

ISAC GERMANO KARNIOL

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISCINESIA TARDIA E EM PARTICULAR :  
SUA INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS NUM HOSPITAL PSIQUIÁTRICO DO NOS  
SO MEIO, SEU DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E UMA APROXIMAÇÃO AO ESTUDO  
DOS PROVÁVEIS MECANISMOS DOPAMINÉRGICOS SUBJACENTES.

*Isaac Germano Karniol*

*1979*

TESE DE LIVRE-DOCÊNCIA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MÉDICA E PSIQUIATRIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

1979

À Carolina, Vanessa e Josette, com amor.

Aos pacientes do Sanatório Cândido Ferreira, de Campinas, e aos residentes do Asilo São Vicente de Paula, de Itatiba, razão de ser deste trabalho, pela colaboração.

Minha homenagem e agradecimento especial

Ao Prof. E.A. CARLINI, com quem iniciiei minha carreira científica e cujo exemplo, com orgulho, procuro seguir.

Ao Prof. MAURÍCIO KNOBEL, pela valorização e incentivo às atividades de pesquisa, no Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria, FCM, Unicamp.

Ao Prof. OSWALDO VITAL BRAZIL, por seu exemplo como cientista e pelo esforço em conseguir melhores condições para a pesquisa, na nossa Faculdade.

Ao Dr. DECIO SILVEIRA PINTO DE MOURA, pelo apoio e colaboração a este trabalho.

A FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (Fapesp) e ao CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq), que deram condições para a minha formação e colaboraram, em parte, com este projeto.

Meu agradecimento a todos que colaboraram na realização deste trabalho,

auxiliando na parte experimental:

Drs. Maria José Franklin Moreira  
Wolgrand Alves Vilela  
Antonio Carlos Giampietro

revisando o texto final:

Dra. Maria José Franklin Moreira

cedendo suas instalações e liberando seus pacientes:

Diretoria, Funcionários e Corpo Clínico do  
Sanatório Cândido Ferreira  
Irmã Natalina Morês, Diretora do Asilo São  
Vicente de Paula

com serviços de datilografia:

Maria Carolina dos Santos

executando os desenhos:

Aparecida Honrsi Pacca  
Carlos Eduardo Siqueira

ajudando em algumas fases do projeto:

Funcionários do Departamento de Psicologia  
Médica e Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas

cedendo L-dopa:

Representantes, em Campinas, dos Laboratô-  
rios Merck S.A.

colaborando na análise estatística:

R.W. Oliveira.

## ÍNDICE

Capítulo 1. INTRODUÇÃO GERAL .....	01
Capítulo 2. INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA DISCINESIA TAR - DIA NUM HOSPITAL PSIQUIÁTRICO DO NOSSO MEIO ....	25
- INTRODUÇÃO .....	26
- MATERIAL E MÉTODOS .....	27
- RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
Capítulo 3. ESTUDO DA INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DOS MOVI- MENTOS INVOLUNTÁRIOS QUE ESPONTANEAMENTE SURGEM EM INDIVÍDUOS IDOSOS .....	54
- INTRODUÇÃO .....	55
- MATERIAL E MÉTODOS .....	56
- RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	57
Capítulo 4. VERIFICAÇÃO DA VIABILIDADE DO USO DA ESCALA DE BORDELEAU E COLS. PARA MEDIR VARIAÇÕES DE INTEN- SIDADE DA DT, PRODUZIDAS POR MANIPULAÇÕES FARMA- COLÓGICAS: ESTUDO DE UM CASO .....	69
- INTRODUÇÃO .....	70
- MATERIAL E MÉTODOS .....	72
- RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	76
Capítulo 5. EFEITO DA ESTIMULAÇÃO DOPAMINÉRGICA EM PACIENTES COM DT, COM DOSES CRESCENTES E NÃO MUITO ALTAS DE L-DOPA .....	79
- INTRODUÇÃO .....	80
- MATERIAL E MÉTODOS .....	83
- RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	89
Capítulo 6. DISCUSSÃO GERAL .....	94
Capítulo 7. CONCLUSÕES .....	98
Capítulo 8. BIBLIOGRAFIA .....	100

INTRODUÇÃO GERAL

A história dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, em Psiquiatria, nos últimos séculos, é caracterizada segundo GREENBLATT por três revoluções: 1) a primeira, cujo marco inicial teria sido a liberação dos doentes mentais das correntes, por Pinel, em Bicêtre, no ano de 1793, introduziu a doutrina dos chamados "Tratamentos Morais"; 2) a segunda, com Freud, já no início do século XX, que, entre outras coisas, revitalizou a importância da atenção pessoal aos pacientes e, finalmente; 3) a "era psicofarmacológica", que se iniciou nos anos 50, com a introdução dos neurofármacos e na qual ainda nos encontramos (93).

Com o "tratamento moral", contrastando com a brutalidade e grilhões bastante usuais até então, ao lidar com os "dementes", são oferecidos atenção e compreensão pessoal, bondade, atitudes firmes porém delicadas, persuasão sim, porém nunca agressão, procura de atendimento das necessidades físicas e psicológicas dos pacientes e uma atitude otimista em relação ao prognóstico da enfermidade. Além disso, era desaconselhado pelos especialistas da época a construção de hospitais para um número superior a 200, 250 pacientes que seriam de difícil, senão impossível, administração; procurava-se ter um número pequeno de pacientes em relação ao número de médicos e pessoal especialmente treinado para atendê-los e os gastos hospitalares não eram mantidos constantes mas, proporcionais ao número de indivíduos a serem atendidos. Com isto, em algumas instituições, como no Hospital de Worcester, nos Estados Unidos, conseguiram-se resultados tão bons, senão superiores, aos obtidos atualmente, com uma proporção significativa de altas hospitalares e readaptações sociais. Apesar das dificuldades, quando da comparação entre épocas diferentes, é necessário acentuar que tais resultados foram obtidos antes que estivessem em uso os modernos agentes farmacoterápicos, ou que técnicas sofisticadas como as psicoanalíticas, comportamentais ou da psiquiatria social, tivessem sido descobertas.

Este quadro já não era tão otimista na metade do século passado. Com a revolução industrial, crescente urbanização e conseqüente aumento da demanda de atendimento psiquiátrico, os hospitais voltaram a ficar superlotados, a proporção

do número de médicos ou pessoal especialmente treinado em relação ao número de pacientes, novamente diminuiu e a situação voltou a ficar quase tão precária quanto aquela que precedeu Pinel.

Uma aproximação quase que exclusivamente biológica no tratamento da doença mental passou então a predominar. Algumas descobertas importantes ocorreram com esta aproximação, como por exemplo, a constatação da ligação entre sífilis e alguns tipos de transtornos mentais e a possibilidade do seu tratamento eficaz com a penicilina; a utilização de barbitúricos como sedantes e hipnóticos, que no entanto tornava-se limitada pela ocorrência de intoxicações e acentuação de psicoses, após seu uso repetido; a introdução da insulino-terapia por Sakel, já no nosso século, que aparentemente trouxe algumas perspectivas para alguns pacientes, porém, mais tarde, verificou-se que seu efeito estava muito mais ligado à encenação que cercava sua aplicação, do que à atuação terapêutica direta. Um grande progresso foi representado pela introdução das técnicas convulsoterápicas, primeiro químicas com o cardiazol e, posteriormente, produzidas pela passagem de correntes elétricas. O eletrochoque mostrou-se particularmente eficaz no tratamento das depressões endógenas mas, seu uso indiscriminado para todos os tipos de doenças mentais, parece ter contribuído para o seu descrédito e relativo desuso, atualmente (23, 53, 77, 78).

Apesar dessas inovações, o quadro geral do tratamento dos transtornos mentais e, em particular, das psicoses, continuou a ser sombrio. O número de internações e reinternações continuou a crescer assustadoramente e, de 1950 a 1955, o número de leitos hospitalares dedicados a doentes mentais atingiu cifras preocupantes em diversos países (53, 78).

Antes disso, no início deste século, com Freud, já se iniciara a segunda grande revolução na história da psiquiatria moderna. Ela beneficiou em muito o tratamento de pacientes neuróticos e, só mais recentemente, o de psicóticos. Com a introdução da Psicanálise, afora as vantagens das aproximações psicodinâmicas que entram em voga, há um retorno da ênfase à atenção pessoal ao paciente. Esta inovação, no entanto, entra em

em jogo quando uma grande massa de pacientes precisa ser atendida e, apesar das inegáveis vantagens que pode trazer, esbarra principalmente em pacientes psicóticos com o alto custo econômico de tal tipo de tratamento, geralmente longo.

Como dito acima, pelo menos em relação ao tratamento de psicóticos, as condições eram precárias no início da década de 50.

A terceira revolução, a era psicofarmacológica, tende a modificar completamente esse quadro. Ela tem início em 1952, na França, quando Delay e Deniker usaram a clorpromazina no tratamento de pacientes esquizofrênicos e obtiveram excelentes resultados (53). Quase simultaneamente a reserpina, com comprovada ação antipsicótica, mas produzindo efeitos colaterais muito intensos, vinha sendo testada. A partir daí, outras drogas terapêuticas psicotrópicas passaram a ser sintetizadas e usadas, com sucesso, clinicamente. Algumas têm ação antipsicótica, como é o caso das butirofenonas; a imipramina atua melhor como antidepressivo, enquanto as benzodiazepinas são ótimos ansiolíticos e hipnóticos (23, 77, 78, 93, 97).

Estas drogas, juntamente com o desenvolvimento da chamada "Psiquiatria Comunitária", parecem ter novamente trazido perspectivas promissoras no tratamento e prevenção das doenças mentais (93). "Psiquiatria Comunitária" deve aqui, não só ser entendida como uma ótima utilização dos recursos comunitários no tratamento, prevenção e readaptação dos doentes mentais, mas também, inclui o uso de técnicas grupais com pacientes internados.

Com este conjunto de fatores, entre os quais com o uso de neurolépticos, pacientes psicóticos e, em particular, os com diagnóstico de Esquizofrenia, foram muito beneficiados. Assim houve, a partir de 1955, uma redução de leitos hospitalares destinados até então principalmente a este tipo de doente; as internações tornaram-se mais breves, diminuindo as prováveis consequências do "hospitalismo"; com a diminuição da agressividade e atividade delirante, uma aproximação psicoterápica tornou-se possível; o tratamento ambulatorial de psicóticos, principalmente com o uso de neurolépticos de liberação lenta, tornou-se

uma realidade, facilitando readaptações sociais (23, 53, 77, 78, 120).

Na verdade, estas drogas, apesar do progresso que trouxeram, não são consideradas tratamentos definitivos. De fato, sua ação na Esquizofrenia é sintomática e não curativa e, se as internações tornam-se menos longas, em alguns pacientes houve a contrapartida de serem mais frequentes as reinternações (53, 93, 97, 98, 126).

As drogas antipsicóticas são principalmente usadas no tratamento da Esquizofrenia, sendo também chamadas drogas antiesquizofrênicas, tranquilizantes maiores e neurolépticos (53, 97, 98). Apesar destas designações não terem exatamente o mesmo significado, serão utilizadas indistintamente neste trabalho (53).

Os neurolépticos em uso atualmente pertencem a cinco estruturas químicas diferentes (Figura 1): o das fenotiazinas, como a clorpromazina; o das butirofenonas, como o haloperidol; o dos tioxantenos, como o flupentixol; os difenilbutilpiperidínicos, como o pimozide e dibenzodiazepínicos, como a clospirina (23, 53, 77, 78, 97, 98, 216).

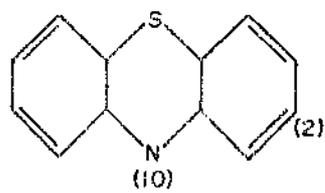
Das diversas ações destas drogas, três são particularmente úteis em Psiquiatria, ou seja, os efeitos sedante, antiagressivo e antipsicótico (30, 31, 53, 97, 98). Embora se diferenciem quanto à potência farmacológica em produzi-los, todos os neurolépticos são capazes de acarretar tais ações. Assim, por exemplo, as butirofenonas, como o haloperidol, são mais potentes como antipsicóticos; por outro lado, considerando-se doses equipotentes em relação ao efeito antipsicótico, as fenotiazinas de cadeia lateral aberta, como é o caso da clorpromazina, têm maior atuação sedante e antiagressiva (30, 53, 216).

Os efeitos sedante e antiagressivo surgem, geralmente, após as primeiras aplicações destas substâncias, enquanto a ação antipsicótica só aparece mais tarde. Tolerância farmacológica ao efeito sedante desenvolve-se após algumas semanas de uso dessas drogas, o mesmo não ocorrendo, felizmente, com a atuação antipsicótica (30, 31, 53, 216).

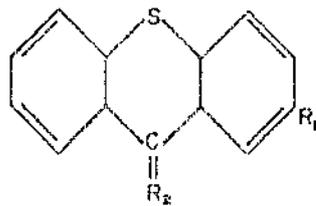
Apesar de algumas semelhanças entre as fórmulas estruturais das fenotiazinas e tioxantenos e entre as das butirofenonas e difenilbutilpiperidínicos, a análise dos neuro-lépticos, em conjunto, mostra que as diferenças são mais marcantes (Figura 1). A procura de uma estrutura química comum ou semelhante para justificar mesmas ações dos diversos componentes deste grupo torna-se então uma tarefa difícil (30, 53).

Acredita-se, atualmente, que ações comuns dos antipsicóticos são ligadas à capacidade de agir de um modo semelhante junto a mediadores químicos no Sistema Nervoso Central (SNC) (30, 50). Para facilitar a compreensão desses mecanismos, gostaríamos de lembrar, de um modo esquemático, o funcionamento das sinapses, ou seja, como os neurônios se comunicam (Figura 2) (29, 30, 31, 64, 102, 166).

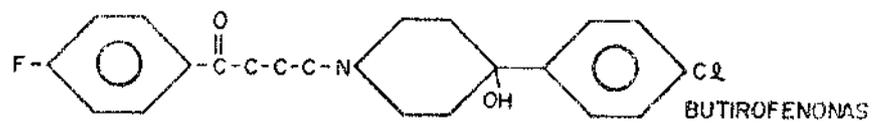
Os neurônios não se ligam diretamente, existindo uma fenda, chamada "fenda sináptica", entre a extremidade axônica de um neurônio e os dendritos ou corpo celular da célula seguinte. Nesta fenda são liberados os neurotransmissores pelo primeiro neurônio, que irão ocupar receptores na célula seguinte (pós-sinápticos) ou, em alguns casos, nesta mesma primeira célula (receptores pré-sinápticos). Estes neurotransmissores ou mediadores químicos são formados no cérebro, a partir de aminoácidos essenciais, ou seja, que precisam ser contidos na alimentação e são armazenados em pequenas vesículas ("vesículas sinápticas") antes de serem liberados para possibilitar a transmissão do estímulo nervoso. Estes mediadores podem ser metabolizados no interior do primeiro neurônio por enzimas mitocondriais do tipo monoaminooxidase (MAO), ou então, por outros sistemas enzimáticos, na fenda sináptica. O principal mecanismo funcional para "economizar" estes neurotransmissores é pela "recaptação", quando boa parte dos mesmos são rearmazenados nas vesículas sinápticas. Entre os principais neurotransmissores conhecidos, junto aos quais atuariam os neuro-lépticos no SNC, temos as catecolaminas nor-adrenalina (NE), dopamina (DA) e a acetilcolina (ACh). Quanto a receptores, o da DA seria uma parte da molécula da enzima adenil-ciclase. Esta enzima é necessária para a transformação do ATP



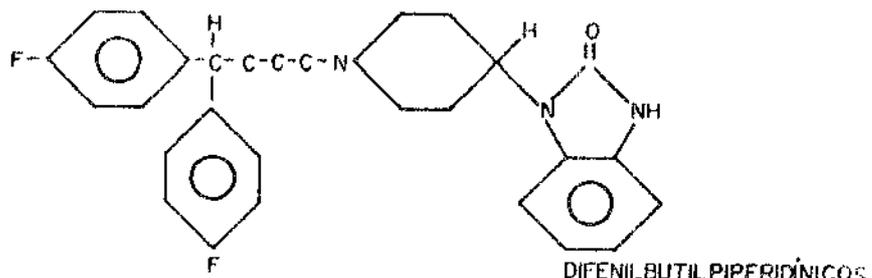
FENOTIAZINAS



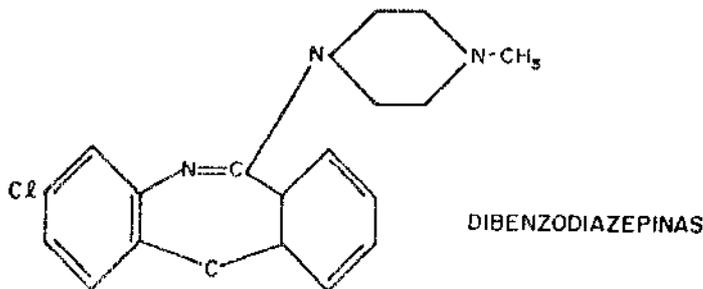
TIOXANTENOS



BUTIROFENONAS



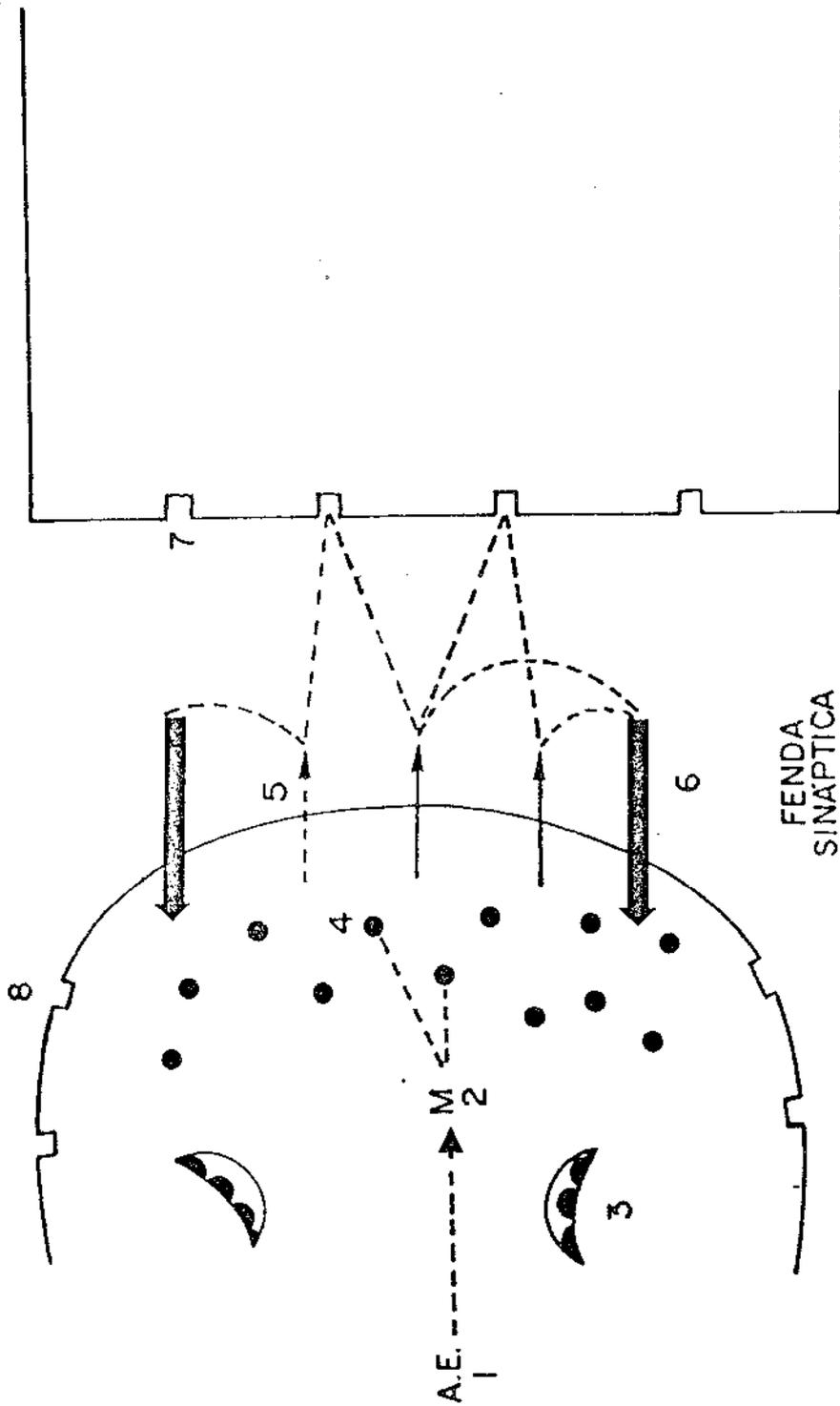
DIFENILBUTILPIPERIDÍNICOS



DIBENZODIAZEPINAS

Figura 1 - Estrutura química básica dos principais neurolepticos em uso atualmente.

SINAPSE



2º NEURÔNIO

1º NEURÔNIO

Figura 2 - Representação esquemática de uma sinapse: 1) Aminoácido essencial (A.E.); 2) Mediadores químicos (M); 3) Mitocôndrias com enzimas metabolisadoras; 4) Vesículas sinápticas que armazenam mediadores químicos; 5) Liberação de mediadores na fenda sináptica; 6) Recaptação de mediadores; 7) Receptores pós-sinápticos; 8) Receptores pré-sinápticos.

em AMP cíclico, sendo este considerado uma espécie de segundo mensageiro, a semelhança do que ocorre na periferia, quando da ação de hormônios.

A ação <sup>anti</sup>psicótica dos neurolepticos seria explicada pela sua capacidade de bloquear receptores dopaminérgicos a nível do sistema mesolímbico e regiões corticais anteriores; o efeito sedante e, provavelmente também antiagressivo, estaria ligado ao bloqueio de receptores noradrenérgicos em diversas regiões cerebrais e, em particular, no tronco cerebral (30, 50, 51, 104, 105, 114, 128).

Ao bloqueio de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, pelos neurolepticos, segue-se uma ação pré-sináptica no sentido de aumentar a síntese de DA. Há também uma mais rápida metabolização deste mediador. Com este aumento do "turn over" o organismo tentaria, aparentemente, vencer o bloqueio (30, 31, 50).

Este aumento do turnover da DA, em condições normais, seria bloqueado pela ação inibitória deste mesmo mediador em receptores pré-sinápticos. Como estes "autoreceptores" seriam também bloqueados pelos antipsicóticos, o "freio" que impediria o aumento do turnover da DA não mais estaria atuando com o uso destas drogas (29, 30, 31, 50, 102, 171).

Ao lado da ação terapêutica dos neurolepticos nas psicoses, entretanto, começaram a ser detectados inúmeros efeitos colaterais indesejáveis (23, 48, 216). Alguns destes pareciam decorrer de ações periféricas das drogas, como a atuação bloqueadora alfa-adrenérgica, acarretando vasodilatação, taquicardia e hipotensão postural, enquanto efeitos anticolinérgicos ocasionavam queixas como embaçamento da visão, constipação, retenção urinária e boca seca (23, 98, 216). Estes efeitos eram geralmente reversíveis e melhoravam com tratamento clínico adequado, redução de doses ou retirada das drogas (23, 53, 98). Na maioria dos casos, inclusive, há tolerância a estes efeitos após a administração repetida dessas drogas (98).

Uma maior atenção tem sido dada, nos últimos anos, aos efeitos colaterais resultantes das ações centrais

dos neurolépticos (48, 125). Bloqueio de receptores dopaminérgicos hipotalâmicos, ocasionariam alterações nos níveis sanguíneos de hormônios, como prolactina e hormônio de crescimento (30,48). A atuação nos núcleos da base provocam alterações motoras com comprometimento do sistema extrapiramidal (30, 117, 198).

Estes últimos efeitos costumam ser classificados em: 1) geralmente reversíveis e 2) geralmente irreversíveis (53, 110, 125, 172). Entre os reversíveis temos o "parkinsonismo provocado por drogas", também chamado simplesmente parkinsonismo (PA), ou segundo alguns autores "pseudo-parkinsonismo", as distonias ou discinesias agudas e a acatisia. Entre os irreversíveis temos o conjunto de movimentos involuntários fazendo parte da "Discinesia Tardia" (DT) (48, 53, 60, 69, 84, 110, 125, 135, 172).

Essas alterações motoras reversíveis e irreversíveis parecem resultar de um desequilíbrio de funcionamento dos gânglios basais e, em particular, do eixo negro-estriado. Nas Figuras 3, 4, 5, 6 e 7 podemos ver uma representação gráfica do funcionamento normal deste sistema, bem como, que alterações ocorreriam quando da produção dos sintomas extra-piramidais pelas drogas neurolépticas. Como todo esquema didático, não é possível ter com o mesmo a representação completa da realidade (22,31,32, 48, 66, 94, 110, 126, 151).

Na Figura 3 podemos verificar que a dopamina é o mediador liberado no estriado, por neurônios que têm seus corpos celulares na substância negra mesencefálica (SN). Ainda no estriado, temos uma segunda sinapse, sendo desta vez a ACh o neurotransmissor utilizado. Os dois neurônios estriados, por sua vez, através de um sistema de "feedback", comunicar-se-iam com a SN, sendo desta vez o ácido gamaminobutírico (GABA) o mediador usado. Esta ligação não seria direta, segundo alguns autores, havendo uma sinapse intermediária no globo pálido, onde também o GABA seria o mediador liberado (Figura 4) (22, 32, 75, 103, 127, 162, 163). Como estriado, neste esquema, estão incluídos o putamen e o núcleo caudato. Na SN os corpos celulares dopaminérgicos localizam-se na "pars compacta" e os axônios gabaminérgicos chegariam à "pars reticulata".

