

# DISCINESIA TARDIA

## I. FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

*LUIZ AUGUSTO F. ANDRADE \**

*PAULO HENRIQUE F. BERTOLUCCI \*\**

*JOÃO SANTOS PEREIRA \*\**

Os neurolépticos foram introduzidos por Delay e seus colaboradores no início da década de 50, provocando amplo impacto no tratamento dos distúrbios mentais<sup>13</sup>. Úteis na redução do delírio e excitação psicóticos, encontraram aplicação nos estados confusionais agudos<sup>32</sup>, na psicose maníaco-depressiva e na esquizofrenia, tanto para o tratamento como para a prevenção dos surtos agudos desta doença<sup>10</sup>. Apesar do seu efeito terapêutico, que permitiu a retirada de inúmeros pacientes de clínicas psiquiátricas e sua readaptação à comunidade, tornou-se evidente que o sucesso tinha seu preço. Com o passar do tempo verificou-se que esse grupo de drogas produz uma série de efeitos colaterais sobre o sistema extrapiramidal. O mais comum desses efeitos é um quadro de parkinsonismo, muito semelhante à doença de Parkinson idiopática, principalmente em relação à rigidez plástica e imobilidade<sup>38</sup>. Foram observadas também acatisia e, em menor número de pacientes, reações distônicas agudas; Todos esses quadros, especialmente o último, aparecem precocemente, apenas algumas semanas ou meses após o início do uso de neurolépticos. Trataremos aqui de outra complicação, mais tardia e de prognóstico mais grave.

Após vários meses ou alguns anos de administração de neurolépticos observou-se, em muitos pacientes, o aparecimento de determinados movimentos anormais para os quais, pelo retardo na apresentação, foi criado o termo "discinesia tardia (DT)"<sup>43</sup>. A relação entre o uso de neurolépticos e a DT baseia-se em evidências epidemiológicas pois, enquanto que quadro semelhante pode desenvolver-se em menos de 1% da população geral, com o uso de neurolépticos o percentual eleva-se para entre 20 e 56%<sup>10, 23</sup>. Essa grande variação, de maneira similar ao que se verifica em estudos do gênero, pode ser explicada por diferença nos critérios de seleção de pacientes e de diagnóstico. Em nosso meio, estudo realizado em uma população de 197 internados em comunidade terapêutica psiquiátrica, que utilizavam neurolépticos por período mínimo de 6 meses, foi verificada incidência de DT de 28,4%<sup>25</sup>. Quanto maior a média de idade do grupo estudado, maior a incidência de DT<sup>4,25</sup>. É importante observar que,

---

Trabalho realizado no Setor de Investigações em Moléstias Extrapiramidais da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina: \* Professor Adjunto e Doutor em Neurologia; \*\* Pós-graduando em Neurologia.

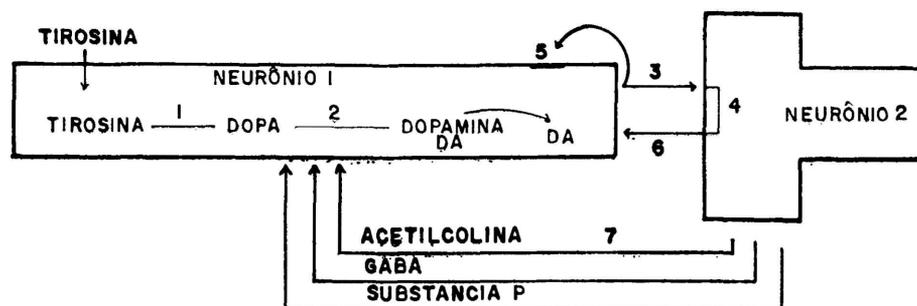
além de elevada incidência, a DT pode permanecer indefinidamente, mesmo após cessada a medicação, em 30 a 50% dos pacientes que desativam o quadro<sup>29,31</sup>. As primeiras descrições da síndrome faziam referência a movimentos involuntários e persistentes do tipo abrir e fechar a boca, mastigar, sugar e lambear os lábios. Mais tarde o quadro clínico foi ampliado, com a inclusão de movimentos coreo-atetósicos de dedos, mãos e pés, além de hipercinesias axiais no diafragma, acompanhadas de grunhidos e dificuldade respiratória. Em relação aos lábios foram descritos ainda movimentos de franzir e beijar<sup>18</sup>.

