CHAPTER XXII

MANAGEMENT OF SEVERE EXTRAPYRAMIDAL SIDE EFFECTS IN AN ELDERLY PATIENT WITH BIPOLAR DISORDER: A CASE REPORT

MANEJO DE EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIS GRAVES EM IDOSO COM TRANSTORNO BIPOLAR: UM RELATO DE CASO

DOI: 10.51859/ampIla.sset.3225-22

Honorio de Paula Galvao [1]
Stephanie de Paula Galvão Madruga [2]

[1] Médico Neurologista; e-mail: hgalvao@gmail.com, URL lattes: https://lattes.cnpq.br/4528376081321730.
[2] Academica de Medicina – Centro Universitário Facisa, e-mail: stephanie.madruga@ee.ufcg.edu.br, URL lattes: https://lattes.cnpq.br/8772676190123544, ORCID: https://orcid.org/0009-0009-6152-4549.

ABSTRACT

We report the case of a 65-year-old male with bipolar I disorder, a history of bariatric surgery (gastric bypass), heart failure with a pacemaker and five coronary stents, and polypharmacy, who developed severe extrapyramidal side effects, including trismus and oropharyngeal dysphagia, after combined use of quetiapine and aripiprazole. Biperiden use resulted in exacerbation of bradykinesia and sialorrhea. Biperiden was discontinued, quetiapine was reduced, aripiprazole was discontinued, and lamotrigine was introduced as a mood stabilizer, with gradual titration. Amantadine was maintained at a low dose for the management of residual tremors, after careful consideration of risks and benefits. This case report aims to present the complex clinical presentation and discuss individualized management, emphasizing the importance of pharmacotherapy optimization (including judicious deprescribing), monitoring of extrapyramidal side effects, swallowing assessment, and shared decision-making in elderly patients with bipolar I disorder, comorbidities, and polypharmacy. Patient safety is paramount.

Keywords: Extrapyramidal Disorders. Antipsychotic Agents. Bipolar Disorder. Aged. Deglutition Disorders.

RESUMO

Relatamos o caso de um homem de 65 anos, com transtorno bipolar tipo I, histórico de cirurgia bariátrica (bypass gástrico), cardiopatia com marca-passo e cinco stents coronarianos, e polifarmácia, que desenvolveu efeitos extrapiramidais graves, incluindo trismo e disfagia orofaríngea, após uso combinado de quetiapina e aripiprazol. O uso de biperideno resultou em exacerbação da bradicinesia e sialorreia. O biperideno foi descontinuado, a quetiapina foi reduzida, o aripiprazol foi suspenso gradualmente e a lamotrigina foi introduzida como estabilizador de humor, com titulação lenta. A amantadina foi mantida em baixa dose para o manejo dos tremores residuais, após cuidadosa ponderação dos riscos e benefícios. Este relato de caso visa apresentar a complexa apresentação clínica e discutir o manejo individualizado, enfatizando a importância da otimização da farmacoterapia (com desprescrição criteriosa), do monitoramento de efeitos extrapiramidais, da avaliação da deglutição e da tomada de decisão compartilhada em pacientes idosos com transtorno bipolar tipo I, comorbidades e polifarmácia. A segurança do paciente é a prioridade.

Palavras-chave: Transtornos Extrapiramidais. Agentes Antipsicóticos. Transtorno Bipolar. Idoso. Transtornos de Deglutição.

1 INTRODUÇÃO

Antipsicóticos são amplamente utilizados em transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar. Contudo, seu uso em idosos associa-se a efeitos adversos, incluindo distúrbios do movimento (efeitos extrapiramidais – EEP), como distonias, parkinsonismo, acatisia e discinesia tardia, impactando a funcionalidade e a adesão ao tratamento[1-3]. O trismo (contração involuntária dos músculos da mastigação) dificulta a abertura da boca, interferindo na fala e alimentação[4]. A disfagia orofaríngea (dificuldade de deglutição) aumenta o risco de pneumonia aspirativa [5,6] como observado no caso com trismo e disfagia que será abordado neste relato.