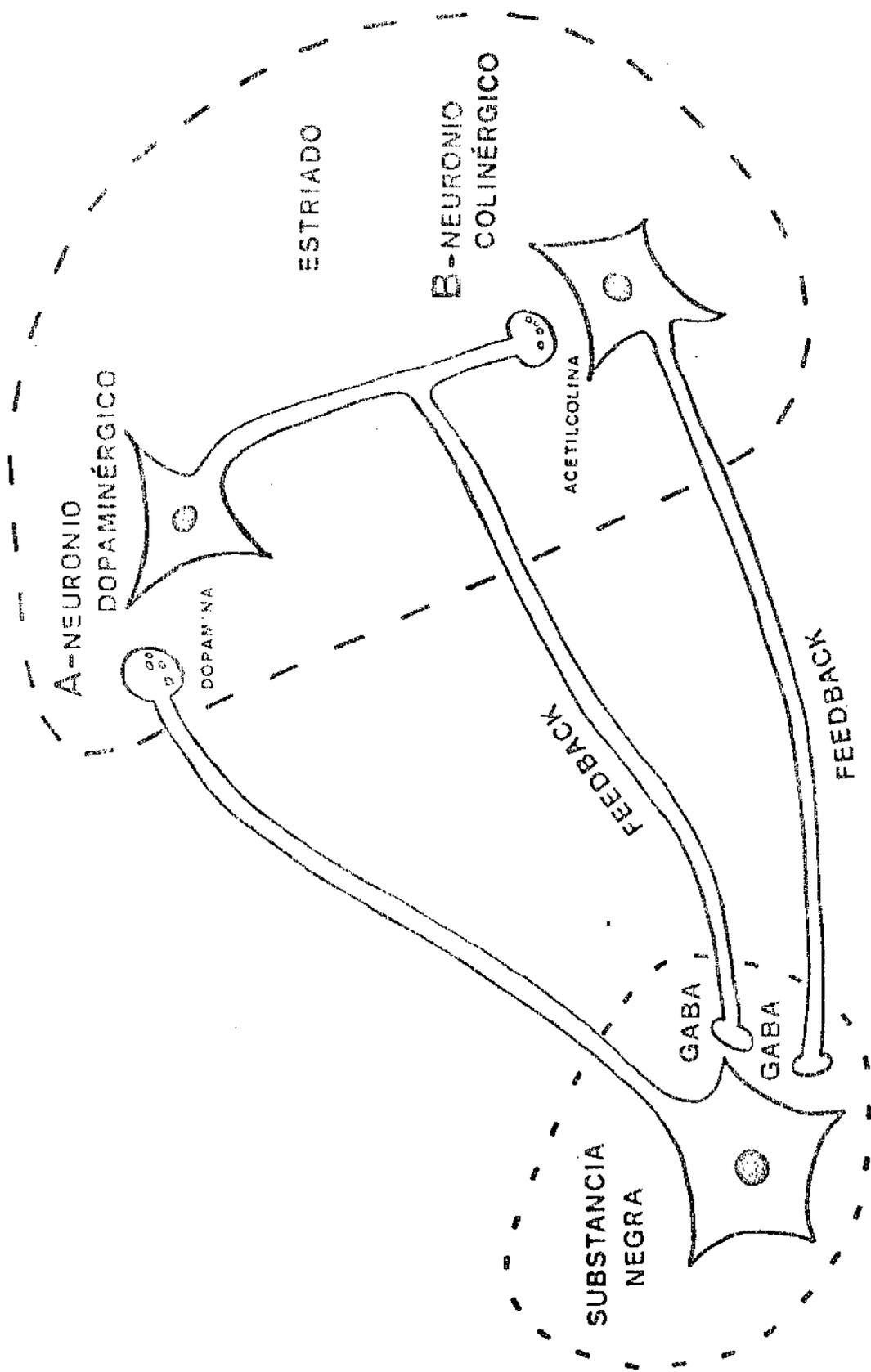


Figura 3 - Sistema negro-estriatal. Para detalhes, ver o texto.

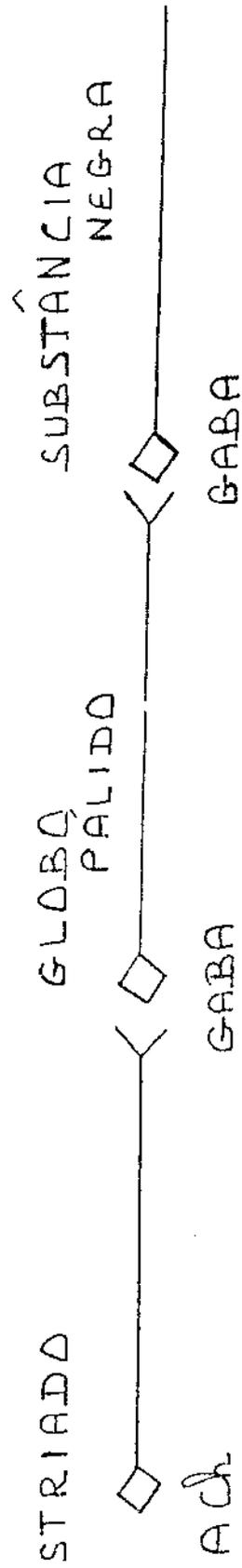


Figura 4 - Ligação do Estriado com a SN, tendo uma sinapse intermediária no Globo Pálido.

Na verdade, outros mediadores provavelmente interferem no funcionamento normal, ou quando de desequilíbrios, e entre eles temos: a serotonina (SHT) e mesmo o GABA, encontrados em razoáveis quantidades no estriado; a substância P e, mais uma vez, a DA, desta feita atuando na SN (35, 52, 100, 104, 118, 131, 153, 162, 197, 214).

Como diversos sistemas de neurotransmissores, possivelmente influenciam o funcionamento do eixo negro-estriado, a tarefa de tentar explicar como eles interagiriam pode se tornar bastante complexa (44). O resultado final parece ser uma atuação no equilíbrio colinérgico-dopaminérgico estriado, que existiria em condições normais (Figura 5) (6, 31, 32, 37, 48, 52, 104, 110). Ao estudo de diversos aspectos do mesmo, dedicaremos especial atenção neste trabalho.

O parkinsonismo, como efeito colateral dos neurolepticos, compreende: máscara facial rígida, tremores de extremidades, acinesia, rigidez muscular e, por v $\hat{e}$ zes tamb $\acute{e}$ m, sintor $\acute{r}$ ea. Ele incide em cerca de 15% ou mais dos pacientes tratados com estas drogas; seu aparecimento depende muito da predisposi $\tilde{c}$ o individual e sua frequ $\tilde{e}$ ncia parece ser maior em mulheres, com idade superior a 40 anos (23, 109, 135, 150).

Ele parece ser conseq $\tilde{u}$ ente ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos no estriado, por essas drogas (60, 110, 125, 126, 127). Como esta sinapse  $\acute{e}$  inibit $\acute{o}$ ria, o seu n $\tilde{a}$ o funcionamento leva a hiper-estimula $\tilde{c}$ o colinérgica, cujo efeito  $\acute{e}$  excitat $\acute{o}$ rio. Como pode ser visto nas Figuras 5 e 6, haveria aqui, hiperfuncionamento colinérgico (37, 211). Da $\acute{\i}$  n $\tilde{a}$ o ser surpreendente que drogas como a fisostigmina, que aumentam o funcionamento colinérgico, pela inibi $\tilde{c}$ o da acetilcolinesterase que normalmente destr $\acute{o}$ i a ACh, acentuarem o PA. Por outro lado, drogas anticolinérgicas como a benztropina, melhoram a s $\acute{i}$ ndrome, o que ali $\tilde{a}$ s  $\acute{e}$  aproveitado clinicamente. A estimula $\tilde{c}$ o dopaminérgica com L-dopa, pelo menos agudamente, n $\tilde{a}$ o provoca altera $\tilde{c}$ oes e isto resultaria da ocupa $\tilde{c}$ o maci $\tilde{c}$ a dos receptores pelos neurolepticos; o aumento da dose destas  $\acute{u}$ ltimas drogas s $\tilde{o}$  pode piorar o quadro (18, 23, 26, 29, 30, 40, 50, 62, 67, 83, 104, 128).

A maior parte das drogas neurolepticas, uti

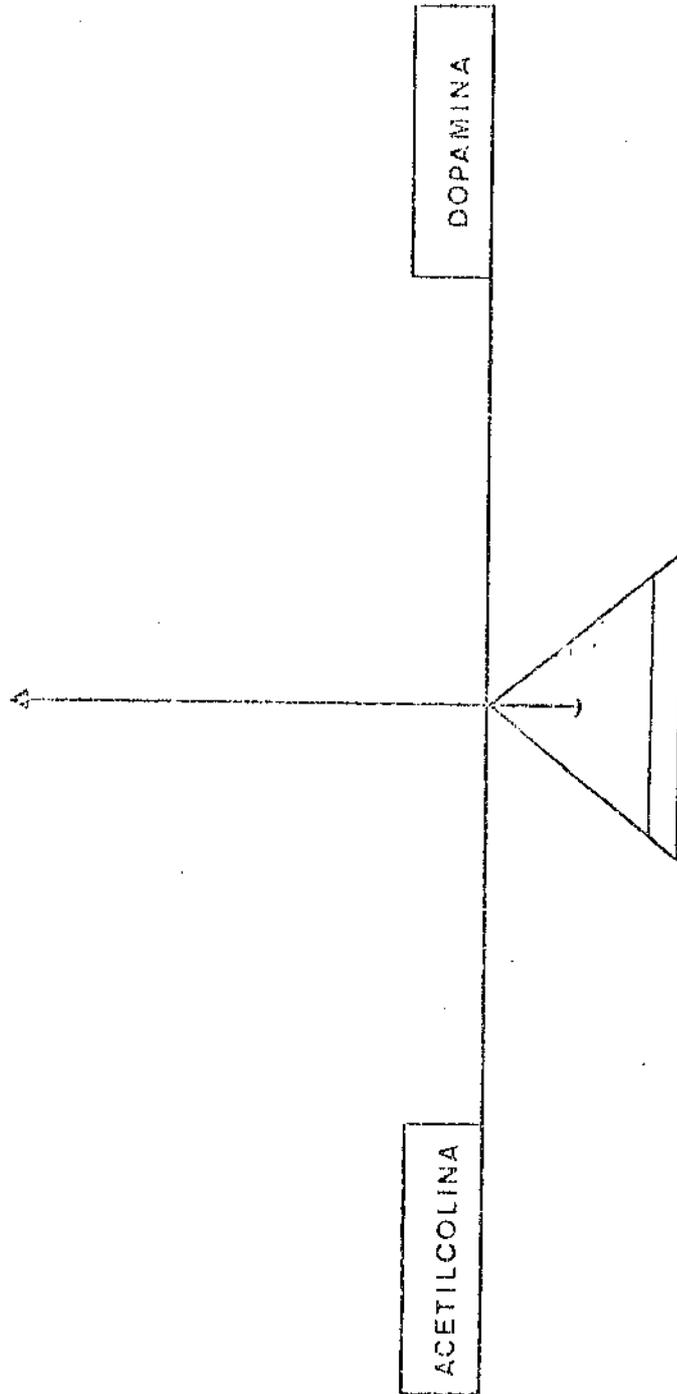
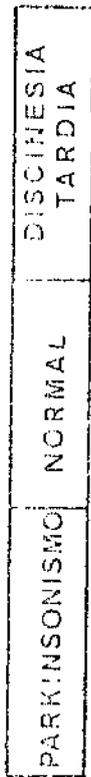


Figura 5 - Esquemática de equilíbrio dopaminérgico-colinérgico em condições normais de funcionamento negro-estrial.

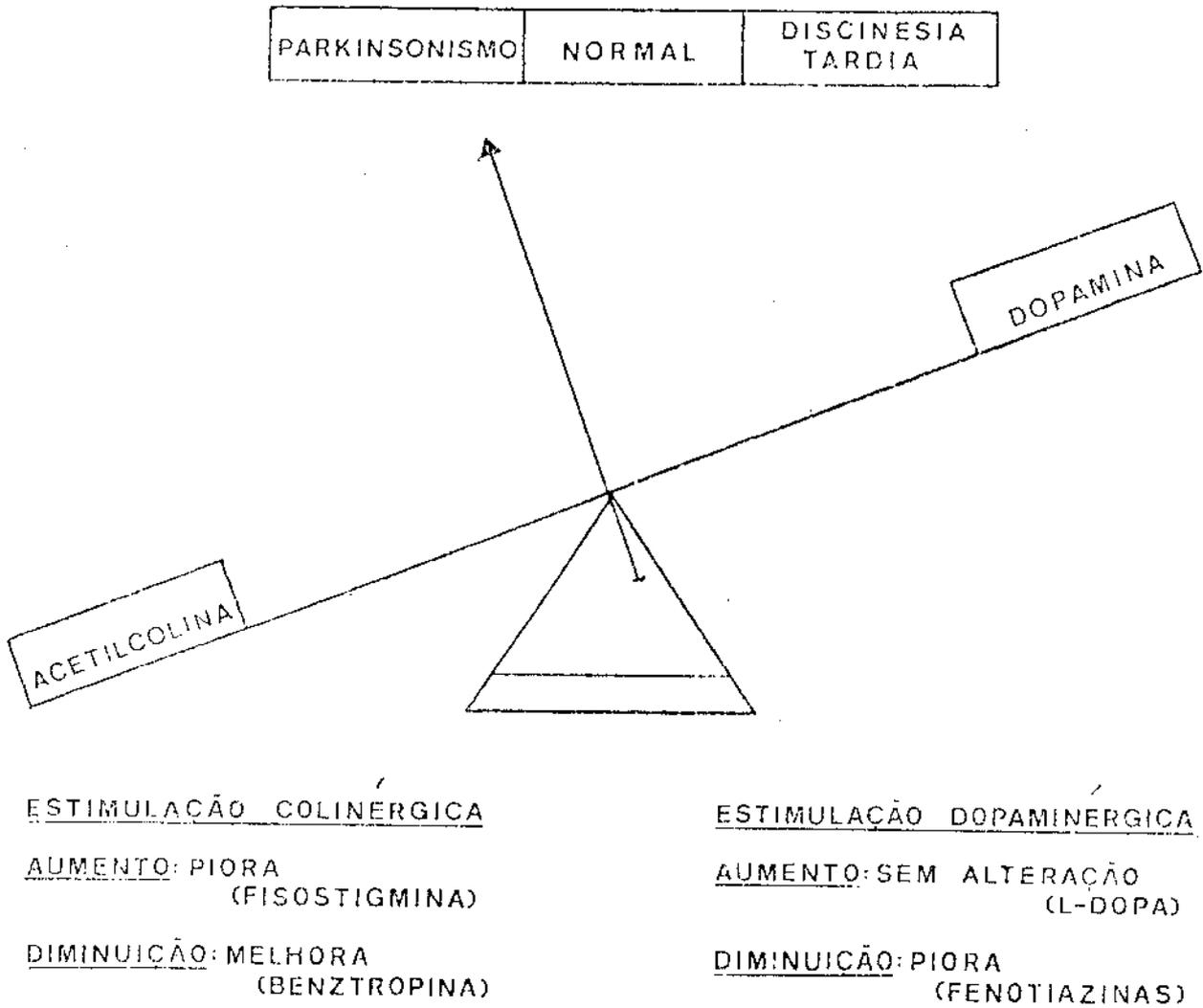


Figura 6 - Condição do equilíbrio referido na Figura 5, quando do parkinsonismo consequente ao uso de neurolépticos.

ligadas em clínica, têm maior ou menor atividade anticolinérgica, daí produzirem PA de várias intensidades. Conseqüentemente, drogas como a clonapine e tioridazina, com forte ação anticolinérgica, quase não produzem parkinsonismo; o oposto ocorre com o haloperidol e flufenazina, que são praticamente desprovidos de efeitos anticolinérgicos (23, 26, 29, 30, 31, 60, 104, 110, 128, 174).

Existem indicações de que haveria tolerância farmacológica ao parkinsonismo provocado pelos antipsicóticos (72, 139, 143, 144, 150). A explicação deste fenômeno não é totalmente conhecida. Uma possível causa seria considerar o incremento da disponibilidade de DA que se segue ao uso agudo e sub-agudo dessas drogas. Esta DA iria concorrer pelos receptores pós-sinápticos com os neurolépticos e, gradativamente, as manifestações diminuiriam (72, 139, 143, 144, 150).

A sequência de eventos que levaria a um aumento do turnover da DA e incremento de sua disponibilidade seria iniciada pelo hiperfuncionamento colinérgico estriatal, produzido indiretamente pelos neurolépticos (Figuras 3 e 4). Neurônios gabaminérgicos seriam estimulados e, sendo o GABA um mediador inibitório, o segundo sistema neuronal que liga o globo pálido à SN não traria influências também inibitórias sobre as células nervosas dopaminérgicas da SN (Figura 4). Estas passariam então a incrementar o seu turnover da DA (22, 75, 103, 127, 162). Uma atuação também neste sentido, como citado anteriormente, seria acarretada pelo bloqueio dos autoreceptores dopaminérgicos pelos antipsicóticos (29, 30, 31, 50, 171).

A possibilidade de que o uso continuado dos neurolépticos leve também ao aparecimento de tolerância ao aumento no turnover da DA, serve de indicação de que provavelmente outros mecanismos devem estar envolvidos (143, 144).

Segundo nossa observação casual, para alguns pacientes, por razões desconhecidas, parece não haver tolerância ao efeito parkinsoniano dos neurolépticos; para outros, a sintomatologia persiste por longos períodos, mesmo após a suspensão dessas drogas. Nestes, a sintomatologia estaria sendo provocada por metabólitos dos neurolépticos que, em alguns casos, per

manecem no organismo até 18 meses após a suspensão dos antipsicóticos (29, 30, 110).

O parkinsonismo por drogas é por vezes indistinguível do idiopático. Neste caso, subjacente à sintomatologia, não temos um bloqueio dos receptores dopaminérgicos no estriado. Uma destruição de neurônios na região compacta mesencefálica constituiu-se, então, um achado constante em autópsias (155). Conseqüentemente não haveria dopamina na sinapse estriada, ocorrendo melhora clínica com o tratamento com L-dopa, que se transforma em dopamina no SNC, e com o uso de outros agonistas dopaminérgicos (8,9,22,26,29,30,153,200,211).

As distonias ou discinesias agudas ocorrem logo após o início do tratamento com neurolépticos, e consistem em espasmos contínuos ou intermitentes de músculos da face, pescoço, olhos e se acompanham de grande ansiedade do paciente, mesmo pânico (53, 135, 185). São mais frequentes em pacientes do sexo masculino e jovens. Segundo alguns autores, resultariam de um hiperfuncionamento agudo do sistema colinérgico estriado, conseqüente ao bloqueio dopaminérgico pelos neurolépticos. Melhoram muito com drogas anticolinérgicas, ou então com substâncias que provoquem sedação ou relaxamento muscular. Neurolépticos com fraca ação anticolinérgica são mais propensos a produzirem distonias agudas, como é o caso do haloperidol (110,135,174,185).

A acatisia, caracterizada por uma necessidade premente de se movimentar, ou então, em alguns casos, pelo bater contínuo dos membros superiores ou inferiores, seria também produzida por um hiperfuncionamento colinérgico que se segue ao bloqueio de receptores estriais da dopamina, pelos antipsicóticos; o fato dela muitas vezes resistir ao tratamento com anticolinérgicos, fisostigmina e antihistamínicos mostra, no entanto, que sua fisiopatologia é ainda totalmente desconhecida (110, 135, 172, 185). A suspensão do neuroléptico nem sempre melhora esta sintomatologia (13, 110). De acordo com alguns estudos, a acatisia incide em até 50% dos pacientes que recebem neurolépticos, podendo aparecer concomitantemente com outras manifestações extrapiramidais (135, 150).

A discinesia tardia, desordem do movimento,

com hiperinesias involuntárias, principalmente bucolinguomastigatórias, podendo também atingir tronco e membros superiores e inferiores, com grande probabilidade resulta da administração de neurolépticos por longos períodos (15,46,48,52,109,116, 170, 175,214). A maioria dos neurolépticos parece ser capaz de produzir DT, e mesmo drogas consideradas seguras por alguns autores, já foram implicadas como é o caso do tiotixene (2, 15). A não ser quando diagnosticada precocemente, sendo então suspensa a medicação neuroléptica, seu curso seria geralmente irreversível (18, 139, 150, 160).

Uma vez ocorrendo a DT, ela tende a não aumentar de intensidade com o tempo (110,175,213). Melhora total parece ser possível em adultos jovens e, até hoje, tem sempre ocorrido em crianças (150, 213).

Evidências de associação entre uso prolongado de neurolépticos e DT provêm principalmente de estudos epidemiológicos, ou então de trabalhos com animais de laboratório, que apresentariam alterações de movimento semelhantes à DT quando tratados cronicamente com este tipo de droga (5,46,48,109,212).

O número de evidências epidemiológicas tem aumentado tanto nos últimos anos que qualquer negação de associação torna-se difícil (46,48,53,69,109). Assim, e como exemplo, quando são comparados pacientes crônicos internados com diferentes padrões de tratamento com neurolépticos, a DT está praticamente ausente em pacientes que não receberam tais drogas, e tem alta incidência nos tratados por longos períodos principalmente com doses elevadas (46,109,134,135,150). Como esses estudos foram feitos com grupos de pacientes com mesmo tempo de hospitalização e diagnóstico, tais fatores parecem não interferir com o aparecimento da DT, sendo mais importante o contato ou não, anterior, com neurolépticos (46,109,134,135,150). A DT muitas vezes inicia-se após administração dos antipsicóticos durante 3 a 6 meses, embora a maioria dos casos ocorra após a tomada de medicação por dois ou mais anos (46,110,134,150). O curso prolongado e frequentemente irreversível da DT sugere que alterações estruturais no SNC, principalmente nos núcleos da base, estariam subjacentes a tais manifestações. No entanto, estudos neuropatoló-

gicos não confirmaram definitivamente esta hipótese (6, 53, 110, 121, 134, 135, 197).

Quanto a diagnóstico diferencial, sintomatologia semelhante à DT pode ocorrer espontaneamente em pacientes idosos, com doenças neurológicas, como é o caso da Coreia de Huntington; em pacientes com Doença de Parkinson idioatática, que estão sendo tratados com agonistas dopaminérgicos; em casos graves de histeria e, mais raramente, em outras circunstâncias (39, 61, 134, 135). Em alguns pacientes, sintomatologia que lembra a DT pode ocorrer em fases agudas do tratamento com os antipsicóticos. Os movimentos se assemelham àqueles envolvendo a boca e nariz, característicos do coelho, e são chamados de "síndrome do coelho" ("rabbit syndrom"). Diferindo da DT, a resposta terapêutica, aqui, a anticolinérgicos, é boa e, em particular, a difenidramina é bastante útil (14).

Pacientes idosos, mulheres, parecem mais susceptíveis a apresentarem DT (110, 134, 135, 150).

A DT seria consequente a uma hiper-reação ou hipersensibilidade dopaminérgica nos núcleos da base. O receptor dopaminérgico reagiria de um modo exagerado após ter sido ocupado cronicamente pelos neurolépticos, principalmente quando estes são retirados abruptamente (4, 6, 37, 52, 69, 83, 105, 116, 121, 141, 203, 214). A retirada dos neurolépticos nem seria necessária segundo outros autores, pois o organismo tentaria compensar o bloqueio dos receptores, criando outros em grande número, que seriam ocupados pela dopamina (4, 135, 150). Hipersensibilidade dopaminérgica estaria também subjacente às hipercinesias consequentes ao tratamento da Doença de Parkinson por agonistas dopaminérgicos (142). O fenômeno central da hipersensibilidade seria semelhante àquele que ocorre na periferia e é chamado de hipersensibilidade por denervação (4, 54, 104, 135).

Uma esquematização do que ocorreria na DT com hiperfuncionamento dopaminérgico e hipofuncionamento colinérgico pode ser visto na Figura 7. Assim, e confirmando esta hipótese, tal síndrome piora com L-dopa e melhora com a introdução de neurolépticos ou aumento da dose dos mesmos (83, 85, 90, 177, 213). O aumento da dose ou reintrodução do neuroléptico não é

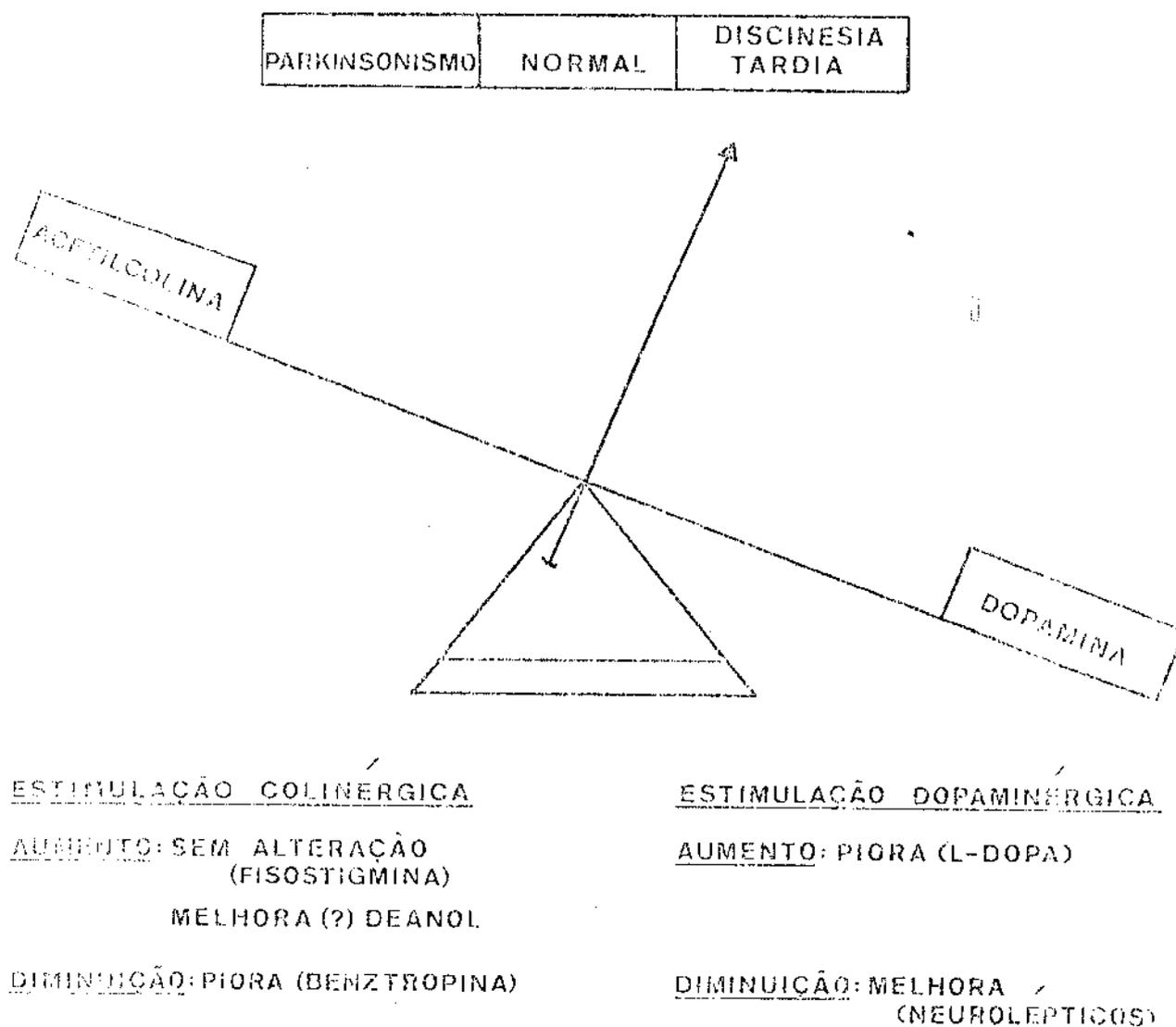


Figura 7 - Condição do equilíbrio referido na Figura 4, quando da DT devida a neurolépticos.

recomendado na prática, pois com isto pode estar havendo um agravamento do quadro para o futuro (90,113,135,150). Como será visto nos capítulos seguintes, nem sempre o uso de agonistas dopaminérgicos leva a um incremento de gravidade da DT.