#### FISIOPATOLOGIA

A semelhança da DT com algumas formas de coréia, como a de Huntington, com discinesias induzidas pelo uso de L-Dopa para o tratamento da síndrome parkinsoniana e com a adição à anfetamina sugere alterações bioquímicas envolvendo circuitos neuronais no sistema nervoso central, possivelmente a nível de receptores dopaminérgicos. O fato de neurolépticos, pelo menos na fase inicial da administração, produzirem quadro semelhante ao da doença de Parkinson idiopática, sugere que, da mesma maneira, esteja ocorrendo diminuição da atividade dopaminérgica a nível do estriado. Efetivamente, estudos experimentais demonstraram que uma das ações dos neurolépticos é bloquear receptores dopaminérgicos, tanto no sistema límbico como no nigro-estriado<sup>21</sup>. Esse bloqueio não é completo, no sentido de ocorrer em todos os receptores — o que levaria a uma síndrome parkinsoniana severa — mas de parte deles, que por não receberem influência de seu neurotransmissor, encontram-se quimicamente desnervados. É sabido, por estudos no sistema nervoso periférico, que a desnervação prolongada produz, a nível de receptor pós-sináptico, supersensibilidade ao neurotransmissor<sup>2</sup>. Esse mecanismo foi invocado para explicar a gênese da DT e o paradoxo de superatividade dopaminérgica causada por um antagonista agindo nos receptores de dopamina<sup>27</sup>. Essa idéia foi fortalecida por uma série de estudos, tanto bioquímicos como comportamentais.

O funcionamento intrínseco do sistema nigro-estriado, de maneira esquemática, é realizado através do neurônio pré-sináptico, cuja origem está na substância negra, no interior do qual se realizam as reações da cadeia de síntese da dopamina (DA). Esses neurônios formam o feixe nigro-estriado, que termina nos vários núcleos componentes do estriado, estabelecendo sinapse com os neurônios desta região. Nas sinapses encontram-se os receptores pós-sinápticos, que são sensíveis à DA. Dos neurônios pós-sinápticos do estriado partem alças neuronais retrógradas, em direção à substância negra, que fazem parte do mecanismo de "feed-back" do controle da síntese da DA. Pelo menos três tipos bioquímicos de alça retrógrada foram reconhecidos: um mediado pela acetilcolina, outro pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) e o terceiro pela substância P. Quando a DA atua sobre os receptores pós-sinápticos estriatais, inibindo o sistema estriado, este, através das alças retrógradas, inibe a síntese de DA na substância negra, desta maneira tentando reequilibrar o sistema. O inverso ocorre quando há diminuição na liberação de DA ou, artificialmente, pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos por drogas como os neurolépticos. Além de receptores pós-sinápticos, existem também os receptores pré-sinápticos ou auto-receptores que, quando estimulados, produzem diminuição da síntese de DA (Fig. 1).

No aspecto bioquímico verificou-se que o tratamento crônico com haloperidol induz aumento em 60% no número de locais para ligação e aumento em mais de 9 vezes na afinidade dos receptores dopaminérgicos no núcleo caudado e putâmen, avaliados através do uso de <sup>3</sup>H-haloperidol<sup>20</sup>. É interessante notar



