



ANGHEBEM-OLIVEIRA, M.I.

REF-ISSN1808-0804 Vol.XI (3),58-79, 2014.

## **PATOLOGIAS INDUZIDAS POR DROGAS COM ÊNFASE EM AUTOIMUNIDADE, COMPROMETIMENTO PULMONAR E DO MOVIMENTO. UMA REVISÃO.**

*DRUG INDUCED DISEASES: AUTOIMMUNITY, PULMONARY AND MOVEMENT DISORDERS. A REVIEW.*

*ENFERMEDADES INDUCIDAS POR DROGAS: AUTOINMUNIDAD, COMPROMISO PULMONAR Y DE MOVIMIENTO. UMA REVISIÓN.*

**Mauren Isfer Anghebem-Oliveira**

***Recebido em 24/12/2013, Aceito em 20/08/2014.***

**RESUMO:** Medicamentos são produtos especiais elaborados para prevenir, tratar e/ou curar doenças, sendo produzidos com rigoroso controle para atender às suas especificações. A despeito da sua eficácia terapêutica, não há como garantir a segurança absoluta no uso de medicamentos, os quais podem, eventualmente, causar eventos adversos inesperados e imprevisíveis. Fatores como idade, sexo, polifarmácia e susceptibilidade individual podem favorecer o desenvolvimento de doenças induzidas por fármacos. O diagnóstico destes quadros é difícil, impactando diretamente na saúde do paciente acometido e nos custos para o sistema de saúde. Praticamente todas as classes farmacêuticas já foram associadas à indução de patologias, e todos os órgãos e sistemas podem ser afetados. A divulgação de informações a respeito das doenças induzidas por drogas é relevante e se faz necessária, uma vez que novos fármacos são introduzidos no mercado constantemente, e podem apresentar eventos adversos importantes. Dentre as diversas patologias induzidas por drogas, serão destacadas nesta



revisão narrativa as doenças autoimunes induzidas por drogas, assim como as pulmonares e do movimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** patologias induzidas por fármacos, autoimunidade induzida por drogas, comprometimento pulmonar induzido por drogas, doenças do movimento induzidas por drogas.

**ABSTRACT:** Drugs are special products designed to prevent, treat and cure diseases, and are produced under strict control to high their specifications. Despite their therapeutic efficacy, there is no way to guarantee absolute safety in medication use that, eventually, may cause unexpected and unpredictable adverse events. Factors such as age, gender, polypharmacy, and individual susceptibility may contribute to the development of drug-induced diseases. The diagnosis of these conditions is difficult, affecting directly on the patient health and on health system's costs. Almost all pharmaceutical classes have been associated with the development of diseases, and all organs and systems can be affected. The disclosure of information about the drug-induced diseases is relevant and necessary, since new drugs has been constantly introduced into the market, and may have important adverse events. Among the drug-induced diseases, this review article highlighted drug-induced autoimmune diseases, and drug-induced lung and movement disease as well.

**KEYWORDS:** drug-induced diseases, drug-induced autoimmunity, drug-induced lung injury, drug-induced movement disorders.

**RESUMEN:** Los medicamentos son productos especiales diseñados para prevenir, tratar y curar enfermedades, que se producen con un estricto control para cumplir con sus especificaciones. A pesar de su eficacia terapéutica, no hay manera de garantizar una seguridad absoluta en el uso de medicamento, lo que eventualmente puede causar efectos adversos inesperados e impredecibles. Factores como la edad, el género, la polifarmacia y la susceptibilidad individual puede favorecer el desarrollo de enfermedades inducidas por las drogas. El diagnóstico de estas condiciones son difíciles, impactando directamente en la salud de los pacientes afectados y los costos para el sistema de salud. Prácticamente todas las clases farmacéuticas se han asociado con la inducción de patologías, y todos los órganos e sistemas pueden ser afectados. La divulgación de información sobre las enfermedades inducidas por las



drogas es relevante y necesario, ya que los nuevos medicamentos se introducen en el mercado constantemente, y puede tener efectos adversos importantes. Se destacan en este trabajo las enfermedades autoinmunes, de pulmón y el movimiento inducidas por drogas.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedades inducidas por fármacos, autoinmunidad inducida por las drogas, enfermedad pulmonar inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos.

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos são fundamentais na recuperação e manutenção da saúde e da qualidade de vida, no entanto, não há segurança absoluta na sua utilização. Apesar dos esforços por parte de profissionais e órgãos da saúde para estabelecer um equilíbrio entre os benefícios e os riscos do uso de medicamentos, é grande o número de pacientes que desenvolvem doenças induzidas por fármacos (1, 2).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o evento adverso é caracterizado por qualquer ocorrência médica indesejável em um paciente que recebeu um medicamento, e que não precisa necessariamente ter uma relação causal com esse tratamento. Um evento adverso inclui qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associada com o uso do medicamento. Sendo assim, uma patologia induzida por droga enquadra-se no conceito

de evento adverso (3). Dados do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos relatam que mais de 40 mil pessoas morreram em 2011 em decorrência de desordens induzidas por medicamentos (4) e a frequência está aumentando consideravelmente (5).

No entanto, a definição e a classificação dos eventos adversos variam bastante (6). Considerando o tipo do evento, encontramos como evento adverso do tipo A eventos relacionados à dose e ao aumento do efeito farmacológico. Este tipo de evento é comum e esperado, com baixa mortalidade. Ao contrário, o evento adverso do tipo B é incomum e inesperado, não tem relação com a dose farmacológica e está associado com altas taxas de mortalidade (7).