O manejo de EEP em idosos com transtorno bipolar tipo I e múltiplas comorbidades é desafiador. Alterações farmacocinéticas/farmacodinâmicas do envelhecimento, comorbidades e polifarmácia aumentam a vulnerabilidade a efeitos adversos. A escolha medicamentosa deve ser individualizada, priorizando a segurança e minimizando interações. A otimização da farmacoterapia, incluindo a desprescrição criteriosa quando possível, é fundamental [7].

Este relato descreve a ocorrência de EEP graves (trismo e disfagia orofaríngea simultâneos) após uso combinado de quetiapina e aripiprazol em um idoso com transtorno bipolar tipo I. O manejo desta condição é pouco detalhado na literatura para pacientes com perfil de alta complexidade similar, incluindo múltiplas comorbidades cardiovasculares, histórico de cirurgia bariátrica e polifarmácia. A relevância clínica reside na gravidade dos sintomas, na resposta atípica ao anticolinérgico e nos desafios terapêuticos associados a este cenário.

O objetivo deste relato é descrever a apresentação clínica e o manejo complexo deste paciente, discutindo as decisões terapêuticas, a importância da individualização do tratamento e da tomada de decisão compartilhada, a necessidade de monitoramento e as implicações para a prática.

2 RELATO DO CASO

Paciente de 65 anos, sexo masculino, apresentou-se com queixa de dificuldade para abrir a boca (trismo), rigidez muscular, lentidão de movimentos (bradicinesia), dificuldade para engolir (disfagia), salivação excessiva (sialorreia) e tremores nas mãos e braços.

Os sintomas iniciaram-se há cerca de 2 anos, com piora progressiva do trismo, rigidez muscular, bradicinesia e disfagia orofaríngea (referindo sensação de 'comida dura' mesmo com alimentos amolecidos). Apresentava também sialorreia (produção excessiva de saliva), consequente à disfagia, e tremores em mãos e braços, dificultando atividades como escrita e alimentação.

Embora presentes há cerca de 2 anos, os sintomas pioraram acentuadamente há 4 meses após a suspensão do divalproato de sódio e o aumento das doses de quetiapina e aripiprazol. O biperideno, prescrito para os tremores (2 mg/dia, reduzido para 1 mg/dia à noite devido à sonolência), exacerbou a bradicinesia e a sialorreia, e aumentou a sonolência diurna, apesar de leve melhora dos tremores.

O paciente tem diagnóstico de transtorno bipolar tipo I há 10 anos, inicialmente com mais episódios depressivos. O acompanhamento psiquiátrico foi irregular até um episódio maníaco grave há dois anos, passando então a tratamento regular, com participação ativa da esposa nas consultas.

Histórico médico relevante: cirurgia bariátrica (bypass gástrico) em 2017; hipotensão ortostática sintomática pós-bariátrica, evoluindo para bloqueio atrioventricular de primeiro grau, tratado com marca-passo; doença arterial coronariana com implante de cinco stents; colecistectomia em 2019; histórico de abuso de álcool (em remissão parcial, com recaídas ocasionais após duas internações para desintoxicação); e compulsão alimentar por doces.

Tabela 1 – Medicações posologias

Classe Farmacológica	Medicamento	Dose/Via/Horário	Status/Observações
		Em Uso (Avaliação Inicial)	
Antipsicótico Atípico	Aripiprazol	15 mg/dia VO (Noturno)	Em processo de desmame gradual.
Antipsicótico Atípico	Quetiapina	200 mg/dia VO (100 mg Manhã; 100 mg Noite)	Em processo de redução gradual.
Benzodiazepínico	Alprazolam	1 mg/dia VO (Noturno)	Dependência de longa data. Plano de desmame futuro.
Antiparkinsoniano (Anticolinérgico)	Biperideno	2 mg/dia VO (Manhã)	Suspenso devido a efeitos colaterais (piora da lentidão, sonolência e sialorreia).
Antiparkinsoniano/Antiviral	Amantadina	100 mg/dia VO (Manhã)	Iniciado em substituição ao biperideno para controle de tremores residuais, a pedido