*Fig. 1 — Esquema da transmissão sináptica nos neurônios dopaminérgicos do sistema nigro-estriatal, com a síntese da dopamina. Legenda: 1 — tirosina-hidroxilase; 2 — descarboxilase dos aminoácidos aromáticos; 3 — liberação do neurotransmissor; 4 — receptor pós-sináptico; 5 — receptor pré-sináptico; 6 — recaptação; 7 — alças neuronais retrógradas mediadas pela acetilcolina, GABA e substância P.*

que não se observou alteração no núcleo accumbens, o que pode explicar porque a DT pode aparecer sem que se observe alteração do ponto de vista psiquiátrico. De fato, caso o processo observado nos receptores do sistema nigro-estriatal ocorresse também no sistema límbico, seria de esperar simultaneamente ao aparecimento da DT uma piora na esquizofrenia, o que não se observa na prática, como referido acima. Esses resultados, demonstrando aumento no número de receptores dopaminérgicos através da técnica de radioligandos como o  $^3\text{H}$ -haloperidol, foram reproduzidos também com o uso de neurolépticos por período curto<sup>5</sup>. Deve ser observado que o estudo do metabolismo da DA está de acordo com o desenvolvimento gradual de hipersensibilidade por desnervação. Assim, a taxa no líquido cefalorraquiano do principal metabólito da DA, o ácido homovanílico, eleva-se agudamente no início do tratamento, para começar a decrescer ainda nas primeiras semanas e tornar-se semelhante ou um pouco menor que a taxa dos controles, com o tratamento crônico<sup>36</sup>. É significativo que o estudo da ligação de espiroperidol, feito em estriado e núcleo accumbens do cérebro de esquizofrênicos, mostrou aumento no número de receptores dopaminérgicos e em sua afinidade, tanto em pacientes que recebiam neurolépticos na época em que faleceram, como naqueles não faziam uso dessas drogas, embora os índices fossem mais elevados no primeiro grupo<sup>35</sup>. Deve ser ressaltado que nessa investigação não foi feita qualquer referência à presença ou não de DT e que esse tipo de estudo ainda não foi feito em larga escala em humanos.

Do ponto de vista comportamental, a hipersensibilidade de receptores dopaminérgicos pode ser avaliada indiretamente através da resposta à administração de apomorfina ou anfetamina. A apomorfina age como agonista dopaminérgico, por estimulação de receptores pós-sinápticos (ponto 4, Fig. 1), e a anfetamina pela liberação da DA armazenada em vesículas no neurônio pré-sináptico. Em qualquer dos dois casos, o aumento na atividade dopaminérgica estriatal pode ser correlacionado com a presença de movimentos estereotipados, do tipo abrir e fechar a boca ou ruminar em cobaios e tremor de musculatura bucal, protusão da língua e acentuação de movimentos de auto-limpeza em ratos<sup>22</sup>. Esse padrão de comportamento estereotipado foi observado em vários estudos em animais que recebiam neurolépticos cronicamente e nos quais foi possível estabelecer curvas de dose-resposta para a alteração comportamental<sup>17, 42</sup>. O paralelismo desses achados sugere que a administração crônica de neurolépticos esteja produzindo supersensibilidade dos receptores dopaminérgicos ou aumento na liberação da DA ou ambas as coisas. Em estudo usando trifluoperazina e tiori-

dazina em ratos e fazendo curvas de dose-resposta à apomorfina, além de avaliação da concentração cerebral da DA e seus metabólitos e da responsividade de receptores dopaminérgicos, pela técnica de ligação com  $^3\text{H}$ -espiperona, foi possível fazer a correlação entre comportamento estereotipado e alterações bioquímicas. Os resultados, resumidamente, foram os seguintes: no primeiro mês todos os índices de atividade da DA estavam reduzidos e a administração de apomorfina não induzia estereotipia. Entre um e seis meses, a afinidade dos receptores dopaminérgicos começou a aumentar, embora não houvesse alteração em seu número, e a administração de apomorfina induzia estereotipia. Entre 6 meses e um ano de administração dos neurolépticos houve progressiva evolução a um estado de superatividade dopaminérgica, com aumento na afinidade e número de receptores, além de resposta à apomorfina mais evidente. Algumas dessas alterações mantiveram-se por até 6 meses após a retirada da droga <sup>7, 8, 9</sup>.

