

# **AGONISTAS PARCIAIS NO ARMAMENTARIUM DA ESQUIZOFRENIA.**

*DISFRENIA TARDIA: O DESAFIO DA VEZ PARA  
OS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS DE ÚLTIMA  
GERAÇÃO?*

*PARTIAL AGONISTS IN THE SCHIZOPHRENIA  
ARMAMENTARIUM.*

*TARDIVE DYSPHRENIA: THE NEWEST CHALLENGE FOR THE LAST  
GENERATION ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS?*

***Leopoldo Hugo Frota***  
[leopoldo.frota@uol.com.br](mailto:leopoldo.frota@uol.com.br)

*Professor Adjunto do Depto. de Psiquiatria e Medicina  
Legal da UFRJ.  
World Health Organization Collaborating Centre in  
Mental Health – IPUB/UFRJ, Co-Head.  
Membro do Comitê de Ética em Pesquisas do Instituto  
de Psiquiatria da UFRJ.*



REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA PARA CITAÇÃO ([jbp@ipub.ufrj.br](mailto:jbp@ipub.ufrj.br)):  
***Frota LH. Agonistas Parciais no Armamentarium da Esquizofrenia. Disfrenia Tardia: O  
Desafio da Vez para os Antipsicóticos Atípicos de Última Geração? J Bras Psiquiatr 2003,  
vol 52,suppl 1:14-24.***

## *Resumo:*

*Propõe-se a unificação dos conceitos de Psicose de Rebote, Psicose por Supersensibilidade Dopaminérgica Mesolímbica e Refratariedade Secundária Adquirida, sob a denominação comum de Disfrenia Tardia. Destaca-se a participação da clozapina e dos atípicos de segunda geração enquanto agentes com ação mesolímbica preferencial na gênese da iatrogenia, possivelmente contribuindo sua crescente prescrição para um melhor reconhecimento da síndrome na atualidade. Sugere-se que os atípicos de última geração, ao agirem como moduladores dopaminérgicos, na condição de agonistas parciais (aripiprazol), acarretariam menor risco de hipersensibilidade nigro-estriatal ou mesolímbica, devendo ser alçados à posição de opção terapêutica de primeira linha na Esquizofrenia.*

## *Unitermos:*

*Esquizofrenia Refratária; Psicose por Supersensibilidade; Hipersensibilidade Dopaminérgica Mesolímbica; Discinesia Tardia; Disfrenia Tardia; Antipsicóticos Atípicos; Clozapina; Agonistas Dopaminérgicos Parciais; Aripiprazol.*

## *Summary:*

*The reunification of the concepts of Rebound Psychosis, Mesolimbic Supersensitivity Psychosis and Secondary Acquired Refractoriness under the unique denomination of Tardive Dysphrenia is proposed. The etiological contribution of clozapine and second generation atypical drugs with mesolimbic selective actions and their increasing use as the main cause for the better recognition of these syndromes nowadays is stressed. Last generation atypical antipsychotics drugs or “dopamine system stabilizers” agents acting as partial agonists (aripiprazol), so promoting less nigro-striatal and mesolimbic up-regulation, should be ranked as first line therapeutic option in Schizophrenia.*

## *Uniterms:*

*Refractory Schizophrenia; Supersensitivity Psychosis; Mesolimbic Dopaminergic Up-Regulation; Tardive Dyskinesia; Tardive Dysphrenia; Atypical Antipsychotics; Clozapine; Dopamine Partial Agonists; Aripiprazole.*

## ***Discinesia Tardia: Hipersensibilidade Dopaminérgica Nigro- Estriatal***

Sabe-se que o potente e duradouro bloqueio dos receptores pós-sinápticos centrais *D<sub>2</sub>-like* pelos neurolépticos ou antipsicóticos típicos, indistintamente promovido por eles em todas as quatro grandes vias dopaminérgicas cerebrais (nigro-estriatal, mesolímbica, mesocortical e túbero-infundibular), conforme demonstrado por *Burt, Creese & Snyder* a partir da disponibilização dos primeiros isótopos radioativos (haloperidol tritiado ou [*H*]-haloperidol) como marcadores biológicos (13, 26, 35), determinaria sempre –em maior ou menor grau, de acordo com a susceptibilidade individual (polimorfismos genéticos), mas também com a potência do antipsicótico, faixas de doses e duração do tratamento- o desenvolvimento de intensa e duradoura hipersensibilidade funcional na neurotransmissão (29, 53, 92), particularmente notável no *striatum*. O fenômeno foi vinculado a uma proliferação adaptativa compensatória (“*up-regulation*”), no curto e médio prazo, no número de receptores ativos do mesmo tipo dos que permanecem sob a ação de bloqueio (38). Um fenômeno adaptativo oposto, “*down-regulation*”, seria observado com a administração repetida de agonistas do neurotransmissor (08).

Na clínica esta hipersensibilidade dopaminérgica estriatal não costuma redundar imediatamente em sintomas motores, respeitando um período de latência variável, mas em geral, após meses ou anos de tratamento acaba por manifestar-se e de forma problematizante em 20 a 25% dos esquizofrênicos

tratados, gerando, iatrogênicamente, as conhecidas síndromes motoras extrapiramidais tardias. Estas síndromes, em sua maioria, caracterizam-se por movimentos anormais involuntários repetitivos (discinéticos ou coreiformes) que envolvem extremidades e face, particularmente a região oro-mandibular, mas que, eventualmente, estendem-se à laringe e ao tronco, tórax e abdômem, podendo comprometer seriamente a fala, deglutição, respiração e postura corporal. Tais manifestações mostram-se desfortunadamente irreversíveis na maioria das vezes, e embora muitos pacientes evidenciem inadequado ou insuficiente “*insight*” do problema (66), os insólitos movimentos involuntários costumam constituir-se em sério obstáculo para os esforços de reabilitação na fase de remissão, ao perpetuar o retraimento social do paciente por seu caráter estigmatizante. Eles podem surgir de forma gradual, sutil e espontânea ao longo do tratamento, sugerindo progressiva tolerância aos efeitos antidopaminérgicos, ou mais raramente, revelar-se de forma abrupta após descontinuações ou reduções súbitas nas doses, caracterizando, seja de um modo, seja de outro, a *Discinesia Tardia*, síndrome reconhecida pela primeira vez nos anos seguintes à difusão do emprego dos neurolépticos em clínica psiquiátrica.

A divulgação da síndrome e sua diferenciação dos movimentos anormais próprios da doença esquizofrênica crônica (maneirismos, estereotípias, etc) devem muito ao psiquiatra *George Crane*, cujas observações foram registradas numa série de publicações iniciada no final dos anos 60 no *American Journal of Psychiatry* (23) e que, rapidamente, viria despertar o interesse de toda a comunidade científica internacional, com o tema sendo explorado em sucessivas publicações em

todos os periódicos internacionais especializados (24, 25).