Classe Farmacológica	Medicamento	Dose/Via/Horário	Status/Observações
			do paciente.
Antiagregante Plaquetário	Ácido Acetilsalicílico (AAS)	100 mg/dia VO	
Estatina	Rosuvastatina	40 mg/dia VO	
Inibidor da Absorção de Colesterol	Ezetimiba	10 mg/dia VO	
		Uso Prévio	
Estabilizador de Humor	Divalproato de Sódio	500 mg/dia VO	Suspenso há 4 meses devido a alterações em exames de função hepática e não adesão.
Antidepressivo (ISRS)	Citalopram	VO	Uso prolongado, sem resposta adequada (tempo de uso e dose não especificados).
Antagonista Opioide	Naltrexona	VO	Utilizada por 4 anos para tratamento de transtorno por uso de álcool (tempo exato de uso e dose não especificados).
Antidepressivo (Multimodal)	Vortioxetina	VO	Descontinuada por indução de virada maníaca.

Fonte: Autoria própria.

2.1 Exame clínico

Estado Mental: Humor deprimido e hiporreativo, afeto hipomodulado com hipomimia. Discurso coerente, porém, empobrecido e com latência aumentada. Atenção sustentada preservada, com lentificação na alternância do foco. Comprometimento da memória recente e de trabalho. MEEM: 24/30.

Exame Neurológico: Trismo e hipomimia. Rigidez generalizada, em roda denteada, de intensidade moderada. Marcha parkinsoniana (bradicinesia, passos curtos, redução do balanço dos braços). Tremor de pequena amplitude em mãos e braços. Bradicinesia em movimentos finos. Disfagia orofaríngea (lentificação da mastigação, dificuldade na formação do bolo alimentar, tosse ocasional com líquidos). Constipação moderada.

2.2 Exames Complementares

- Nasofibrolaringoscopia: Sem alterações anatômicas significativas

- Endoscopia Digestiva Alta: Sem alterações relevantes

O presente estudo obteve o consentimento livre e esclarecido para publicação deste relato de caso do paciente.

3 DISCUSSÃO

3.1 Síntese do Caso

Paciente idoso, com transtorno bipolar tipo I e múltiplas comorbidades, apresentou quadro de trismo incapacitante, rigidez, bradicinesia, disfagia orofaríngea e tremores, temporalmente associados ao uso de quetiapina e aripiprazol. A piora dos sintomas após introdução de biperideno, e a exclusão de outras causas por meio de exames complementares, reforçam o diagnóstico de Efeitos Extrapiramidais (EEP) induzidos por antipsicóticos, preenchendo os critérios para Parkinsonismo Induzido por Neuroléptico e Distonia Aguda Induzida por Neuroléptico [8,9].

3.2 Diagnóstico Diferencial

Embora a rigidez, bradicinesia, tremores e a leve instabilidade postural (anteriorização do tronco) sugiram parkinsonismo, a aplicação dos critérios da Movement Disorder Society (MDS) de 2015 é crucial. A relação temporal dos sintomas com o uso de quetiapina e aripiprazol, ambos com ação em receptores de dopamina, configura um critério de exclusão absoluto para Doença de Parkinson (DP) idiopática [10,11]. Adicionalmente, a piora dos sintomas com biperideno, um anticolinérgico, é inconsistente com a fisiopatologia da DP, onde se esperaria melhora sintomática com a redução do tônus colinérgico [12].

Outras síndromes parkinsonianas, como a Degeneração Corticobasal (DCB), a Demência com Corpos de Lewy (DCL) e a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), também foram consideradas [13]. A ausência de sinais clínicos cardinais de PSP, como oftalmoplegia supranuclear vertical, ou de DCL, como flutuações cognitivas marcantes e alucinações visuais detalhadas, torna esses diagnósticos menos prováveis [13]. A DCB, com suas manifestações corticais como apraxia ideomotora ou afasia progressiva não fluente, também não se encaixa no quadro clínico apresentado [13]. Assim, o quadro sugere fortemente Parkinsonismo Induzido por Drogas e Distonia Oromandibular (trismo) secundários aos antipsicóticos, embora o acompanhamento longitudinal seja essencial para monitorar a evolução e refinar o diagnóstico.