De acordo ainda com este modelo, drogas anti colinérgicas piorariam a síndrome e isto, realmente, acontece na prática (18,37,40,41,47,69). Em relação a drogas colinomiméticas como o deanol, colina, elas têm efeito benéfico em alguns casos, não atuam em outros, e chegam mais raramente a aumentar a intensidade da DT em outros pacientes (34,35,36,37,54,89,92,130,179,195,213). Isto faz alguns autores suporem que existe mais de um tipo de DT causado por drogas (35,36,37,54,195).

Alguns estudos feitos com drogas que interferem com mecanismos serotoninérgicos e com o GABA e que tiveram efeito benéfico na DT, sugerem que outros mediadores ou sistemas devem também interferir nessa síndrome (52,118,124,131,213).

É também conhecido que durante o sono ou sedação diminui a DT, daí não ser surpreendente a melhora da síndrome em alguns trabalhos feitos com benzodiazepinas e anticonvulsivantes (118,150,175,180,213). Num estudo recente houve melhora clínica com o diazepam, aparentemente sem sedação, mas outros estudos comprovatórios são necessários (180, 213).

Um quadro geral dos resultados obtidos com diversos agentes farmacológicos ou não na DT pode ser visto na Tabela 1. Podemos concluir, pela disparidade dos resultados obtidos, que não existe, até hoje, um tratamento definitivo para essa síndrome, que pode se tornar grave e debilitante em muitos casos e cuja patofisiologia está ainda em estudo (48, 110).

Com a identificação da DT a "era psicofarmacológica" passa a ter problemas sérios. De fato, os agentes que talvez mais contribuíram para seu sucesso, os neurolépticos, mostram-se capazes de produzir efeitos colaterais aparentemente irreversíveis e que podem levar a uma extrema debilitação (21, 46, 48,67,109,115,135,139,170). A relação risco/benefício, principalmente em pacientes que precisam receber essas drogas por períodos longos, precisa ser reavaliada (21). Começam a surgir na

Tabela 1 - Ação de diferentes agentes terapêuticos capazes de melhorar, piorar, ou não ter efeito definido na DT. Algumas drogas aparecem em mais de uma categoria, refletindo a confusão atual na literatura (6,7,35,54,78,86,88,90,101,118,124,131,145,157,177,180,188,193,195,207,213)

---

Agentes que melhoram	butirofenonas, fenotiazinas, clozapine, tioridazina, papaverina, reserpina, tetrabenazina, alfametilparatirosina, alfametildopa, lítio, deanol, colina, fisostigmina, valproato de sódio, baclofem, muscinol, cyproheptadine, propranolol, ácido fusárico, niacina, manganês, apomorfina, benzodiazepinas, ECT.
Agentes com efeito não definido	triptofano, piridoxina, fisostigmina, apomorfina, amantadine, alfametildopa, benzodiazepinas, lítio, deanol, tetrabenazina, ECT.
Agentes que pioram	drogas anticolinérgicas como benztropina, anfetaminas, L-dopa.

---

literatura especializada artigos onde os médicos são aconselhados a obter permissão dos seus pacientes quando do uso prolongado dessas substâncias (186, 205). Alguns, inclusive, começam a perguntar se outros efeitos irreversíveis não poderiam estar sendo provocados pelos antipsicóticos; não seriam eles responsáveis pelo maior número de reinternações agora do que na fase pré-neurolépticos? Esta possibilidade foi aventada pelo fato de que se esses medicamentos eram capazes de produzir hipersensibilidade dopaminérgica estriatal, porque não produziriam fenômeno semelhante na região mesolímbica, trazendo acentuação de quadros psicóticos e daí reinternações? (136).

Na realidade, a hipersensibilidade dopaminérgica parece localizar-se somente na região estriatal. Uma indicação neste sentido foram os níveis sanguíneos normais de prolactina detectados por técnicas adequadas de estimulação em pacientes com DT (43). Os níveis estariam provavelmente alterados se os receptores dopaminérgicos hipotalâmicos estivessem hipersensíveis.

Atenção e importância têm sido dadas à DT na literatura especializada recente. Isto pode ser denotado pelo grande número de revisões com as quais se procura dar uma visão global do assunto (ver como exemplo as referências 6,7,46,48,109,117,134,135,175,197), e pelo fato de entidades como a Associação Psiquiátrica Americana terem criado um grupo de trabalho especial, com a finalidade de estudar o problema (146).

Como desconhecemos a existência de estudos sobre o assunto, no nosso país, resolvemos numa fase final:

a) Verificar a incidência e que características teria a DT num hospital psiquiátrico do nosso meio.

b) Estudar um dos diagnósticos diferenciais da DT, ou seja, a incidência e características dos movimentos involuntários que espontaneamente surgem em indivíduos idosos.

c) Verificar, num caso isolado, se a escala que estávamos usando para medir a intensidade da DT era suficientemente sensível para detectar alterações devidas a manipulações farmacológicas.

d) Estudar os mecanismos dopaminérgicos provavelmente subjacentes a essa síndrome, verificando em condições controladas qual o efeito da estimulação dopaminérgica com doses crescentes e não muito elevadas de L-dopa.

INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DA DISCINESIA TARDIA NUM  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO DO NOSSO MEIO

## INTRODUÇÃO

Os neurolépticos foram introduzidos no nosso país pouco tempo depois de sua descoberta (149). Seu uso se difundiu rapidamente sendo, segundo nossas observações, o principal, senão muitas vezes, único meio de tratamento de pacientes psicóticos. Realmente, outras contribuições como aquelas trazidas pelo Psiquiatria Social, tão ligadas ao sucesso ou não do tratamento, não são geralmente, por diversas razões, levadas em conta (53, KARNIOL, I.G., trabalho em elaboração).

Não existem, infelizmente, estudos sobre os padrões de uso dos neurolépticos no nosso país, tornando-se, portanto, difícil predizer qual a frequência dos efeitos colaterais dessas drogas, e se eles teriam características ou incidências diferentes em relação às de outras regiões do mundo. Esses estudos comparativos são recomendados por diversos autores, pois condições climáticas, genéticas, de alimentação, entre outras, poderiam ocasionar frequências não semelhantes da DT, e até esclarecer alguns aspectos de sua patofisiologia (46,109,204,205).

Neste estudo inicial, resolvemos verificar qual a incidência da DT num hospital psiquiátrico do nosso meio, usando escalas apropriadas (18). Outras características consideradas na literatura, e que influenciariam a frequência ou intensidade da DT, foram também abordadas, como: uso concomitante de drogas que, pelo menos agudamente, aumentariam (anticolinérgicos) ou diminuiriam (neurolépticos e outros sedantes) a intensidade da DT; algumas informações sobre os pacientes como, idade, sexo, tempo de doença e internação atual, ingestão anterior de neurolépticos por um período mínimo de 6 meses; possível ligação entre DT e alguns diagnósticos, ou seja, o relacionamento possível entre DT e pacientes que, pelo diagnóstico, teriam tido maior probabilidade de terem recebido antipsicóticos por períodos prolongados (6,7,46,48,109,117,135,198). Em particular, nos detivemos sobre a frequência e intensidade de outras manifestações extrapiramidais e sua possível ligação com a DT. Acreditamos que tais informações podem fornecer indícios sobre a patofisiologia subj

cente à DT, pois alguns estudos parecem indicar um relacionamento entre parkinsonismo prévio por droga e manifestação posterior de DT (48).

Neste trabalho, contamos com a valiosa colaboração do Dr. Décio S.P. de Moura, a quem somos gratos.

### MATERIAL E MÉTODOS

Os sujeitos experimentais foram 197 pacientes, 88 mulheres e 109 homens, de um total de 205, que estavam internados no Sanatório Cândido Ferreira, localizado no Distrito de Souza, imediações de Campinas (Sanatório X), no mês de janeiro de 1978. Dos 8 pacientes não incluídos no estudo, 4 estavam em precário estado físico, o que tornava difícil uma avaliação adequada, e os outros 4, por várias razões, não se encontravam na enfermaria quando do exame.

A rotatividade de pacientes no Sanatório X é baixa, ficando um paciente internado geralmente um ou mais meses. Isto pode ser avaliado pela Tabela 7, dos resultados, onde verificamos que mais de 75% da população examinada tinha o tempo de internação atual superior a 30 dias. Ainda assim, e tendo em vista definir operacionalmente a população que estávamos atingindo, completávamos o exame de um grupo de 30 a 40 pacientes, correspondentes àqueles atendidos por um mesmo médico do Sanatório, para então iniciarmos o grupo seguinte. Novas internações ou altas, após o término do exame de um determinado grupo, não eram levadas em consideração, levando-se em conta apenas os pacientes vistos até então.

Os pacientes vinham à sala de entrevistas no período da manhã, acompanhados por um atendente e ficavam sentados a uma distância aproximada de 1,5 metro dos entrevistadores. Após um rápido contato inicial, quando informávamos aos pacientes a natureza do exame a que seriam submetidos, iniciávamos

a aplicação da Escala de Sintomas Extrapiramidais de BORDELEAU e cols., por nós adaptada (18). Nesta escala, a intensidade, variando de 0 a 3 pontos, de 10 itens, era examinada. Assim, tínhamos: 1) Máscara Facial: 0 - correspondendo à expressão facial normal; 1 - fâcies um pouco rígida; 2 - fâcies bastante rígida com dificuldade de assobiar, franzir a testa, etc.; 3 - máscara facial muito pronunciada e extrema rigidez. 2) Tremores: 0 - sem tremores; 1 - tremores muito finos, cessando durante um movimento voluntário; 2 - tremores moderados, diminuindo ou cessando durante um movimento voluntário; 3 - tremores duradouros. 3) Acinesia avaliada durante a marcha, quando o paciente entrava ou saía do consultório, ou então, se necessário fosse, solicitávamos ao paciente para andar: 0 - andar desembaraçado e normal; 1) diminuição dos movimentos de "balanço" espontâneo, os restantes estão normais; 2 - não movimenta os braços, os passos são curtos e a postura rígida (cabeça, pescoço e ombros); 3 - andar muito lento e rígido, com grande instabilidade. 4) Rigidez: 0 - tônus muscular normal; 1 - hipertonia notada unicamente na flexão voluntária dos punhos; 2 - Roda denteada percebida ao movimento do braço com o ante-braço, a extensão do ante-braço ainda é fácil para o examinador; 3 - Roda denteada muito acentuada, a extensão do ante-braço é geralmente difícil. 5) Acatisia: 0 - ausente; 1 - o paciente refere ter que movimentar-se muitas vezes; 2 - o paciente se diz incapaz de permanecer em um mesmo lugar, salvo por curtos períodos de tempo; 3 - durante o exame o doente movimenta os membros superiores e inferiores e dificilmente permanece no mesmo local. 6) Espasmos, movimentos espasmódicos distônicos, podendo ser: 0 - ausentes; 1 - raros; 2 - bastante frequentes; 3 - intensamente frequentes. 7) Sialorréia: 0 - ausente; 1 - presente mas discreta; 2 - intensa; 3 - muito intensa. 8) Movimentos bucolinguomastigatórios: 0 - ausentes; 1 - presentes mas discretos, sendo notados geralmente após algum tempo de contato com o paciente; 2 - presentes, quase contínuos, envolvendo a boca e língua; 3 - muito intensos e contínuos, com protusão da língua em movimentos rápidos. O paciente, em alguns casos, tem dificuldade em falar devido aos movimentos contínuos. 9) Balanço do Tronco: 0 - ausente; 1 - presente porém discreto; 2 - movimentos de maior intensidade e contínuos; 3 - movimentos de grande intensidade e

contínuos. 10) Movimentos involuntários dos membros superiores e/ou inferiores: 0 - ausente; 1 - presente e envolvendo somente as falanges; 2 - de maior intensidade e contínuos, ainda que em alguns casos, envolvendo somente as falanges; 3 - movimentos coreícos contínuos e intensos envolvendo quase todo o membro.

A soma dos pontos nos itens Máscara Facial, Tremores, Acinesia e Rigidez, consideramos como uma medida do parkinsonismo provocado por drogas, enquanto a soma dos pontos dos itens Movimentos bucolinguomastigatórios, Balanço do Tronco e Movimentos involuntários dos membros superiores e inferiores, consideramos como uma medida de Discinesia Tardia (DT). A intensidade da sialorréia não foi considerada na avaliação do parkinsonismo porque foi raramente notada, mostrando-se provavelmente como um item de difícil avaliação, pela metodologia usada.

A avaliação da intensidade dos diversos sintomas era feita em conjunto pelos dois pesquisadores. Tendo em vista não nos influenciar, no sentido de considerar como sintomas extrapiramidais manifestações resultantes de outros fatores, como hospitalização crônica, psicoses, etc., outras informações sobre o paciente como, tempo de internação, diagnóstico, etc., só eram colhidas junto às pastas hospitalares, depois da aplicação da escala de Bordeleau modificada. Em alguns casos, quando o estado mental dos pacientes assim o permitisse, algumas informações eram complementadas ou confirmadas diretamente com o mesmo. Os outros dados colhidos foram: iniciais do paciente, sexo, idade, quando se deu o início da doença ou quando ocorreu a primeira internação em hospital psiquiátrico, o ter recebido ou não neurolépticos anteriormente, por um período mínimo de 6 meses, diagnóstico, medicação atual e, em particular, se estavam sendo tratados com neurolépticos, anticolinérgicos e outras drogas sedantes (barbitúricos e benzodiazepínicos), duração da internação atual e presença ou não de doentes neurológicos ou psiquiátricos na família. Devido a dificuldades já esperadas em trabalhos retrospectivos, utilizando-se pastas de pacientes e arquivos hospitalares, achamos difícil complementar este último dado, que não será considerado nos resultados.

Por outro lado, embora isso se constituísse

em exceção, não houve respostas em todos os quesitos para todos os pacientes. Em relação ao tempo mínimo de 6 meses de contato anterior com antipsicóticos, por nós considerado, baseamo-nos em dados da literatura, segundos os quais alguns meses já seriam suficientes para desencadear a síndrome, embora ela seja mais frequente em pacientes tratados por períodos maiores (110, 150).

Quanto a diagnósticos, e levando-se em conta os dados fornecidos nas pastas pelos médicos atendentes, utilizamos a 8ª Classificação Internacional das Doenças Mentais, proposta pela Organização Mundial da Saúde (CID 8), acrescida de verbetes para uso nacional, de acordo com CERQUEIRA e cols. (Primeiros dados estatísticos de um pronto atendimento psiquiátrico, em hospital geral. Trabalho apresentado no 4º Congresso Brasileiro de Psiquiatria, Fortaleza, CE, 1976). Somente 3 dígitos foram considerados nesta classificação.

Assim temos: 290 - Demência senil e pré-senil; 291 - Psicose alcoólica; 292 - Psicose associada a infecção intra-craniana; 293 - Psicose associada com outras condições cerebrais; 295 - Esquizofrenia; 296 - Psicoses afetivas; 297 - Estados paranóides; 300 - Neuroses; 301 - Desordens da personalidade; 303 - Alcoolismo; 309 - Doença mental não unicamente psicótica associada com doença física; 311 - Retardo mental leve; 312 - Retardo mental moderado; 313 - Retardo mental severo; 314 - Retardo mental profundo; 315 - Retardo mental não especificado; 316 - Casos de Epilepsia atendidos em Psiquiatria e associados a debilidade mental geralmente profunda; 345 - Casos de Epilepsia, atendidos em Psiquiatria.

Quando comparações estatísticas foram realizadas usou-se o teste do  $\chi^2$  (96).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Verificamos que 56 dos 197 pacientes exami-

nados apresentavam DT de várias intensidades, ou seja, 28,42% da população (Figura 8, Tabela 2). Tal frequência é comparável às maiores descritas na literatura, para pacientes internados (6,7, 46,117,197,198). Nas mesmas figura e tabela, observamos, e com isto concordamos com a maior parte dos outros autores, que houve uma tendência estatisticamente significativa, da DT ser mais frequente em pacientes idosos (idade superior a 50 anos), em relação aos mais jovens (menos de 50 anos); isto ocorreu tanto entre as mulheres como entre os homens (48,68,109,197,198). Contrastando com a literatura, onde mais frequentemente mulheres apresentam frequências maiores de DT do que os homens, na nossa população tal diferença não foi constatada (Figura 8, Tabela 2) (6, 7, 46,48.109,117,135,178). O fato de haver poucos indivíduos com idade superior a 70 anos na nossa amostra (Tabela 2), talvez explique esse achado, pois, de acordo com trabalho recente, a diferença de incidência entre os sexos só apareceria nessa faixa etária (181).

Quando apenas os 139 pacientes que tinham tido contato anterior com antipsicóticos, por mais de 6 meses, eram considerados, os resultados eram semelhantes aos anteriores (Figura 9, Tabela 3), ou seja, havia também maior frequência de DT entre os mais velhos, e não diferença de frequência entre os sexos. A proporção dos com DT, que na população geral era de 28,42%, passa, neste grupo, a ser de quase 40% (Figura 9). Isto é explicado pelo fato de apenas um, entre os 56 pacientes com DT, não ter tido contato anterior com neurolépticos. Este paciente tinha 68 anos de idade, e nos lembra a possibilidade de hipercinias indistinguíveis da DT poderem ser encontradas em pessoas idosas não tratadas anteriormente com antipsicóticos, como será visto no capítulo seguinte.

Quando diagnósticos são focalizados, a mesma tendência de associação entre DT e uso prévio de neurolépticos é encontrada.

Pela Tabela 4 podemos verificar que Esquizofrenia (295) foi o diagnóstico mais frequente, tanto entre os homens como entre as mulheres internadas no Sanatório X, atingindo 31,19% e 37,50% do total, respectivamente. Houve um destaque es-

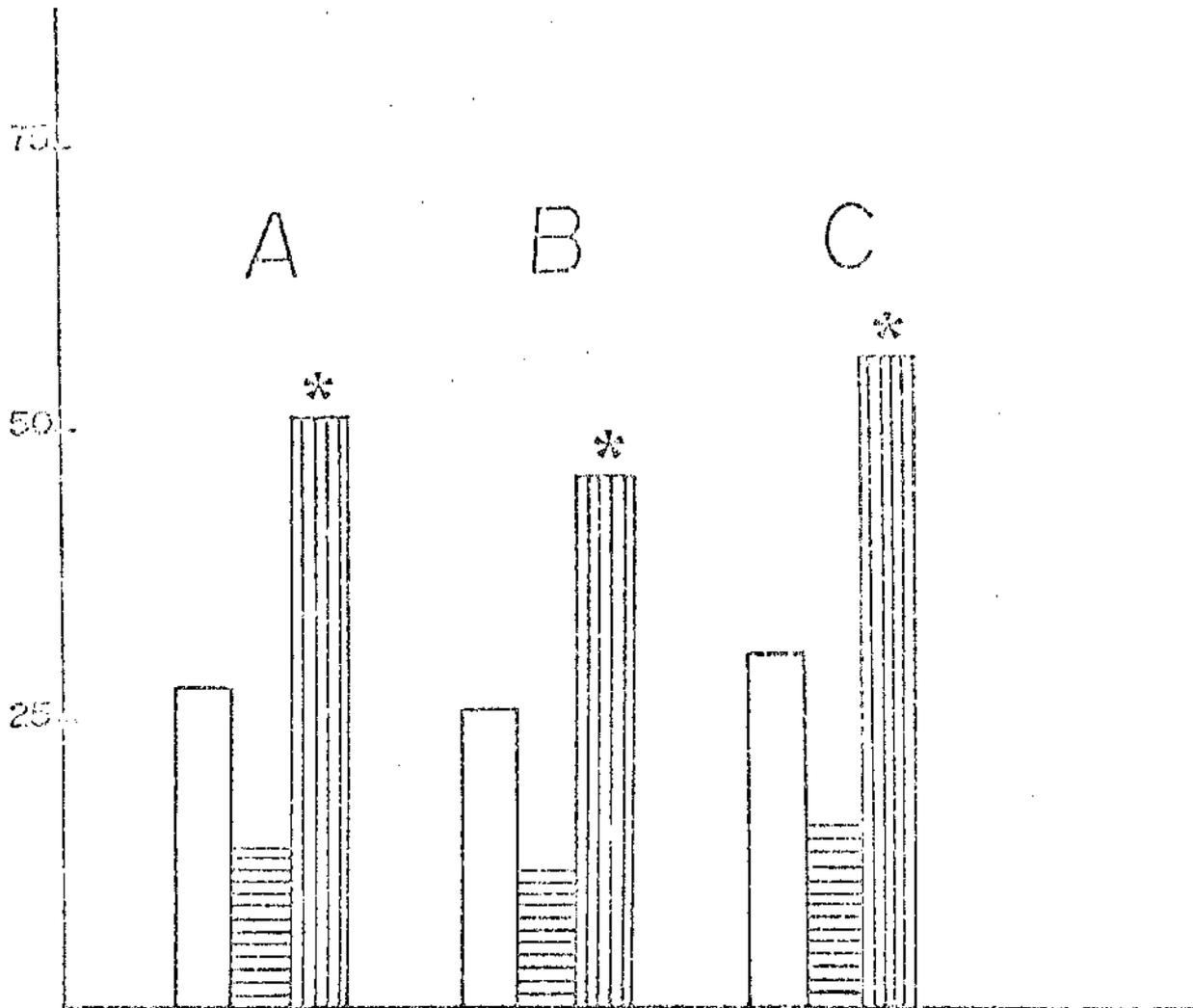


Figura 8 - Incidência de DT em associação com idade e sexo dos pacientes internados no Sanatório X. A frequência de pacientes com DT é expressa em porcentagem quando é considerada a população total (A); frequência entre os homens (B); frequência entre as mulheres (C). As colunas em branco indicam as frequências nas respectivas populações totais consideradas; as colunas com linhas horizontais indicam a frequência de DT em pacientes com menos de 50 anos e as com linhas verticais, a frequência em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos. Os asteriscos indicam diferença estatisticamente significativa entre as frequências de DT nas populações de pacientes abaixo e acima de 50 anos ( $p$  no mínimo  $\leq 0,05$ ,  $\chi^2$ ).

Tabela 2 - Distribuição segundo idade e sexo dos pacientes com e sem DT, internados no Sanatório X.

Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna respectiva que é 100%.

IDADE (anos)	HOMENS			MULHERES			TOTAL		
	SEM DT	COM DT	TOTAL	SEM DT	COM DT	TOTAL	SEM DT	COM DT	TOTAL
15 - 20		1 ( 5,57)	1 ( 0,91)	2 ( 3,33)		2 ( 2,27)	2 ( 1,41)	1 ( 1,78)	3 ( 1,52)
20 - 30	19(25,45)	2 ( 7,14)	21(19,26)	14(23,55)		14(15,90)	53(23,40)	2 ( 3,57)	55(17,76)
30 - 40	20(24,69)	2 ( 7,14)	22(20,18)	22(36,66)	6(21,42)	28(31,81)	42(29,48)	8(14,28)	50(25,38)
40 - 50	19(23,45)	3(10,71)	22(20,18)	8(13,33)	3(10,71)	11(12,50)	27(19,14)	6(10,71)	33(16,75)
Até 50	58(71,60)	8(28,57)	66(60,55)	46(76,66)	9(32,14)	55(62,50)	104(73,75)	17(30,35)	121(61,42)
50 - 60	16(19,75)	10(35,71)	26(23,85)	7(11,66)	13(46,42)	20(22,72)	23(16,31)	23(41,07)	46(23,35)
60 - 70	5 ( 6,17)	5(17,85)	10( 9,17)	6(10,00)	4(14,28)	10(11,36)	11( 7,80)	9(16,07)	20(10,15)
70 - 80	2 ( 2,46)	4(14,28)	6( 5,50)	1( 1,66)	1( 3,57)	2 ( 2,27)	3( 2,12)	5( 8,92)	8 ( 4,06)
80 -		1 ( 3,57)	1 ( 0,91)		1 ( 3,57)	1 ( 1,13)		2 ( 3,57)	2 ( 1,01)
Acima de 50	23(28,39)	20(71,42)	43(39,44)	14(23,33)	19(67,85)	33(37,50)	37(26,24)	39(69,64)*	76(38,57)
TOTAL	81(100%)	28(100%)	109(100%)	60(100%)	28(100%)	88(100%)	141(100%)	56(100%)	197(100%)

\*p ≤ 0,05,  $\chi^2 = 34,32$  - Comparação entre pacientes com e sem DT com idades abaixo e acima de 50 anos, respectivamente.

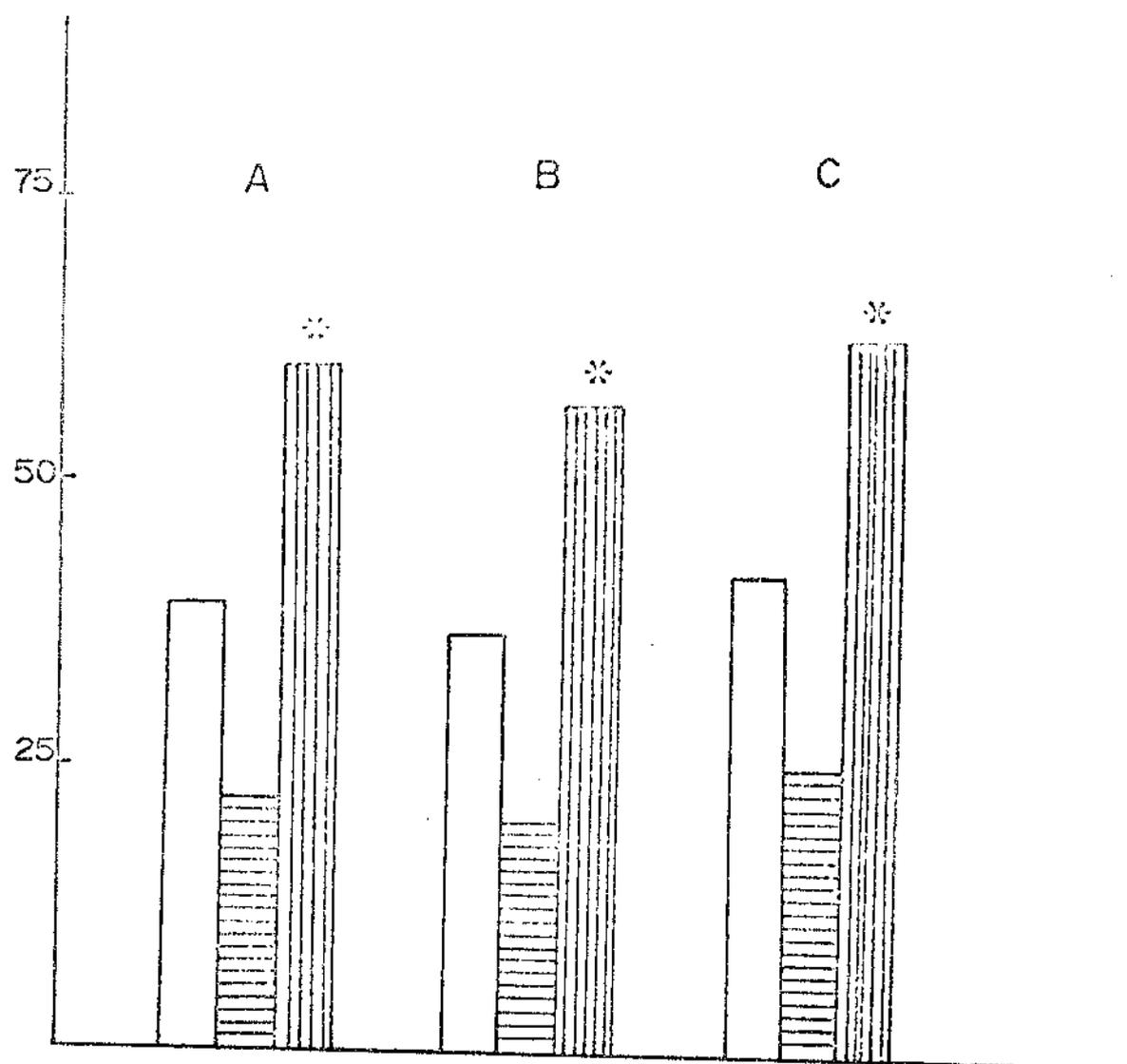


Figura 9 - Incidência de DT em associação com idade e sexo em pacientes que tinham sido expostos a um período mínimo de 6 meses com neurolépticos. As representações e símbolos são idênticos aos da Figura 8.