Em relação à mudança de afinidade ou número de receptores pela utilização crônica de drogas, deve ser ressaltada a demonstração, em pacientes parkinsonianos, de que a ligação de  $^3\text{H}$ -haloperidol, principalmente no putâmen, está aumentada e a ligação de  $^3\text{H}$ -apomorfina, nesta mesma região, está diminuída <sup>30</sup>. Isto sugere que ocorreu aumento no número de receptores sensíveis ao haloperidol e diminuição no número de receptores sensíveis à apomorfina, ou que o mesmo receptor teve sua afinidade alterada para agonistas e antagonistas, aumentando num sentido e diminuindo no outro. De acordo com o conceito de estado agonista-antagonista em um mesmo receptor dopaminérgico pós-sináptico, este poderia existir em duas formas interconversíveis: a forma agonista, com grande afinidade por agentes estimuladores (DA, apomorfina) e a forma antagonista, com maior afinidade para os agentes bloqueadores (neurolépticos) <sup>11, 37</sup>. É concebível que em determinadas condições uma das formas pudesse predominar sobre a outra. No parkinsonismo os receptores podem ter mudado a sua forma de afinidade de agonista para antagonista. Na DT pode ser formulada a hipótese de que a administração crônica do neuroléptico esteja promovendo situação inversa, ou seja, aumento da afinidade para a forma agonista, além do aumento já demonstrado no número de receptores para a DA. Além do papel de relevo do sistema dopaminérgico, deve ser lembrada também a possibilidade de interferência do sistema colinérgico estriatal, a julgar pela facilitação do aparecimento de DT nos pacientes recebendo, junto com os neurolépticos, medicação anti-colinérgica. Ainda não existe uma explicação clara para essa observação, mas uma possibilidade é a de que a diminuição na atividade colinérgica esteja ocorrendo também a nível da alça neuronal retrógrada mediada pela acetilcolina, com o conseqüente aumento na síntese de DA (ponto 7, Fig. 1).

O modelo animal, além da elucidação de aspectos da fisiopatologia da DT, pode auxiliar no esclarecimento de dois pontos importantes: se doses antipsicóticas de diferentes neurolépticos diferem na capacidade de produzir hipersensibilidade dopaminérgica; se existe relação entre dose diária do neuroléptico e o desenvolvimento de hipersensibilidade dopaminérgica. Em relação a esses quesitos, a comparação da resposta à apomorfina em ratos que receberam concentrações crescentes de clorpromazina, trifluoperazina, proclorperazina e tioridazina evidenciou curva de dose-resposta nítida para os três primeiros compostos, mas não para o último, ou seja, nos três primeiros grupos quanto maior a dose administrada cronicamente, maior a intensidade de comportamento estereotipado <sup>18</sup>. Esses resultados sugerem que a dose de manutenção de qualquer neuroléptico, mais a quantidade total de droga administrada em determinado período, é fator de risco e deve ser mantida no menor nível possível e que algumas drogas têm maior potencial para induzir hipersensibilidade dopaminérgica que outras. Outras possíveis aplicações do modelo animal são, na avaliação de novas drogas, quanto à ocorrência desse efeito colateral, e da eficácia da suspensão periódica da administração de neurolépticos como medida de controle da DT.