3.3 Fisiopatologia e Mecanismos de Ação

Os EEP resultam, na maioria, do bloqueio de receptores de dopamina D2 nas vias nigroestriatais, cruciais para o controle motor. Esse bloqueio leva a um desequilíbrio entre a neurotransmissão dopaminérgica inibitória e a colinérgica excitatória no estriado [1,2]. No presente caso, a quetiapina e o aripiprazol, dois antipsicóticos com mecanismos distintos, foram os agentes causadores dos EEP.

A quetiapina, antagonista D2 com rápida dissociação, minimiza usualmente os EEP [14]. Contudo, a dose de 200 mg/dia, alta neste contexto, pode ter causado bloqueio D2 significativo [2,3]. O aripiprazol, por sua vez, é um agonista parcial D2 com seletividade funcional. Em áreas com alta concentração de dopamina, age como antagonista funcional [14]. Porém, em idosos, devido à menor densidade de receptores D2 e menor concentração de dopamina endógena, sua alta afinidade e ocupação prolongada dos receptores D2 resultam em um efeito predominantemente antagonista, contribuindo para os EEP [2,3]. A combinação desses dois fármacos potencializou o bloqueio dopaminérgico.

O biperideno, um anticolinérgico inicialmente prescrito para os tremores, agravou a disfagia e a sialorreia, provavelmente devido ao relaxamento da musculatura faríngea e à redução da salivação [15,17]. A lamotrigina, introduzida como estabilizador de humor, age bloqueando canais de sódio voltagem-dependentes, sem afetar diretamente a neurotransmissão dopaminérgica, explicando a ausência de EEP [16]. A amantadina, com seu mecanismo dopaminérgico (aumento da liberação de dopamina) e antagonista NMDA, foi introduzida visando objetivo de aliviar os tremores e a bradicinesia persistente e por possuir um perfil mais seguro com menos efeitos anticolinérgicos que o biperideno [17,18].

3.4 Abordagem Terapêutica

A conduta inicial foi a suspensão imediata do biperideno, devido à piora paradoxal da lentidão, sonolência e, principalmente, da sialorreia, indicando que a disfagia orofaríngea, secundária ao parkinsonismo induzido, era a causa primária do acúmulo de saliva [15,17.] Concomitantemente, iniciou-se a redução gradual e a suspensão dos antipsicóticos, aripiprazol e quetiapina, considerados os agentes causadores dos EEP [15]. O aripiprazol, inicialmente em 15 mg, foi gradualmente reduzido até a suspensão, seguindo um protocolo de desmame para minimizar o risco de instabilidade do humor [19.] A quetiapina, em dose alta para um idoso (200 mg/dia),

também foi reduzida, mas não suspensa por completo, devido ao risco de descompensação do transtorno bipolar.

Optou-se pela introdução da lamotrigina, um estabilizador de humor com perfil de segurança favorável em idosos, sem risco de EEP e eficaz na prevenção de episódios depressivos no transtorno bipolar [20]. A lamotrigina foi iniciada com 25 mg/dia, seguindo um esquema de titulação lento, com aumentos graduais a cada 2 semanas até dose alvo de 100 mg, para minimizar o risco de *rash* cutâneo. Estava-se ciente, no entanto, do alerta dos critérios STOPP/START referente ao risco de quedas associado ao seu uso em idosos [21]. O lítio, embora seja a primeira linha de tratamento para o transtorno bipolar, foi considerado uma segunda opção devido ao risco aumentado de toxicidade em idosos, à necessidade de monitoramento laboratorial frequente e às potenciais interações medicamentosas, dadas as comorbidades e polifarmácia do paciente[22].