Tabela 3 - Distribuição segundo idade e sexo dos pacientes, com e sem DT, submetidos a um período mínimo anterior de 3 meses com neurolépticos e internados no Sanatório N. Os números entre parênteses indicam as variações em percentagem em relação ao total da coluna respectiva que é 100%.

IDADE (anos)	HOMENS			MULHERES			TOTAL		
	SEM DT	COM DT	TOTAL	SEM DT	COM DT	TOTAL	SEM DT	COM DT	TOTAL
15 - 20		1 ( 5,70)	1 ( 1,56)	1 ( 2,63)		1 ( 1,51)	1 ( 1,19)	1 ( 1,81)	2 ( 1,45)
20 - 30	8 (17,39)	2 ( 7,40)	10 (15,69)	8 (21,05)		8 (12,12)	16 (19,04)	2 ( 5,55)	18 (12,94)
30 - 40	16 (54,78)	2 ( 7,40)	18 (24,65)	12 (51,57)	6 (21,42)	18 (27,27)	28 (55,33)	8 (14,54)	36 (25,89)
40 - 50	8 (17,39)	5 (11,11)	11 (15,06)	6 (15,78)	5 (10,71)	9 (13,63)	14 (16,66)	6 (10,90)	20 (14,38)
Até 50	52 (69,56)	8 (29,62)	40 (54,79)	27 (71,05)	9 (52,14)	36 (54,54)	59 (70,23)	17 (50,90)	76 (54,67)
50 - 60	10 (21,73)	10 (57,03)	20 (27,59)	5 (13,15)	15 (46,42)	18 (27,27)	15 (17,85)	25 (41,81)	38 (27,33)
60 - 70	5 ( 6,52)	4 (14,81)	7 ( 9,58)	5 (13,15)	4 (14,28)	9 (13,63)	8 ( 9,52)	8 (14,54)	16 (11,51)
70 - 80	1 ( 2,17)	4 (14,81)	5 ( 6,84)	1 ( 2,63)	1 ( 3,57)	2 ( 3,05)	2 ( 2,38)	5 ( 9,19)	7 ( 5,05)
80 -		1 ( 3,70)	1 ( 1,36)		1 ( 3,57)	1 ( 1,51)		2 ( 3,65)	2 ( 1,45)
Acima de 50	14 (30,43)	19 (70,57)	55 (45,20)	22 (25,94)	19 (67,85)	30 (45,45)	25 (29,76)	58 (69,09)*	65 (45,52)
TOTAL	46 (100)	27 (100)	73 (100)	38 (100)	28 (100)	66 (100)	81 (100)	55 (100)	139 (100)

\*  $P \leq 0,0005$ ,  $\chi^2 = 20,50$ . Comparação entre pacientes com e sem DT com idades abaixo e acima de 50 anos, respectivamente.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com ou sem DT, internados no Sanatório X, segundo diagnóstico da CID8, e verbetes nacionais. Os números entre parênteses representam os valores expressos em percentagem em relação ao total da coluna respectiva que é 100%.

Frequência Diagnóstico	HOMENS		MULHERES		TOTAL	
	GERAL n=109(100%)	C/DT n=28(100%)	GERAL n=88(100%)	C/DT n=28(100%)	GERAL n=197(100%)	C/DT n=56(100%)
290*	4( 3,66)	1( 3,57)	1( 1,13)	1( 3,57)	5( 2,53)	2( 3,56)
291	9( 8,25)	1( 3,57)			9( 4,56)	1( 1,78)
292	2( 1,83)		1( 1,13)		3( 1,52)	
293	11(10,09)	3(10,71)	11(12,50)	3(10,71)	22(11,16)	6(10,71)
295	34(31,19)	14(50,00)	33(37,50)	16(57,14)	67(34,01)	30(53,57)
296	2( 1,83)	2( 7,14)	2( 2,27)	2( 7,14)	4( 2,03)	4( 7,14)
297	1( 0,91)				1( 0,50)	
300			1( 1,13)		1( 0,50)	
301			2( 2,27)		2( 1,01)	
303	22(20,18)	2( 7,14)	2( 2,27)		24(12,18)	2( 3,56)
309			2( 2,27)	1( 3,57)	2( 1,01)	1( 1,78)
311	7( 6,42)	2( 7,14)	6( 6,81)	1( 3,57)	13( 6,59)	3( 5,35)
312			5( 5,68)		5( 2,53)	
313	4( 3,66)	2( 7,14)	1( 1,13)		5( 2,53)	2( 3,56)
314			1( 1,13)	1( 3,57)	1( 0,50)	1( 1,78)
315	1( 0,91)	1( 3,57)	2( 2,27)		3( 1,52)	1( 1,78)
316	12(11,00)		11(12,50)	3(10,71)	23(11,67)	3( 5,35)
345			1( 1,13)		1( 0,50)	
OA			6( 6,81)		6( 3,04)	

\* Ver texto para detalhes.

pecial para Alcoolismo (303) entre os homens com 20,18% do total, e Psicoses associadas com alterações cerebrais (293), bem como casos de Epilepsia atendidos em Psiquiatria e geralmente associados com debilidade mental profunda (316) que, tanto em homens como mulheres atingiu aproximadamente 10% do total. Os outros diagnósticos tiveram frequências relativamente baixas.

Em relação aos pacientes com DT cerca de 50% a 60%, tanto entre os homens como entre as mulheres, eram esquizofrênicos. Quando a população total era considerada, e a frequência de DT em pacientes com o diagnóstico de Esquizofrenia (30 em 67) era comparada com a frequência de DT nos pacientes com outros diagnósticos (26 em 130), a diferença era estatisticamente significativa ( $p$  no mínimo  $\neq 0,02$ ,  $\chi^2$ ). Por outro lado, a frequência de DT foi também relativamente alta em pacientes com Psicoses associadas com alterações cerebrais (293), isto tanto em homens como mulheres, e nos casos de Debilidade mental associados a Epilepsia (316) em mulheres, atingindo nestes grupos aproximadamente 10% dos totais respectivos. Em conclusão, houve, portanto, um predomínio de DT em pacientes esquizofrênicos, uma tendência para frequências altas em alguns outros diagnósticos, embora aqui, não a níveis estatisticamente significantes.

Como os diagnósticos referidos acima foram coletados das pastas hospitalares e, portanto, feitos por diferentes médicos, talvez com critérios diferentes, tentamos uma outra aproximação na análise dos resultados. Como pode ser visto na Tabela 5, agrupamos então os pacientes em Psicóticos, Não Psicóticos, Outras Categorias e OA (em observação e sem diagnóstico). Apesar de já aqui haver uma tendência para uma maior frequência percentual de pacientes com DT, entre os psicóticos, do que entre aqueles com diferentes diagnósticos - 43 em 111 entre os psicóticos, ou seja, 38,73% do total; 3 em 29 entre os não psicóticos, ou seja, 10,34% do total; 10 em 51 entre os com outros diagnósticos ou outras categorias, ou seja, 19,60% do total; e nenhum entre os não com diagnóstico definitivo - não foi possível uma análise estatística adequada, pois algumas frequências eram muito baixas e não permitiam a aplicação do teste do  $\chi^2$ .

Resolvemos, então, como pode ser visto na

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com e sem DT, internados no Sanatório X, quando colocados dentro das categorias gerais: Psicoses (incluindo, de acordo com a tabela 4, os diagnósticos 290, 291, 292, 293, 295, 296 e 297); Estados não Psicóticos (incluindo os diagnósticos 300, 301, 303 e 309); Outras Categorias (311, 312, 313, 314, 315, 316 e 345) e Em Observação e Sem Diagnóstico (OA). Os números entre parênteses expressam os valores em porcentagem em relação ao total das colunas (100%).

Nº DE PA- CIENTES	SEM DT	COM DT	TOTAL
CATEGORIAS			
PSICOSES	68(48,22)	43(76,78)	111(56,34)
ESTADOS NÃO PSICÓTICOS	26(18,43)	3( 5,35)	29(14,72)
OUTRAS CATEGORIAS	41(29,07)	10(17,85)	51(25,88)
OA	6( 4,25)		6( 3,04)
TOTAL	141( 100 )	56( 100 )	197( 100 )

Figura 10A, agrupar os pacientes em Psicóticos e aqueles com outros diagnósticos, e verificar a frequência de DT em um e outro grupo. Podemos então verificar nessa Figura (10A), que houve uma incidência estatisticamente maior de DT entre os psicóticos. Por sua vez, quando os pacientes com DT eram considerados (10B), mais de 75% tinham Psicoses como diagnóstico e abaixo de 25% tinham outros diagnósticos.

Finalmente, verificamos que a incidência de contato anterior por um período mínimo de 6 meses com neurolepticos era estatisticamente superior em pacientes psicóticos do que naqueles com outros diagnósticos ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ ).

Pela análise dos nossos dados, portanto, podemos concluir, direta ou indiretamente, que existe uma associação entre DT e uso prévio prolongado de antipsicóticos. Diretamente, pelo fato da maioria dos pacientes com DT terem tido anteriormente esse contato; indiretamente, pelo fato de que pacientes, para os quais neurolepticos são a medicação de escolha, com maior frequência apresentavam DT, ou seja, pacientes psicóticos, em geral, e esquizofrênicos, em particular (Figura 10). Estes dados confirmam o encontrado na literatura (110.135.139).

Pela Tabela 6 verificamos uma associação significativa entre tempo de doença superior a 5 anos e DT, em comparação com a incidência de DT em pacientes com menor tempo de enfermidade. Aparentemente, então, a DT tende a incidir mais em pacientes crônicos. Como há um predomínio de pacientes psicóticos entre aqueles com DT, talvez uma maior cronicidade corresponda a uma maior utilização de tratamentos psiquiátricos, ou seja, no caso, maior possibilidade de ingestão de neurolepticos por longos períodos. Convém assinalar que notamos uma tendência, embora não significativa, de um maior tempo de doença para os pacientes psicóticos, quando comparados ao tempo de doença daqueles com outros diagnósticos. Convém, aqui, lembrar também que, apesar de não podermos chegar a uma conclusão, pela dificuldade da coleta desse dado junto às pastas dos doentes, a um maior tempo de doença correspondia, geralmente, um maior número de internações ou internações contínuas por longos períodos.

Os dados da Tabela 7, embora não estatísti-

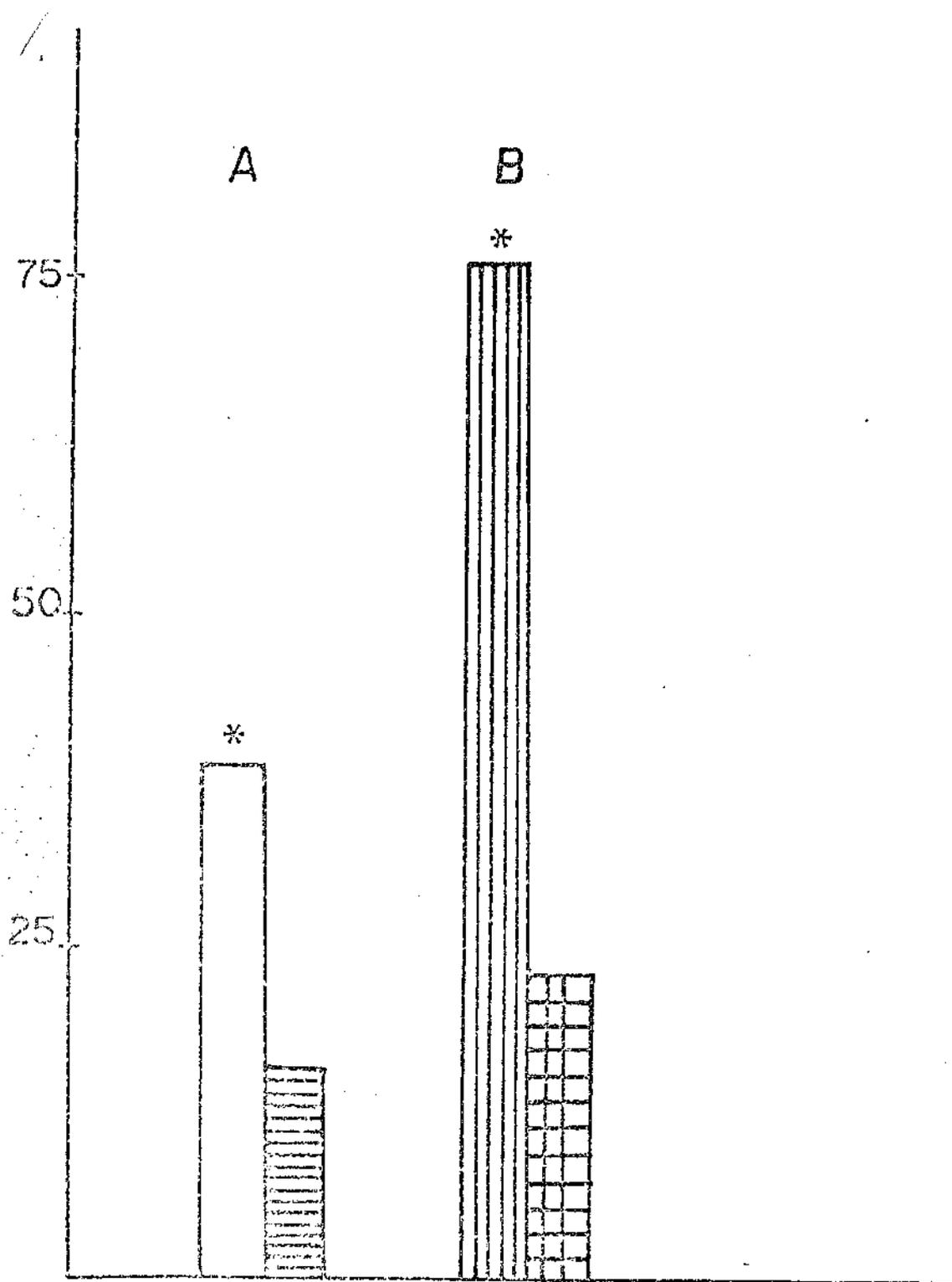


Figura 10 - Associação entre DT e psicoses, ou seja, diagnósticos que provavelmente teriam levado a contato anterior com neurolepticos. A: frequência de DT expressa em porcentagem em pacientes com diagnósticos de Psicoses (□ - diagnósticos 290 a 297) e em pacientes com outros diagnósticos (▨ - diagnósticos 300 a 345 e OA); B: frequência de pacientes com diagnóstico de Psicoses (▨) e com outros diagnósticos (▩) entre aqueles com vários graus de DT. Os asteriscos indicam diferença estatisticamente significativa entre as colunas de um mesma par ( $\chi^2$ , p no mínimo  $\leq 0,05$ ).

Tabela 6 - Duração da enfermidade dos pacientes internados no Sanatório X em relação à presença ou não de DT, por ocasião da aplicação da escala para avaliação de sinais de liberação extra-piramidal. Os números entre parênteses representam os valores em percentagem em relação ao total da coluna que é igual a 100%.

TEMPO DE DOENÇA	Nº DE PACIENTES	DT AUSENTE	DT PRESENTE
MENOS DE 1 ANO		17(12,05)	2( 3,57)
1 - 5 ANOS		28(19,85)	3( 5,35)
SUB-TOTAL ATÉ 5 ANOS		45(31,91)	5( 8,92)
MAIS DE 5 ANOS		93(65,95)	48(85,71)*
SEM INFORMAÇÕES		3( 2,12)	3( 5,35)
TOTAL		141( 100%)	56( 100%)

\*  $p \leq 0,005$ ,  $\chi^2$  Comparação entre pacientes com mais de 5 anos de doença, conforme apresentassem ou não DT, com aqueles com menos de 5 anos de doença.

camente significantes, tendem a corroborar os dados anteriores. De fato, em relação ao tempo de internação atual houve uma tendência dos pacientes com DT estarem internados por mais tempo do que os sem DT. Assim, entre os pacientes com DT, aproximadamente 54% e 40% tinham mais de 1 ou 5 anos de internação respectivamente. Os dados para os pacientes sem DT foram 42% e 28%.

Na Tabela 8, verificamos que a maior parte dos pacientes que apresentavam DT tendiam a fazê-lo com certa intensidade, pois 73% do total apresentava 2 ou mais pontos de DT e aproximadamente 52%, 3 ou mais pontos. Em relação ao componente de DT mais frequente, conforme esperado e de acordo com a literatura (110), os movimentos bucolinguomastigatórios foram predominantes, atingindo 54 dos 56 pacientes com DT, ou seja, 96,42% do total (Tabela 9). É interessante lembrar que talvez aqui possamos ter um elemento diagnóstico sintomático em relação à possível etiologia das Discinesias, pois no caso dos pacientes parkinsonianos, que estejam recebendo L-dopa, e nos com Coreia de Huntington, outras partes do corpo são principalmente atingidas, ou seja, membros superiores e inferiores e tronco. O diagnóstico diferencial já ficaria mais difícil no caso de comparações com pacientes idosos que espontaneamente apresentam movimentos bucolinguomastigatórios (26,83,135,150).

Em relação à medicação atual dos pacientes com DT, que tinham sido expostos a neurolépticos, podemos verificar na Tabela 10 que, aproximadamente 84% dos pacientes estavam tomando neurolépticos atualmente e, 52,72% estavam tomando outras medicações. No caso dos neurolépticos, conforme referido na introdução, talvez eles estivessem aumentando a possibilidade de acentuação da DT futuramente, mas, provavelmente, eles estavam diminuindo a intensidade da mesma no presente (110,113,150). Em relação a outras medicações, no caso benzodiazepinas e anticonvulsivantes, pelo seu efeito sedante, talvez elas estivessem diminuindo a intensidade da DT (110,118,150,175,180,213).

Em relação a anticolinérgicos, no entanto, os quais provavelmente agravam ou mesmo desencadeiam a DT, cerca de 66% dos pacientes com DT os estavam recebendo (68,86,119). É interessante assinalar que a utilização de anticolinérgicos era significativamente maior, em pacientes com DT, quando comparado

Tabela 7 - Duração da internação atual dos pacientes internados no Sanatório X conforme apresentassem ou não DT. Os números entre parênteses indicam os valores em porcentagem em relação ao total da coluna que é 100%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de internação atual dos pacientes com e sem DT, considerando-se a comparação de mais e menos de 1 ano, respectivamente.

TEMPO DE INTERNAÇÃO	Nº DE PA- CIENTES	
	SEM DT	COM DT
0 - 1 mês	35 (24,82)	9 (16,07)
1 - 6 meses	42 (29,78)	10 (17,35)
6 - 12 meses	6 (4,25)	7 (12,50)
Menos de 1 ano	83 (58,86)	26 (46,42)
1 - 5 anos	19 (13,47)	8 (14,28)
5 ou mais anos	39 (27,65)	22 (39,28)
Mais de 1 ano	58 (41,13)	30 (53,56)
TOTAL	141 (100%)	56 (100%)

Tabela 8 - Intensidade da DF expressa pela soma dos pontos (0 a 3 pontos para cada sintoma) referentes a movimento bucolinguomastigatórios, balanço do tronco e outros movimentos involuntários de membros superiores e inferiores, de acordo com a escala de Bordeleau e cols., por nós adaptada. Os números entre parênteses representam os valores em percentagem em relação ao total da coluna que é 100%.

	Nº DE PA- CIENTES	HOMENS	MULHERES	TOTAL
Nº DE PONTOS		N = 28 (100%)	N = 28 (100%)	N = 56 (100%)
1		5 (17,85)	10 (35,71)	15 (26,78)
2		8 (28,57)	4 (14,28)	12 (21,42)
3 ou mais		15 (53,57)	14 (50,00)	29 (51,78)
2 ou mais		23 (82,14)	18 (64,28)	41 (73,21)

Tabela 9 - Frequência dos movimentos bucolinguomastigatórios (BLM), balanço do tronco (T) e movimentos involuntários dos membros superiores e inferiores (M) em pacientes com DT. Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna que é 100%.

TIPO DE HIPERCINESIA	Nº DE PA- CIENTES	HOMENS	MULHERES	TOTAL
		N = 28(100%)	N = 28(100%)	N = 56(100%)
BLM		26(92,85)	28(100,00)	54(96,42)
T			3(10,71)	3( 5,35)
M		6(21,42)	12(42,85)	18(32,14)

Tabela 10 - Tratamento medicamentoso atual dos 139 pacientes com e sem DT, que tinham sido expostos a pelo menos 6 meses de tratamento com neurolépticos, anteriormente. Os números entre parênteses indicam os valores em porcentagem em relação ao total da coluna respectiva que é 100%.

MEDICAÇÃO ATUAL	Nº DE PA- CIENTES	SEM DT	COM DT	TOTAL
		TOTAL N=84(100)	TOTAL N=55(100)	N = 139 (100)
Neurolépticos		66(78,57)	46(83,63)	112(80,58)
Anticolinérgicos		30(35,71)	36(65,45)*	66(47,48)
Outras medica- ções		52(61,90)	29(52,72)	81(58,27)

\*  $p \leq 0,005$ ,  $\chi^2 = 9,98$ . Comparação entre pacientes com e sem DT conforme estivessem ou não recebendo anticolinérgicos atualmente.

aos sem DT, naqueles com contato anterior com tranquilizante maior.

Em relação ao parkinsonismo, podemos verificar pela Tabela 11, que a incidência, à semelhança do que ocorreu com a DT (Figura 8), foi análoga em homens e mulheres. Este resultado não corresponde ao esperado de acordo com a literatura (129,135,172), e várias hipóteses explicativas podem ser aventadas: desde uma maior sensibilidade da nossa população, até um diferente padrão de uso de neurolépticos em homens e mulheres aqui, em relação a outros países (5, 139). Na mesma tabela podemos verificar que 80% dos pacientes apresentavam alguma manifestação de parkinsonismo e aproximadamente 38% o apresentavam com relativa intensidade, ou seja, tinham 3 ou mais pontos. Talvez a alta utilização de neurolépticos (138 pacientes em 197 os estavam recebendo atualmente) explique tão alta incidência. Entre os sinais componentes do parkinsonismo, tremores e alterações na máscara facial estavam presentes em 60% a 80% dos casos, sendo a frequência de acinesia e rigidez bem menor (de 30% a 37% dos casos), como pode ser visto na Tabela 12.

Provavelmente, como consequência da alta utilização atual de neurolépticos nos pacientes com DT, podemos verificar pela Tabela 13 que mais de 80% dos pacientes com DT apresentavam alguma manifestação de parkinsonismo e, aproximadamente, 55% apresentava 3 ou mais graus do mesmo.

Em relação à acatisia ela estava presente em 25 pacientes, 17 homens e 8 mulheres, ou seja, 12.69% dos pacientes. Aproximadamente 20% dos pacientes com DT apresentavam acatisia, como pode ser visto na Tabela 14.

A presença concomitante à DT, de outras manifestações extrapiramidais, como parkinsonismo e acatisia, foi por nós constatada, o que confirma dados da literatura (18,83,84, 118). Provavelmente isso ocorreu com nossos pacientes porque um grande número deles estava, no presente, tomando neurolépticos. Acreditamos, como será comentado nos capítulos seguintes, que, dependendo do estado do equilíbrio colinérgico-dopaminérgico estriatal, uma ou mais manifestações extrapiramidais poderão estar presentes.

A sialorréia foi detectada poucas vezes nos

Tabela 11 - Intensidade do parkinsonismo expresso pela soma dos pontos (0 a 3 pontos para cada sintoma) referentes à máscara facial, tremores, acinesia e rigidez, de acordo com a escala de Bordeleau e cols adaptada. Os números entre parênteses representam os valores em percentagem em relação ao total da coluna que é 100%.

SOMA DOS PONTOS	Nº DE PACIENTES	HOMENS	MULHERES	TOTAL
		TOTAL N=109(100)	TOTAL N=88(100)	N = 197
0		22(20,18)	19(21,59)	41(20,80)
1		31(28,44)	18(20,45)	49(24,87)
2		13(11,92)	19(21,59)	32(16,24)
3 ou mais		43(39,44)	33(37,50)	76(38,57)
1 ou mais		86(78,89)	70(79,54)	156(79,17)

Tabela 12 - Incidência de alterações na máscara facial, tremores, acinesia e rigidez em pacientes que apresentavam pelo menos um ponto de parkinsonismo, de acordo com critério descrito no texto. Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna respectiva que é 100%.

Nº DE PA- CIENTES	HOMENS	MULHERES	TOTAL
	N = 87(100%)	N = 70(100%)	N = 157(100%)
SINAIS			
Alterações na máscara facial	60(68,96)	56(80,00)	116(73,88)
Tremores	63(72,41)	43(61,42)	106(67,51)
Acinesia	30(34,48)	21(30,00)	51(32,48)
Rigidez	31(35,63)	26(37,14)	57(36,30)

Tabela 13 - Intensidade de parkinsonismo expresso do mesmo modo que na Tabela 11, em pacientes com DT. Os números entre parênteses representam os valores em percentagem em relação ao total da coluna que é 100%.

	Nº DE PA- CIENTES	HOMENS	MULHERES	TOTAL
SOMA DOS PONTOS		N = 28 (100%)	N = 28 (100%)	N = 56 (100%)
0		4 (14,28)	4 (14,28)	8 (14,28)
1		6 (21,42)	3 (10,71)	9 (16,07)
2		3 (10,71)	5 (17,85)	8 (14,28)
3 ou mais		15 (53,57)	16 (57,14)	31 (55,35)
1 ou mais		24 (85,71)	24 (85,71)	48 (85,71)

Tabela 14 - Associação entre DT e Acatisia. Frequência de manifestações de acatisia em pacientes com DT. Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna que é 100%.

Nº DE PACIENTES COM DT	HOMENS	MULHERES	TOTAL
ACATISIA	N = 28(100%)	N = 28(100%)	N = 56(100%)
Presente	8(28,57)	5(17,85)	13(23,21)
Ausente	20(71,42)	23(82,14)	43(76,78)

nossos pacientes, e como essa manifestação é relativamente frequente em pacientes que tomam neurolépticos, acreditamos que nossa observação não foi adequada em relação a esse ítem (25,60,110, 135). Ela foi encontrada em 4 homens e 5 mulheres, ou seja, 3,70% e 5,68% do total, respectivamente.