## TRATAMENTO

Inicialmente a DDT foi tratada simplesmente aumentando-se a dose do neuroléptico utilizado. Quando se aumenta a dose do neuroléptico, teoricamente, ocorre bloqueio em maior extensão dos receptores supersensíveis ainda livres da droga. A longo prazo o mesmo fenômeno de DT volta a ocorrer, com o aparecimento de novos receptores, fechando um círculo vicioso, em que doses cada vez maiores de neurolépticos são necessárias. Conhecendo-se a fisiopatologia da DT, a irracionalidade desse procedimento e os efeitos danosos a longo prazo tornam-se evidentes por si. Foram feitos estudos controlados em seres humanos utilizando a reserpina, que age por depleção de vesículas de DA no neurônio pré-sináptico. Houve bons resultados, limitados no entanto, pelos efeitos colaterais de hipotensão e depressão psíquica<sup>14</sup>. A droga foi usada em doses crescentes, ao mesmo tempo em que o neuroléptico era lentamente retirado. Os resultados obtidos, com desaparecimento da DT em 37% dos pacientes, melhora em 42% e persistência da síndrome inalterada em 21%, não diferem significativamente dos resultados obtidos com a simples suspensão do neuroléptico<sup>24</sup>, um procedimento nem sempre factível em pacientes psicóticos. Em um outro estudo a reserpina foi eficaz no controle da DT em 11 de um grupo de 14 pacientes. Em alguns casos foi feita administração concomitante de L-dopa, para combater os efeitos colaterais da reserpina<sup>15</sup>. Desde que é sabido que, a nível do estriado, os neurônios dopaminérgicos exercem efeito inibitório sobre os neurônios colinérgicos, seria de esperar que o desenvolvimento de hipersensibilidade dopaminérgica quebrasse o equilíbrio da relação dopamina/acetilcolina e que manipulações terapêuticas no sentido de restaurá-lo tivessem efeito benéfico sobre a DT<sup>6</sup>. Realmente alguns pacientes apresentaram melhora com o uso do precursor da acetilcolina, a colina<sup>6, 12</sup> e de fisostigmina — um inibidor da enzima responsável pelo catabolismo da acetilcolina — a acetilcolinesterase<sup>12, 40</sup>, resultados que reforçam o papel do sistema colinérgico nesta síndrome, como foi ressaltado anteriormente.

Foi demonstrado que os receptores para a DA podem ser classificados em dois tipos, de acordo com a dependência ou não de adenil-ciclase. Os receptores D-1 são dependentes, enquanto que os receptores D-2 são independentes da enzima<sup>26</sup>. Algumas drogas agem seletivamente sobre um ou outro receptor, como a bromocriptina, que tem afinidade seletiva por receptores do tipo D-2. Foi tentado o uso de neurolépticos atípicos, como o sulpiride, que bloqueiam seletivamente receptores D-2, e que trouxeram redução da DT, porém acompanhada da indução de parkinsonismo e, a longo prazo, de agravamento da própria DT<sup>3</sup>. No mesmo estudo verificou-se que o uso de L-dopa podia dessensibilizar receptores dopaminérgicos, e portanto melhorar a DT, desde que o neuroléptico fosse suspenso. O uso de altas doses de L-dopa pode produzir diminuição dos receptores a longo prazo, como observado no cérebro de parkinsonianos tratados cronicamente com L-dopa, em que foi demonstrada afinidade diminuída à dopamina, em contraste com pacientes que não tomavam L-dopa, nos quais a ligação por esse transmissor estava normal<sup>30</sup>. O uso de doses baixas de L-dopa poderia diminuir o metabolismo da DA, através da estimulação dos auto-receptores (ponto 5, Fig. 1). Em tentativa terapêutica nesse sentido foi verificada melhora da DT com o uso de L-dopa em doses baixas e lentamente crescentes<sup>25</sup>. A verificação de que mecanismos GABAérgicos inibem a transmissão dopaminérgica nas vias nigro-estriatais (ponto 7, Fig. 1), levou a tentativas terapêuticas com GABA-miméticos, como o baclofen e o ácido valpróico. O uso de baclofen em um grupo de 10 pacientes hospitalizados não mostrou diferença significativa em relação ao placebo<sup>33</sup>. Em série de 18 pacientes verificou-se diminuição significativa da DT, mas o efeito foi limitado pelo aparecimento de fraqueza muscular e sedação, além de confusão mental, presentes em mais de 50% dos pacientes<sup>16</sup>. O uso de baclofen associado a deanol, um precursor da acetilcolina, apresentou resultado excelente

