes como antipsicóticos.

Destaca-se, pela sua gravidade e resistência à terapêutica, a Discinésia tardia, em doentes cronicamente medicados.

A prescrição dum neuroléptico, em detrimento de outro, deverá ser sempre personalizada e com base no bom senso e experiência clínica de cada médico.

A única regra a seguir é, sem dúvida, a de escolher sempre o neuroléptico mais eficaz, na dose mais baixa possível, tendo em conta o máximo benefício e o mínimo de risco para o doente.

As terapêuticas prolongadas, a menos que estritamente necessárias, serão também de evitar, sobretudo em doentes particularmente susceptíveis, como é o caso dos idosos.

O ideal seria a criação de um composto novo, eficaz como antipsicótico e desprovido de efeitos colaterais, ou seja, um Neuroléptico não neuroléptico.

Esperamos sinceramente que tal aconteça num futuro próximo!...

AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. Armando Harrington Sena pela revisão deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. FAHN S.: The Tardive Dyskinesias, in *Recent Advances in Clinical Neurology*, 1984; 4: 229-60.
2. HARDIE R.J.: Parkinson's disease and other Movement disorders, in *Clinical Neurology*. Swash M. e Oxbury J. 1991; 2: 1396-474.
3. MERRIT'S: *Movement disorders in Textbook of Neurology*. Lewis P. Rowland, seventh edition, 1984: 515-41.
4. WOJCIK J., FALK W.E., FINK J.S., COLE J.O., GELLENBERG A.J.: A review of 32 cases of Tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1055-9.
5. GOMES A., CORTESÃO E., SILVA E.: Princípios de Psicofarmacologia, parte III, in *Psiquiatria, Neurologia e Saúde Mental na Práxis do Clínico Geral*; 1.ª edição, 1986: 467-88.
6. OLOUGHLIN V., DICKIE A.C., EBMEIER K.P.: Serum iron and transferrin in acute neuroleptic induced akathisia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991; 54: 363-4.
7. HORIGUCHI J.: Low serum iron in patients with neuroleptic-induced akathisia and dystonia under antipsychotic drug treatment. *Acta Psychiatrica Scand*, 1991; 84: 301-3.
8. BURKE R.E., KANG U.J., JANKOVIC J., MILLER L.G., FAHN S.: Tardive akathisia and analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disord*, 1989; 4 (2): 157-75.
9. METZER W.S., NEWTON J.E., STEELE R.W., CLAYBROOK M., PAIGE S.R., HAYS S.: HLA antigens in drug-induced Parkinsonism. *Mov Disord*, 1989; 4: 121-8.
10. SANDYK R., KAY S.R.: Drug-induced Parkinsonism: relationship to age and onset of Schizophrenia. *Funct Neurol*, 1991; 6: 151-7.
11. DECINA P., CARACCI G., SANDIK R., BERMAN W., MUKHERJEE S., SCAPICCHIO P.: Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism. *Biol Psychiatry*, 1990; 28: 502-8.
12. CALIGIURU M.P., BRACHA H.S., LOHR J.B.: Asymetry of neuroleptic-induced rigidity: development of quantitative methods and clinical correlates. *Psychiatry Res*, 1989; 30: 275-84.
13. STACY M., JANKOVIC J.: Tardive Tremor. *Mov Disord*, 1992; 7 (1): 53-7.
14. ADAMS: *Principles of Neurology*, 1990.
15. GERLACH J.: Tardive Dyskinesia. Pathophysiological mechanisms and clinical trials. *Encephale*, 1988; 14: 227-32.
16. ZIEGLER M., FOURNIER V., BATHIEN N., MORSELLI P.L., RONDOT P.: Therapeutic response to Progabide in neuroleptic and L-Dopa-induced dyskinesias. *Clin Neuropharmacol*, 1987; 10: 238-46.
17. SMALL J.G., MILSTEIN V., MARHENKE J.D., HALL D.D., KELLAMS J.J.: Treatment outcome with clozapine in Tardive Dyskinesia, neuroleptic sensitivity and treatment. *Resistant psychosis. J Clin Psychiatry*, 1987; 48: 263-7.
18. FUKUZAKO H., TOMINAGA H., IZUMI K., KOYA T., NOMOTO M., HOKAZONO Y., MATSUMOTO K.: Postural myoclonus associated with long term administration of neuroleptics in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1990; 27: 1116-26.
19. KAPLAN e SADOK: *Compêndio de Psiquiatria*, 2.ª ed. 1990: 525-45.