A *Discinesia Tardia* é condição que costuma ser irreversível em pelo menos 2/3 dos casos e cujo tratamento limita-se, no mais das vezes, a medidas puramente paliativas. Muitos dos recursos eficazes envolvem o emprego de substâncias com ação antidopaminérgica central como os depletors catecolaminérgicos reserpina, tetrabenazina e outros, sendo de aceitação discutível. A readministração dos neurolépticos a pacientes que interromperam abruptamente o tratamento ou o aumento das doses nos que o mantêm, costumam trazer melhora temporária dos sintomas. Entretanto, tais medidas contribuem para o agravamento do quadro a médio e longo prazo, não sendo consideradas técnica ou eticamente aceitáveis, exceto para os pacientes refratários a todas as demais alternativas terapêuticas (clozapina e atípicos de segunda geração; redução nas doses dos neurolépticos e associação cautelosa de agonistas dopaminérgicos como a amantadina; benzodiazepínicos; clonidina; bloqueadores dos canais de  $Ca^{++}$ , etc), e ainda assim, somente como medida heróica para melhor qualidade de vida (08).

Dada a tendência à irreversibilidade e a escassez de tratamentos consagrados para a *Discinesia Tardia*, a força-tarefa sobre o tema constituída pela *Associação Psiquiátrica Americana*, recomendou no início da década de 90 que a prescrição de neurolépticos doravante só se fizesse:

- quando indiscutivelmente necessária;
- nas menores doses possíveis;
- com cuidados redobrados ao tratar-se de crianças, idosos e

*portadores de Transtornos Afetivos;*  
*-condicionada a exames regulares para afastar a presença de sinais incipientes ou diante deles,*  
*-somente após obtenção de consentimento informado para prosseguir com o tratamento, além de examinar a conveniência de outras alternativas terapêuticas e redução das doses.*

Em caso de piora, o tratamento deveria ser interrompido, com a  
*-substituição do neuroléptico por clozapina (05) ou, como agora já se torna possível, por um antipsicótico atípico de segunda geração.*

### ***Disfrenia Tardia (Psicose por Supersensibilidade): Hipersensibilidade Dopaminérgica Mesolímbica e Refratariedade Secundária Adquirida***

Deve-se a *Karl Ludwig Kahlbaum* (1828-1899) em sua proposta por uma nova psicopatologia sistemática contida na obra de 1863 “*Die Gruppierung der Psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen*” (“*Divisão e Classificação das Desordens Mentais*”), quase um século antes da introdução da clorpromazina, a criação dos termos hoje consagrados *parafrenia*, *ciclotimia*, *hebefrenia* e *catatonia*, como nos recordam *Max Fink & Michael Alan Taylor* (37). Na mesma obra o célebre neuropsiquiatra alemão teria proposto outros conceitos inéditos como *vesania*, *vecordia*, *neofrenia* e *disfrenia*, que no entanto, não alcançariam consagração ou notoriedade equivalentes.

Mais de um século depois, no final dos anos 70, *Forrest & Fahn*, na edição de abril de 1979 do *Journal of Clinical Psychiatry* destacariam entre as síndromes vinculadas ao uso crônico de neurolépticos uma modalidade caracterizada por manifestações comportamentais ao invés de motoras, que denominaram *Disfrenia Tardia*, para figurar ao lado de *Discinesia Tardia* (40), da *Distonia Tardia* (11, 56) e da *Acatisia Tardia* (12). Mais tarde seria acrescentada por *Ford, Greene & Fahn* uma insólita síndrome tardia sensitiva, com algias crônicas orais e genitais (39). Entretanto, os autores não voltariam ao tema em novas publicações nos anos seguintes, com a expressão *Disfrenia Tardia* só reaparecendo nos periódicos médicos ao final da década de 80, retomada por *Fahn* nos *Anais de Neurologia* norte-americanos, em artigo com o sugestivo título:

“*Seria o Transtorno do Pensamento com Crise Oculógira manifestação da Acatisia Tardia ou da Disfrenia Tardia?*” (36). Contudo, curiosamente, assim como já ocorrera com a proposição original de *Kahlbaum*, o termo *Disfrenia* voltaria a cair em obscuridade.

Registre-se que entre os quadros comportamentais tardios atribuídos aos neurolépticos seria sugerida por *Wilson e cols.* no início da década de 80, uma “*Disfrenia Tardia*” (“*Tardive Dysmentia*”) (99). Esta síndrome, observada em esquizofrênicos crônicos, é caracterizada por loqüacidade, tom de voz anormalmente alto, pensamentos desconectados, inadequados e sem objetividade, humor eufórico com ocasionais e gratuitas demonstrações de explosividade, além de hostilidade e isolamento social alternando com hiperatividade e invasões da privacidade alheia. Foi atribuída por eles ao

prolongado emprego dos medicamentos (70, 99), mas não alcançaria, contudo, reconhecimento unânime como condição iatrogênica, uma vez que mal se diferencia da “mória” e de outras alterações comportamentais da *Síndrome do Lobo Frontal* constatada em esquizofrênicos residuais graves com mau prognóstico, por acentuada hipofrontalidade orbital, nas formas crônicas severas da enfermidade.

Mas, apesar da oportuna designação proposta por *Forest & Fahn*, deve-se rigorosamente ao psiquiatra e psicofarmacologista canadense *Guy Chouinard* e sua equipe o primeiro reconhecimento clínico formal e detalhado de quadros psicóticos induzidos pelo uso continuado de neurolépticos, com a descrição clínica da *Psicose por Supersensibilidade* (ou *SSP*, na sigla em inglês para “*Supersensitivity Psychosis*”), em novembro de 1978 numa série de artigos iniciada no *American Journal of Psychiatry* (18) com repercussão em outras publicações (31).

*Chouinard* e seu grupo operacionalizaram sete critérios (19) para o diagnóstico de sua *Psicose por Supersensibilidade*:

- 1) o início dos sintomas vincula-se cronologicamente à redução rápida ou retirada tratamento ou término do efeito *dépôt*;
- 2) após, no mínimo, algumas semanas de tratamento;
- 3) acompanhando-se de sinais clínicos de hipersensibilidade dopaminérgica em outras vias, como *discinesias* e;
- 4) altos níveis de prolactina no plasma comprovando bloqueio dopaminérgico central suficiente para indução de hipersensibilidade;
- 5) além de evidências de desenvolvimento de tolerância com

necessidade de aumento nas doses para manutenção das melhoras

psicopatológicas obtidas inicialmente;  
6) como na *Discinesia Tardia*, a reinstituição do tratamento ou aumento das doses do neuroléptico constitui tratamento eficaz no curto prazo, embora contribua para o agravamento da síndrome à médio prazo;

7) como na *Discinesia Tardia*, a síndrome pode se manifestar em diferentes graus gravidade, a saber:

a) forma leve que costuma resolver-se favoravelmente após alguns dias de duração apenas;

b) psicose grave segue-se à suspensão do tratamento e costuma mostrar-se duradoura, podendo tornar-se irreversível;

c) psicose aberta que não responde à reinstituição e que se revela irreversível.