Não detectamos casos de distonia aguda em nenhum dos pacientes examinados. Acreditamos que isto aconteceu porque essa manifestação ocorre após um curto período do início do tratamento com neurolépticos e, sendo geralmente considerada uma emergência, esses pacientes provavelmente já teriam sido atendidos pelos médicos do Sanatório, antes que nós os víssemos (110, 135). Por outro lado, apenas 20% dos pacientes tinham o tempo atual de internação menor que 1 mês e, destes, grande parte era constituída de pacientes não muito jovens. Como citado na introdução, esta manifestação é mais frequente em pacientes jovens (110, 135).

De um modo geral, podemos concluir então que 28,42% dos pacientes internados no Sanatório X apresentavam DT. Esta era muitas vezes concomitante a outras manifestações extrapiramidais, era mais comum em pacientes crônicos, com mais de 50 anos de idade, que tinham sido expostos a pelo menos 6 meses de tratamento com neurolépticos, anteriormente, e que estavam, no momento, recebendo medicação anticolinérgica.

Uma indagação imediata, a partir desses dados, seria se tais manifestações (DT) se restringiriam a pacientes crônicos internados em hospitais psiquiátricos. A resposta parece ser negativa. Num estudo recente utilizando técnicas sofisticadas, alguns autores verificaram que, mesmo em pacientes ambulatoriais submetidos muitas vezes a períodos curtos com neurolépticos, e não tendo idade avançada, a incidência de DT também é bastante alta (5, 69).

Constatamos, portanto, a exemplo do ocorrido em outros países, que a possibilidade de DT pode chegar a ser alta no nosso meio. A realização de estudos que visem caracterizar os padrões de uso dos neurolépticos nos parece então bastante importante. A partir daí, possivelmente, medidas educativas quanto à prescrição dessas drogas poderiam ser introduzidas e,

provavelmente diminuiríamos o risco desse efeito colateral, aparentemente irreversível.

ESTUDO DA INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DOS MOVIMENTOS INVOLUNTÁ-  
RIOS QUE ESPONTANEAMENTE SURGEM EM INDIVÍDUOS IDOSOS

## INTRODUÇÃO

Movimentos involuntários repetitivos envolvendo diversos grupos musculares, com maior ou menor semelhança com a DT, são descritos em conexão com diversos quadros mentais ou físicos. Eles ocorrem, por exemplo, em doentes mentais crônicos institucionalizados; acompanhando envenenamentos ou quadros febris; como efeito colateral incomum de medicamentos como antidepressivos tricíclicos e hidantoínicos; em pacientes com Doença de Parkinson, que estão sendo tratados com L-dopa ou outros agonistas dopaminérgicos; na Coreia de Huntington e, finalmente, em indivíduos idosos, onde, afora a idade avançada, parece não existir uma causa determinada que os possa estar causando (6, 7, 38, 39, 46, 61, 65, 134, 135, 148).

Em muitos casos, o diagnóstico diferencial é fácil, pois a suspensão do elemento causante, facilmente identificável, reverte a sintomatologia. É o que ocorre nas hiperkinesias consequentes ao uso de L-dopa, no caso de intoxicações, nos quadros febris, etc. Nas hiperkinesias dos doentes mentais, os movimentos são mais complexos, semelhantes aos normais, e podem ter uma finalidade de comunicação simbólica (26, 38, 48, 134, 150). Entre Coreia de Huntington e DT, existem aspectos comuns como a boa resposta terapêutica à tetrabenazina (202). Diferindo da DT, encontramos na Coreia, antecedentes familiares da doença, a sintomatologia é geralmente progressiva e, alterações mentais características estão presentes; na DT, os movimentos involuntários são principalmente bucolinguomastigatórios (Tabela 9); enquanto na Coreia, à semelhança dos pacientes parkinsonianos tratados com L-dopa, os membros superiores e inferiores são mais atingidos (16, 39, 48). Nos campos neuroquímico e histopatológico, comparar estas duas síndromes é bastante difícil. Isto ocorre porque, para esse tipo de estudo, material de autópsia é usado; como o paciente coreico, mas não o com DT, geralmente morre em condições de caquexia, eventuais diferenças podem ser devidas a fatores nutricionais e não serem características das síndromes em si (16, 39, 48, 117, 134).

Quanto aos movimentos involuntários que espontaneamente surgem em pessoal idosas, poucas informações existem a respeito. Como visto no capítulo anterior, no caso do paciente que estaria apresentando DT, e não tivera contato anterior com neurolépticos, eles podem ser confundidos com os da DT. Eles são considerados, no entanto, raros, havendo referência aos mesmos em estudos epidemiológicos com doentes mentais, onde a incidência de DT é avaliada (1,6,7,38,70,150).

Recentemente alguns artigos sobre a incidência de tais manifestações em asilos para pessoas idosas, sem contato anterior com neurolépticos, foram publicados (1,55). Surpreendentemente, uma alta frequência foi encontrada e, pela descrição feita pelos autores, bem como pela diminuição de intensidade dos mesmos com neurolépticos, podemos concluir que essas hipercinesias eram semelhantes às da DT; esses autores não se aprofundaram em comparações.

Tendo em vista tais resultados e, pelo fato de indivíduos idosos terem uma maior "predisposição" para apresentarem DT (capítulo 2), uma questão importante que pode ser feita é, se a atuação dos neurolépticos seria apenas a de acentuar características, naturalmente presentes, ao produzirem a DT (38,48,63,65,70,83,84). Na tentativa de estudar este problema, um primeiro aspecto a ser esclarecido seria verificar, em condições controladas, se de fato tais movimentos involuntários são semelhantes aos da DT. Como já havíamos feito um estudo anterior sobre a DT (capítulo 2), achamos que se o fenômeno fosse visto pelos mesmos observadores e usando idêntica metodologia, poderíamos dar algumas indicações nesse sentido. Com isso, acreditávamos que um maior conhecimento sobre a DT seria conseguido. Foi exatamente este o objetivo do nosso trabalho.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Os sujeitos experimentais foram 44 residen-

tes do Asilo São Vicente de Paula, para pessoas idosas, da cidade de Itatiba, S.P., que chamaremos abreviadamente de Asilo Y, no mês de fevereiro de 1979. Destes internados, 27 eram homens e 17 mulheres. Três outros residentes, em precárias condições físicas, não foram incluídos no estudo.

Esses indivíduos não apresentavam alterações mentais que exigissem tratamento especializado. Alguns estavam tomando diuréticos, outros, medicações para problemas clínicos como hipertensão, e 2 pacientes estavam tomando anticonvulsivantes. Em relação ao uso de dentaduras, apenas 5 indivíduos as estavam usando, e entre eles, um apresentava movimentos involuntários. Como referido por alguns autores, dentaduras mal colocadas poderiam desencadear sintomatologia semelhante à DT (161).

De um modo geral, a mesma metodologia descrita no capítulo 2, foi aqui seguida, sendo as observações feitas pelos mesmos experimentadores. Uma exceção foi a não inclusão do Ítem "acinesia", dentre aqueles que fazem parte do "parkinsonismo", na Escala de Bordeleau, para a mensuração de sintomas extrapiramidais (18). Excluimos esse Ítem porque, nas condições da investigação, seria difícil distinguir dificuldades na locomoção, decorrentes de problemas centrais, daquelas consequentes a doenças periféricas como, artroses, alterações de circulação, etc., bastante comuns numa população idosa. Também usamos uma outra designação, ou seja, "movimentos involuntários" (MI), ao invés de DT, para o conjunto de movimentos bucolinguomastigatórios, balanço do tronco e movimentos nos membros superiores e inferiores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os movimentos involuntários (MI) aqui encontrados, foram talvez menos intensos, mas eram indistinguíveis, clinicamente, daqueles encontrados em pacientes com DT, no Sanatório X (capítulo 2). Isto confirma nossa suposição sobre seme-

lhanças entre essas duas síndromes.

Pelas Tabelas 15 e 16, verificamos que 16, dos 44 pacientes, apresentavam MI, ou seja, 36,36% do total. Os MI eram mais frequentes em mulheres (52,94%) do que em homens (25,92%), a diferença não sendo, porém, estatisticamente significativa ( $\chi^2$ ). Essas proporções não se distanciam daquelas descritas por outros autores (55).

Na Tabela 16, onde a distribuição da população segundo idade e sexo é apresentada, notamos que os pacientes com mais de 60 anos se distribuíam uniformemente nas diversas faixas etárias: 31,81% dos sujeitos estavam nas faixas de 60 - 70 e 70 - 80 anos, enquanto 27,27% tinham mais de 80 anos. Entre os pacientes com MI, a mesma uniformidade não foi encontrada, havendo uma tendência de frequências maiores com a idade. Assim, entre os com MI, 18,75%, 31,25% e 50% tinham entre 60 - 70, 70 - 80 e mais de 80 anos, respectivamente.

Esta tendência de um aumento da frequência de MI com o aumento da idade, não foi encontrada por outros autores (55). Diversas explicações podem ser aventada para esta diferença de resultados, desde diferenças raciais, de alimentação, até metodologia não semelhante, empregada. Outros dados relacionados na Tabela 16 tornam-se difíceis de serem analisados, pelo pequeno número de indivíduos em muitas das caselas.

Não fizemos comparações entre a incidência de DT no Sanatório X e MI no Asilo Y porque, afora outras diferenças, as duas populações não se distribuíam igualmente nas diversas faixas etárias. Assim, e como exemplo, quando apenas os indivíduos com mais de 50 anos eram considerados, a proporção dos com idade superior a 80 anos era muito maior no Asilo Y (Tabelas 2 e 16). Podemos, entretanto, concluir que: tanto a frequência de DT no Sanatório, quanto a de MI no Asilo eram altas, comparáveis às maiores descritas (1,48,55). Com isto, não queremos indicar que os neurolépticos não teriam papel no aparecimento da DT. Pelo contrário, como já referido anteriormente, existem inúmeros indícios de que este não é o caso (6,7,15,46).

Pela Tabela 17 podemos concluir, à semelhança do que ocorria com a DT no Sanatório X (Tabela 9), que os mo-

Tabela 15 - Distribuição, segundo presença ou não de MI, dos residentes do Asilo Y. Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna respectiva que é 100%.

	Nº DE INDI- VÍDUOS	HOMENS	MULHERES	TOTAL
MI				
Ausente		20 (74,04)	8 (47,05)	28 (63,63)
Presente		7 (25,92)	9 (52,94)	16 (36,36)
TOTAL		27 ( 100%)	17 ( 100%)	44 ( 100%)

Tabela 16 - Distribuição, segundo idade e sexo, dos residentes com e sem MI do Asilo Y. Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna respectiva, que é 100%.

IDADE (anos)	HOMENS		MULHERES		TOTAL	
	SEM MI	COM MI	SEM MI	COM MI	SEM MI	COM MI
50 - 60	2(10,00)	2(7,40)	2(25,00)	2(11,76)	4(14,28)	4(9,09)
60 - 70	9(45,00)	11(40,74)	2(25,00)	1(11,11)	11(39,28)	5(18,75)
70 - 80	7(35,00)	3(42,85)	2(25,00)	2(22,22)	9(32,14)	5(31,25)
80 -	2(10,00)	2(28,57)	2(25,00)	6(66,66)	4(14,28)	8(50,00)
TOTAL	20(100%)	27(100%)	8(100%)	9(100%)	17(100%)	16(100%)
					28(100%)	44(100%)

vimentos bucolinguomastigatórios predominavam entre os componentes dos MI. Contrastando com a DT (Tabela 8), a intensidade dos MI era pouco marcante, pois apenas 18,75% apresentavam 3 ou mais graus dos mesmos, contra 51,78% entre os com DT (Tabela 18).

Como esperado, pela idade dos sujeitos, muitos tinham sinais parkinsonianos (8, 9). Na Tabela 19 verificamos que 25% dos indivíduos tinham pelo menos um grau dos mesmos, e apenas um paciente tinha mais de 3 graus. Constatamos também, a semelhança do que ocorria com a DT (Tabela 12), que muitos sujeitos tinham concomitantemente MI e sinais parkinsonianos. Quanto aos componentes do parkinsonismo mais frequentes, tremores ocuparam o primeiro lugar no Asilo Y (Tabela 20). No Sanatório X, entre os pacientes com DT, não são tremores, mas alterações na máscara facial, tiveram frequências altas (Tabela 12).

Houve uma tendência do tempo de estadia ser maior entre os com MI, em comparação com aqueles sem (Tabela 21). Talvez isso seja um reflexo do fato de os pacientes com MI, em maior proporção, terem idades superiores a 80 anos (Tabela 16), ou seja, mais incapacitados e, portanto, com maior possibilidade de estarem no Asilo por um tempo mais longo.

Em síntese, portanto, os residentes do Asilo Y, principalmente os mais idosos, apresentavam, em proporção alta, movimentos involuntários menos intensos, mas clinicamente, semelhantes àqueles presentes em pacientes psiquiátricos com DT, do Sanatório X. Muitas vezes, inclusive, eles se acompanhavam de sinais parkinsonianos.

Como enfatizado por alguns autores, manifestações clínicas semelhantes, que envolvam o sistema extrapiramidal, não têm como causa subjacente, obrigatoriamente, as mesmas alterações (56). Alguns indícios parecem, no entanto, indicar que, no caso da DT e MI, alguns mecanismos comuns podem estar envolvidos.

Assim, nos dois casos, afora a semelhança clínica, há boa resposta terapêutica, pelo menos a curto prazo, com neurolépticos; pacientes idosos parecem mais predispostos a apresentarem DT e, lesões na SN, de indivíduos com DT, são também frequentemente encontrados em sujeitos senis, sem contato an

Tabela 17 - Frequência dos movimentos bucolinguomastigatórios (BLM), balanço do tronco (T) e dos membros superiores e inferiores (M) nos residentes do Asilo Y que apresentavam MI. Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna, que é 100%.

Nº DE INDIVÍDUOS	HOMENS	MULHERES	TOTAL
	N = 7(100%)	N = 9(100%)	N = 16(100%)
HIPERCINESIAS			
BLM	6(85,71)	9(100,00)	15(93,75)
T	-	-	-
M	2(28,57)	4(44,44)	6(37,50)

Tabela 18 - Intensidade dos MI expressa pela soma dos pontos (0 a 3 pontos para cada sintoma) referentes a movimentos buco linguomastigatórios, balanço do tronco e outros movimentos involuntários dos membros superiores e inferiores de acordo com a Escala de Bordeleau, nos residentes do Asilo Y. Os números entre parênteses representam os valores em percentagem em relação ao total da coluna, que é 100%.

Nº DE PONTOS	Nº DE INDIVÍDUOS	HOMENS	MULHERES	TOTAL
		N = 7(100%)	N = 9(100%)	N = 16(100%)
1		4(57,14)	3(33,33)	7(43,75)
2		2(28,57)	4(44,44)	6(37,50)
3 ou mais		1(14,28)	2(22,22)	3(18,75)
2 ou mais		3(42,85)	6(66,66)	9(56,25)

Tabela 19 - Intensidade do parkinsonismo expressa pela soma dos pontos (0 a 3 pontos para cada sintoma) referentes à máscara facial, tremores e rigidez, de acordo com a Escala de Bordeleau, nos residentes do Asilo Y com e sem MI. Os números entre parênteses representam os valores em percentagem em relação ao total da coluna, que é 100%.

SOMA DOS PONTOS	Nº DE INDIVÍDUOS	COM MI	SEM MI	TOTAL
		N = 16 (100%)	N = 27 (100%)	N = 44 (100%)
0		8 (50,00)	18 (66,66)	26 (59,09)
1		3 (18,75)	8 (29,62)	11 (25,00)
2		4 (25,00)	2 (7,40)	6 (13,63)
3 ou mais		1 (6,25)		1 (2,27)
1 ou mais		8 (50,00)	10 (37,03)	18 (40,90)

Tabela 20 - Incidência de alterações na máscara facial, tremores e rigidez em residentes do Asilo Y que apresentavam pelo menos um grau de parkinsonismo. Os números entre parênteses representam os valores em percentagem em relação ao total da coluna, que é 100%.

Nº DE PACIENTES COMPARTE DO PARKINSONISMO	TOTAL N = 18 (100%)
Alterações na máscara facial	5 (27,77)
Tremores	14 (77,77)
Rigidez	2 (11,11)

Tabela 21 - Tempo de estadia dos residentes do Asilo Y, conforme apresentassem ou não MI. Os números entre parênteses indicam os valores em percentagem em relação ao total da coluna, que é 100%.

TEMPO DE ESTADIA	Nº DE PA-CIENTES	SEM MI	COM MI
		N = 28(100%)	N = 16(100%)
0 - 1 mês		1( 3,57)	-
1 - 6 meses		2( 7,14)	-
6 - 12 meses		1( 3,57)	-
Menos de 1 ano		4(14,28)	-
1 - 5 anos		11(39,28)	2(12,50)
5 ou mais anos		13(46,42)	14(87,50)
Mais de 1 ano		24(85,71)	16(100,00)

terior com neurolépticos (42,48,55). Essas alterações envolvem neurônios dopaminérgicos, que estariam degenerados e em processo de gliose. O aporte inibitório dopaminérgico do estriado, estaria então diminuído em pacientes com DT, e em muitos indivíduos idosos. Comprovações neste sentido provêm de estudos que mostraram uma diminuição do turnover da DA em pacientes com DT, e diminuição do teor deste neurotransmissor, bem como de enzimas que influenciam sua formação, no estriado e SN, em pessoas idosas (16,39,59,100,132,139). Fenômeno semelhante ocorreria na Doença de Parkinson, com "envelhecimento" precoce de várias regiões cerebrais, inclusive da "pars Compacta" da SN, e que levaria a uma diminuição de DA no estriado (8, 9).

Haveria então, a exemplo do que ocorre na Doença de Parkinson, uma tendência do sistema dopaminérgico estriado, quando da DT ou em indivíduos idosos, tornar-se hipersensível, como uma tentativa de compensar a chegada diminuída de dopamina (17,26,99). Isto poderia ocorrer por diversos mecanismos, entre os quais, uma hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos, ou então, uma proliferação e aumento do seu número (82, 116). A presença de movimentos involuntários em indivíduos idosos dependeria da intensidade desses fenômenos. Os neurolépticos, usado cronicamente, por outro lado, tenderiam a aumentá-los. Uma indicação neste sentido provêm de investigações com animais, onde, após tratamento crônico com neurolépticos, há uma potenciação da resposta a agonistas dopaminérgicos (72,116,141,201).

A pergunta que então se segue é: por que a hipersensibilidade dopaminérgica, em alguns casos, acarretaria hipocinesia com parkinsonismo, e em outros, levaria a hiperquinasias com DT ou MI? O fato de geralmente haver melhora da Doença de Parkinson com anticolinérgicos e piora da DT com esse tipo de droga, nos fornece um indício do que estaria ocorrendo (48,62). Na DT, e provavelmente quando de MI, haveria hipersensibilidade dopaminérgica na presença de uma quantidade diminuída, porém presente, de dopamina, e hipofuncionamento colinérgico (83,84). Na Moléstia de Parkinson, teríamos hipersensibilidade dopaminérgica com esse neurotransmissor quase ausente, e hiperfuncionamento colinérgico (187). Para alguns autores, existiriam evidências de

proliferação de receptores dopaminérgicos na Doença de Parkinson (8,9,45). Ainda que o número de receptores não estivesse aumentado, ou mesmo que seu número estivesse diminuído, eles estariam hipersensíveis (8, 9). Concomitante a isso, haveria uma proliferação de receptores colinérgicos, por um processo chamado "brotamento", que ocuparia os locais onde a dopamina está ausente, e daí o hiperfuncionamento colinérgico (187).

Poderíamos também admitir estados intermediários de funcionamento colinérgico e dopaminérgico, onde, parkinsonismo e DT ou MI ocorressem concomitantemente. Esta concomitância, de fato, pode ocorrer na prática, como verificamos (Tabelas 13 e 19). Por um mecanismo semelhante, poderíamos explicar a razão de respostas inesperadas, a agonistas ou antagonistas colinérgicos, em alguns pacientes com DT ou Moléstia de Parkinson (48, 137,197,198). KLAWANS, no entanto, acha que existiriam dois sistemas dopaminérgicos estriais: um deles, ligado à produção de parkinsonismo, e o outro, responsável pela DT. A partir daí, avento a possibilidade de que essas duas síndromes coexistam (117).

Quanto ao parkinsonismo por neurolépticos, o bloqueio de receptores dopaminérgicos leva a um hiperfuncionamento colinérgico, mesmo na presença de dopamina. O teor deste mediador pode até estar elevado, mas ele não pode atuar, porque os seus receptores estão ocupados (26, 80). Com anticolinérgicos há diminuição da sintomatologia (40).

Em relação à ordem de aparecimento dos dois fenômenos, DT e parkinsonismo, em alguns casos o primeiro precede o segundo, como nas hipercinesias da encefalite de Von Economo, e com os neurolépticos o oposto, geral, porém não obrigatoriamente, ocorre (1, 197).

É necessário acentuar que, nossa tentativa de explicar o provável mecanismo dessas manifestações, constitui-se de hipóteses, e que muitas outras podem ser formuladas. Provavelmente, outros neurotransmissores, além de ACh e DA, devem estar intervindo, e a melhora da DT, com drogas gabaminérgicas, seria uma indicação neste sentido (48, 193).

VERIFICAÇÃO DA VIABILIDADE DO USO DA ESCALA DE BORDELEAU E COLS.  
PARA MEDIR VARIAÇÕES DE INTENSIDADE DA DT PRODUZIDAS POR MANIPU-  
LAÇÕES FARMACOLÓGICAS; ESTUDO DE UM CASO

## INTRODUÇÃO

Como referido anteriormente, apesar de haver indicações, não existem ainda informações seguras sobre a patofisiologia subjacente à DT (6,7,46,48).

Uma das aproximações no estudo da mesma, empregada por exemplo, em Psiquiatria, no estudo da Esquizofrenia, em Neurologia, no da Doença de Parkinson, consiste no uso de manipulações farmacológicas (8,9). Nestas, proposições iniciais são feitas pela observação do efeito de diversas classes de drogas, na própria entidade ou outras semelhantes, isto na prática clínica ou em modelos animais. Como muitos desses elementos farmacológicos têm seu mecanismo e local de ação conhecidos, teorias são desenvolvidas sobre quais estruturas ou sistemas estariam sendo compensados ou descompensados pelos tratamentos (62, 68). A veracidade dessas teorias é, finalmente, testada em estudos controlados com essas substâncias nos modelos animais e, finalmente, na própria entidade clínica (97, 98).

Nestes estudos controlados no homem, diversos requisitos devem ser obedecidos como: emprego de condições 'duplo-cego, quando nem o sujeito experimental nem o investigador sabem quando a droga ativa está sendo usada; uso de placebos apropriados; seleção adequada dos sujeitos experimentais; e uso de escalas, tendo em vista medir a intensidade do efeito dos tratamentos (13,97,98).

A escala que usamos para medir a intensidade da DT e de outras manifestações extrapiramidais, foi a de Bordeleau e cols. (18). Inicialmente ela foi traduzida para o português, e para tanto contamos com a colaboração do Dr. Joaquim A-lho Filho. A partir do seu uso prático prévio, alguns dos seus ítems foram adaptados até sua utilização nos estudos já descritos nos capítulos 2 e 3. Nessas condições, verificamos que, quando as manifestações extrapiramidais eram muito intensas, tínhamos 'dificuldade em distinguir diferentes graus das mesmas. Isto ocorria principalmente com os componentes da DT. Como essa sensibili-

dade em detectar diferenças de intensidade pode tornar-se importante em estudos que envolvam manipulações farmacológicas, resolvemos nos deter no estudo da mesma. Nosso objetivo era usar tal escala no estudo da estimulação dopaminérgica na DT, como será visto no próximo capítulo.

Verificamos, então, em estudos pilotos, que aumentando, na Escala de Bordeleau e cols., a variação possível na intensidade de cada ítem, de 0 a 3 pontos, como usada antes, para 0 a 4 graus, tínhamos este problema resolvido. Assim, e como exemplo, para o ítem 8 da escala que mede a intensidade dos movimentos bucolinguomastigatórios, afora os graus zero, quando da ausência dos mesmos; 1, quando os mesmos estavam presentes, mas eram discretos, sendo notados geralmente após algum tempo de contato com o paciente; 2, presentes, quase contínuos, envolvendo a boca e língua; 3, muito intensos e contínuos, com protusão da língua em movimentos rápidos; foi acrescentado o grau 4, que se referia a "mais intenso que 3". Este quarto grau, sempre com a designação "mais intenso que 3", foi acrescentado a todos os outros ítems da escala.

A oportunidade de testar praticamente tal adaptação na escala nos foi dado quando do estudo do caso de um paciente, que apresentava manifestações intensas de DT. Neste caso, foi necessário esclarecer o diagnóstico, tendo em vista diferenciar DT de um quadro histérico grave (134, 208).

Submetemos então o paciente, sucessivamente, a tratamento com bloqueador dopaminérgico (haloperidol) e agonista dopaminérgico (l-dopa que se transforma em dopamina no SNC). Em se tratando de DT, provavelmente ocorreria diminuição da sintomatologia no primeiro caso e acentuação no segundo (134, 148). Uma vez feito o diagnóstico, e como o paciente apresentasse intensas alterações mentais, procuramos tratá-lo com um tipo de droga que diminuísse as manifestações psicóticas, sem acarretar outras manifestações extrapiramidais, no caso o propranolol (21, 215). Com isto pensávamos evitar piora das manifestações da DT, a longo prazo, que provavelmente ocorreria com a re-utilização do neuroléptico. Outras informações sobre este caso podem ser encontradas numa recente publicação nossa (145).

## MATERIAL E MÉTODOS

### Descrição do Caso Clínico:

A.C., masculino, 32 anos, branco, solteiro, natural de Votuporanga (S.P.) e procedente de Campinas (S.P.) . Nasceu de parto normal, teve bom desenvolvimento neuropsicomotor, frequentou escola até o 4º ano primário, sem nunca repetir. Foi sempre tímido e introvertido. Foi internado pela primeira vez em hospital psiquiátrico aos 21 anos, com um quadro que foi diagnosticado como sendo Esquizofrenia Simples, tendo desde então sido tratado com neurolépticos. Teve várias reinternações, com duração de meses até 1 ano e meio e, após uma delas, aos 26 anos, começou a apresentar movimentos involuntários bucolinguomastigatórios e coreicos de extremidades superiores e inferiores e de tronco. Estes movimentos levavam a dificuldades na deambulação, alimentação, etc.

Como o paciente era por demais sugestível, como referido acima, resolvemos inicialmente esclarecer o diagnóstico do quadro neurológico, tendo em vista diferenciar DT de um quadro histérico grave. Outras informações provindas de exames laboratoriais, RX, etc., não ajudavam a esclarecer o diagnóstico.

Para os testes, o neuroléptico escolhido foi o haloperidol, e a L-dopa era dada em conjunto com um inibidor periférico da descarboxilase, tendo em vista evitar efeitos colaterais (9).