As doenças induzidas por drogas são mais comuns em mulheres, provavelmente porque procuram mais os serviços de saúde e utilizam mais medicamentos que os homens; e em jovens e idosos, cujas alterações fisiológicas propiciam mudanças



farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Além disso, idosos são também mais susceptíveis pela presença de co-morbidades e polifarmácia (8-11).

Praticamente todos os órgãos e sistemas dos seres humanos podem ser afetados por medicamentos, culminando em doenças secundárias ao uso do fármaco. Muitos medicamentos de ação sistêmica podem causar algum comprometimento oftalmológico. Como exemplo, a atropina é o principal medicamento de administração sistêmica com potencial para induzir o glaucoma (12). Algumas estatinas, largamente utilizadas na terapia anti-lipêmica, estão associadas ao risco aumentado para *Diabetes mellitus*. Estatinas de alta potência como a atorvastatina e sinvastatina são as drogas que oferecem maior risco dose-dependente, enquanto que as estatinas de baixa potência como a pravastatina são as que menos oferecem risco de induzir o diabetes (13-15). Anemia hemolítica auto-imune induzida por drogas é uma condição rara, sendo principalmente induzida por antibióticos beta-lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas; no entanto, apesar de não usual, o ibuprofeno também pode desencadear este quadro (16). A vasculite, inflamação nos vasos

sanguíneos, pode ser induzida por drogas como o alopurinol, a fenitoína, antibióticos como o cefotaxime, agentes psicoativos como a clozapina, além dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa; do inglês, *Tumoral Necrose Factor*) (17, 18). Os anti-TNF-alfa são bastante utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas como a doença de Crohn, o vitiligo, a psoríase, e a artrite reumatoide, por suas propriedades imunossupressoras. No entanto, pelo mesmo motivo, podem aumentar o risco de ocorrência de tumores, uma vez que inibem a ação do TNF-alfa, que é uma citocina envolvida em atividades celulares inflamatórias e destruição de células tumorais (19).

Uma vez que fármacos comumente utilizados pela população para minimizar, tratar ou curar condições clínicas podem também induzir o surgimento de outras doenças e, novas drogas vêm sendo introduzidas anualmente na prática clínica, a segurança na utilização de medicamentos tem sido destaque nas políticas de saúde pública. Com base nessa premissa, o objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão narrativa sobre enfermidades causadas por medicamentos, enfatizando os quadros de comprometimento pulmonar, comprometimento motor e autoimunidade.



A escolha se justifica por serem manifestações por vezes incomuns ou associadas com o quadro patológico primário do paciente. Foram utilizados artigos científicos consultados nas bases de dados PubMed, Lilacs, SciELO e Medline, com os descritores (em português, inglês e espanhol) patologias induzidas por fármacos, autoimunidade induzida por drogas, comprometimento pulmonar induzido por drogas, doenças do movimento induzidas por drogas.

## AUTOIMUNIDADE INDUZIDA POR DROGAS

Os eventos adversos do tipo B são aqueles inesperados e imprevisíveis. São divididos em respostas alérgicas imunomediadas, muitas vezes denominadas de hipersensibilidade, e sensibilidade não-alérgica, e podem ser desencadeados por uma série de medicamentos, conforme resumido na Tabela 1 (20).

Hipersensibilidade (Imune/Alérgica)			Sensibilidade Não-alérgica (Não-imunomediada)	
Hiper-sensibilidade	Mediada por	Exemplos de drogas	Subtipos	Exemplos de drogas
Tipo I	IgE	Penicilinas; cefalosporinas; bloqueadores neuromusculares mAbs; inibidores da bomba de próton	Pseudo-alergia	AINES; bloqueadores neuromusculares opióides; contrastes; vancomicina
Tipo II	IgG/IgM (reações citotóxicas)	Penicilinas; cefalosporinas; quinina; sulfonamidas; tiouracil; mAbs; sais de ouro; AINES; procainamida		
Tipo III	IgG/IgM (imunocomplexos)	Penicilinas; cefalosporinas; sulfonamidas; alopurinol; AINES; carbamazepina; mAbs; tamoxifeno; gencitabine; erlotinib; ciclofosfamida	Reações idiossincráticas	Anti-maláricos; sulfonamidas
Tipo IV	Células T	Penicilinas; AINES; anestésicos locais; hidroxicloiquina; anti-convulsantes; mAbs; tamoxifeno	Intolerâncias	AINES; contrastes

**Tabela 1** – Classificação dos eventos adversos tipo B imunomediados e não imunomediados e drogas associadas a estes eventos. mABS: anticorpos monoclonais (do inglês, *monoclonal antibodies*). AINES: anti-inflamatórios não esteroidais.



Embora a autoimunidade induzida por drogas seja reconhecida há anos, mais recentemente, o uso de anticorpos monoclonais (mABs) para tratamento de diversos tipos de tumores tornou a evidenciar esta condição. A resposta clínica esperada com o uso de vários desses anticorpos é uma imuno-estimulação direcionada; no entanto, pode haver o desencadeamento de eventos adversos auto-ímmes na maioria dos casos. Pacientes em uso de ipilimumab e bevacizumab podem desenvolver distúrbios endócrinos como tireoidite e hipofisite linfocítica auto-ímmes (21, 22), tornando-se necessário o monitoramento desses indivíduos.