O interesse pelas síndromes tardias caracterizadas por sintomas psiquiátricos ou comportamentais seria adicionalmente reforçado pela comprovação experimental de hipersensibilidade dopaminérgica em áreas extra-estriatais (mesolímbicas) por *Seeger & Gardner* no final década de 70, com a administração prolongada de neurolépticos a primatas não-humanos (77). Tal fenômeno passou a constituir a hipótese mais aceita para a etiologia das referidas síndromes em seres humanos, na clínica.

Contudo, o conceito de *Psicose por Supersensibilidade* do grupo de *Chouinard*, apesar de sua inegável coerência conceitual, não encontraria aceitação imediata (33, 58). Sua validade, aliás, a bem da verdade, foi muito pouco testada desde então. Entre outros motivos, certamente, pelas delicadas questões éticas impostas por eventuais suspensões do tratamento numa

enfermidade grave como a *Esquizofrenia*.

Os dois únicos ensaios clínicos registrados pela literatura com esta finalidade, embora forneçam resultados negativos não podem, de modo algum, serem considerados conclusivos, na medida em que adotam metodologia passível de sérios criticismos. No primeiro, *Weinberger e cols.* se dispuseram a comprovar a existência da síndrome promovendo a suspensão do tratamento num pequeno grupo de esquizofrênicos crônicos sintomáticos (n = 20), por um prazo de 4 semanas em condições não-controladas (96). O segundo ensaio, também negativo, conduzido por *Singh e cols.*, em 1990, embora utilizando *design* duplo-cego com grupos paralelos e controles “*Chouinard-negativos*” (n = 5), padeceu de evidente fraqueza em poder amostral (83), além de utilizar prazo ainda menor (2 semanas).

*Chouinard* e seu grupo, no entanto, dariam continuidade à sua proposição com argumentação renovada e ampliada por novas descrições clínicas (17, 20). Ainda recentemente, no início dos anos 90, na mesma ocasião da publicação do ensaio negativo já mencionado, de *Singh e cols.*, o mesmo grupo descreveria dez novos casos particularmente severos de *Psicose por Supersensibilidade* (16). Descrições semelhantes foram feitas por autores independentes (67). Contudo, talvez abalado pelo intenso criticismo, o próprio *Chouinard* acabaria endossando outras hipóteses etiológicas tanto para a *Refratariedade*, quanto para a *Psicose por Supersensibilidade*, que não mais a *up-regulation D<sub>2</sub>-like* mesolímbica, como uma hipotética perda de neurônios colinérgicos secundária ao bloqueio dopaminérgico (69), hipótese que investigadores japoneses em estudos com animais jovens submetidos à

administração repetida de haloperidol não seriam capazes de confirmar (52).

O fato é que o conceito de *Psicose por Supersensibilidade* nunca despertou interesse científico proporcional à importância de suas implicações clínico-terapêuticas, apesar da alta prevalência estimada para esta condição (22%) e o crescente reconhecimento de refratariedade em uma considerável parcela dos esquizofrênicos tratados por neurolépticos (30 a 40%). Na clínica, em muitos casos, não raro o psiquiatra vê a sintomatologia psicótica retornar sucessivamente e com maior gravidade após melhoras iniciais serem obtidas, a despeito da continuação do tratamento, obrigando a aumentos sucessivos de doses ou substituições e associações de neurolépticos para finalmente, em certo número de casos, mostrar-se permanentemente refratária.

Curioso é constatar que, apesar das limitações dos neurolépticos em seu alcance terapêutico terem sido logo reconhecidas passada a onda de entusiasmo inicial, uma conceitualização operacional para *Esquizofrenia Refratária* somente viria ganhar corpo e popularizar-se com o já célebre estudo clínico de *John Kane* responsável pela reabilitação clínica da clozapina no final dos anos 80 (54).

Embora admita-se que todo esquizofrênico seja apenas um respondedor parcial aos neurolépticos, pela contínua susceptibilidade às recaídas e pela persistência de sintomas residuais negativos, acordou-se definir como resistentes ou *não-respondedores* a um determinado neuroléptico os pacientes cujas melhoras permanecessem iguais ou inferiores a 20% de redução nos escores globais de um instrumento clínico (escala de sintomas) validado e consagrado. A *Esquizofrenia Refratária* conforme a operacionalização utilizada pelo grupo de *Kane*, seria aquela condição na qual o

paciente mostra-se *não-respondedor* a pelo menos 3 neurolépticos de 2 grupos químicos diferentes, empregados em doses equivalentes a 1000mg/dia ou mais de clorpromazina, durante 6 meses no mínimo, em 5 anos de enfermidade tratada (54). Não obstante, definições menos rigorosas para refratariedade são utilizadas na prática clínica, como “ausência de resposta a 2 ou 3 antipsicóticos de diferentes classes em doses equivalentes a 500mg/d de clorpromazina por 1 mês” (55, 72), fato que pode explicar as elevadas taxas de prevalência, de 60% ou mais, encontradas em alguns levantamentos.

Para um melhor avanço dos conhecimentos sobre esta questão, além de consenso acerca da melhor definição operacional para “*Refratariedade*”, torna-se imprescindível admitir um conceito de *Pseudorefratariedade*, condição a ser sempre preliminarmente excluída como causa da ausência de resposta ao tratamento, como bem nos recordam *Heinz Lehmann & Thomas Ban* (61). A *Pseudorefratariedade* poderia dar-se por:

- a) erro diagnóstico;
- b) má adesão ou irregularidade no tratamento;
- c) razões farmacocinéticas, como a presença de polimorfismos genéticos enzimáticos (metabolizadores rápidos) ou o uso simultâneo de indutores das isoenzimas do complexo do citocromo P 450 responsáveis pelo metabolismo ou ainda, de substâncias que prejudiquem a absorção (antiácidos, etc), impedindo, assim, que as faixas de concentrações terapêuticas do antipsicótico sejam alcançadas;
- d) abuso paralelo de substâncias que antagonizam farmacodinamicamente a ação terapêutica ou contribuam para a perpetuação ou exacerbação da

*sintomatologia psicótica (anfetaminas, cocaína, álcool, marijuana, outros alucinógenos e substâncias de abuso como solventes, esteróides, anti-colinérgicos).*

Excluídas estas possibilidades, também tornar-se-ia conveniente distinguir entre uma *Refratariedade Primária Essencial* (presente desde a eclosão da enfermidade) e uma *Refratariedade Secundária Adquirida* (desenvolvida gradualmente ao longo do tratamento e progressivamente irreversível).