O paciente foi submetido aos diversos medicamentos, após um período inicial, sem droga, de 3 semanas, havendo um período mínimo de uma semana, também sem droga, entre as diversas terapias usadas (Figura 11). As drogas foram introduzidas gradualmente, atingindo as doses referidas na Figura 11 . após duas semanas de tratamento, no caso da butirofenona; uma semana, no caso da L-dopa e três semanas do caso do propranolol. O propranolol foi posteriormente associado a pequenas doses de haloperidol, o que vem sendo mantido até hoje. Todas as drogas eram

administradas em duas tomadas diárias iguais, às 8 e 18 horas , respectivamente.

A possibilidade de efeitos colaterais era controlada pela tomada dos dados vitais como, pressão arterial e pulso, de duas a três vezes ao dia. No caso do propranolol, por exemplo, o limite inferior da frequência do pulso, que levaria à suspensão da droga, era 60 batimentos/minuto. A dose inicial de propranolol foi de 40 mg ao dia, aumentando-se esta dose de 40mg a cada 1 a 3 dias. A via de administração das drogas foi sempre a oral.

A medida da intensidade do parkinsonismo e DT foi feita de modo semelhante ao descrito no capítulo 2, isto é, pela soma dos graus de ítems na Escala de Bordeleau e cols. (18). A finalidade da avaliação do parkinsonismo foi obter, a curto prazo, uma medida da ação extrapiramidal das diversas drogas. Como observamos no capítulo 2, parkinsonismo e DT podem aparecer concomitantemente, sendo que alguns autores associam reações parkinsonóides intensas a uma maior probabilidade futura de DT (48, 84). Acatisia, distonia aguda e sialorréia, outros ítems da Escala de Bordeleau e cols., não foram considerados neste estudo.

A intensidade das alterações mentais foi medida pela "escala breve para avaliação de sintomas psiquiátricos", por nós traduzida (147). Pela mesma, a soma dos graus nos diversos ítems nos dá uma idéia da gravidade do estado mental do paciente. Esta escala é constituída de 18 conjuntos de sintomas, cada um a ser estimado em relação à intensidade, numa gradação de 7 pontos, que varia desde "ausente" a "extremamente severo". Quando um determinado sintoma, ou conjunto de sintomas, não é pesquisado, o zero é assinalado, ou seja, "não avaliado". As diversas gradações são: 0 - não avaliado; 1 - ausente; 2 - muito leve; 3 - leve; 4 - moderado; 5 - moderadamente severo; 6 - severo; 7 - extremamente severo.

Os 18 conjuntos de sintomas são:

1 - Preocupação somática: grau de preocupação com a saúde física no presente. Assinale quanto a saúde física é percebida como um problema pelo paciente e, se as queixas têm base real ou não.

2 - Ansiedade: inquietude, medo ou excessiva preocupação do paciente em relação ao presente ou ao futuro. Leve em conta somente o relato verbal que o paciente faz de suas experiências subjetivas. Não infira sobre a existência de ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos neuróticos de defesa do paciente.

3 - Introversão emocional: dificuldades ou deficiências no relacionamento com o entrevistador e com a situação de entrevista. Assinale apenas o quanto o paciente parece não estar em contato emocional com outras pessoas, na situação da entrevista.

4 - Desorganização das idéias: assinale o grau de confusão, desconexão ou desorganização dos processos de pensamento. Considere aqui o grau de integração da produção verbal do paciente; não leve em conta a impressão subjetiva do próprio paciente em relação ao seu nível de funcionamento.

5 - Sentimento de culpa: excessiva preocupação ou remorso por comportamentos passados. Leve em conta aqui, as experiências subjetivas de culpa do paciente, evidenciadas pelo relato verbal, com o afeto apropriado. Não infira sobre a presença de sentimentos de culpa no paciente a partir da depressão, ansiedade ou mecanismos neuróticos de defesa.

6 - Tensão: manifestações físicas e motoras de tensão, "nervosismo" e nível de ativação elevado. A tensão deve ser considerada somente levando-se em conta sinais e comportamentos motores, e não as experiências subjetivas de tensão referidas pelo paciente.

7 - Maneirismos e postura: comportamento motor não natural ou usual, o tipo do comportamento que faz os doentes mentais se destacarem dentro de uma multidão de pessoas normais. Considere aqui somente anormalidades de movimento; não leve em conta atividade motora aumentada.

8 - Grandiosidade: conceito exagerado de si próprio, convicção de ser possuidor de habilidades ou poderes não

usuais. Avalie somente tendo em vista o que o paciente fala de si próprio ou de si próprio em relação aos outros, e não se baseando na conduta do mesmo durante a entrevista.

9 - Humor depressivo: desânimo, tristeza. Avalie somente levando em conta o grau de desânimo; não leve em conta inferências a respeito de depressão baseando-se em retardo geral e queixas sintomáticas.

10 - Hostilidade: animosidade, desprezo, desdém em relação a pessoas não participantes da entrevista. Considere somente os relatos verbais do paciente em relação a outros; não infira que há hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas. (Avalie a atitude em relação ao entrevistador dentro do item "não cooperação").

11 - Desconfiança: crenças (delírios) de que outras pessoas têm atualmente, ou tiveram no passado, intenções maliciosas ou discriminatórias em relação ao paciente. Tendo em vista o que é relatado verbalmente, assinale apenas as suspeitas atuais em relação a circunstâncias do passado ou de agora.

12 - Comportamento alucinatório: percepção sem estímulos externos correspondentes estarem presentes. Leve em conta apenas fatos que são relatados como tendo acontecido na última semana e que distintamente são diferentes dos processos mentais e imaginários de pessoas normais..

13 - Retardo motor: redução do nível de energia evidenciado por movimentos lentos. Meça levando em conta somente o comportamento observável; não leve em conta a impressão subjetiva do próprio paciente em relação ao seu nível de energia.

14 - Não cooperação: evidência de resistência, falta de cordialidade, queixas e não presteza em colaborar com o entrevistador. Avalie apenas levando em conta as atitudes e respostas do paciente para o entrevistador e a situação de entrevista; não leve em conta ressentimentos e falta de cooperação fora da situação de entrevista.

15 - Conteúdo de pensamento não usual: conte

údo do pensamento não usual, excêntrico, estranho e bizarro. Leve em conta, aqui, o grau do não usual, não a intensidade de desorganização do pensamento.

16 - Afeto embotado: tom emocional reduzido, falta aparente de sentimentos ou envolvimento emocional normais.

17 - Excitação: tom emocional aumentado, agitação, reatividade aumentada.

18 - Desorientação: confusão ou falta de associação própria em relação a pessoa, lugar ou tempo.

Nas escalas usadas, quanto maior o índice, mais acentuado o quadro mental e neurológico, respectivamente (Figura 11). O exame do paciente e aplicação das diversas escalas era sempre feito no período da manhã, aproximadamente às nove horas.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 11, os índices "sem droga" correspondem à média dos valores obtidos ao final da fase inicial "pré-droga" e àqueles dos intervalos, sem droga, que se seguiram a cada tratamento. Todos estes valores foram muito semelhantes.

Podemos verificar nessa figura que, em relação à fase "sem droga", a administração de 6 mg de haloperidol / dia melhorou o quadro mental e fez desaparecer a DT. No entanto, o parkinsonismo já era aqui muito intenso. O oposto ocorreu com a administração de L-dopa, confirmando-se, portanto, pelos critérios propostos, o diagnóstico de DT (46,48,91).

Com a dose de 800 mg/dia de propranolol, houve melhora tanto do quadro mental quanto da DT, sem o aparecimento de parkinsonismo. A melhora da sintomatologia psicótica confirma dados da literatura (215). Quanto à melhora da DT com essa

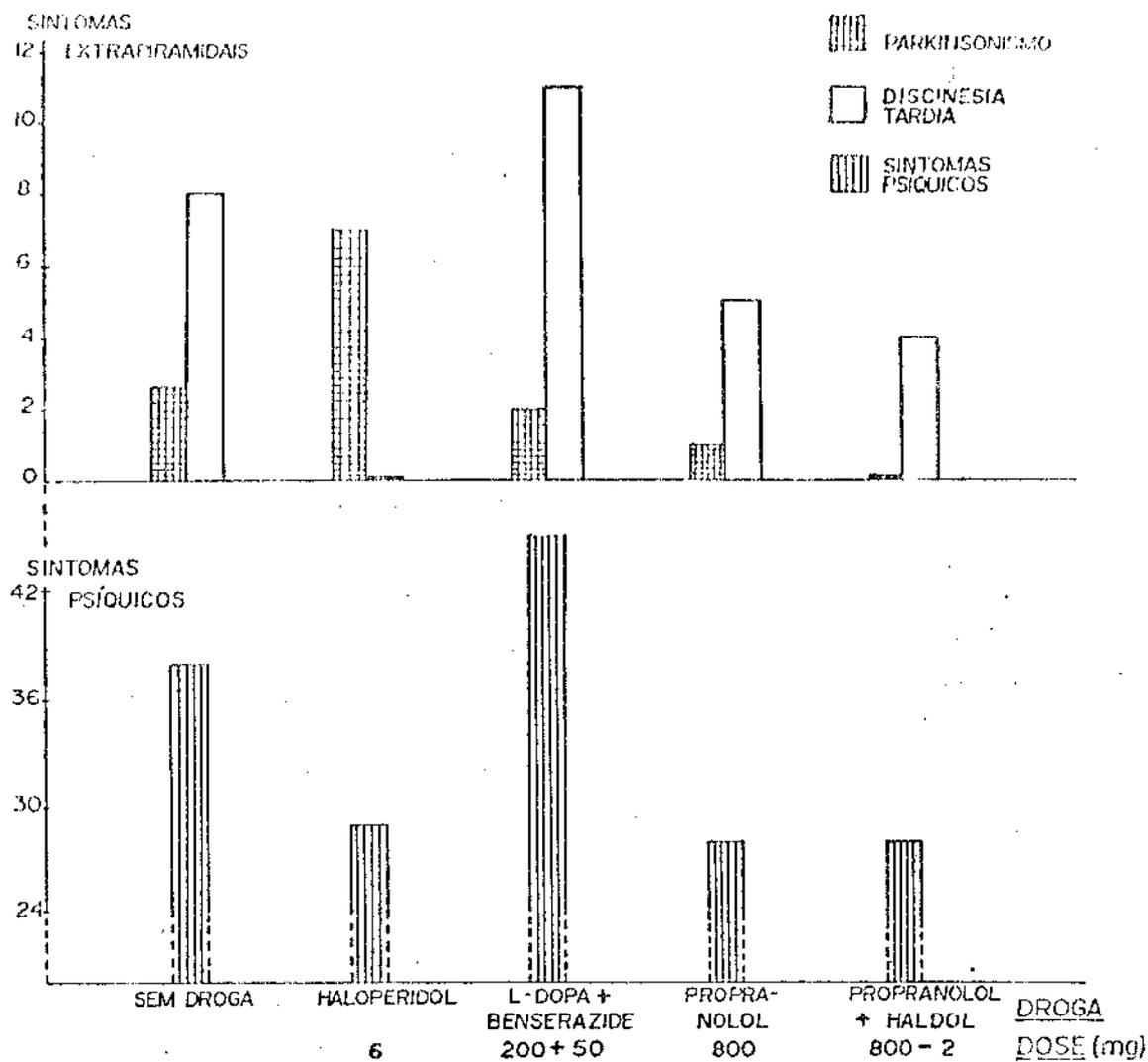


Figura 11 - Intensidade do parkinsonismo e DT (parte superior) e sintomas psíquicos (parte inferior), num paciente esquizofrênico crônico, após vários tratamentos medicamentosos.

droga, isto se constituiu numa surpresa. A melhora se acentuou quando pequena dose de haloperidol (2 mg/dia), que se mostrou por si só ineficaz antes, foi associada. Com isto, confirmam-se dados da literatura, de que haveria uma potenciação recíproca entre neurolepticos e propranolol, nos efeitos no SNC (215). Devemos acrescentar que a introdução lenta do propranolol não ocasionou efeitos colaterais graves, que possivelmente ocorreriam se as doses fossem aumentadas rapidamente (215).

Não sabemos o mecanismo pelo qual o propranolol atuou na DT. Uma possível explicação seria a diminuição da tensão e ansiedade, e conseqüentemente da DT, com a melhora do quadro psiquiátrico (48, 215). Como é sabido, tensão e ansiedade agravam a DT (48).

A possibilidade do uso da Escala de Bordeleau e cols., com as adaptações feitas, para medir intensidades mesmo extremas de DT, que se constituia no principal objetivo deste estudo, foi confirmada. Ela também se mostrou eficaz na avaliação de alterações na intensidade, com as manipulações farmacológicas. Isto pode ser constatado não só pelos dados da Figura 11, como através de outras medidas prévias não representadas e, nas quais, a DT tinha intensidades intermediárias. A nossa impressão clínica também correspondia aos valores obtidos através da escala.

EFEITO DA ESTIMULAÇÃO DOPAMINÉRGICA EM PACIENTES COM DT, COM DOSES CRESCENTES E NÃO MUITO ALTAS DE L-DOPA.

## INTRODUÇÃO

Como já referido, se por um lado o substrato anátomo-patológico da DT é desconhecido, existem informações sobre os prováveis mecanismos neuroquímicos envolvidos. O sistema dopaminérgico nigro-estrial seria particularmente importante, como comprovam a atuação que têm na síndrome, bloqueadores e agonistas dopaminérgicos (Figura 11) (6, 7).

Um hiperfuncionamento dopaminérgico estrial estaria subjacente a esta síndrome. Ele é explicado de diversos modos, por diferentes autores. Assim, por exemplo, alguns acham que uma hipersensibilidade que se seguiria à ocupação crônica dos receptores pelos antipsicóticos estaria ocorrendo; para outros, haveria uma proliferação de receptores como uma tentativa do organismo de superar o efeito fisiológico consequente ao bloqueio dos mesmos pelos neurolépticos; outros ainda, acreditam que receptores pré-sinápticos dopaminérgicos, que normalmente quando estimulados atuariam diminuindo a ação deste sistema, ficariam danificados e, portanto, não atuantes (6,7,80,97,98,184,201).

Essa tendência ao hiperfuncionamento dopaminérgico na DT seria semelhante à que ocorre em experimentos com animais, onde a administração geralmente prolongada de neurolépticos leva a comportamentos bizarros ou à potenciação da resposta a agonistas dopaminérgicos (72,73,105,201,212). Estes efeitos são, no entanto, reversíveis e diminuem de intensidade com a retirada do neuroléptico, contrastando, nestes aspectos, com a DT (48,144,197).

Essa tendência ao hiperfuncionamento dopaminérgico na DT ou em modelos animais, dificilmente seria explicada por um aumento do turnover da DA. Este aumento ocorre agudamente, ou depois de um curto período de tratamento com neurolépticos, desenvolvendo-se rapidamente tolerância farmacológica aos mesmos (29,30,68,80). Existe também tolerância comportamental a alguns efeitos agudos dos neurolépticos no sistema extrapiramidal como, catalepsia em animais e parkinsonismo no homem (29,30,

68,72,143,144). Comprovando este provável não aumento da disponibilidade de DA, o turnover deste mediador estava diminuído, ou não aumentado, em pacientes com esta síndrome, à semelhança do que parece ocorrer na Coreia de Huntington (39,100,132). Podemos supor que esta diminuição seria ocasionada por uma hipersensibilidade de receptores pré-sinápticos da DA. Como já relatado anteriormente (Introdução Geral e capítulo 3), agonistas e bloqueadores dopaminérgicos teriam seus efeitos explicados não só por ação junto a receptores pós, como pré-sinápticos.

Em relação a mecanismos pós-sinápticos que explicassem essa tendência de hiperfuncionamento dopaminérgico estriais, como em parte já comentado, várias hipóteses foram formuladas, entre as quais: um aumento do número de receptores; eles estariam de alguma forma alterados, passando a responder exageradamente à DA; existiriam dois tipos de receptores dopaminérgicos estriais, e quando da DT, haveria o predomínio de atuação de um deles, os excitatórios, em relação aos inibitórios (44, 48, 116, 144,184). A possibilidade da existência de diferentes receptores dopaminérgicos tem despertado, em particular, grande interesse pois, se agonistas ou antagonistas específicos fossem descobertos, teríamos tratamento adequado de psicoses ou Moléstia de Parkinson sem a maioria dos efeitos colaterais indesejáveis das drogas usadas atualmente (12,21,44).

A hipersensibilidade de receptores dopaminérgicos estriais consequente à sua ocupação prévia prolongada por neurolépticos, constitui-se numa das primeiras e ainda mais comentadas hipóteses para explicar a DT (48). Alguns estudos recentes indicam que, se existem essas alterações dos receptores dopaminérgicos, elas não são de todo irreversíveis (79, 108). Assim, o uso de doses elevadas de L-dopa em pacientes psicóticos crônicos com DT acarretou, a curto prazo, piora do quadro clínico e neurológico; após algumas semanas de tratamento a suspensão da droga trouxe uma sensível melhora dos dois tipos de sintomatologia. O resultado destes estudos, ainda em fase inicial não controlada, foi atribuído a uma modulação, ou remodelação, de receptores dopaminérgicos que estariam alterados (79). A redução gradual da dose de neurolépticos em pacientes com DT, que se arrastou por diversos meses, também trouxe uma diminuição sensível da

sintomatologia (108).

Se, independentemente dos mecanismos envolvidos, existe uma tendência para o hiperfuncionamento dopaminérgico na DT, o uso de agonistas dopaminérgicos deveria levar a uma intensificação da sintomatologia. Não é isto que vem sendo encontrado em alguns estudos pilotos, onde alguns pacientes pioram mas outros, surpreendentemente, melhoram. Fato semelhante ocorre na Esquizofrenia, em outras psicoses e em certos quadros neurológicos, onde é suposto existir também uma hipersensibilidade dopaminérgica (45,76,132,182,183,194). Uma possível explicação para estes resultados seria que, à semelhança do que ocorre em algumas psicoses, a estimulação dopaminérgica, por mecanismos ainda desconhecidos, poderia, em diferentes estágios de evolução da DT, levar à melhora e não piora da sintomatologia (20,34,91). Alguns autores preferem admitir a existência de dois tipos de DT, dependendo da resposta terapêutica a agonistas dopaminérgicos (44).

Outras explicações podem também ser aventadas. Em experimentos com animais, observou-se que doses pequenas de agonistas dopaminérgicos têm um efeito comportamental depressor, o oposto ocorrendo com doses elevadas. O efeito depressor ocorreria por ocupação predominante de receptores pré-sinápticos, e a estimulação por atuação do agonista nos receptores pós-sinápticos. Tendo em vista a importância das informações com testes em animais de laboratório, para entender e talvez prever o efeito de algumas drogas no homem, supusemos que o mesmo poderia ocorrer na DT. Ou seja, esperaríamos diminuição da sintomatologia com doses baixas de agonista e, talvez, o oposto com doses elevadas (10,27,28,29,30,44,45,57,62,76,91,182,183,192,194,209). Quando da melhora com as doses menores, tendo em vista os resultados com animais, poderíamos supor predominantemente uma ação pré-sináptica, o oposto, ou seja, piora, seria ligado à atuação pós-sináptica.

No presente estudo resolvemos verificar, em condições controladas, o efeito de diversas doses crescentes de L-dopa (que se transforma em dopamina no SNC), administradas por um período relativamente longo (um mês) em pacientes com DT. Tendo em vista evitar efeitos colaterais indesejáveis, aumentamos

as doses gradualmente; usamos um esquema duplo-cego com placebos convenientes, pois como os sujeitos eram pacientes crônicos institucionalizados, somente uma maior atenção devido às condições experimentais poderia alterar os resultados (6,7,13).

Apesar de haver uma tendência de pacientes psicóticos crônicos em não apresentarem alterações mentais com estimulação dopaminérgica, usamos como dose limite 2 g de L-dopa por dia. Com esta dose, de acordo com a literatura, nas nossas condições experimentais não teríamos estas manifestações. Isto nos satisfazia não só do ponto de vista ético, como pelo fato de que uma acentuação da psicose aumentaria a tensão e, daí, a DT (5,6,7,91,122).

#### MATERIAL E MÉTODOS

Os sujeitos experimentais foram 20 pacientes, 10 homens e 10 mulheres, internados no Sanatório X, relacionados entre os com DT na investigação descrita no capítulo 2. Sua idade média era de 58,2 anos, seu peso médio 66,14 kg, sendo que 15 tinham o diagnóstico psiquiátrico de Esquizofrenia, 2 de Psicose associada com outras condições cerebrais, 2 de Psicose Afetiva e 1 de Retardo Mental. O tempo médio de internação era aproximadamente de 17 anos e o de doença 20 anos. Todos tinham tomado neurolépticos anteriormente por um período superior a 6 meses, sendo que 17 os estavam recebendo atualmente, 9 recebiam anticolinérgicos e a 8 eram administrados hipnóticos e/ou anticonvulsivantes. Estes Tratamentos foram mantidos inalterados durante toda a investigação. Em relação ao uso de dentaduras, que mal ajustadas predisporiam os pacientes à DT, somente 2 as usavam (161). De um modo geral os pacientes tinham os dentes em mau estado.

As drogas usadas foram L-dopa e placebo, respectivamente. A L-dopa usada foi a produzida comercialmente pelas Indústrias Merck e vendida com o nome de Madopam, apresentando-se sob a forma de comprimidos brancos, de 500 mg. Estes com-

primidos eram macerados e acondicionados nas doses adequadas em pequenos envelopes de papel translúcido impermeável e lacrados. Como placebo, utilizou-se amido em doses equivalentes. Como a dose máxima empregada numa única administração foi de 1 g de L-dopa, quando a dose era menor o volume era sempre completado com amido até perfazer aproximadamente aquele de 1 g de droga. O conteúdo de cada envelope era dado aos pacientes para beber sob a forma de uma suspensão, preparada na hora da administração, com uma quantidade constante de água num copo opaco. As suspensões contendo L-dopa e amido foram previamente testadas e verificou-se que nas condições em que eram administrados eram indistinguíveis. O medicamento era sempre ingerido em presença do enfermeiro responsável. Utilizou-se a forma líquida de ingestão da droga para haver certeza de que a mesma estava realmente sendo ingerida. Como é sabido, é usual o não tomar medicações prescritas em hospitais psiquiátricos (98).

A cada semana um número determinado de envelopes, com os nomes dos pacientes, contendo as drogas eram fornecidos ao enfermeiro responsável. Sempre dávamos um número superior ao necessário de envelopes. O seu número era anotado ao final da semana, tendo-se um controle, sem o paciente ou enfermeiro saber, se a droga tinha ou não sido administrada convenientemente.

As doses de L-dopa foram administradas aos 3 grupos de 5 pacientes cada, em doses crescentes a cada semana. Na quarta semana do experimento, os pacientes estavam recebendo, respectivamente, a dose total diária de 500, 1000 e 2000 mg. Um quarto grupo, também com 5 pacientes, recebia placebo. Estas doses eram divididas em duas partes iguais administradas juntamente com o restante da medicação e obedecendo à rotina do hospital, às 8 e 18 horas. O esquema geral dos grupos e tratamentos pode ser visto na Tabela 22.

Afora um exame clínico geral inicial, quando seriam afastados os pacientes com contra-indicações clínicas para participarem (por exemplo, hipertensão, problemas gastrointestinais, etc.), eles eram examinados aplicando-se as diversas escalas antes, e ao final da 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> semanas, quando ainda estavam ingerindo as drogas, e após a 5<sup>a</sup> semana, ou seja, uma

Tabela 22 - Esquema do tratamento nas sucessivas semanas dos 4 grupos experimentais que tinham 5 pacientes cada um. O número que se segue à indicação de L-dopa corresponde à dose total diária desta substância em mg que era dividida em 2 tomadas diárias, às 8 e 18 horas, respectivamente.

	1a. Semana	2a. Semana	3a. Semana	4a. Semana	5a. Semana
1º Grupo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Sem droga
2º Grupo	L-dopa 500	L-dopa 500	L-dopa 500	L-dopa 500	Sem droga
3º Grupo	L-dopa 500	L-dopa 1000	L-dopa 1000	L-dopa 1000	Sem droga
4º Grupo	L-dopa 500	L-dopa 1000	L-dopa 1000	L-dopa 2000	Sem droga

semana depois que as drogas tinham sido suspensas. Os exames faziam-se sempre pela manhã.

As escalas usadas foram a de Bordeleau e cols., para medir sintomas extrapiramidais, e a Escala Breve, para avaliação de sintomas psiquiátricos, conforme descrição feita no capítulo 4. Uma cópia das folhas de anotações dos dados das duas escalas pode ser vista nas Figuras 12 e 13. Afora o preenchimento das escalas, outros dados vitais e informações que pudessem contraindicar o continuar na investigação, ou intercorrências, eram também anotados.

Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos nos diversos grupos experimentais, de tal forma que, em dois grupos haviam 2 pacientes homens e 3 mulheres, o oposto ocorrendo com os outros dois grupos.

O experimento foi feito em condições de duplo-cego por três experimentadores previamente treinados, cada um com uma função específica.

Ao lado da pasta de cada paciente havia um envelope lacrado contendo informações sobre a droga e dose que estava sendo ingerida, a ser aberto em condições de emergência. Em caso de intercorrências, o nitrazepam seria usado como hipnótico; benzodiazepinas injetáveis seriam administradas quando de agitações psico-motoras e, só em último caso, usar-se-iam anti-psicóticos.

Os diversos grupos foram comparados com o grupo placebo em relação ao índice de DT, parkinsonismo e sintomas psiquiátricos, usando-se métodos estatísticos não paramétricos (Teste da Diferença das Medianas) (96, 129).

Como "índice de parkinsonismo", à semelhança das investigações anteriores, usou-se a soma dos pontos dos itens: máscara facial, tremores, acinesia e rigidez. Como "índice de DT", a soma dos pontos dos itens: movimentos bucolinguomastigatórios, do tronco e dos membros superiores e inferiores. Cada item podia variar de 0 a 4 pontos. Quanto aos sintomas psiquiátricos, somavam-se os graus dos 18 itens, obtendo-se um valor global. Nessas escalas, quanto mais alto o índice, maior a alte-





ração neurológica ou mental, respectivamente.

Os dados levados em conta para os cálculos estatísticos foram as diferenças entre o valor obtido naquela semana e o valor pré-droga. Para cada grupo a mediana dos valores foi utilizada para representar a intensidade da DT.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

A investigação desenrolou-se sem intercorrências que levassem à interrupção dos tratamentos ou à utilização de outras medicações. Pela contagem do número de envelopes, ao término de cada semana de tratamento, chegamos à conclusão de que a medicação foi administrada regularmente.

Os pacientes apresentavam de um modo geral índices altos de alterações mentais na fase pré-droga, sendo aproximadamente 20 a mediana destes índices para os diversos grupos; nas sucessivas semanas esses índices não se diferenciaram estatisticamente daqueles do grupo placebo. De acordo com o previsto, portanto, as doses de L-dopa usadas nas nossas condições experimentais, não levaram a alterações mentais. Os índices de parkinsonismo também não foram alterados pelos diversos tratamentos em relação aos valores obtidos com o grupo placebo. A exemplo das investigações anteriores, sialorréia foi de difícil avaliação, e distonias agudas não foram percebidas.