O TNF é um membro da família das citocinas inflamatórias que estimulam a reação de fase aguda. Está envolvido na proliferação, diferenciação e apoptose celular, na inflamação, e no combate de tumores e infecções. As terapias anti-TNF, como infliximab, etanercept e adalimumab têm se mostrado eficazes no tratamento de tumores, doenças auto-ímmes e reumáticas. Todavia, podem induzir o aparecimento de outras doenças auto-ímmes como o Lupus eritematoso sistêmico (LES), de doença pulmonar intersticial, vasculites cutâneas, neuropatia

periférica, glomerulonefrite de progressão rápida, sarcoidose, hemorragia pulmonar, miopatias, síndrome anti-fosfolípídeo, poliartrite nodosa, entre outras condições (23-26).

Dentre as diversas patologias auto-ímmes induzidas por fármacos serão destacadas a vasculite, o Lupus induzido por drogas (LID) e a hepatite auto-ímmes.

#### **VASCULITE**

Vasculite é a inflamação da parede dos vasos sanguíneos e pode causar estreitamento, fechamento, formação de aneurismas e/ou hemorragias. A fisiopatologia da vasculite induzida por drogas não é bem determinada; como estas substâncias têm baixo peso molecular, elas precisam formar um complexo para estimular a formação de anticorpos e então ativar uma resposta imune (17).

As manifestações clínicas da vasculite droga-induzida são semelhantes àsquelas presentes na vasculite primária. Os sintomas podem ser inespecíficos, como febre, artralgia, mialgia e perda de peso, até o envolvimento de tecidos e órgãos. O envolvimento cutâneo é predominante, com presença de púrpura, lesões ulcerativas, nódulos e rash maculopapular. Na vasculite visceral, os rins são os órgãos mais



afetados, podendo aparecer hematúria, proteinúria e elevação da creatinina sérica. Quando os pulmões são afetados, a hemorragia intra-alveolar pode desencadear tosse, hemoptise e dispneia (24).

A pesquisa de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos, ANCA (do inglês, *Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody*), é uma ferramenta útil para o diagnóstico de vasculite. Pacientes com vasculite induzida por drogas usualmente apresentam positividade para ANCA direcionados a um ou mais antígenos do citoplasma de neutrófilos. Os antígenos mais comuns são a mieloperoxidase (MPO), a elastase (HLE, do inglês *Human Leucocyte Elastase*), catepsina G e lactoferrina (27).

Embora rara, havendo a suspeita de vasculite induzida por fármacos, a avaliação histológica e a investigação do tecido ou órgão envolvido devem ser realizadas. E os pacientes em tratamento com drogas capazes de promover esta condição devem ser monitorados durante todo o tratamento (20). Cefotaxime, metimazol, agentes anti-TNF (influximab, adalimumab, etanercept), clozapina, hidralazina, alopurinol e fenitoína são exemplos de drogas com potencial para induzir vasculite (17).

## LUPUS

Lupus é uma doença inflamatória crônica auto-imune com ampla e variada apresentação clínica. Pode ser classificado como: Lupus Eritematoso Neonatal, Lupus Eritematoso Discóide, LID e LES. O LID ocorre pela exposição contínua à medicamentos, havendo resolução das manifestações clínicas após a descontinuação do uso do agente desencadeante (28).

A fisiopatogenia do LID ainda não é bem conhecida, sendo provavelmente decorrente da inibição da metilação do ácido desoxirribonucléico (DNA), da ativação de monócitos e de distúrbios dos metabólitos de determinadas drogas no processo de tolerância do sistema imune (29).

Os sintomas observados no LID são semelhantes aos manifestados no LES, como artralgia, febre e mialgia, e suas manifestações podem ser divididas em sistêmicas, cutâneas subagudas e cutâneas crônicas. O diagnóstico de LID pode ser feito quando as seguintes condições estão presentes: a) exposição à droga suspeita de induzir LID, b) ausência de histórico de LES anterior ao uso do medicamento, c) detecção de anticorpos anti-núcleo (ANA, do inglês *Antinuclear Antibodies*) com ao



menos um sinal clínico de LES, e d) melhora rápida dos sintomas e queda gradual nos valores de ANA com a retirada do medicamento (30).

A sulfadiazina foi o primeiro fármaco associado ao LID, mas atualmente estima-se que mais de 100 fármacos possam induzir o aparecimento do quadro, sugerindo que pode haver múltiplas vias etiológicas envolvidas (31).

A hidralazina, a procainamide e a isoniazida são drogas com alto potencial para induzir o LID e, mais recentemente, as terapias anti-TNF também têm sido associadas ao aparecimento de LID (32). O uso de metimazol para o tratamento de hipotireoidismo foi associado ao surgimento de um tipo específico de LID, denominado Lupus Sistêmico Bolhoso, com presença de artrite, anemia hemolítica, além de múltiplas ulcerações (33).

O Lupus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECSA), tipo distinto de LID caracterizado por lesões cutâneas anulares ou papulo-escamosas, pode se manifestar quando pacientes com LES são tratados com terbinafina contra micoses (34). Quimioterápicos como o paclitaxel também induzem LECSA (35), assim como bloqueadores do canal de cálcio, interferons e diuréticos tiazídicos (32).

## HEPATITE AUTOIMUNE

A hepatotoxicidade é um evento medicamentoso adverso comum e de grande impacto financeiro e clínico para os sistemas de saúde. Drogas amplamente utilizadas como o acetaminofen (36), quimioterápicos (37) e até mesmo antiparasitários como o albendazol (38) podem causar hepatopatias como colestase, necrose e hepatites.