É evidente que a identificação de quadros iatrogênicos tardios, só se tornou possível pela rápida, irrestrita e ampla aceitação com que os neurolépticos foram recebidos, como recursos de extraordinário valor terapêutico numa época ainda muito carente de recursos eficazes, não-agressivos, para tratamento da *Esquizofrenia*. Recorde-se a proposta de mega-doses para antipsicóticos de alta potência como o haloperidol, no afã que antecedeu ao reconhecimento do fenômeno das “janelas terapêuticas”, da real dimensão dos riscos de *Discinesia Tardia* e *Síndrome Neuroléptica Maligna*, além dos riscos de uma *Síndrome Deficitária por Neurolépticos* (62) pelo agravamento de sintomas negativos, afetivos e cognitivos preexistentes.

Embora a denominação *Disfrenia Tardia* tenha caído em esquecimento desde sua primeira utilização nos anos 70, certamente obscurecida que foi pela prevalência maior e pela identificação mais fácil de sua congênere motora, a reabilitação deste antigo termo para nomear o revitalizado conceito da *Psicose por Supersensibilidade*, traria a grande vantagem de enfatizar a base etiológica e fisiopatogênica comum às duas síndromes tardias, diferindo apenas na distribuição regional da hipersensibilidade

dopaminérgica, com todas as implicações prognósticas e clínico-evolutivas e dilemas terapêuticos daí decorrentes, e colocando em destaque o desafio da vez para os novos antipsicóticos numa era em que a clozapina e os atípicos de segunda geração ameaçam retirar de cena o fantasma da *Discinesia Tardia*.

### ***As “Psicoses de Rebote” e a Refratariedade Secundária Adquirida à Clozapina e aos Atípicos de Segunda Geração***

De fato, se por um lado, já teriam sido obtidas evidências de que a hipersensibilidade dopaminérgica tende a desenvolver-se em todas as quatro grandes vias centrais com o emprego repetido prolongado de neurolépticos ou antipsicóticos típicos, há também evidências de que o fenômeno possa sofrer variações com cada um deles, tanto em intensidade quanto em distribuição regional (estriatal e extra-estriatal) ao longo do tempo (22, 45, 97), como confirmaram recentemente *Silvânia Vasconcelos e cols.* do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, com a administração de haloperidol a roedores em ensaio publicado na edição de maio último do *Behavioral Processes* (93). Maior variação ainda, deve ser esperada, se compararmos neurolépticos a antipsicóticos atípicos.

Como já cabalmente demonstrado por *Philip Seeman & Teresa Tallerico* da Universidade de Toronto, a propriedade farmacodinâmica que melhor caracteriza os atípicos seria a natureza frouxa da ligação que estabelecem com os receptores pós-sinápticos *D<sub>2</sub>-like* (81). Nas ligações deste tipo o fármaco pode



ser facilmente deslocado pela dopamina endógena, fenômeno particularmente intenso onde o neurotransmissor encontra-se mais abundante (o *striatum* concentra algo em torno de 70% de toda a dopamina cerebral). Tais fatos parecem fornecer, até agora, a melhor explicação para a seletividade mesolímbica dos novos antipsicóticos, assim como seu baixo potencial para efeitos adversos motores, precoces ou tardios (inclusive menor propensão à *Discinesia Tardia*) e neuro-endócrinos (elevações de menor intensidade e duração da prolactina e dose-dependentes), tão comuns aos neurolépticos, embora com preservação da eficácia nos sintomas positivos.

Há sugestões com razoável grau de evidência clínica de que a clozapina assim como atípicos de segunda geração, seja por ligações deste tipo, não duradouras (77), seja pelo bloqueio mesolímbico preferencial (42, 43, 78), apesar de em muitos pacientes mostrarem efeitos terapêuticos cumulativos (41), estariam propensos a determinar, mais do que os neurolépticos, as “*psicoses de rebote*” (recaídas abruptas e anormalmente intensas do quadro inicial, seguindo-se, em geral, à suspensão ou mera redução dos medicamentos). Estes quadros, poderiam ser alternativamente caracterizados pela gradual instalação de refratariedade após melhoras iniciais terem sido obtidas, com as mesmas doses, sendo vinculados ao desenvolvimento de tolerância progressiva aos efeitos antidopaminérgicos. Assim, confundem-se com a síndrome descrita por *Chouinard & cols.* na década de 70 para os neurolépticos. De modo muito sugestivo, passaram a figurar com maior frequência na literatura após a difusão no emprego dos atípicos (10, 14, 27, 48, 63, 85, 90, 91, 95).

A propalada ligação frouxa, não duradoura, aos receptores, especialmente

estriatais, com conseqüente seletividade mesolímbica no bloqueio dopaminérgico promovido pelos novos medicamentos constituíram as explicações mais prováveis para sua propensão às psicoses de rebote (ou *Disfrenia Tardia*, pelo menos nos casos em que os sintomas retornam com intensidade maior e de forma duradoura). Algo equivalente, embora com eclosão menos dramática oorreria com os neurolépticos ou antipsicóticos típicos na *Discinesia Tardia*, com a “*up-regulation*” dopaminérgica concentrando-se preferencialmente em nível nigro-estriatal, fato confirmado experimentalmente em roedores (22).

A dificuldade em distinguir sintomas psicóticos por hipersensibilidade mesolímbica de recaídas vinculadas à natural progressão de uma enfermidade que, reconhecidamente, evolui por “surtos” talvez explique o relativo desinteresse e a pequena popularidade do revolucionário conceito de *Chouinard* com todas as suas relevantes implicações terapêuticas, apesar das evidências clínicas do fenômeno, particularmente acumuladas após a reabilitação da clozapina e a difusão dos novos atípicos. Casos anotados pela literatura seguindo-se a suspensão do tratamento ou simples redução nas doses, têm envolvido tanto a clozapina (33, 82, 87, 94), quanto atípicos de segunda geração como olanzapina (61) e quetiapina (65) e até depletors monoaminérgicos, propugnados justamente como recursos terapêuticos para a *Discinesia Tardia*, como a reserpina, mesmo quando apenas empregada como medicamento anti-hipertensivo em pacientes sem antecedentes psiquiátricos (57, 73) ou antieméticos como a metoclopramida (65), benzamida de acentuadas propriedades antidopaminérgicas *D<sub>2</sub>-like* centrais (46), assim como outras

substâncias de seu grupo, empregadas como antipsicóticos com ação mesolímbica seletiva, como a sulpirida e amisulprida.

É importante notar que se esta hipersensibilidade determinada pelos novos fármacos tende a permanecer adstrita à via mesolímbica, caberia dispensar para o diagnóstico da *Psicose por Supersensibilidade* induzida por atípicos, os critérios nº 3 (sinais concomitantes de hipersensibilidade dopaminérgica em outras vias, como as discinesias) e nº 4 (altos níveis de prolactina comprovando bloqueio dopaminérgico central suficiente) de *Chouinard*.