Diante da persistência dos tremores, após a suspensão do biperideno, e considerando o impacto negativo na funcionalidade e a solicitação do paciente, optou-se pela introdução da amantadina (100 mg/dia) pelo perfil de segurança relativo ao biperideno. Essa decisão, embora se desvie das diretrizes que priorizam a suspensão dos antipsicóticos como primeira linha, foi compartilhada com o paciente e a equipe, ponderando os riscos e benefícios [15,17,18]. Todas as condutas foram alinhadas, sempre que possível, com as recomendações do Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) e do International Society for Bipolar Disorders (ISBD) para o manejo de efeitos extrapiramidais induzidos por antipsicóticos, mas adaptadas às particularidades do paciente [23]. Os desafios deste caso incluíram a idade avançada, múltiplas comorbidades, polifarmácia, a gravidade dos EEP, a disfagia orofaríngea e a escassez de evidências robustas sobre o manejo de EEP graves em pacientes complexos.

3.5 Evolução e Prognóstico

A evolução do paciente tem sido positiva, com melhora parcial dos EEP após suspensão do biperideno e a suspenção gradual do aripiprazol. A sialorreia foi superada. A lamotrigina foi titulada até 100 mg/dia **e**, até o momento, está sendo bem tolerada (sem *rash*) e mantendo a estabilidade do humor. O paciente nega quedas. A redução da quetiapina continua sendo avaliada. O paciente iniciou, mas não aderiu adequadamente ao tratamento fonoaudiológico para disfagia.

O prognóstico a longo prazo dependerá da resposta à lamotrigina e da possibilidade de manter-se sem antipsicóticos, ou com doses mínimas. Embora a melhora dos EEP seja significativa, a persistência de alguns sintomas é possível.

Contudo, é crucial reconhecer as limitações deste relato de caso que incluem a impossibilidade de generalização, a incerteza da causalidade (embora a relação temporal sugira fortemente associação entre antipsicóticos e EEP), o acompanhamento curto e o possível viés de relato. Apesar disso, o caso oferece percepções valiosas sobre o manejo de EEP graves.

3.6 Implicações para a Prática Clínica

Este caso destaca os riscos da polifarmácia com antipsicóticos em idosos, culminando em EEP graves e disfagia [22]. Reforça-se a necessidade de: (1) monitorização de EEP, mesmo com antipsicóticos atípicos [3,9]; (2) avaliação precoce da deglutição; (3) cautela com anticolinérgicos em idosos com risco de disfagia [5,6,15]; (4) uso de estabilizadores de humor seguros, como lamotrigina, em idosos com transtorno bipolar tipo I [16]; e (5) otimização da farmacoterapia, incluindo a desprescrição criteriosa de antipsicóticos, com tomada de decisão compartilhada.

4 CONCLUSÃO

Este relato destaca a complexidade do manejo de um idoso com transtorno bipolar tipo I, múltiplas comorbidades e polifarmácia, que desenvolveu efeitos extrapiramidais (EEP) graves, incluindo trismo e disfagia orofaríngea, após uso de quetiapina e aripiprazol. A resposta atípica ao biperideno e a subsequente melhora com a otimização da farmacoterapia (suspensão do biperideno, redução gradual da quetiapina, suspensão do aripiprazol e introdução da lamotrigina e da amantadina em baixa dose) reforçam a necessidade de extrema cautela na prescrição de antipsicóticos nessa população.

Este caso enfatiza a importância da individualização do tratamento, da tomada de decisão compartilhada, do monitoramento rigoroso de EEP (mesmo com antipsicóticos atípicos), da avaliação precoce da deglutição e da busca pela menor dose eficaz dos medicamentos. No transtorno bipolar tipo I, embora a prevenção da mania seja crucial, a escolha do estabilizador de humor deve também considerar o perfil de segurança e tolerabilidade, especialmente em idosos, e as particularidades de cada caso.

São necessárias pesquisas para desenvolver estratégias mais seguras e eficazes de prevenção e manejo de EEP em idosos com transtorno bipolar tipo I e comorbidades. A segurança do paciente deve ser sempre a prioridade máxima.