A Hepatite Auto-Imune (HAI) ocorre quando o sistema imune desencadeia uma inflamação crônica, com destruição progressiva do fígado e formação de fibrose que, sem tratamento adequado, pode evoluir para cirrose. Tanto a HAI como hepatopatias induzidas por drogas (HID) são imunomediadas e apresentam semelhança clínica e histopatológica, o que dificulta o diagnóstico diferencial. O mesmo acontece na diferenciação entre a HAI idiopática e HAI induzida por fármacos (39).

A HAI induzida por drogas raramente é reportada, mas o uso de medicamentos, inclusive de ervas medicinais, já foi apontado como responsável pelo desenvolvimento desta doença e também da síndrome de Sjögren (40, 41).





Drogas como a nitrofurantoína, diclofenaco, interferon, atorvastatina, metildopa e ornidazol podem induzir lesões hepatocelulares muito semelhantes à HAI (42).

### **COMPROMETIMENTO PULMONAR**

O comprometimento pulmonar induzido por fármacos não é incomum, no entanto seu diagnóstico é difícil, já que o quadro clínico presente é inespecífico e outras patologias também podem envolver o pulmão. Logo, a doença pulmonar droga-induzida deve ser incluída no diagnóstico diferencial de enfermidades pulmonares de causa desconhecida.

Já foram descritas mais de 450 drogas que podem causar comprometimento pulmonar. O mecanismo de ação pode ser por citotoxicidade direta aos pneumócitos ou ao endotélio alveolar, pela formação de espécies reativas/tóxicas de oxigênio (estresse oxidativo), pelo depósito de substâncias como fosfolípidios entre as células ou por indução da cascata imunológica através da liberação de citocinas (43, 44).

A doença pulmonar intersticial aguda, também denominada de síndrome de hipersensibilidade, é a mais comum

alteração pulmonar desencadeada por medicamentos. O comprometimento intersticial subagudo, conhecido como síndrome de alveolite crônica ou fibrose, também é frequente. A lesão aguda pode evoluir para uma inflamação crônica que, eventualmente, progride para fibrose, e o tecido fibrosado tem dificuldade de realizar as trocas gasosas, e o comprometimento pulmonar pode se manifestar por broncoespasmos, edema pulmonar e derrame pleural (43).

Os sintomas de comprometimento pulmonar são muito inespecíficos e podem ser confundidos com sintomas de quadros concomitantes. O diagnóstico é difícil já que não há padrões fisiopatológicos ou radiográficos distintos. Os achados histológicos são geralmente inespecíficos e os padrões mais comuns incluem dano alveolar difuso, pneumonia intersticial não específica, pneumonia granulomatosa, pneumonia em organização e pneumonia eosinofílica (45).

Excluindo-se doenças infecciosas ou malignas e insuficiência cardíaca, a presença de febre, dispneia, tosse e/ou dor pleurítica associada a achados radiográficos suportam o diagnóstico de doença pulmonar intersticial aguda induzida por drogas, ainda mais se os sintomas cederam



com a retirada do medicamento suspeito (46).

A nitrofurantoína, antimicrobiano amplamente utilizado no tratamento de infecções urinárias, é uma das drogas mais comumente associadas à indução de complicações pulmonares. A toxicidade pulmonar da nitrofurantoína pode se apresentar como uma reação de hipersensibilidade ou uma fibrose pulmonar crônica, e o mecanismo envolvido parece ser uma reação oxidativa (47). A reação aguda é mais frequente e vem acompanhada de febre, dispneia, tosse seca e eosinofilia, imagens radiológicas com infiltrado intersticial e, muitas vezes com derrame pleural acompanhado de um distúrbio ventilatório. A doença crônica é similar à fibrose pulmonar idiopática e apresenta-se com dispneia e tosse, normalmente sem febre e eosinofilia, e achados radiográficos de infiltrado

intersticial em campos inferiores. A forma crônica é mais rara, no entanto pode ser progressiva, com insuficiência respiratória e óbito em até 10% dos casos. O diagnóstico e tratamento rápidos evitam a morbimortalidade da condição desencadeada pela droga. O tratamento das duas formas requer corticosteroides, quando a suspensão da droga não é suficiente (48).

Outras drogas já foram associadas a complicações pulmonares (Tabela 2), incluindo quimioterápicos como a ciclofosfamida e a bleomicina, que podem afetar o pulmão de três formas: fibrose pulmonar, pneumonia de hipersensibilidade e nódulos pulmonares (49), e os aminossalicilatos sulfassalazina e mesalazina (50). Agentes imunossupressores como a rapamicina (sirolimus) também têm sido apontados como indutores de pneumonite (51).



Antimicrobianos	Anfotericina B Isoniazida Nitrofurantoina Sulfassalazina	Cardiovasculares	Amiodarone Anticoagulantes β-Bloqueadores Estatinas Hidroclorotiazida Inibidores da ECA
Anti-inflamatórios	AINES Aspirina Etanercept Sais de ouro Infliximab Metotrexate Penicilamina	Quimioterápicos	Bleomicina Busulfan Clorambucil Ciclofosfamida Deferoxamina Docetaxel Doxorubicina Erlotinib Gefitinib Gencitabina Hidroxiureia Imatinib Interferons Metotrexate Mitomycin-C Paclitaxel Procarbazina Talidomida Vimblastina
Biológicos	Adalimumab Anti-TNF Bevacizumab Cetuximab Rituximab	Outras/Diversas	Bromocriptina Carbamazepina Fenotoína Metisergida Penicilamina Sirolimus

**Tabela 2** – Fármacos com potencial para causar comprometimento pulmonar

AINES: anti-inflamatórios não esteroidais.  
ECA: Enzima conversora da angiotensina.  
Adaptado de Schwaiblmair et al, 2012 (43).