Além disso, talvez também devam ser consideradas síndromes de hipersensibilidade, ainda que não necessariamente exclusivamente dopaminérgicas, outras manifestações sintomatológicas não-psicóticas ou não-esquizofreniformes registradas no curso do tratamento com os atípicos como:

-*sintomas obsessivo-compulsivos emergentes ou reexacerbados em pacientes esquizofrênicos ou não* (03, 04, 15, 51, 74, 84),

-*sintomas maníacos ou hipomaníacos em pacientes bipolares ou não, freqüentemente registrados com o uso da risperidona* (09, 44, 59, 60, 71), *mas também com olanzapina, quetiapina e ziprasidona* (06, 07, 30, 47), além de

-*modificações sintomatológicas abruptas e injustificadas em pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo* (32).

É mais que provável que o fenômeno da hipersensibilidade mesolímbica por emprego repetido de antipsicóticos típicos ou atípicos, constitua uma das principais causas de modificações sintomatológicas em diferentes quadros psiquiátricos que

surgem inexplicavelmente durante o tratamento, especialmente o aparecimento de sintomas paranóide-alucinatorios previamente inexistentes. Casos de *Psicose por Supersensibilidade* foram descritos pela equipe de *Chouinard* em pacientes bipolares (88). Ficamos diante de grande tentação em especular a respeito do papel que a introdução e difusão do tratamento com antipsicóticos não teria tido sobre as possíveis modificações na sintomatologia de diversos quadros psiquiátricos ao longo das últimas cinco décadas, particularmente dos pacientes com *Transtornos Afetivos* ou *Esquizoafetivos*. Sabe-se que os pacientes com *Transtorno Bipolar* mostram um risco particularmente elevado para a *Discinesia Tardia* (100). Não teria sido por outra razão que alguns atípicos de segunda geração ganharam rapidamente preferência no tratamento de tais pacientes, quando necessário recorrer a antipsicóticos (*Mania Aguda, Depressão com Sintomas Psicóticos*, como coadjuvantes aos estabilizadores do humor em pacientes bipolares refratários, etc). Teriam estes pacientes, do mesmo modo que para a *Discinesia Tardia*, maiores riscos de desenvolver *Psicose por Supersensibilidade*? Qual seria o resultado final de usar uma droga antidopaminérgica com seletividade mesolímbica numa população de pacientes particularmente predisposta ao desenvolvimento de hipersensibilidade dopaminérgica em geral? Poderia ser esta a explicação para as modificações sintomatológicas que teriam ocorrido nesta subpopulação de pacientes psiquiátricos nas décadas posteriores à difusão dos antipsicóticos, redundando na moderna popularização de categorias diagnósticas como “*Depressão com Sintomas Psicóticos*” ou “*Transtorno Esquizoafetivo*”, muito menos destacadas

na literatura médica dos antigos psiquiatras?

Lembremos a sintomatologia delirante-alucinatória que se vê desenvolver ao longo do tratamento de pacientes senis, inicialmente apenas com alterações comportamentais e déficits neurocognitivos simples em processos demenciais incipientes não complicados, e que não raram redundam em quadros francamente psicóticos após suspensão ou redução de neurolépticos, mesmo usados em pequenas doses? Sabe-se que o risco de *Discinesia Tardia* aumenta com a idade (05, 50). Não seria lícito supor que o risco de *Psicose por Supersensibilidade* ou de *Disfrenia Tardia* poderia ser ainda maior nestes pacientes do que nos esquizofrênicos adultos de modo geral ?

Por outro lado, a importância da hipersensibilidade dopaminérgica mesolímbica tem sido ressaltada pela constatação freqüente de recaídas psicóticas graves, espontaneamente, ou após ingestão de doses mínimas, habitualmente insuficientes, por ex-usuários crônicos de metanfetamina seguindo-se a períodos prolongados de abstinência (aqui uma hipersensibilidade dopaminérgica mesolímbica desenvolver-se-ia secundariamente à abstinência, em função cronicamente hiperativada pelo uso continuado da substância de abuso) (01, 02, 75, 76).

Tomados em conjunto, todos estes fatos parecem demonstrar que, dada a neuroplasticidade e a natureza altamente adaptativa do sistema nervoso central, a indução ou recrudescimento de sintomas psicóticos não estaria necessariamente vinculada somente a efeitos de médio prazo do bloqueio pós-sináptico propiciado pelos neurolépticos, mas a quaisquer interrupções, ainda que relativas, de uma neurotransmissão dopaminérgica mesolímbica, prévia e

prolongadamente, hiperativada (pela dopamina endógena no caso da *Esquizofrenia* ou por agonistas dopaminérgicos utilizados como substâncias de abuso pelos usuários de metanfetamina ou como medicamentos pelos pacientes parkinsonianos), o que tornaria o fenômeno potencialmente indistinguível da própria progressão natural da enfermidade esquizofrênica!

### ***Tentativas Terapêuticas na Psicose por Supersensibilidade***

Tentativas de tratamento foram feitas por *Chouinard* e cols. com antiepilépticos na presunção da presença de que fenômenos de “*kindling*” poderiam estar envolvidos na gênese da *Psicose por Supersensibilidade*, mas os resultados foram pobres a médio e longo prazo, apesar de algumas melhoras iniciais promissoras (28, 89). Eles também sugeriram a utilidade de atípicos e semi-atípicos como clozapina e risperidona (21). Porém o que dizer do fenômeno justamente induzido pelos atípicos?

Adicionalmente teria sido sugerida a utilidade de antagonistas opióides como a naloxona mas sem comprovação clínica controlada e com amostras amplas (78).

Quer nos parecer que no estágio atual da questão, as perguntas mais urgentes a responder, através de novos ensaios laboratoriais e sucessivos ensaios clínicos comparativos controlados, além de levantamentos farmaco-epidemiológicos, são:

- 1) *Causariam de fato, os atípicos, com maior freqüência e gravidade que os neurolépticos, psicose por supersensibilidade (Disfrenia*

*Tardia) e/ou refratariedade secundária gradualmente adquirida?*

- 2) *Este fenômeno estaria positivamente correlacionado a uma maior intensidade absoluta ou relativa na indução de hipersensibilidade dopaminérgica mesolímbica, em comparação com os neurolépticos?*

### **Os Agonistas Dopaminérgicos Parciais e a Disfrenia Tardia (Psicose por Supersensibilidade)**

Podemos classificar a atividade intrínseca de um fármaco nos receptores pelos quais demonstra afinidade (baixas constantes de dissociação), em graus decrescentes de intensidade funcional passando por 4 possibilidades que vão do 1) agonismo total ao 4) agonismo inverso total (efeitos opostos aos do neurotransmissor em igual intensidade) passando pelo 2) agonismo parcial e pelo 3) antagonismo (bloqueio simples).