Quanto à DT, como pode ser visto na Tabela 23, houve uma tendência marcante de diminuição de sua intensidade com as diversas doses de L-dopa; este efeito se acentuava à medida que a investigação prosseguia. Isto pode ser percebido na Tabela 24 onde, na 4<sup>a</sup> semana, 70% dos pacientes que recebiam L-dopa, independentemente da dose, tinham melhorado. Considerando os grupos isoladamente (Tabela 23), apenas o 3<sup>o</sup> grupo na 4<sup>a</sup> semana se diferenciou estatisticamente do grupo placebo. Este efeito persistiu na 5<sup>a</sup> semana depois da suspensão das drogas.

Tabela 23 - Mediana das diferenças em relação à fase pré-droga da intensidade de DT, medida pela escala de Bordeleau e cols. nas sucessivas semanas, após os vários tratamentos; os arêteriscos indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo na respectiva semana (p no mínimo  $\leq 0,05$ ). Os números entre parênteses indicam quantos de um total de 5 em relação a cada tratamento tinham melhorado naquela semana em relação à fase pré-droga.

GRUPO TRATAMENTO	SEMANAS				
	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
1º Grupo Placebo	0 (2)	0	0 (1)	0 (1)	0 (1)
2º Grupo L-dopa 500 mg	0 (2)	0 (2)	1 (3)	1 (3)	0
3º Grupo L-dopa 1000 mg	0	0 (2)	0 (3)	1*(5)	1*(4)
4º Grupo L-dopa 2000 mg	0 (2)	0 (2)	0 (2)	1 (3)	1 (3)

Tabela 24 - Número de pacientes que melhoraram, ou seja, que tiveram a intensidade da DT diminuída em relação à fase pré-droga após receberem placebo (5 pacientes) ou as diversas doses de L-dopa (15 pacientes). As respectivas percentagens estão expressas em parênteses.

Nº TOTAL DE PACIENTES. E TRATAMENTO	SEMANAS				
	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.
5 Placebo (100%)	2(40,00)	-	1(20,00)	1(20,00)	1(20,00)
15 L-dopa (100%)	4(26,66)	6(40,00)	8(53,33)	11(73,33)	7(46,66)

Ao contrário do esperado houve, portanto, uma tendência geral de melhora da DT com a L-dopa com todas as doses usadas, não melhora com as doses menores e piora com as maiores. Uma possível explicação para este resultado seria a possibilidade de que com o incremento gradual das doses usadas, tenha havido ao lado de um provável efeito pré-sináptico, um outro de modulação de receptores pós-sinápticos (79, 91). Esta modulação não teria, aparentemente, caráter permanente pois, na 5<sup>a</sup> semana, com a suspensão das drogas, o efeito tendia a desaparecer (Tabela 24) (79, 91).

Algumas observações feitas recentemente por CABIL e cols., tendem a corroborar a impressão de que com as doses de L-dopa que estávamos usando, não só um efeito pré mas também pós-sináptico, estaria ocorrendo (25). CABIL e cols. verificaram que em pacientes psicóticos que estavam tomando neurolepticos, uma dose de L-dopa até 500 mg produzia somente efeitos pré-sinápticos; em doses maiores uma ação pós-sináptica também estaria presente.

A diminuição da intensidade da DT, com a administração de L-dopa que obtivemos, contrasta com os resultados do capítulo 4 e com outros da literatura. Acreditamos que no capítulo 4, por termos usado a L-dopa em combinação com um inibidor periférico da descarboxilase, conseguimos que os níveis centrais da DA se elevassem muito e com grande rapidez. Isto poderia ter facilitado a acentuação de hiperquinasias, à semelhança do que ocorre quando esta combinação é usada no tratamento da Moléstia de Parkinson (9,45,71). Uma outra possibilidade é que naquele caso, os neurolepticos tinham sido suspensos, facilitando portanto a estimulação dopaminérgica mesolímbica e conseqüente acentuação da psicose. Com o aumentar desta, a tensão e ansiedade poderiam ter levado à acentuação da DT (26, 48). Em relação a resultados obtidos por outros autores, acreditamos que a técnica de aumento gradual das doses de L-dopa que usamos, tenha evitado súbitas estimulações dopaminérgicas e acentuação da DT.

Em síntese, mais uma vez verificamos que a manipulação de mecanismos dopaminérgicos leva a variações da intensidade da DT, e que esta pode ser diminuída quando a estimula

ção com DA é feita com técnicas adequadas. A provável importância de mecanismos dopaminérgicos na produção da DT fica mais uma vez evidenciada.

DISCUSSÃO GERAL

Verificamos no nosso estudo uma incidência alta, que tendia a se acentuar com a idade, de movimentos involuntários principalmente bucolinguomastigatórios, menos intensos mas semelhantes aos da DT em indivíduos idosos que não tinham tido contato anterior com neurolépticos (capítulo 3). Como a DT, apesar de ser mais prevalente em velhos ocorre também em outras faixas etárias (capítulo 2), uma pergunta que podemos fazer, mas não responder por enquanto é, se o uso prolongado de neurolépticos levaria a algum tipo de "envelhecimento" de partes do SNC? (43,83,84,85).

Como é conhecido, o envelhecimento é acompanhado de intensas modificações cerebrais que acarretariam desde uma menor absorção de aminoácidos no SNC, até a diminuição do teor de alguns neurotransmissores como a DA, nos núcleos da base (59, 190). O envelhecimento também se acompanha, principalmente na mulher, com alteração dos teores sanguíneos de alguns hormônios (165). O possível relacionamento entre alterações hormonais e mecanismos cerebrais ligados a manifestações extrapiramidais, começa a ser intensamente pesquisado e sua importância reconhecida (83,84,140,185,206). Alguns indícios neste sentido seriam a precipitação de manifestações extrapiramidais pela administração de estrógeno no homem, os movimentos coreicos que surgem na gravidez que também se ligariam à elevação dos níveis deste hormônio e o fato dos neurolépticos serem capazes de alterar níveis hormonais e, ao mesmo tempo, acarretarem parkinsonismo, DT, etc. (87, 140,169,185).

Em relação a neurotransmissores envolvidos na patofisiologia da DT obtivemos diversas evidências de que sistemas dopaminérgicos e colinérgicos seriam importantes, confirmando dados da literatura (48,68,82). Assim o uso de anticolinérgicos era significativamente maior entre aqueles com DT (capítulo 2), o uso de agonistas e bloqueadores dopaminérgicos trazia alterações na intensidade da DT (capítulo 4) e a administração adequada de diversas doses de L-dopa, que se transforma em dopamina no SNC, levava a uma diminuição da sintomatologia sem alterações mentais concomitantes (79).

A presença simultânea de DT ou MI e outras

manifestações extrapiramidais como parkinsonismo, que detectamos (capítulos 2 e 3), foi por nós explicada pela possibilidade da existência de diferentes estágios no equilíbrio ou desequilíbrio dopaminérgico-colinérgico estriatal. Além disto, a possibilidade de outros neurotransmissores como GABA e serotonina estarem influenciando, não pode ser descartada, O mesmo raciocínio é válido em relação à patofisiologia da DT (16,40,68,82,154,164).

Quanto a tratamentos, a possibilidade do uso de propranolol (capítulo 4), ou mesmo doses crescentes não altas de L-dopa (capítulo 5), se juntam a inúmeras outras tentativas (Tabela 1).

Estamos portanto diante de uma entidade que pode ser extremamente debilitante (ver caso descrito no capítulo 4), para a qual inúmeros tratamentos foram propostos mas nenhum foi aceito como definitivo e, cujo substrato neuropatológico, neurofisiológico e neuroquímico, não são ainda totalmente conhecidos (40,48,81,112,118). A situação torna-se bastante difícil pois ela aparentemente é desencadeada por drogas, os neurolepticos, que reconhecidamente são extremamente úteis no tratamento de uma doença gravíssima como o é a Esquizofrenia (6,7,81,140). Esta preocupação pode agravar-se quando consideramos que, para a produção deste efeito colateral os gânglios basais têm uma função fundamental. Como é conhecido, os gânglios basais têm intensas relações recíprocas com diversas regiões cerebrais, direta ou indiretamente via tálamo, e que repercussões intensas poderiam ser desencadeadas por seu desarranjo (32,49,56,94,117, 151, 158,199). Essas alterações nas áreas cognitiva e perceptual, por exemplo, poderiam ser confundidas e consideradas como parte do quadro clínico devidas a doença mental (19,56,199).

Apesar da possibilidade de DT, os tranquilizantes maiores continuam sendo o tratamento de escolha na Esquizofrenia, mesmo quando houver necessidade de usá-los por longos períodos (21,29,30,77,78,81,98,176). O que é importante é que seu uso se restrinja a casos realmente necessários, que doses adequadas e menores possíveis sejam usadas, e que a dose de droga seja diminuída ou mesmo suspensa se as condições clínicas assim o permitirem, quando do aparecimento dos primeiros sinais de DT (6,7,

21,46,48,53,60,81,107,160). Como drogas anticolinérgicas desenhariam ou então intensificariam as manifestações de DT, seu uso deve ser restringido. O parkinsonismo e outras manifestações extrapiramidais devem, preferentemente, ser tratados pela diminuição da dose de neurolépticos, isto logicamente, quando as condições clínicas assim o permitirem (40,49,58,60,67). Alguns autores recomendam que, quando necessário, drogas que diminuem sintomas extrapiramidais, mas que não tenham ação anticolinérgica, sejam usadas, como é o caso da amantadine (58, 67).

Uma série de fatores parece levar a um uso exagerado de antipsicóticos, entre os quais: o desconhecimento de que a ação desse tipo de droga é só sintomática e não curativa e que, portanto, uma vez aliviado o sintoma, não deve haver novos incrementos na dosagem; o desconhecimento de que não é necessário haver "impregnação" para que o efeito antipsicótico se estabeleça; o desconhecimento de que pacientes crônicos institucionalizados podem ser geralmente mantidos em boas condições com doses menores de antipsicóticos do que as geralmente usadas; o desconhecimento de que de um modo geral apenas pacientes psicóticos e esquizofrênicos em particular devem ser tratados com esse tipo de droga; a não utilização de outros recursos sociais e psicológicos no tratamento que, comprovadamente são úteis, como já demonstrava Pinel, em 1793 (16,21,47,49,53,66,81,93,189).

Enquanto não são descobertos métodos seguros, com os quais possamos predizer quais pacientes desenvolvem ou não a DT (210), prosseguem as pesquisas na procura do agente antipsicótico ideal, que segundo HOLLISTER: 1) curaria ou aliviaria os mecanismos patogênicos do sintoma ou da doença; 2) seria rapidamente eficaz; 3) não criaria hábito ou dependência; 4) beneficiaria a maior parte dos pacientes que o necessitassem; 5) o organismo não desenvolveria tolerância para os mesmos; 6) teriam efeitos tóxicos mínimos dentro da dose terapêutica; 7) não acarretariam efeitos colaterais e 8) não ocasionariam alterações cognitivas, perceptuais ou motoras.

Enquanto tais drogas não são descobertas um esforço enorme deverá ser feito para que incidências tão altas de DT como encontramos (capítulo 2), não sejam um espectro que ameace o uso de drogas tão úteis como são os neurolépticos.

CONCLUSIONS

1) 28,42% dos pacientes internados num hospital psiquiátrico do nosso meio apresentaram DT. Esta incidência pode ser considerada alta, comparável às maiores descritas na literatura. A DT mostrou-se muitas vezes concomitante a outras manifestações extrapiramidais como parkinsonismo e acatisia. Era mais comum em pacientes crônicos, com mais de 50 anos de idade, que tinham sido expostos a pelo menos 6 meses de tratamento com neurolépticos anteriormente, e que no momento estavam recebendo medicação anticolinérgica. Entre os componentes da DT movimentos bucolinguomastigatórios eram os mais comuns.

2) 36,36% dos residentes num asilo para pessoas idosas que não tinham tido nenhum contato anterior com neurolépticos apresentavam movimentos involuntários menos intensos, mas muito semelhantes aos da DT. A incidência tendia a aumentar com a idade e muitas vezes eles eram concomitantes a sinais de parkinsonismo. Alguns achados na literatura indicariam que esses MI e as hipercinesias da DT poderiam ser produzidos por mecanismos comuns. Em particular, um desequilíbrio entre sistemas colinérgico e dopaminérgico entraria em jogo.

3) A manipulação adequada de sistemas dopaminérgicos que provavelmente contribuem para a DT pode levar a uma diminuição da intensidade da mesma. Assim, a administração de L-dopa que se transforma em dopamina no SNC, em diversas doses não muito altas, por um período longo, onde a quantidade de substância ingerida era aumentada gradativamente, levou à diminuição das manifestações de DT em relação a um grupo controle que recebia placebo.

4) O uso de neurolépticos deve ser bastante criterioso, uma vez que podem acarretar efeitos colaterais aparentemente irreversíveis no SNC.

BIBLIOGRAFIA

1. ALTROCHI, P.H. (1972). Spontaneous oral-facial dyskinesia. Arch. Neurol., 26: 506-512.
2. ANANTH, J. & COSTIN, A. (1977). Dyskinesia and thiothixene. Am. J. Psychiatry, 134: 689-690.
3. ANGRIST, B.; SATHANANTHAN, G. & GERSHON, S. (1973). Behavioral effects of L-dopa in schizophrenic patients. Psychopharm., 31: 1-12.
4. ARBUTHNOTT, G.W. (1976). Supersensitivity of dopamine receptors. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., Biochemistry and Neurology, pag. 27-34. Academic Press, Londres.
5. ASNIS, G.M.; LEOPOLD, M.A.; DUVOISIN, R.C. & SCHWARTZ, A.H. (1977). A survey of tardive dyskinesia in psychiatric outpatients. Am. J. Psychiatry, 134: 1367-1370.
6. BALDESSARINI, R.J. & TARSY, D. (1976). Mechanisms underlying tardive dyskinesia. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 433-446. Raven Press, N. York.
7. BALDESSARINI, R.J. & TARSY, D. (1978). Tardive dyskinesia. Em Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 993-1004. Raven Press, N. York.

8. BARBEAU, A. (1976). Parkinson's disease: etiological considerations. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 281-292. Raven Press, N. York.
9. BARBEAU, A. (1978). The last ten years of progress in the clinical pharmacology of extrapyramidal symptoms. Em Lipton, M.A.; Di Mascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 771-776. Raven Press, N. York.
10. BARNES, T.R.E.; KIDGER, T. & TAYLOR, P.J. (1978). On the use of dopamine agonists in tardive dyskinesia. Am. J. Psychiatry , 135: 132-133.
11. BEDARD, P.; LANGELIER, P. & VILLENEUVE, A. (1977). Oestrogens and extrapyramidal system. Lancet, 2: 1367-1368.
12. BEDARD, P.; PARKES, J.D. & MARSDEN, C.D. (1978). Effect of new dopamine-blocking agent (oxiperomide) on drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease and spontaneous dyskinesias. Brit. Med. J., 3 : 954-956.
13. BEECHER, H.K. (1968). Placebo effects of situations, attitudes, and drugs: a quantitative study of suggestibility. Em Rickels, K., Non-specific factors in drug therapy. Charles C. Thomas, Illinois.
14. BEITMAN, B.D. (1977). Diphenhydramine in the differential diagnosis of neuroleptic-induced oral-facial-dyskinesia. Am. J. Psychiatry, 134: 695-696.

15. BELL, R.C.H. & SMITH, R.C. (1978). Tardive dyskinesia: characterization and prevalence in a statewide system. *J. Clin. Psych.*, 39: 39-50.
16. BIRD, E.D. (1976). Biochemical studies on gama-aminobutyric acid metabolism in Huntington's Chorea. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 85-92. Academic Press, Londres.
17. BIRKMAYER, W.; DANIELCZYK, W.; NEUMAYER, E. & RIEDERER, P. (1975). Dopaminegic supersensitivity in Parkinsonism. Em Calne, D.B.; Chase, T.N. & Barbeau, A., *Advances in Neurology*, vol. 9, pag. 121-130. Raven Press, N. York.
18. BORDELEAU, J.M.; ALBERT, J.M.; KILLER, J. & TETREAUULT, L. (1967). Medication antiparkinsonienne et bilan extra-pyramidal: etude du trihexyphenidyl. *Canad. Psychiat. Assoc. J.*, 12: 585-595.
19. BOWEN, F.P. (1976). Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions. Em Yahr, M.D., *The Basal ganglia*, pag. 169-180. Raven Press, N. York.
20. BROWN, W.A. & MUELLER, B. (1979). Alleviation of manic symptoms with catecholamine agonists. *Am. J. Psychiat.*, 136: 230-231.
21. BUNNEY, W.E. (1978). Drug therapy and psychobiological research advances in the psychoses in the past decade. *Am. J. Psychiat.*, 135: 8-13.

22. BUNNEY, B.S. & AGHAJANIAN, G.K. (1976). Dopaminergic influence in the basal ganglia: evidence for striatonigral feedback regulation. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 249-268. Raven Press, N. York.
23. BYCK, R. (1975). Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Em Goodman, L.S. & Gilman, A., The Pharmacological Basis of Therapeutics, pag. 152-200. MacMillan Publishing Co. Inc., N. York.
24. CAINE, E.D.; MARGOLIN, D.I.; BROWN, G.L. & EBERT, M.H. (1978). Gilles de La Tourette's syndrome, tardive dyskinesia, and psychosis in an adolescent. Am. J. Psychiatry, 135: 241-242.
25. CALIL, H.M.; YESAVAGE, J.A. & HOLLISTER, L.E. (1977). Low dose levodopa in Schizophrenia. Comm. Psychopharm., 1: 593-596.
26. CALNE, D.B. (1976). Clinical pharmacology of dopaminergic effects in Parkinsonism. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., Bioche - mistry and Neurology, pag. 21-26. Academic Press, Londres.
27. CARLINI, E.A.; MASUR, J.; KARNIOL, I.G. & LEITE, J.R. (1972). Cannabis sativa: is it possible to consider behavioral animal data as experimental models for some effects on human beings. Em Patton, W.D.M. & Brown, J., The pharmacology and experi - mental psychology of Cannabis and its derivatives, pag. 154-175. Oxford Press, Londres.

28. CARLSSON, A. (1975). Receptor-mediated control of dopamine metabolism. Em Usdin, E. & Bunney, W.E., Pre and postsynaptic receptors, pag. 49-66. Marcel Dekker, N. York.
29. CARLSSON, A. (1976). Some aspects of dopamine in the basal ganglia. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 181-190. Raven Press, N. York.
30. CARLSSON, A. (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters and Schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 135: 164-173.
31. CARLSSON, A. (1978). Mechanism of action of neuroleptic drugs . Em Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 1057-1070. Raven Press, N. York.
32. CARPENTER, M.B. (1976). Anatomical organization of the corpus striatum and related nuclei. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 1-36. Raven Press, N. York.
33. CARROL, B.J.; CURTIS, G.C. & KOKMEN, E. (1977). Paradoxical response to dopamine agonists in tardive dyskinesia. Am. J. Psychiatry, 134: 785-789.
34. CASEY, D.E. (1976). Tardive dyskinesia: are there subtypes. N. Engl. J. Med., 295: 1078.
35. CASEY, D.E. (1977). Deanol in the management of involuntary movement disorders. A review. Dis. Nerv. Syst., 38: 7-15.

36. CASEY, D.E. & DUNNEY, D. (1975). Deanol in the treatment of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 132: 864-867.
37. CASEY, D.E. & DUNNEY, D. (1977). Pharmacological characterization of tardive dyskinesia. *Psychopharm.*, 54: 1-8.
38. CHADWICK, D.; REYNOLDS, E.H. & MARSDEN, C.D. (1976). Anticonvulsant-induced dyskinesias: a comparison with dyskinesias induced by neuroleptics. *J. Neurol. Neuros. and Psychiatry*, 39: 1210-1218.
39. CHASE, T.N. (1976). Rational approaches to the pharmacotherapy of Chorea. Em Yahr, M.D., *The Basal ganglia*, pag. 337-350 . Raven Press, N. York.
40. CHOWINARD, G.; ANNABLE, L. & ROSS-CHOWINARD, A. (1979). Ethopropazine and benztropine in neuroleptic-induced Parkinsonism. *J. Clin. Psychiatry*, 40: 147-152.
41. CHOWINARD, G.; MONTIGNY, C. & ANNABLE, L. (1979). Tardive dyskinesia and antiparkinsonian medication. *Am. J. Psychiatry*, 136: 228-229.
42. CHRISTENSEN, E.; MOLLAR, J.E. & FAURBYE, A. (1970). Neuropathological investigation of 28 brains from patients with dyskinesia. *Acta Psych. Scand.*, 46: 14-22.
43. COHEN, K.L.; COOPER, R.A. & ALTSHUL, S. (1979). Prolactin levels

- in tardive dyskinesia. N. Engl. J. Med., 300: 46.
44. COOLS, A.R. & Van ROSSUM, J.M. (1976). Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors. A new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. Psychopharm. (Berl), 45: 243-254.
45. COTZIAS, G.C.; PAPAVALILION, P.S. & GINOS, J.Z. (1976). Therapeutic approaches in Parkinson's disease: possible roles of growth hormone and somatostatin. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 305-316. Raven Press, N. York.
46. CRANE, E.G. (1973). Persistent dyskinesias. Brit. J. Psychiat., 122: 395-405.
47. CRANE, E.G. (1977). The prevention of tardive dyskinesia. Am. J. Psychiatry, 134: 756-758.
48. CRANE, E.G. (1978). Tardive dyskinesia and related neurologic disorders. Em Iversen, L.L.; Iversen, S.D. & Snyder, S.H. (eds). Handbook of Psychopharmacology, vol. 10, pag. 165-196. Plenum Press, N. York e Londres.
49. CRAYTON, J.W.; SMITH, R.C.; KLASS, D.; CHANG, S. & ERICKSEN, S.E. (1977). Electrophysiological studies of patients with tardive dyskinesia. Am. J. Psychiatry, 134: 775-779.

50. CREESE, I. & SNYDER, S.H. (1978). Behavioral and biochemical properties of the dopamine receptor. Em Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., *Psychopharmacology, a Generation of Progress*, pag. 377-388. Raven Press, N. York.
51. CROW, T.J. (1978). The biochemistry of Schizophrenia. *Brit. J. Hosp. Med.*, 20: 532-537.
52. CURZON, G. (1976). Biochemic aspects of the dyskinesias. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 13-20. Academic Press, Londres.
53. DAVIS, J.M. & COLE, J.O. (1975). Antipsychotic drugs. Em Freedman, A.M.; Kaplan, H.I. & Sadock, B.J., *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, pag. 1921-1941. The Williams & Wilkens Company, Maryland.
54. DAVIS, K.L. & BERGER, P.A. (1978). Pharmacological investigations of the cholinergic imbalance hypotheses of movement disorders and psychosis. *Biol. Psych.*, 13: 23-49
55. DELWAIDE, P.J. & DESSEILLES, M. (1977). Spontaneous buccolingual dyskinesia in the elderly. *Acta Neurol. Scand.*, 56: 256-262.
56. DENNY-BROWN, O. & YANAGISAWA, N. (1976). The role of the basal ganglia in the initiation of movement. Em Yahr, M.D., *The Basal ganglia*, pag. 115-150. Raven Press, N. York.

57. DICHIARA, G.; PORCEDDU, M.L. & VARGIN, L. (1976). Evidence for dopamine receptors mediating sedation in the mouse brain. *Nature*, 264: 564-566.
58. DIMASCIO, A.; BERNARDO, D.L.; GREENBLATT, D.J. & MARDER, J.E. (1976). A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Arch. Gen. Psych.*, 33: 599-602.
59. DOMINO, E.F.; DREW, A.T. & GIARDINA, W.J. (1978). Biochemical and neurotransmitter changes in the aging brain. In Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., *Psychopharmacology, a Generation of Progress*, pag. 1507-1516. Raven Press, N. York.
60. DONLON, P.T. & STEVSON, R.L. (1976). Neuroleptic induced extrapyramidal symptoms. *Dis. Nerv. Syst.*, 26: 629-635.
61. Drugs for Parkinson's Disease. *Lancet*, 1: 754-755, 1978.
62. DUVOISIN, R.C. (1976). Parkinsonism: animal analogues of the human disorder. In Yahr, M.D., *The Basal ganglia*, pag. 293-304. Raven Press, N. York.
63. EISDORFER, C. & FRIEDEL, R.O. (1977). Psychotherapeutic drugs in aging. In Jarwik, M.E., *Psychopharmacology in the practice of medicine*, pag. 361-376. Appleton-Century-crofts, N. York.
64. ECCLES, J.C. (1973). *The understanding of the brain*. McGraw-Hill Book Company, N. York.

65. EPSTEIN, L.J. (1978). Anxiolytics, antidepressants and neuroleptics in the treatment of geriatric patients. Em Lipton, M.A.; Di-Mascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 1517-1524. Raven Press, N. York.
66. ERHART, E.A. (1962). Neuranatomia. Livraria Atheneu Editora. São Paulo S.P.
67. FANN, W.E. & LAKE, R. (1976) Amantadine versus trihexyphenidyl in the treatment of neuroleptic-induced Parkinsonism. Am. J. Psychiatry, 133:940-943.
68. FANN, W.E.; LAKE, C.R. & MCKENZIE, G.M. (1975). Adrenergic and cholinergic factors in extrapyramidal disorders. Em Domino, E.F. & Davis, J.M., Neurotransmitter balances regulating behavior, pag. 159-173. An Arbor, Michigan.
69. FANN, W.E.; STAFFORD, J.R.; MALONE, R.L.; FROST, J.D. & RICHMAN, B.W. (1977). Clinical research techniques in tardive dyskinesia. Am. J. Psychiatry, 134: 759-762.
70. FANN, W.E. & WHELESS, J.C. (1976). Effects of psychotherapeutic drugs in geriatric patients. Em Usdim, E. & Forrest, I.S., Psychotherapeutic Drugs, pag. 545-566. Marcel Dekker, Inc., N. York.
71. FEUERSTEIN, C.; TANCHE, M.; SERRE, F.; GAVEND, M.; PELLAT, J. & PERRET, J. (1977). Does O-methyl-dopa play a role <sup>in</sup> levodopa-induced dyskinesia. Acta Neurol. Scand., 56: 79-82.