em um caso de DT que não havia respondido a tentativas prévias com haloperidol, isoladamente e associado a benztropina, ou a deanol, usado isoladamente<sup>1</sup>. Foi relatada a eficácia, a curto prazo, tanto do ácido valpróico como do baclofen, associados a neurolépticos, em um grupo de 10 pacientes<sup>34</sup>. Deve ser notado que nos estudos do uso de baclofen por prazo mais prolongado, verificou-se perda da eficácia inicial ao fim de seis semanas<sup>39</sup> e de 4 meses<sup>28</sup>. Outras tentativas foram feitas com drogas afetando o sistema dopaminérgico, como a metoclopramida e oxiperomida, lecitina, drogas afetando o sistema GABA-érgico, como o muscimol e gama-vinil-GABA, propranolol, clonidina e lítio, entre outras drogas, sempre em pequenos grupos e em estudos a curto prazo, o que dificulta qualquer tentativa de extrair conclusões mais sólidas<sup>41</sup>.

#### COMENTARIOS

Considerando o que foi analisado, a melhor atitude em relação à DT deve ser preventiva, usando de cautela tanto na indicação como na dosagem de neurolépticos. Para a síndrome já instalada recomenda-se, sempre que possível, eliminar o agente causal e esperar por eventual regressão espontânea. Caso essa não ocorra, podem ser tentadas drogas com ação pré-sináptica, como a reserpina<sup>15</sup>.

Em nosso país nota-se uso abusivo de neurolépticos, em situações clínicas em que não estão indicados, ou uso em doses excessivas, em casos em que há indicação da droga. Não nos parece prudente ou conveniente o uso de neurolépticos em pacientes com distúrbios afetivos menores, nos quais os benzodiazepínicos têm sua maior indicação. As autoridades médicas competentes do país devem atentar para o absurdo da existência de "anti-distônicos" cuja substância ativa é um neuroléptico, com venda franqueada ao público, sem receita médica. A auto-medicação própria do consumidor brasileiro, pode redundar num caso inadvertido de DT.

#### RESUMO

A introdução dos neurolépticos foi importante contribuição para o tratamento das doenças mentais. Contudo sua eficácia foi limitada por efeitos colaterais, entre os quais se encontram movimentos anormais da musculatura orofacial, cujo aparecimento parece estar relacionado à desnervação farmacológica crônica de receptores no estriado, com o conseqüente desenvolvimento de hipersensibilidade por desnervação. É feita revisão desta e de outras teorias fisiopatológicas, além do tratamento, que deve basear-se na retirada dos neurolépticos, sempre que possível. São apresentadas várias drogas com ação nos sistemas dopaminérgico, colinérgico e GABA-érgico que podem ser úteis no tratamento.

#### SUMMARY

*Tardive dyskinesia: pathophysiology and treatment.*

The major breakthrough in the treatment of mental diseases was the introduction of neuroleptics in the early 50's. Soon after this an increasing number

of patients under the use of these drugs presented involuntary abnormal orofacial movements which have been considered directly dependent on the drug action. The term "tardive dyskinesia" (TD) was coined for these movements. Many theories have been put forward to explain the pathophysiology of TD. The most prominent theory concerns with the possibility of denervation hypersensitivity occurring in striatal post-synaptic dopamine neurons. The authors review the most important theories and offer a new possibility based on the assumption that the post-synaptic dopamine receptors under chronic neuroleptic action develop a shift in its affinity towards the direction of agonist action. This means that the post-synaptic receptor increase its affinity, and possibly its number, to agonist drugs and dopamine. The paper includes a review of the main drugs used in this condition, attempting to explain the specific sites where they act, either in the dopaminergic, cholinergic or GABA--ergic systems.