Podemos definir os agonistas parciais como agentes que em doses altas atuam como antagonistas ao deslocar o transmissor endógeno de seus sítios de ligação para exercer atividade intrínseca menor, contribuindo assim, para a redução na função, enquanto que, diante de sua escassez, agem como agonistas ao restaurar parcialmente a função até níveis moderados de atividade pelo menos. Por tais características estes agentes podem ser considerados moduladores da transmissão, mais do que simples ativadores (agonistas) ou bloqueadores (antagonistas). Constituem exemplos de agonistas parciais a buspirona, que age

como agonista parcial serotoninérgico nos receptores  $5Ht_{1A}$  (propriedade, aliás, também compartilhada pelo aripiprazol e alguns outros antipsicóticos atípicos) e o composto *RO 16-6028*, agonista parcial dos receptores benzodiazepínicos.

A teoria mais aceita para a etiopatogenia da *Esquizofrenia* envolve o desbalanceamento da neurotransmissão dopaminérgica cerebral no complexo das vias mesolímbica e mesocortical, mostrando-se anormalmente acentuada no sistema límbico e reduzida no córtex fronto-temporal. Os antipsicóticos típicos ou neurolépticos, pela sua ação antidopaminérgica inespecífica, embora demonstrem boa eficácia sobre sintomas positivos, costumam determinar o agravamento dos sintomas negativos afetivos e cognitivos da enfermidade, além de efeitos adversos motores e neurendócrinos.

Por estas razões, sempre houve muito interesse no desenvolvimento de antipsicóticos que agindo como agonistas dopaminérgicos parciais pudessem não só evitar os efeitos adversos comuns a bloqueadores dopaminérgicos pós-sinápticos como promover melhora de sintomas deficitários ou negativos.

Não obstante este interesse e todos os esforços de pesquisa que já teriam levado à obtenção de um certo número de agonistas dopaminérgicos parciais como potenciais antipsicóticos (poderiam ser citados como exemplos *N-Propilnorapomorfin* ou *NPA*; preclamol ou *(-)-3PPP*; compostos *NBF-203*; *NBF-234*; *SDZ HDC-912*; *PD 158771* e *CI-1007*), o único a alcançar licenciamento até agora, foi o composto *Opc 14597* ou aripiprazol (98). Trata-se de uma substância descoberta por investigadores do *Third Tokushima Institute of New Drug Research* da empresa japonesa *Otsuka Pharmaceuticals* a partir de outra quinolinona, o composto *Opc 4392*, um

agonista dos autoreceptores pré-sinápticos dopaminérgicos com fraca ação antagonista pós-sináptica, preliminarmente por eles desenvolvido na busca por novos antiparkinsonianos e antipsicóticos. Por suas características farmacodinâmicas e efeitos clínicos, os agonistas parciais  $D_2$ -like representados pelo aripiprazol, passaram a constituir a mais nova classe de antipsicóticos. Esta nova classe de medicamentos foi denominada por *Stephen Stahl* de *Estabilizadores do Sistema Dopaminérgico* (“*Dopamine System Stabilizers*” – DSS) (86), em contraposição aos antagonistas dopaminérgicos pós-sinápticos  $D_2$  clássicos (ou antipsicóticos típicos), atípicos que ajam preferencialmente como antagonistas mistos dopaminosérotolinérgicos  $D_2/5Ht_{2A}$  e atípicos com ações em múltiplos receptores.

Por tudo que vimos, outras perguntas cruciais para as quais impõe-se buscar melhores respostas através de novos experimentos laboratoriais, ensaios clínicos e levantamentos farmacoepidemiológicos, devem incluir:

- 3) *Antipsicóticos de última geração que agem como agonistas dopaminérgicos parciais (estabilizadores dopaminérgicos) como o aripiprazol, são capazes de determinar hipersensibilidade dopaminérgica mesolímbica em algum grau?*
- 4) *Em caso afirmativo, esta hipersensibilidade manifesta-se de forma dose-dependente, correlacionando-se com o grau de antagonismo pós-sináptico?*
- 5) *Em caso afirmativo, a hipersensibilidade mesolímbica eventualmente*

*observada seria menor que a observada com a clozapina e com os diferentes atípicos de segunda geração?*

- 6) *As taxas de prevalência da Psicose por Supersensibilidade (Disfrenia Tardia; Refratariedade Secundária Adquirida) constatadas com o emprego clínico do aripiprazol a longo prazo, são equivalentes às da clozapina e dos atípicos de segunda geração?*

De qualquer forma, na falta de respostas experimentais conclusivas para estas questões, propomos que:

- 1) *atípicos que ajam como agonistas parciais, ao modular mais que bloquear a transmissão dopaminérgica (ação intrínseca com menor intensidade que a do neurotransmissor, promovendo redução da função no caso de excesso de estimulação e aumento no caso de déficit), acarretariam menores riscos de hipersensibilidade dopaminérgica em qualquer nível, tanto estriatal quanto mesolímbico, quando empregados em faixas moderadas de doses (no caso do aripiprazol de 10 a 15mg/d).*
- 2) *esta nova classe de antipsicóticos atípicos, por conservar as vantagens dos demais em tolerabilidade extrapiramidal, comprovadamente sem ocasionar “up-regulation” de receptores  $D_2$  no striatum (49), assim como ampliando vantagens em tolerabilidade neuro-endócrina, cardiovascular, metabólica e ponderal, deva ser elevada à*

condição de opção terapêutica de primeira linha na Esquizofrenia.

### Referências Bibliográficas:

1. Akiyama K, Sato M, Kashihara K, Otsuki S. Lasting changes in high affinity 3H-spiperone binding to the rat striatum and mesolimbic area after chronic methamphetamine administration: evaluation of dopaminergic and serotonergic receptor components. *Biol Psychiatry*. 1982 Dec;17(12):1389-402.
2. Akiyama K, Sato M, Otsuki S. Increased 3H-spiperone binding sites in mesolimbic area related to methamphetamine-induced behavioral hypersensitivity. *Biol Psychiatry*. 1982 Feb;17(2):223-31.
3. Alevizos B, Lykouras L, Zervas IM, Christodoulou GN. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Oct;22(5):461-7.
4. Alzaid K, Jones BD. A case report of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Feb;17(1):58-9.
5. APA Task Force on Tardive Dyskinesia. *Tardive dyskinesia: a Task Force report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: AP Press, 1992.
6. Atmaca M, Kuloglu M, Buyukbayram A, Tezcan E. Quetiapine-associated and dose-related hypomania in a woman with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2002 Sep;17(5):292-3.
7. Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2000 Sep;61(9):649-55.
8. Ayd Jr. FJ. *Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences*. 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
9. Barkin JS, Pais VM Jr, Gaffney MF. Induction of mania by risperidone resistant to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Feb;17(1):57-8.
10. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Bousoño M, Arango C. High degree of tolerability for monotherapy with high doses of quetiapine: a case report. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov;63(11):1048-9.
11. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, Ilson J. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology*. 1982 Dec;32(12):1335-46.
12. Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, Miller LG, Fahn S. Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open