72. FJALLAND, B. & MOLLER NIELSEN, I. (1974). Enhancement of methylphenidate-induced stereotypies by repeated administration of neuroleptics. *Psychopharm.*, 34: 105-109.
73. FJALLAND, B. & MOLLER NIELSEN, I. (1974). Methylphenidate antagonism of haloperidol, interaction with cholinergic and anticholinergic drugs. *Psychopharm. (Berl.)*, 34: 111-118.
74. FOG, R. & PAKKENBERG, H. (1970). Combined nitoman-pimozide treatment of Huntington Chorea and other hyperkinetics syndrome. *Acta Neurol. Scand.*, 16: 249-251.
75. FOX, C.A. & REFOLS, J.A. (1976). The striatal efferents in the globus pallidus and in the substantia nigra. Em Yahr, M.D. , *The Basal ganglia*, pag. 37-56. Raven Press, N. York.
76. FRATTOLA, L.; ALBIZZATI, M.G.; SPANO, P.F. & TRABUCCHI, M. (1977). Treatment of Huntington's Chorea with bromocriptine. *Acta Neurol. Scand.*, 56: 37-45.
77. FREEMAN, H. (1978). Atual sistema inglês no tratamento das psicoses agudas, subagudas e crônicas. Palestra proferida em agosto, no Rio de Janeiro.
78. FREEMAN, H. (1978). Pharmacological treatment and management . Em Wing, J.K., *Schizophrenia*, pag. 167-187. Academic Press , Londres.
79. FRIEDHOFF, A.J. & ALPERT, M. (1978). Receptor sensitivity

- modification as a potencial treatment. Em Liptom, M.A.; Di-Mascio, A. & Killan, K.F., *Psychopharmacology, a Generation of Progress*, pag. 797-802. Raven Press, N. York.
80. FRY, J.P. & SHERMAN, D.F. (1976). The effect of tranquillizing drugs on the metabolism of transmitter substances in the Central Nervous System. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 57-71. Academic Press, Londres.
81. GARDOS, G. & COLE, J.O. (1978). Maintenance antipsychotic therapy: for whom and how long. Em Liptom, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., *Psychopharmacology, a Generation of Progress*, pag. 1169-1178. Raven Press, N. York.
82. General discussion on dyskinesia. (1976). Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 111-123. Academic Press, Londres.
83. GERLACH, J. (1977). Relationship between tardive dyskinesia, L-dopa-induced hyperkinesia and parkinsonism. *Psychopharm.*, 51: 259-263.
84. GERLACH, J. (1977). The relationship between parkinsonism and tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 134: 781-784.
85. GERLACH, J.; REISBY, N. & RANDRUP, A. (1974). Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharm.*, 34: 21-35.

86. GERLACH, J. & SIMMELSGAARD, H. (1978). Tardive dyskinesia during and following treatment with haloperidol, haloperidol+biperiden, thioridazine and clozapine . Psychopharm., 59: 105-112.
87. GIVANT, Y. & SULMAN, F.G. (1976). Endocrine effects of psychotherapeutic drugs. Em Vadim, E. & Forrest, I.S., Psychoterapeutic drugs, pag. 387-436. Marcel Dekker, Inc., N. York.
88. GODWIN-AUSTEN, R.B. & CLARK, T. (1971). Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetrabenazine. Brit. Med. J., 4: 25-26.
89. GOLDBERG, A.M. (1977). Is deanol a precursor of acetylcholine . Dis. Ner. Syst., 38: 16-20.
90. GOLDMAN, D. (1976). Treatment of phenothiazine induced dyskinesia. Psychopharm., 47: 271-272.
91. GOODWIN, F.K. (1972). Behavioral effects of L-dopa in man. Em Shader, R.I., Psychiatric complications of medical drugs, pag. 149-174. Raven Press Books, Ltd., N. York.
92. GRANACHER, R.P. & BALDESSARINI, R.J. (1976). The usefulness of physostigmine in neurology and psychiatry. Em Klawaus, H.L., Clinical neuropharmacology, pag. 63-79. Raven Press, N. York.
93. GREENBLATT, M. (1978). Drugs, schizophrenia and the third revolution. Em Liptom, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F. , Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 1179-1184,

Raven Press, N. York.

94. HASSLER, R. (1979). Basal ganglia, historical perspectives. *Appl. Neurophysiol.*, 42: 5-8.
95. HILEY, C.R. (1976). The muscarinic receptor for acetylcholine in Huntington's Chorea. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D. , *Biochemistry and Neurology*, pag. 103-109. Academic Press , Londres.
96. HOEL, P.G. (1968). *Estatística elementar*. Fundo de Cultura, Rio de Janeiro.
97. HOLLISTER, L.E. (1973). *Clinical use of psychotherapeutic drugs*. C.C. Thomas, Illinois.
98. HOLLISTER, L.E. (1978). *Clinical pharmacology of psychotherapeutic drugs*. Churchill Livingstone, N. York.
99. HORNYKIEWICZ, O. (1975). Brain monoamines and parkinsonism. Em Bernard, B.K., *Aminergic hypotheses of behavior: reality or cliche?*, pag. 13-22. Research Monograph Series 3, NIDA. Maryland.
100. HORNYKIEWICZ, O. (1976). Neurohumoral interactions and basal ganglia function and dysfunction. Em Yahr, M.D., *The Basal ganglia*, pag. 269-280. Raven Press, N. York.

101. ITIL, T.M.; UNVERDT, C. & MEHTA, D. (1974). Clorazepate dipotassium in tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 131: 1291.
102. IVERSEN, L.L. (1975). Dopamine receptors in the brain. *Science*, 188: 1084-1089.
103. IVERSEN, L.L. (1978). Biochemical psychopharmacology of GABA. Em Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., *Psychopharmacology, a Generation of Progress*, pag. 25-38. Raven Press, N. York.
104. IVERSEN, L.L. & MILLER, R.J. (1976). Biochemical psychopharmacology of dopamine receptors in Mammalian Central Nervous System. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 35-45. Academic Press, Londres.
105. IVERSEN, S.D. & CREESE, I. (1975). Behavioral correlates of dopaminergic supersensitivity. Em Calne, D.B.; Chase, T.N. & Barbeau, A., *Advances in neurology*, vol. 9, pag. 81-92. Raven Press, N. York.
106. JACOBOWITZ, D.M. (1978). Monoaminergic pathways in the Central Nervous System. Em Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K. F., *Psychopharmacology, a Generation of Progress*, pag. 119-130. Raven Press, N. York.
107. JESTE, D.V.; POTKIN, S.G.; SINHA, S.; FIDER, S. & WYATT, R.J. (1979). Tardive dyskinesia - reversible and persistent. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36: 585-590.

108. JUS, A.; JUS, K. & FONTAINE, P. (1979). Long term treatment of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiatry*, 40: 72-77.
109. JUS, A.; PINEAU, R.; LACHANCE, R.; PELCHAT, G.; JUS, K.; PIRES, P. & VILLENEUVE, R. (1976). Epidemiology of tardive dyskinesia. *Dis. Nerv. Dis.*, 26: 210-214.
110. KARNIOL, I.G. (1977). Efeitos colaterais dos neurolépticos no Sistema Nervoso Central. *Folha Med.*, 75: 379-383.
111. KARNIOL, I.G. & CARLINI, E.A. (1970). Ausência de correlação entre alteração do tônus muscular, da atividade motora, e ação indutora de catatonia produzida por drogas psicotrópicas. *Anais da 22<sup>a</sup>. Reunião Anual da SBPC*, pag. 329.
112. KAUFMAN, I.A. (1977). Alternative diagnoses to tardive dyskinesia: neuropathologic findings in three suspected cases. Em Roisin, I.; Shiraki, H. & Gnavie, N., *Neurotoxicology*, pag. 57-61. Raven Press, N. York.
113. KAZAMATSURI, H.; CHIEN, C. & COLE, J.O. (1973). Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetra-benazine. *Am. J. Psychiatry*, 130: 479-483.
114. KEBABIAN, J.W.; CLEMENT-CORMIER, Y.C.; PETZOLD, G.L. & GREEN - GÁRD, P. (1975). Chemistry of dopamine receptors. Em Calne, D.B.; Chase, T.N. & Barbeau, A., *Advances in Neurology*, vol. 9, pag. 9-12. Raven Press, N. York.

115. KEEGAN, D.L. & RAYPUT, A.H. (1973). Drug induced dystonia tarda - treatment with L-dopa. *Dis. Nerv. Syst.*, 34: 167-169.
116. KLAWANS, H.L. (1973). The pharmacology of tardive dyskinesias. *Am. J. Psychiatry*, 130: 82-86.
117. KLAWANS, H.L. (1975). Disorders of the extrapyramidal system. *Em Biochemistry of Neural Disease*, pag. 161-184. Maynard M. Cohen.
118. KLAWANS, H.L. (1976). Therapeutic approaches to neuroleptic-induced tardive dyskinesias. *Em Yahr, M.D., The Basal ganglia*, pag. 447-458. Raven Press, N. York.
119. KLAWANS, H.L.; RUBOVITS, R., PATEL, B.C. & WEINER, W.J. (1972). Cholinergic and anticholinergic influences on amphetamine - induced stereotyped behavior. *J. Neurol. Sci.*, 17: 303-308.
120. KLINE, N.S. (1968). Presidential address. *Em Efrom, D.H. & Cole, J.O., Psychopharmacology a Review of Progress 1957-1967*, pag. 1-3. Public Health Publications, USA.
121. KORCZYN, A.D. (1972). Pathophysiology of drug-induced dyskinesias. *Neuropharm.*, 11: 601-607.
122. KORNETSKY, C. (1976). Hyporesponsivity of chronic schizophrenic patients to dextroamphetamine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 33 : 1425-1428.

123. KRNJEVIC, K. (1975). Electrophysiology of dopamine receptors .  
Em Calne, D.B.; Chase, T.N. & Barbeau, A., Advances in  
Neurology, vol. 9, pag. 13-24. Raven Press, N. York.
124. KUMN, R.A. (1976). Manganese and niacin in the treatment of  
drug induced dyskinesia. J. Orthomol. Psychiatry, 5: 4-27.
125. LADER, M.H. (1970). Drug-induced extrapyramidal syndromes. J.  
Roy. Coll. Phycns. Lond., 5: 87-98.
126. LADER, M.H. (1976). Comunicação pessoal na palestra "Major  
tranquilizers, mode of action, clinical pharmacology, and  
therapeutic use". Escola Paulista de Medicina, S. Paulo.
127. LADINSKY, H.; CONSOLO , S.; BIANCHI, S.; GHEZZI, D. & SAMANIN,  
R. (1978). Link between dopaminergic and cholinergic neu -  
rons in the striatum as evidenced by pharmacological, bio -  
chemical, and lesion studies. Em Garattini, S.; Pujol, J.F.  
& Samanin, R., Interactions between putative neurotransmitters  
in the brain, pag. 3-21. Raven Press, N. York.
128. LADURON, P.M. & LEYSEN, J.E. (1978). Is the low incidence of  
extrapyramidal side-effects of antipsychotics associated  
with antimuscarinic properties. J. Pharm. Pharmac., 30:  
120-122.
129. LEHMANN, E.L. (1974). Nonparametrics statistical methods based  
on ranks. McGraw-Hill Book Company, N. York.

130. LINDEBOOM, S.F. & LAKKE, J.P.W.F.(1978). Deanol and physostigmine in the treatment of L-dopa-induced dyskinesias. *Acta Neurol. Scand.*, 58: 134-138.
131. LINNOILA, M.; VINKERI, M. & HIETALA, O. (1976). Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Brit. J. Psychiat.*, 129: 114-119.
132. LOEB, C. ; ROCCATAGLIATA, G.; MEDICA, G.; ALBBRUZZESE, G. & ALBANO, C. (1976). Levodopa and Huntington's Chorea. *J. Neurol. Neuros. and Psychiatry*, 39: 958-961.
133. LONOWSKI, D.J.; STERLING, F.E. & KENNEDY, J.C. (1978). Gradual reduction of neuroleptic drugs among chronic schizophrenics. *Acta Psych. Scand.*, 57: 97-102.
134. MARSDEN, C.D. (1976). Clinical aspects of the dyskinesias. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 3-11. Academic Press, Londres.
135. MARSDEN, C.D.; TARSY, D. & BALDESSARINI, R.J. (1975).  
pontaneous and drug-induced movements disorders in psychotic patients. Em Benson, D.F. & Blumer, D., *Psychiatric aspects of neurologic disease*, pag. 219-266. Grune and Stratton, N. York.
136. McCARTHY, J.J. (1978). "Tardive Psychosis". *Am. J. Psychiatry*, 135: 625-626.

137. McGEER, P.L.; HATTONI, T.; SINGLI, V.K. & McGEER, E.G. (1976). Cholinergic systems in extrapyramidal function. Em Yahr, M. D., The Basal ganglia, pag. 213-226. Raven Press, N. York.
138. McGEER, P.L.; McGEER, E.G. & SUZUKI, J.S. (1977). Aging and extrapyramidal function. Arch. Neurol., 34: 33-35.
139. MEHTA, D.; MEHTA, S. & MATHEW, P. (1977). Tardive dyskinesia in psychogeriatric patients: a five-year follow-up. J. Amer. Ger. Soc., 25: 545-547.
140. MELTZER, H.Y.; GOODE, D.J. & FANG, V.S. (1978). The effect of psychotropic drugs on endocrine function. Neuroleptics, precursors and agonists. Em Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 509-529. Raven Press, N. York.
141. MOORE, K.E. & THORNBURG, J.E. (1975). Drug induced dopaminergic supersensitivity. Em Calne, D.B.; Chase, T.N. & Barbeau, A., Advances in Neurology, vol. 9, pag. 93-104. Raven Press, N. York.
142. MOSKOVITZ, C.; MOSES, H. & KLAWANS, H.L. (1978). Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. Am. J. Psychiatry, 135: 669-675.
143. MOLLER NIELSEN, I.; FJALLAND, B.; PEDERSEN, V. & NYMARK, M. (1974). Pharmacology of neuroleptics upon repeated administration. Psychopharm. (Berl), 34: 95-104.

144. MULLER, P. & SEEMAM, P. (1978). Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: time course and specificity. *Psychopharm.*, 60: 1-11.
145. MOREIRA, M.J.C. & KARNIOL, I.G. (1979). Melhora da discinesia tardia com altas doses de propanolol. *Rev. Assoc. Paulista Med.*, 93: 76-78.
146. Neurologic syndromes associated with antipsychotic-drug use. *N. Engl. J. Med.*, 289: 20-23, 1973.
147. OVERALL, J.E. & GORHAM, D.R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.*, 10: 799-812.
148. OWEN, R.T. (1979). Dyskinesias. *Med. Act. Drugs of Today*, 15: 65-80.
149. PACHECO e SILVA, A.C.; MARQUES DE CARVALHO, H. & FORTES, R. (1957). O emprego da clorpromazina em doses maciças. *Publicações Médicas*, 28: 1-52.
150. PARKES, J.D. (1976). Clinical aspects of tardive dyskinesia. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 47-55. Academic Press, Londres.
151. PASIK, P.; PASIK, T. & DiFIGLIA, M. (1976). Quantitative aspects of neuronal organization in the neostriatum of the macaque monkey. Em Yahr, M.D., *The Basal ganglia*, pag. 57-90. Raven Press, N. York.

152. PAULSON, G.W. (1976). Predictive tests in Huntington's disease. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 317-330. Raven Press, N. York.
153. PEARCE, J.M.S. (1978). A etiology and natural history of Parkinson's disease. Brit. Med. J., 3: 1664-1666.
154. PERRY, T.L.; BUCHANAN, J.; KISH, S.J. & HANSEN, S. (1979). Gamma-aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. Lancet, 1: 237-239.
155. PIAZZA, R. (1977). Atlas de neuropatologia clínica. Ed. Manole, São Paulo.
156. PRANGE, A.J. & LIPTOM, M.A. (1972). Hormones and behavior; some principles and findings. Em Shader, R.I., Psychiatric Complications of Medical Drugs, pag. 213-250. Raven Press Books, Ltd., N. York.
157. PRICE, T.R.P. & LEVIN, R. (1978). The effects of electroconvulsive therapy in tardive dyskinesia. Am. J. Psychiatry, 135: 991-993.
158. PURPURA, D.P. (1976). Physiological organization of the Basal ganglia. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 91-114. Raven Press, N. York.
159. PYCCOCK, C.J. (1976). Effects of blocking nigrostriatal gamma-aminobutyric acid receptors. Em Bradford, H.F. e Marsden ,

- C.D., Biochemistry and Neurology, pag. 93-102. Academic Press, Londres.
160. QUITKIN, F.; RIFKIN, A.; COCHFELD, L. & KLEIN, D.F. (1977).  
Tardive dyskinesia: are first signs reversible. Am. J. Psychiatry, 134: 84-87.
161. RASKIND, M. & EISDORFER, C. (1976). Psychopharmacology of the aged. Em Simpson, L.L., Drug treatment of mental disorders, pag. 237-266. Raven Press, N. York.
162. RECAGNI, G.; BRUNO, F.; CATTABENI, F.; MAGGI, A.; DIGIULIO, A. M. & GROPPETTI, A. (1978). Interaction among dopamine, acetylcholine, and GABA in the Nigrostriatal System. Em Garattini, S.; Pujol, J.F. & Samanim. R., Interaction between putative neurotransmitters in the brain, pag. 61-74. Raven Press, N. York.
163. ROBERTS, E. (1976). Some thoughts about GABA and the basal ganglia. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 191-204. Raven Press, N. York.
164. ROBERTS, E.; GOETZ, I. & COMINGS, D.E. (1976). A note on experimental approaches to Huntington's disease. Em Yahr, M. D., The Basal ganglia, pag. 331-336. Raven Press, N. York.
165. ROSE, R.M. (1972). The psychological effects of androgens and estrogens. A review. Em Shaders, R.I., Psychiatric complications of medical drugs, pag. 251-294. Raven Press Books, Ltd,

N. York.

166. ROTH, R.H.; SALZMAN, P.M. & NOWYCKY, M.C. (1978). Central catecholaminergic pathways: physiologic and pharmacologic aspects. Em Liptom, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 199-204, Raven Press, N. York.
167. RUBOVITS, R. & KLAWANS, H.L. (1972). Implications of amphetamine-induced stereotyped behavior as a model for tardive dyskinesias. Arch. Gen. Psychiatry, 27: 502-207.
168. RUBIN, R. & SASSIN, J. (1977). Hormones and behavior. Em Jarwik, M.E., Psychopharmacology in the practice of medicine, pag. 189-200. Appleton-Century-crofts, N. York.
169. SACHER, E.J. (1978). Neuroendocrine responses to psychotropic drugs. Em Liptom, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 499-508. Raven Press, N. York.
170. SCHONECKER, M. (1957). Ein eigentumliches syndrom in oralem bereich bei megaphen. Applikation, Nervenarzt, 28: 35-38.
171. SEEMAN, P. & LEE, T. (1975). Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science, 188: 1217-1219.

172. SHEPHARD, M.; LADER, M. & LADER, S. (1972). Major tranquilizers. Em Meyler, L. & Herxheimer, A., Side effects of drugs, vol. 7, pag. 69-97. Excerpta Med., Londres.
173. SIGGINS, G.R. (1978). Electrophysiological role of dopamine in striatum: excitatory or inhibitory? Em Liptom, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 143-158. Raven Press, N. York.
174. SILVERSTONE, T. & TURNER, P. (1974). Schizophrenia. Em Drug treatment in psychiatry. Routledge & Kegan P., Londres.
175. SIMPSON, G.M. & KLINE, N.S. (1976). Tardive dyskinesia: manifestations, incidence, etiology and treatment. Em Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 427-432. Raven Press, N. York.
176. SIMPSON, G.M. & LEE, J.H. (1978). A ten year review of anti-psychotics. Em Liptom, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K. F., Psychopharmacology, a Generation of Progress, pag. 1131-1138. Raven Press, N. York.
177. SIMPSON, G.M.; LEE, J.H. & SHIRIVASTAVA, R.K. (1978). Clozapine in tardive dyskinesia. Psychopharm., 56: 75-80.
178. SIMPSON, G.M.; VARGA, E.; HILLARY, J. & ZOUBOK, B. (1978). Tardive dyskinesia and psychotropic drug history. Psychopharm., 58: 117-124.
179. SIMPSON, G.M.; VOITASHEVSKY, A.; YOUNG, M.A. & LEE, J.H. (1977).

- Deanol in the treatment of tardive dyskinesia. *Psychopharm.*, 52: 257-261.
180. SINGH, M.M. (1976). Diazepan in the treatment of tardive dyskinesia; preliminary observations. *Int. Pharmacopsychiatry*, 11: 232-234.
181. SMITH, J.M.; OSWALD, W.T.; KUCHARSKI, T. & WATERMAN, J. (1978). Tardive dyskinesia: age and sex differences in hospitalized schizophrenics. *Psychopharm.*, 58: 207-211.
182. SMITH, R.C.; TAMMINGA, C. & DAVIS, J.M. (1977). Effect of apomorphine on schizophrenic symptoms. *J. Neurol. Transmission*, 40: 171-176.
183. SMITH, R.C.; TAMMINGA, C. A.; HARASZTI, J.; PANDEY, G.N. & DAVIS, J.M. (1977). Effects of dopamine agonists in tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 134: 763-768.
184. SNYDER, S.H. (1979). Receptors, neurotransmitters and drug responses. *N. Engl. J. Med.*, 300: 465-472.
185. SOVNER, R. & DIMASCIO, A. (1978). Extrapyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. In Lipton, M.A.; DiMascio, A. & Killan, K.F., *Psychopharmacology, a Generation of Progress*, pag. 1021-1032. Raven Press, N. York.

186. SOVNER, R.; DIMASCIO, A.; BERKOWITZ, D. & RANDOLPH, P. (1978).  
Tardive dyskinesia and informed consent. *Psychosomat.*, 19 :  
172-177.
187. SPEHLMANN, R. & STAHL, S.M. (1976). Dopamine, acetylcholine  
imbalance in Parkinson's disease. *Lancet*, 3: 724-726.
188. STAFFORD, J.R. & FANN, W.E. (1977). Deanol acetamidobenzoate  
in tardive dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.*, 38: 3-6.
189. STEVENS, B.C. (1973). Role of fluphenazine decanoate in  
lessening the burden of chronic schizophrenics in the  
community. *Psychol. Med.*, 3: 141-158.
190. STORRIE, M.C. & EISDORFER, C. (1978). Psychophysiological  
studies in aging: a ten year. Review. Em Lipton, M.A.; Di-  
Mascio, A & Killan, K.F., *Psychopharmacology, a Generation  
of Progress*, pag. 1489-1498. Raven Press, N. York.
191. STROMBERG, U. (1970). Dopa effects in motility in mice:  
potentiation by MK485 and dexchlorpheniramine. *Psychopharm.  
(Berl.)*, 18: 58-67.
192. STROMBOM, U. (1976). Effects of low doses of catecholamine  
receptor agonists on exploration in mice. *J. Neurol.  
Transmission*, 37: 229-235.
193. TAMMINGA, C.A.; CRAYTON, J.W. & CHASE, T.N. (1979). Improvement  
in tardive dyskinesia after mусcinol therapy. *Arch. Gen.*

Psychiatry, 36: 595-598.

194. TAMMINGA, C.A.; SCHAFFER, M.H.; SMITH, R.C. & DAVIS, J.M.  
(1978). Schizophrenic symptoms improve with apomorphine.  
Science, 200: 567-568.
195. TAMMINGA, C.A.; SMITH, R.C.; ERICKSEN, S.E.; CHANG, S. & DAVIS,  
J.M. (1977). Cholinergic influences in tardive dyskinesia .  
Am. J. Psychiatry, 134: 769-774.
196. TARSY, D. (1978). "Tardive psychosis", Dr. Tarsy. Replies. Am.  
J. Psychiatry, 135: 626-627.
197. TARSY, D. & BALDESSARINI, R.J. (1977). The pathophysiologic  
basis of tardive dyskinesia. Biol. Psych., 12: 431-450.
198. TARSY, D. & BALDESSARINI, R.J. (1976). The tardive dyskinesia  
syndrome. Em Klawans, H.L., Clinical Neuropharmacology,  
pag. 29-62. Raven Press, N. York.
199. TEUBER, H.L. (1976). Complex functions of basal ganglia. Em  
Yahr, M.D., The Basal ganglia, pag. 151-168. Raven Press, N.  
York.
200. TEYCHENNE, P.F.; PARK, D.M.; FINDLEY, L.J.; CLIFFORD ROSE, F.  
& CALNE, D.B. (1976). Nomifensine in parkinsonism. J. Neurol.  
Neuros. and Psychiatry, 39: 1219-1221.

201. THORNBURG, J.E. & MOORE, K.E. (1975). Supersensitivity to dopaminergic agonists induced by haloperidol. In Bernard, B. K., Aminergic hypotheses of behavior: reality or cliché? pag. 23-28. Research Monograph Series 3, NIDA, Maryland.
202. TOGLIA, J.V.; McGLAMERY, M. & SAMBANDHAM, R.R. (1978). Tetra-benazine in the treatment of Huntington's Chorea and other hyperkinetic movement disorders. J. Clin. Psychiatry, 39: 81-87.
203. UNGERSTEDT, U.; LJUNGBERG, T.; HOFFER, B. & SIGGINS, G. (1975). Dopaminergic supersensitivity in the striatum. In Calne, D. B.; Chase, T.N. & Barbeau, A., Advances in Neurology, vol 9, pag. 57-66. Raven Press, N. York.
204. VAN PRAAG, H.M. & KORF, J. (1976). Importance of dopamine metabolism for clinical effects and side effects of neuroleptics. Am. J. Psychiatry, 133: 1171-1180.
205. VILLENEUVE, A. (1978). Therapeutic trials in tardive dyskinesia. Canad. Psychiat. Assoc. J., 23: 411-415.
206. VILLENEUVE, A.; LANGELIER, P. & BEDARD, P. (1978). Estrogens, dopamine and dyskinesias. Canad. Psychiat. Assoc. J., 23: 68.
207. VIUKARI, M. & LINNOILA, M. (1977). Effect of fusaric acid on tardive dyskinesia and mental state in psychogeriatric patients. Acta Psych. Scand., 56: 57-61.

208. WALLER, D.A. (1977). Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis or hysteria. *Am. J. Psychiatry*, 134: 1439-1440.
209. WALTERS, J.R.; BUNNEY, B.S. & ROTH, R.H. (1975). Piribedil and apomorphine pre and post-synaptic effects on dopamine synthesis and neuronal activity. Em Calne, D.; Chase, T.N. & Barbeau, A., *Advances in Neurology*, vol. 9, pag. 273-284. Raven Press, N. York.
210. WEGNER, J.T.; STRUVE, F.A.; KANTOR, J.S. & KANE, J.M. (1979). Relationship between the beta-mitten EEG pattern and tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36: 599-603.
211. WEINTRAUB, M.I. & VAN WOERT, M.H. (1971). Reversal by levodopa of cholinergic hypersensitivity in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 22: 412-415.
212. WEISS, B.; SANTELLI, S. & LUSINK, G. (1977). Movement disorders induced in monkeys by chronic haloperidol treatment. *Psychopharm.*, 53: 289-293.
213. WIDROE, H.J. & HEISLER, S. (1976). Treatment of tardive dyskinesia. *Dis. Nerv. Syst.*, 37: 162-164.
214. YATES, C.M. (1976). Long term effects of dyskinesia-inducing drugs. Em Bradford, H.F. & Marsden, C.D., *Biochemistry and Neurology*, pag. 73-77. Academic Press, Londres.

215. YORKSTON, N.J.; ZAKI, S.A.; MALIK, M.K.U.; MORRISON, R.C. & HARVARD, C.W.H. (1974). Propranolol in the control of schizophrenic symptoms: preliminary communication. *Brit. Med. J.*, 4: 633-635.
216. ZAVODNICK, S. (1978). A pharmacological and theoretical comparison of high and low potency neuroleptics. *J. Clin. Psychiatry*, 39: 332-336.