Outros antineoplásicos têm potencial para desencadear comprometimento pulmonar. O rituximab pode causar lesão pulmonar e quadros com dispneia, febre e tosse não produtiva, além de sibilos, hemoptise, fadiga e dor pleurítica. As imagens radiológicas mostram infiltrados bilaterais difusos e o estudo histológico revela presença de processo inflamatório com infiltrados linfocitários e histiócitos, alveolite descamativa, fibrose intersticial, granulomas, pneumonia organizada,

atelectasia e trombose (52). A azactidina pode estimular a liberação de citocinas pelas células T-helpers com consequente acúmulo de eosinófilos no tecido pulmonar, resultando em pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica, infiltrado pulmonar e fibrose, normalmente acompanhada de tosse e dispneia (53).

Um dos antiarrítmicos mais utilizados na prática clínica, a amiodarona pode causar comprometimento pulmonar em aproximadamente 5% dos pacientes



que fazem uso deste medicamento (54), o qual inclui diferentes entidades clínicas como pneumonia eosinofílica, pneumonia em organização, hemorragia alveolar difusa, entre outras. A toxicidade pode ser irreversível e potencialmente fatal (55).

E, doença pulmonar intersticial também já foi relatada em pacientes sob terapias biológicas com agentes anti-TNF como o infliximab, o etanercept e o adalimumab. O TNF desempenha um papel importante regulando a expressão da citocina TGF-beta1 (do inglês, *Transforming Growth Factor beta 1*) no pulmão. Logo, o TNF deve causar tanto efeito pro-fibrótico quanto anti-fibrótico (56).

### **COMPROMETIMENTO MOTOR**

Doenças do movimento englobam um grupo heterogêneo de síndromes neurológicas. Elas são divididas em doenças ipocinéticas, onde há redução do padrão de movimento, e hipercinéticas, onde há uma exacerbação de movimento. As mais prevalentes, e que serão destacadas aqui, são o parkinsonismo, a distonia, a discinesia e a acatisia (57). A clorpromazina foi a

primeira droga associada com efeitos extrapiramidais, em 1952 (58), e com a introdução de novos medicamentos na prática clínica, várias drogas mostraram capacidade de causar distúrbios do movimento, conforme resumido na Tabela 3 (57). Os mecanismos que desencadeiam comprometimento motor induzido por fármacos envolvem o bloqueio ou desequilíbrio da dopamina, serotonina e noradrenalina e da neurotransmissão colinérgica nos gânglios basais (59).



Doença do Movimento	Fármaco
Parkinsonismo	Psicofármacos: antidepressivos, antipsicóticos, lítio Analgésicos estupefacientes: petidina Antiarrítmicos: amiodarona Antimicrobianos: anfotericina B Antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, valproato Anti-hipertensivos: antagonistas dos canais de cálcio Imunomoduladores: ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina Modificadores da motilidade gástrica
Distonia aguda ou tardia	Psicofármacos: ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos Antagonistas dos receptores H2: ranitidina Antiepilépticos: carbamazepina, felbamato, fenitoína Anti-hipertensivos: antagonistas dos canais de cálcio Modificadores da motilidade gástrica
Discinesia	Psicofármacos: antidepressivos, antipsicóticos, lítio Anticolinérgicos: triexifenidil Antiepilépticos: carbamazepina, gabapentina, fenitoína, valproato Anti-hipertensivos: antagonistas dos canais de cálcio Anti-histamínicos: hidroxizina Antimicrobianos: ciprofloxacina Anti-parkinsonianos: bromocriptina, levodopa Hormonas sexuais: estrogénios Modificadores da motilidade gástrica
Acatisia	Psicofármacos: ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, lítio Antiepilépticos: carbamazepina, etosuximida Anti-hipertensivos: antagonistas dos canais de cálcio Modificadores da motilidade gástrica Triptanos
Tiques	Psicofármacos: antidepressivos, antipsicóticos, lítio Antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina Anti-parkinsonianos: amantadina, levodopa
Miclonias	Psicofármacos: antipsicóticos, lítio Anti-epilépticos: carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína, valproato, vigabatrina Anti-hipertensivos: antagonistas dos canais de cálcio Anti-microbianos: cefalosporinas, fluoroquinolonas, imipenem, mefloquina, penicilina Anti-parkinsonianos: bromocriptina, amantadina, levodopa Imunomoduladores: clorambucilo, ifosfamida

**Tabela 3** – Comprometimento motor induzido por fármacos: doenças do movimento e drogas associadas.

## PARKINSONISMO

O Parkinsonismo é caracterizado por um quadro hipocinestésico denominado acinesia (lentificação e fadigabilidade do movimento), além de rigidez, tremor de repouso e perturbação da marcha. O Parkinsonismo induzido por droga (PID) é o distúrbio do movimento mais comum

ocasionado pelo uso de bloqueadores dopaminérgicos, e a causa mais frequente de Parkinsonismo secundário (60, 61).

A fisiopatologia do PID está relacionada com o bloqueio de receptores D2 dopaminérgicos no sistema nigroestriatal, com consequente mudança no circuito motor gânglio basal levando ao



transtorno hipocinético. Estima-se que um bloqueio de, aproximadamente, 65% dos receptores dopaminérgicos mesolímbicos e 80% dos receptores dopaminérgicos nigroestriatais seja necessário para desencadear os efeitos extrapiramidais (60).