- therapeutic trials. *Mov Disord.* 1989;4(2):157-75.
13. Burt DR, Creese I, Snyder SH. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science.* 1977 Apr 15;196(4287):326-8.
  14. Carpenter WT, Tamminga CA. Why neuroleptic withdrawal in schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:192-193.
  15. Cheung EF. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine in a patient with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2001 Oct;35(5):695-6.
  16. Chouinard G. Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr Res.* 1991 Jul-Aug;5(1):21-33.
  17. Chouinard G, Creese I, Boisvert D, Annable L, Bradwejn J, Jones B. High neuroleptic plasma levels in patients manifesting supersensitivity psychosis. *Biol Psychiatry.* 1982 Jul;17(7):849-52.
  18. Chouinard G, Jones BD, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry.* 1978 Nov;135(11):1409-10.
  19. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry.* 1980 Jan;137(1):16-21.
  20. Chouinard G, Jones B. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis, the "hump course," and tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol.* 1982 Apr;2(2):143-4.
  21. Chouinard G, Vainer JL, Belanger MC, Turnier L, Beaudry P, Roy JY, Miller R. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1994 Nov;18(7):1129-41.
  22. Clow A, Theodorou A, Jenner P, Marsden CD. A comparison of striatal and mesolimbic dopamine function in the rat during 6-month trifluoperazine administration. *Psychopharmacology (Berl).* 1980;69(3):227-33.
  23. Crane GE. Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature. *Am J Psychiatry.* 1968 Feb;124(8):Suppl:40-8.
  24. Crane GE. Tardive dyskinesia in schizophrenic patients treated with psychotropic drugs. *Agressologie.* 1968 Mar-Apr;9(2):209-18.
  25. Crane GE, Ruiz P, Kernohan WJ, Wilson W, Royalty N. Effects of drug withdrawal on tardive dyskinesia. *Act Nerv Super*

- (Praha). 1969;11(1):30-5.
26. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996 Spring;8(2):223-6.
  27. Csernansky JG, Kaplan J, Hollister LE. Problems in classification of schizophrenics as neuroleptic responders and nonresponders. *J Nerv Ment Dis*. 1985 Jun;173(6):325-31.
  28. Csernansky JG, Mellentin J, Beauclair L, Lombrozo L. Mesolimbic dopaminergic supersensitivity following electrical kindling of the amygdala. *Biol Psychiatry*. 1988 Feb 1;23(3):285-94.
  29. Davis KL, Hollister LE, Fritz WC. Induction of dopaminergic mesolimbic receptor supersensitivity by haloperidol. *Life Sci*. 1978 Oct 16;23(15):1543-8.
  30. Davis R, Risch SC. Ziprasidone induction of hypomania in depression? *Am J Psychiatry* 2002 Apr;159(4):673-4.
  31. Davis KL, Rosenberg GS. Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia? *Biol Psychiatry*. 1979 Aug;14(4):699-703.
  32. Dwight MM, Keck PE Jr, Stanton SP, Strakowski SM, McElroy SL. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994 Aug 20;344(8921):554-5.
  33. Ekblom B, Eriksson K, Lindstrom L. Tardive psychosis (supersensitivity psychosis) - hypothesis or reality? *Lakartidningen*. 1981 Dec 2;78(49):4460-2.
  34. Ekblom B, Eriksson K, Lindstrom LH. Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;83(3):293-4.
  35. Enna SJ, Bennett JP Jr, Burt DR, Creese I, Snyder SH. Stereospecificity of interaction of neuroleptic drugs with neurotransmitters and correlation with clinical potency. *Nature*. 1976 Sep 23;263(5575):338-41.
  36. Fahn S. Is the thought disorder with oculogyric crisis a feature of tardive akathisia or tardive dysphrenia? *Ann Neurol*. 1988 Mar;23(3):313-4.
  37. Fink M, Taylor MA. Catatonia. A History. In: *Catatonia. A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Cambridge University Press, Cambridge, 2003.
  38. Fleminger S, Rupniak NM, Hall MD, Jenner P, Marsden CD. Changes in apomorphine-induced stereotypy as a result of subacute neuroleptic treatment correlates with increased D-2 receptors, but not with increases in D-1 receptors. *Biochem Pharmacol*.



- 1983 Oct 1;32(19):2921-7.
39. Ford B, Greene P, Fahn S. Oral and genital tardive pain syndromes. *Neurology*. 1994 Nov;44(11):2115-9.
40. Forrest DV, Fahn S. Tardive dysphrenia and subjective akathisia. *J Clin Psychiatry*. 1979 Apr;40(4):206.
41. Frota LH. Cinquenta Anos de Medicamentos Antipsicóticos em Psiquiatria. In: Atheneu, Rio de Janeiro, 2003, 486pp (no prelo).
42. Gardner EL, Seeger TF. Neurobehavioral evidence for mesolimbic specificity of action by clozapine: studies using electrical intracranial self-stimulation. *Biol Psychiatry*. 1983 Dec;18(12):1357-62.
43. Gardner EL, Walker LS, Paredes W. Clozapine's functional mesolimbic selectivity is not duplicated by the addition of anticholinergic action to haloperidol: a brain stimulation study in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;110(1-2):119-24.
44. Guzelcan Y, de Haan L, Scholte WF. Risperidone may induce mania. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):85-6.
45. Halperin R, Guerin JJ Jr, Davis KL. Chronic administration of three neuroleptics: effects of behavioral supersensitivity mediated by two different brain regions in the rat. *Life Sci*. 1983 Aug 8;33(6):585-92.
46. Hassan MN, Reches A, Kuhn C, Higgins D, Fahn S. Pharmacologic evaluation of dopaminergic receptor blockade by metoclopramide. *Clin Neuropharmacol*. 1986;9(1):71-8.
47. Henry C, Demotes-Mainard J. Olanzapine-induced mania in bipolar disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2002 May;27(3):200-1.
48. Hunt JI, Singh H, Simpson GM. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: retrospective study of schizophrenic inpatients. *J Clin Psychiatry*. 1988 Jul;49(7):258-61.
49. Inoue A, Miki S, Seto M, Kikuchi T, Morita S, Ueda H, Misu Y, Nakata Y. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur J Pharmacol*. 1997 Feb 19;321(1):105-11.
50. Jeste DV, et al. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:309-311.
51. Jonkers F, De Haan L. Olanzapine-induced obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar II disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):87-8.
52. Kajiyama H, Nomura Y. Alteration in dopaminergic and