#### REFERÊNCIAS

1. AMSTERDAM, J. & MENDELS, J. — Treatment-resistant tardive dyskinesia: a new therapeutic approach. *Am. J. Psychiat.* 136:1197, 1979.
2. AXELSSON, J. & THESLEFF, S. — A study of supersensitivity in denervated mammalian muscle. *J. Physiol.* 147:178, 1959.
3. BJORN DAL, N.; CASEY, D. & GERLACH, J. — Dopamine antagonists and agonist treatment of tardive dyskinesia. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 24:541, 1980.
4. BOURGEOIS, M. & TIGNOL, J. — Les dyskinesies tardives des neuroleptiques. *Nouv. Pres. med.*, 6:3649, 1977.
5. BURT, D.R.; CREESE, I. & SNYDER, S.H. — Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* 196:326, 1977.
6. CHASE, T.N. & TAMMINGA, C.A. — Pharmacologic studies of tardive dyskinesia. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 24:457, 1980.
7. CLOW, A.; JENNER, P. & MARSDEN, C.D. — An experimental model of tardive dyskinesia. *Life Sci.* 23:421, 1978.
8. CLOW, A.; JENNER, P.; THEODOROU, A. & MARSDEN, C.D. — Striatal dopamine receptors become supersensitive while rats are given trifluoperazine for six months. *Nature* 278:59, 1979.
9. CLOW, A.; JENNER, P. & MARSDEN, C.D. — Change in dopamine behaviour during one year's neuroleptic administration. *Eur. J. Pharmacol.* 57:365, 1979.
10. CRANE, G.E. — Persistent dyskinesia. *Brit. J. Psychiat.* 122:395, 1973.
11. CREESE, I.; BURT, D.R. & SNYDER, S.H. — Dopamine receptor binding: differentiation of agonist and antagonist states with <sup>3</sup>H-dopamine and <sup>3</sup>H-haloperidol. *Life Sci.* 17:993, 1976.
12. DAVIS, K.L.; HOLLISTER, L.E.; BARCHAS, J.D. & BERGER, P.A. — Choline in tardive dyskinesia and Huntington's disease. *Life Sci.* 19:1507, 1976.
13. DELAY, J.; DENIKER, P. & HARL, J.M. — Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale élective (4560 RP). *Ann. med. psychol.* 110:112, 1952.
14. DUVOISIN, R.C. — Reserpine for tardive dyskinesia. *N. Engl. J. Med.* 286:611, 1972.
15. FAHN, S. — Treatment of tardive dyskinesia: use of dopamine-depleting agents. *Clin. Neuropharmacol.* 6:151, 1983.
16. GERLACH, J.; RYE, T. & KRISTJANSEN, P. — Effect of baclofen on tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 56:145, 1978.