O Parkinsonismo farmacológico pode ser clinicamente idêntico ao degenerativo, mas o tremor parece ser mais frequente neste último caso. Quando presente no PID o tremor costuma ser simétrico. Os fatores de risco para indução do Parkinsonismo por fármacos são: idade avançada, presença de demência, gênero feminino e síndrome da imunodeficiência adquirida. Os fármacos bloqueadores dos receptores da dopamina bloqueiam os receptores D2 em nível do estriado, impedindo a ligação da dopamina endógena. Os sintomas têm início entre duas semanas a três meses após a introdução ou o aumento de dose dos fármacos, e podem persistir por longos períodos após a descontinuação do medicamento (62).

Antipsicóticos ou neurolépticos foram os primeiros medicamentos associados ao PID, e recentemente foram descritas a indução do Parkinsonismo por antipsicóticos atípicos, antagonistas do canal de cálcio, modificadores da motilidade

intestinal e anti-epiléticos (63). Antidepressivos, principalmente os da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, podem causar efeitos extrapiramidais; já foram descritas associações entre fluoxetina, duloxetina, sertralina e paroxetina e síndrome parkinsoniana (64). Embora de ocorrência rara, o Parkinsonismo induzido pelo escitalopram e citalopram pode persistir ou regredir lentamente, mesmo após a retirada do fármaco (65).

#### **DISTONIA**

São contrações musculares involuntárias de músculos agonistas e antagonistas, as quais provocam movimentos repetitivos e de torção e/ou posturas anormais. As reações distônicas podem ser agudas ou tardias, e as anormalidades posturais mais comuns envolvem a cabeça e o pescoço (66).

A distonia aguda ocorre pela hiperatividade colinérgica nos gânglios basais e/ou pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos pré-sinápticos. Os principais fatores de risco são: gênero feminino, idade inferior a 30 anos, uso de neurolépticos de elevada potência, atraso mental, antecedentes de eletroconvulsivoterapia, consumo de



cocaína, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Os sintomas são variáveis, podendo apresenta-se como distonia oromandibular, axial, laríngea, retrocolo, crises oculóginas e desvio do olhar (67).

O tratamento deve ser iniciado com urgência, principalmente na distonia laríngea, pois existe o risco de falência respiratória, e numa reação distônica generalizada pode ocorrer rabdomiólise (57).

A distonia tardia confunde-se com a fisiopatologia da discinesia tardia. O intervalo médio de exposição do fármaco e o aparecimento dos sintomas podem variar bastante, podendo demorar até duas décadas. Os medicamentos responsáveis por causar a distonia são: ansiolíticos e antidepressivos; antipsicóticos; anti-eméticos como a ranitidina; anti-epiléticos como carbamazepina, felbamato, fenitoína; antagonistas dos canais de cálcio; modificadores da motilidade gástrica; triptofanos; antidepressivos; e até mesmo anti-parasitários como o albendazol (68).

### **DISCINESIA**

Identificada por movimentos coreicos (involuntários súbitos, breves, irregulares), principalmente da musculatura oro-língua-

facial, ocorrendo protrusão da língua com movimentos de varredura látero-lateral, acompanhados de movimentos sincrônicos da mandíbula. A fisiopatologia da discinesia, como as doenças do movimento acima descritas, é baseada na disfunção da dopamina ou serotonina, porém evidências mais recentes sugerem que, além disso, alguns fármacos podem comprometer neurônios gabaérgicos, que estão envolvidos na regulação da amplitude e velocidade dos movimentos (69).

As drogas antipsicóticas são as mais comumente associadas com a discinesia, mas anti-parkinsonianos como a levodopa (70), o anti-emético metoclopramida (71), e o lítio (72) também podem induzir discinesia.

### **ACATISIA**

É a incapacidade para permanecer quieto, sentado ou imóvel, verificada por movimentos constantes das extremidades como, abanar as pernas rapidamente quando sentado ou em pé, movimentos repetitivos com as mãos, troncos e respiração ofegante. Os principais fatores de risco são: idade avançada, deterioração cognitiva, gênero feminino, neurolépticos de elevada potência em alta dose ou rápido aumento de dose, déficit de ferro e



esquizofrenia com predomínio de sintomas negativos (57).

Os principais medicamentos capazes de causar a acatisia são: ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, lítio, carbamazepina, antagonistas dos canais de cálcio como o anti-epilético etossuximida, modificadores da motilidade gástrica e triptanos. O uso concomitante dos antidepressivos agomelatina e duloxetina mostrou-se capaz de induzir acatisia, provavelmente por uma interação farmacodinâmica entre os dois fármacos (73).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Foram destacados aqui apenas alguns eventos adversos ao uso de medicamentos, envolvendo pulmão, movimento e autoimunidade. Os anti-TNF são drogas frequentemente associadas a quadros de autoimunidade e comprometimento pulmonar; e, distúrbios motores podem ser induzidos por antipsicóticos e antidepressivos com alta prevalência. No entanto, o espectro de doenças causadas pelo uso de medicamentos é muito amplo, assim como a lista de droga com este potencial.

Reconhecer e diagnosticar as patologias induzidas por drogas continua sendo um desafio para os clínicos. Não existem critérios funcionais ou clínicos capazes de prever qual paciente irá desenvolver esses comprometimentos. Não existem critérios ou marcadores diagnósticos específicos para sua detecção, já que muitas vezes a droga utilizada para tratar uma patologia promove eventos adversos semelhantes aos sintomas da própria patologia.

Embora a incidência seja rara, algumas doenças induzidas por fármacos podem ser fatais e podem surgir alguns anos após o uso da droga. Neste sentido, a farmacovigilância é extremamente relevante já que objetiva a redução da morbi-mortalidade relacionada ao uso de medicamentos. O reconhecimento do fato de a doença ser droga-induzida evita a realização de investigações e tratamentos desnecessários e permite o manejo rápido e adequado do paciente, com descontinuação do agente desencadeante, adequada monitoração ou intervenção com ações preventivas apropriadas.