- muscarinic cholinergic receptors after subchronic treatment with haloperidol in the developing rat brain. J Pharmacobiodyn. 1981 Feb;4(2):85-90.*
53. Kamer RS, Turi AR, Solomon PR, Kaplan LJ. Increased mesolimbic dopamine binding following chronic haloperidol treatment. *Psychopharmacology (Berl). 1981;72(3):261-3.*
  54. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY & the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double blind comparison with Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatr 1988; 45:789-796.*
  55. Kane JM. The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiatry 1989;50:322-28.*
  56. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Tardive dystonia. *Adv Neurol. 1988;50:415-29.*
  57. Kent TA, Wilber RD. Reserpine withdrawal psychosis: the possible role of denervation supersensitivity of receptors. *J Nerv Ment Dis. 1982 Aug;170(8):502-4.*
  58. Kirkpatrick B, Alphs L, Buchanan RW. The concept of supersensitivity psychosis. *J Nerv Ment Dis. 1992 Apr;180(4):265-70.*
  59. Koek RJ, Kessler CC. Probable induction of mania by risperidone. *J Clin Psychiatry 1996 Apr;57(4):174-5.*
  60. Lane HY, Lin YC, Chang WH. Mania induced by risperidone: dose related? *J Clin Psychiatry 1998 Feb;59(2):85-6.*
  61. Lehmann HE, Ban TA. The History of Psychopharmacology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry 1997; 42:152-62.*
  62. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand 1994;380:8-13*
  63. Llorca PM, Penault F, Lancon C, Dufumier E, Vaiva G. The concept of supersensitivity psychosis. The particular case of clozapine. *Encephale. 1999 Nov-Dec;25(6):638-44.*
  64. Llorca PM, Vaiva G, Lancon C. Supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia after sudden olanzapine withdrawal. *Can J Psychiatry. 2001 Feb;46(1):87-8.*
  65. Lu ML, Pan JJ, Teng HW, Su KP, Shen WW. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *Ann Pharmacother. 2002 Sep;36(9):1387-90.*
  66. Macpherson R, et al. Tardive Dyskinesia. Patients' lack of awareness of movement disorders. *Br J Psychiatry 1992; 160:110-12.*
  67. Malcolm K. Supersensitivity psychosis with concurrent episodic vomiting. *Br J Psychiatry. 1992 Sep;161:407-9.*

68. Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Aug;22(4):347-52.
69. Miller R, Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1993 Nov 15;34(10):713-38.
70. Myslobodsky MS. Central determinants of attention and mood disorders in tardive dyskinesia ("tardive dysmentia"). *Brain Cogn* 1993; 23:88-101.
71. O'Croinin F, Zibin T, Holt L. Re: Hypomania associated with risperidone. *Can J Psychiatry* 1995 Feb;40(1):51.
72. Risby ED et al. Na association between increased concentrations of cerebrospinal fluid dopamine sulfate and higher negative symptoms scores in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Biol Psychiatry* 1993;34:661-64.
73. Samuels AH, Taylor AJ. Reserpine withdrawal psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 1989 Mar;23(1):129-30.
74. Sanchez Bonome L, Barjau Romero JM, Lara Munoz Rd R, Marquez Tejero MC. Clozapine-induced obsessive-compulsive disorder: a case reported. *Actas Esp Psiquiatr* 2002 Sep-Oct;30(5):330-4.
75. Sato M. Acute exacerbation of methamphetamine psychosis and lasting dopaminergic supersensitivity--a clinical survey. *Psychopharmacol Bull.* 1986;22(3):751-6.
76. Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry.* 1983 Apr;18(4):429-40.
77. Seeger TF, Gardner EL. Enhancement of self-stimulation behavior in rats and monkeys after chronic neuroleptic treatment: evidence for mesolimbic supersensitivity. *Brain Res.* 1979 Oct 12;175(1):49-57.
78. Seeger TF, Nazzaro JM, Gardner EL. Selective inhibition of mesolimbic behavioral supersensitivity by naloxone. *Eur J Pharmacol.* 1980 Aug 8;65(4):435-8.
79. Seeger TF, Thal L, Gardner EL. Behavioral and biochemical aspects of neuroleptic-induced dopaminergic supersensitivity: studies with chronic clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76(2):182-7.
80. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of

- action. *Can J Psychiatry* 2002 Feb;47(1):27-38.
81. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998; 3(2):123-34.
  82. Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD, Anand R, Hartman RD, Sramek JJ, Kurtz NM, Cutler NR. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull.* 1996;22(4):591-5.
  83. Singh H, Hunt JI, Vitiello B, Simpson GM. Neuroleptic withdrawal in patients meeting criteria for supersensitivity psychosis. *Clin Psychiatry.* 1990 Aug;51(8):319-21.
  84. Sinha BN, Duggal HS, Nizamie SH. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a reappraisal. *Can J Psychiatry* 2000 May;45(4):397-8.
  85. Sramek JJ, Gaurano V, Herrera JM, Potkin SG. Patterns of neuroleptic usage in continuously hospitalized chronic schizophrenic patients: evidence for development of drug tolerance. *DICP.* 1990 Jan;24(1):7-10.
  86. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001 Nov;62(11):841-2.
  87. Stanilla JK, de Leon J, Simpson GM. Clozapine withdrawal resulting in delirium with psychosis: a report of three cases. *J Clin Psychiatry.* 1997 Jun;58(6):252-5.
  88. Steiner W, Laporta M, Chouinard G. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis in patients with bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1990 May;81(5):437-40.
  89. Sultan S, Chouinard G, Beaudry P. Antiepileptic drugs in the treatment of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1990;14(3):431-8.
  90. Szafranski T, Gmurkowski K. Clozapine withdrawal. A review. *Psychiatr Pol.* 1999 Jan-Feb;33(1):51-67.
  91. Thurstone CC, Alahi P. A possible case of quetiapine withdrawal syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000 Aug;61(8):602-3.
  92. Traub M, Reches A, Wagner HR, Fahn S. Reserpine-induced up-regulation of dopamine D2 receptors in the rat striatum is enhanced by denervation but not by chronic receptor blockade. *Neurosci Lett.* 1986 Oct 8;70(2):245-9.
  93. Vasconcelos SM, Nascimento VS, Nogueira CR, Vieira CM, Sousa FC, Fonteles MM, Viana GS. Effects of haloperidol on rat

- behavior and density of dopaminergic D2-like receptors. *Behav Processes*. 2003 May 28;63(1):45-52.
94. Vergheze C, DeLeon J, Nair C, Simpson GM. Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry*. 1996 Jan 15;39(2):135-8.
95. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(1):49-55.
96. Weinberger DR, Bigelow LB, Klein ST, Wyatt RJ. Drug withdrawal in chronic schizophrenic patients: in search of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 1981 May;1(3):120-3.
97. Wheeler SC, Roth RH. Tolerance to fluphenazine and supersensitivity to apomorphine in central dopaminergic systems after chronic fluphenazine decanoate treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1980 Jun;312(2):151-9.
98. WHO DRUG INFORMATION. Aripiprazole. 11/1: 34, 1997.
99. Wilson IC, Garbutt JC, Lanier CF, Moylan J, Nelson W, Prange AJ Jr. Is there a tardive dysmentia? *Schizophr Bull*. 1983;9(2):187-92.
100. Yassa R, et al. Tardive dyskinesia in elderly psychiatric patients: a 5-year study. *Am J Psychiatry* 1992;149:1206-11.