17. GIANUTSOS, G.; DRAWBAUGH, R.B.; HYNER, M.D. & LAL, H. — Behavioral evidence of dopaminergic supersensitivity after chronic haloperidol. *Life Sci.* 14:887, 1974.
18. GOETZ, C.G.; WEINER, W.J.; NAUSIEDA, P.A. & KLAWANS, H.L. — Tardive dyskinesia: pharmacology and clinical implications. *Clin. Neuropharmacol.* 5:3, 1982.
19. GRINSPOON, L.; EWALT, J.R. & SHADER, R. — Psychotherapy and pharmacotherapy in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 124:1645, 1968.
20. HITRI, A.; WEINER, W.J.; BORISON, R.L.; DIAMOND, B.I.; NAUSIEDA, P.A. & KLAWANS, H.L. — Dopamine binding following prolonged haloperidol pre-treatment. *Ann. Neurol.* 3:134, 1978.
21. IVERSEN, L.L. — Dopamine receptors in brain. *Science* 188:1084, 1975.
22. IVERSEN, S.D.; HOWELLS, R.B. & HUGHES, R.P. — Behavioral consequences of long-term treatment with neuroleptic drugs. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 24:305, 1980.
23. JUS, A.; PINEAU, R.; LACHANCE, R.; PELCHAT, G.; JUS, K.; PIRES, P. & VILLENEUVE, R. — Epidemiology of tardive dyskinesia. Part 1. *Dis. nerv. System* 37:210, 1976.
24. JUS, A.; JUS, K. & FONTAINE, P. — Long-term treatment of tardive dyskinesia. *J. clin. Psychiat.* 40:72, 1979.
25. KARNIOL, I.G. — Algumas considerações sobre a discinesia tardia e em particular sua incidência e características num hospital psiquiátrico do nosso meio, seu diagnóstico diferencial e uma aproximação ao estudo dos prováveis mecanismos dopaminérgicos subjacentes. Tese — Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 1979.
26. KEBABIAN, J.W. & CALNE, D.B. — Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277:93, 1979.
27. KLAWANS, H.L. — The pharmacology of tardive dyskinesias. *Amer. J. Psychiat.* 130:82, 1973.
28. KLAWANS, H.L.; GOETZ, C.G.; TANNER, C.M.; WEINER, W.J.; NAUSIEDA, P.A. & ROFFMAN, M. — The effect of baclofen in tardive dyskinesia. *Neurology (NY)* 31:78, 1981.
29. KOBAYASHI, R.M. — Drug therapy of tardive dyskinesia. *N. Engl. J. Med.*, 296:257, 1977.
30. LEE, T.; SEEMAN, P.; RAJPUT, A.; FARLEY, I.J. & HORNYKIEWICZ, O. — Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature* 273:59, 1978.
31. MARSDEN, C.D. & JENNER, P. — The pathophysiology of extra-pyramidal side-effects of neuroleptic drugs. *Psych. Med.* 10:55, 1980.
32. MEYER, H.H. — Die Behandlung exogener Psychosen mit Phenothiazenderivaten. *Encephale* 45:524, 1956.
33. NAIR, N.P.V.; YASSA, R.; RUIZ-NAVARRO, J. & SCHWARTZ, G. — Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia. *Amer. J. Psychiat.* 135:1562, 1978.
34. NAIR, N.P.V.; LAL, S.; SCHWARTZ, G. & THAVUNDAYIL, J.X. — Effect of sodium valproate and baclofen in tardive dyskinesia: clinical and neuroendocrine studies. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 24:437, 1980.
35. OWEN, F.; CROSS, A.J.; CROW, T.J.; LONGDEN, A.; POULTER, M. & RILEY, G.J. — Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 2:223, 1978.
36. POST, R.M. & GOODWIN, F.K. — Time-dependent effects of phenothiazines on dopamine turnover in psychiatric patients. *Science* 190:488, 1975.
37. RIDDALL, D.R. & LEAVENS, W.J. — Affinities of drugs for the agonist and antagonist states of the dopamine receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 51:187, 1978.

38. STECK, H. — Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil. *Ann. med. psych.* 112:737, 1974.
39. STEWART, R.M.; ROLLINS, J.; BECKHAM, B. & ROFFMAN, M. — Baclofen in tardive dyskinesia patients maintained on neuroleptics. *Clin. Neuropharmacol.* 5:365, 1982.
40. TAMMINGA, C.A.; SMITH, R.C.; ERICKSEN, S.E.; CHANG, S. & DAVIS, J.M. — Cholinergic influences in tardive dyskinesia. *Amer. J. Psychiat.* 134:769, 1977.
41. TANNER, C.M. — Treatment of tardive dyskinesia: other therapies. *Clin. Neuropharmacol.* 6:159, 1983.
42. TARSY, D. & BALDESSARINI, R.J. — Pharmacologically induced behavioral supersensitivity to apomorphine. *Nature* 245:262, 1973.
43. UHRBRAND, L. & FAURBYE, A. — Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia* 10:408, 1960.

*Disciplina de Neurologia, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina — Rua Botucatu, 740 - 04023, São Paulo, SP - Brasil.*