Apesar das indústrias farmacêuticas e agências regulatórias avaliarem o risco/benefício do uso de um novo fármaco, os eventos adversos graves são muito raros





para serem detectados durante os ensaios clínicos e, pacientes com co-morbidades e/ou em uso de múltiplos medicamentos não são envolvidos em ensaios clínicos. Havendo o surgimento de um evento, sintoma ou doença sem causa aparente deve-se suspeitar de toxicidade por drogas

e analisar o tipo e a gravidade do evento adverso, identificar a droga suspeita, decidir sobre a suspensão da droga e o tratamento, aconselhar os pacientes sobre o futuro uso de medicamentos, além de reportar às agências reguladoras.

## REFERÊNCIAS

1. Vieira FS. Possibilidades de contribuicao do farmaceutico para a promocao da saude. *Ciencia & saude coletiva*. 2007;12(1):213-20.
2. Leite SN, Vieira M, Veber AP. [Estudos de utilizacao de medicamentos: uma sintese de artigos publicados no Brasil e America Latina. *Ciencia & saude coletiva*. 2008;13 Suppl:793-802.
3. WHO. The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva2002; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/2.html>.
4. Hoyert DL, Xu J. Deaths: Preliminary Data for 2011. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2012;61(6):1-52.
5. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Archives of internal medicine*. 2005;165(12):1363-9.
6. Burkle T, Muller F, Patapovas A, Sonst A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;76 Suppl 1:56-68.
7. Rawlins MD, Thomas HL. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM FR, de Glanville H editor. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. London: Chapman & Hall Medical; 1998. p. 40-59.
8. Rozenfeld S, Fonseca MJ, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2008;23(1):34-43.
9. de Lyra DP, Jr., Neves AS, Cerqueira KS, Marcellini PS, Marques TC, de Barros JA. Influencia da propaganda na utilizacao de medicamentos em um grupo de idosos atendidos em uma unidade basica de saude em Aracaju (SE, Brasil). *Ciencia & saude coletiva*. 2010;15 Suppl 3:3497-505.



ANGHEBEM-OLIVEIRA, M.I.

REF-ISSN1808-0804 Vol.XI (3),58-79, 2014.

10. Noblat AC, Noblat LA, Toledo LA, Santos Pde M, Oliveira MG, Tanajura GM, et al. Prevalencia de admissao hospitalar por reacao adversa a medicamentos em Salvador, BA. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(1):42-5.
11. Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: A cross-sectional study. Maturitas. 2013.
12. Lai JS, Gangwani RA. Medication-induced acute angle closure attack. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine. 2012;18(2):139-45.
13. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ. 2013;346:f2610.
14. Grover HS, Luthra S, Maroo S. Are statins really wonder drugs? Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2013.
15. Axsom K, Berger JS, Schwartzbard AZ. Statins and diabetes: the good, the bad, and the unknown. Current atherosclerosis reports. 2013;15(2):299.
16. Barbaryan A, Iyinagoro C, Nwankwo N, Ali AM, Saba R, Kwatra SG, et al. Ibuprofen-induced hemolytic anemia. Case reports in hematology. 2013;2013:142865.
17. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. The Netherlands journal of medicine. 2012;70(1):12-7.
18. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2012;87(8):739-45.
19. Kouklakis G, Efremidou EI, Pitiakoudis M, Liratzopoulos N, Polychronidis A. Development of primary malignant melanoma during treatment with a TNF-alpha antagonist for severe Crohn's disease: a case report and review of the hypothetical association between TNF-alpha blockers and cancer. Drug design, development and therapy. 2013;7:195-9.
20. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. Oncoimmunology. 2013;2(10):e26333.
21. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2011;164(2):303-7.
22. Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. Pharmacol Res. 2012;65(1):9-22.



ANGHEBEM-OLIVEIRA, M.I.

REF-ISSN1808-0804 Vol.XI (3),58-79, 2014.

23. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Best practice & research Clinical rheumatology. 2008;22(5):847-61.
24. Ramos-Casals M, Roberto Perez A, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? Autoimmunity reviews. 2010;9(3):188-93.
25. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. Seminars in arthritis and rheumatism. 2011;41(2):256-64.
26. Horai Y, Miyamura T, Shimada K, Takahama S, Minami R, Yamamoto M, et al. Eterncept for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and concurrent interstitial lung disease. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2012;37(1):117-21.
27. Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. Current opinion in rheumatology. 2010;22(1):43-8.
28. Maidhof W, Hilas O. Lupus: an overview of the disease and management options. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2012;37(4):240-9.
29. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. Current opinion in rheumatology. 2006;18(1):96-100.
30. Seo JY, Byun HJ, Cho KH, Lee EB. Methimazole-induced bullous systemic lupus erythematosus: a case report. Journal of Korean medical science. 2012;27(7):818-21.
31. Marchetti MA, Noland MM, Dillon PM, Greer KE. Taxane associated subacute cutaneous lupus erythematosus. Dermatology online journal. 2013;19(8):19259.
32. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. Archives of dermatological research. 2009;301(1):99-105.
33. Thong HY, Chu CY, Chiu HC. Methimazole-induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and lupus-like syndrome with a cutaneous feature of vesiculo-bullous systemic lupus erythematosus. Acta dermato-venereologica. 2002;82(3):206-8.
34. Kalinska-Bienias A, Kowalewski C, Wozniak K. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in two patients with systemic lupus erythematosus successfully treated with topical corticosteroids. Postepy dermatologii i alergologii. 2013;30(4):261-4.
35. Lamond NW, Younis T, Purdy K, Dorreen MS. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with nab-paclitaxel therapy. Curr Oncol. 2013;20(5):e484-7.



36. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug metabolism reviews*. 2012;44(1):88-106.
37. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *The New England journal of medicine*. 2013;368(14):1365-6.
38. Marin Zuluaga JI, Marin Castro AE, Perez Cadavid JC, Restrepo Gutierrez JC. Albendazole-induced granulomatous hepatitis: a case report. *Journal of medical case reports*. 2013;7(1):201.
39. Ju HY, Jang JY, Jeong SW, Woo SA, Kong MG, Jang HY, et al. The clinical features of drug-induced liver injury observed through liver biopsy: focus on relevancy to autoimmune hepatitis. *Clinical and molecular hepatology*. 2012;18(2):213-8.
40. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(4):703-4.
41. Oh HJ, Mok YM, Baek MS, Lee JK, Seo BS, Kim TH, et al. Co-development of autoimmune hepatitis and Sjogren's syndrome triggered by the administration of herbal medicines. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(3):305-8.
42. Ersoz G, Vardar R, Akarca US, Tekin F, Yilmaz F, Gunsar F, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2011;22(5):494-9.
43. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *The open respiratory medicine journal*. 2012;6:63-74.
44. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory research*. 2012;13:39.
45. Silva CI, Muller NL. Drug-induced lung diseases: most common reaction patterns and corresponding high-resolution CT manifestations. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2006;27(2):111-6.
46. Van Cott TE, Yehle KS, DeCrane SK, Thorlton JR. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: case study with syndrome analysis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2013;42(4):262-6.
47. Madani Y, Mann B. Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2012;21(3):337-41.



48. Bhullar S, Lele SM, Kraman S. Severe nitrofurantoin lung disease resolving without the use of steroids. *Journal of postgraduate medicine*. 2007;53(2):111-3.
49. Brieva J. Cyclophosphamide-induced acute respiratory distress syndrome. *Respirology*. 2007;12(5):769-73.
50. Alskaf E, Aljoudeh A, Edenborough F. Mesalazine-induced lung fibrosis. *BMJ case reports*. 2013;2013.
51. Lee HS, Huh KH, Kim YS, Kim MS, Kim HJ, Kim SI, et al. Sirolimus-induced pneumonitis after renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation proceedings*. 2012;44(1):161-3.
52. Fernandez Casares M, Esposito G, Gonzalez A, Segovia J, Galperin Mde L, Del Valle E. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a rituximab. *Medicina*. 2013;73(4):343-5.
53. Nair GB, Charles M, Ogden L, Spiegler P. Eosinophilic pneumonia associated with azacitidine in a patient with myelodysplastic syndrome. *Respiratory care*. 2012;57(4):631-3.
54. Papis SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2010;33(7):539-58.
55. Hudzik B, Polonski L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(15):E819.
56. Caccaro R, Savarino E, D'Inca R, Sturniolo GC. Noninfectious interstitial lung disease during infliximab therapy: case report and literature review. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(32):5377-80.
57. Damasio J, Carvalho S. Doenças do movimento induzidas por farmacos: a importancia dos psicofarmacos. *Acta medica portuguesa*. 2011;24 Suppl 4:915-22.
58. Delay J, Deniker P, Harl, Grasset A. N-dimethylamino-propylchlorophenothiazine (4560 RP) therapy of confusional states. *Annales medico-psychologiques*. 1952;110(2 3):398-403.
59. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20 Suppl 1:S108-12.
60. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2012;8(1):15-21.
61. Lopez-Sendon JL, Mena MA, de Yebenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs & aging*. 2012;29(2):105-18.



62. Morley JF, Duda JE. Use of Hyposmia and Other Non-Motor Symptoms to Distinguish between Drug-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2013.
63. Lopez-Sendon J, Mena MA, de Yebenes JG. Drug-induced parkinsonism. Expert opinion on drug safety. 2013;12(4):487-96.
64. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyrimal symptoms associated with antidepressants--a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2010;22(3):148-56.
65. Ak S, Yagcioglu AE. Escitalopram-induced Parkinsonism. *General hospital psychiatry*. 2013.
66. Derinoz O, Caglar AA. Drug-induced movement disorders in children at paediatric emergency department: 'dystonia'. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2013;30(2):130-3.
67. Ballerini M, Bellini S, Niccolai C, Pieroni V, Ferrara M. Neuroleptic-induced dystonia: incidence and risk factors. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2002;17(6):366-8.
68. Incecik F, Herguner MO, Ozcan K, Altunbasak S. Albendazole-induced dystonic reaction: a case report. *The Turkish journal of pediatrics*. 2011;53(6):709-10.
69. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS spectrums*. 2013;18(1):15-20.
70. Fiorentini C, Savoia P, Savoldi D, Missale C. Receptor Heteromers in Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2013.
71. Merrill RM, Lyon JL, Matiaco PM. Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. *BMC psychiatry*. 2013;13:152.
72. Chen WY, Chen AC, Tsai SJ, Lin JJ. Reversible oro-lingual dyskinesia related to lithium intoxication. *Acta neurologica Taiwanica*. 2013;22(1):32-5. Epub 2013/03/13.
73. Imboden C, Hatzinger M. Agomelatine-induced akathisia with concomitant duloxetine medication: a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(4):162-3.