REFERÊNCIAS

Ali T, Sisay M, Tariku M, Mekuria AN, Desalew A. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One [Internet]. 2021 Sep 10 [cited 2025 Feb 21];16(9):e0257129. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257129 PMID: 34506552; PMCID: PMC8432767.

Caligiuri MP, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. Drugs Aging. 2000 Nov;17(5):363-84. doi: 10.2165/00002512-200017050-00004. PMID: 11190417.

Misdrahi D, Tessier A, Daubigney A, Meissner WG, Schurhoff F, Boyer L, et al. Prevalence of and risk factors for extrapyramidal side effects of antipsychotics: results from the national FACE-SZ cohort. J Clin Psychiatry. 2019 Jan 8;80(1):18m12246. doi: 10.4088/JCP.18m12246. PMID: 30695288.

Loonen AJ, Ivanova SA. Neurobiological mechanisms associated with antipsychotic drug-induced dystonia. J Psychopharmacol. 2021 Jan;35(1):3-14. doi: 10.1177/0269881120944156. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32900259; PMCID: PMC7770213.

Miarons Font M, Rofes Salsench L. Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec;29(12):1332-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000983. PMID: 29023321.

Stewart JT. Covert dysphagia and recurrent pneumonia related to antipsychotic treatment. J Psychiatry Neurosci. 2018 Mar;43(2):143-4. doi: 10.1503/jpn.170180. PMID: 29509068; PMCID: PMC5837886.

Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH, Pollock BG, Kapur S. Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: evidence and mechanisms. J Clin Psychiatry. 2009 Mar;70(3):397-405. doi: 10.4088/jcp.08r04171. Epub 2009 Mar 17. PMID: 19356317.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed., text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.

Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. Br J Psychiatry. 2012 May;200(5):387-92. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101485. PMID: 22442101; PMCID: PMC3341607.

Berg D, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Gasser T, Goetz CG, et al. Movement Disorder Society criteria for clinically established early Parkinson's disease. Mov Disord. 2018 Oct;33(10):1643-6. doi: 10.1002/mds.27431. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30311314; PMCID: PMC6282871.

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26474316; PMCID: PMC5064342.

Brocks DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. J Pharm Pharm Sci. 1999 May-Aug;2(2):39-46. PMID: 10952768.

Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013 Jan 29;80(5):496-503. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23359374; PMCID: PMC3598064.

Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. CNS Drugs. 2006;20(5):389-409. doi: 10.2165/00023210-200620050-00004. PMID: 16696579.

Castejón-Hernández S, Latorre-Vallbona N, Molist-Brunet N, Cubí-Montanyà D, Espaulella-Panicot J. Association between anticholinergic burden and oropharyngeal dysphagia among hospitalized older adults. Aging Clin Exp Res. 2021 Jul;33(7):1981-5. doi: 10.1007/s40520-020-01707-9. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32949383.

Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. Drugs. 2003;63(19):2029-50. doi: 10.2165/00003495-200363190-00009. PMID: 12962521.

König P, Chwatal K, Havelec L, Riedl F, Schubert H, Schultes H. Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders. Neuropsychobiology. 1996;33(2):80-4. doi: 10.1159/000119254. PMID: 8927233.

Silver H, Geraisy N, Schwartz M. No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian- and tardive dyskinesia-type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. J Clin Psychiatry. 1995 Apr;56(4):167-70. PMID: 7713856.

Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, Murray RM, Taylor D. A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. Schizophr Bull. 2021 Jul 8;47(4):1116-29. doi: 10.1093/schbul/sbab017. Erratum in: Schizophr Bull. 2021 Nov 27;47(6):1823. PMID: 33754644; PMCID: PMC8266820.

Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. J Affect Disord. 2011 Mar;129(1-3):14-26. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.018. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20538341.

O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023 Aug;14(4):625-32. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y. Epub 2023 May 31. Erratum in: Eur Geriatr Med. 2023 Jul 20. PMID: 37256475; PMCID: PMC10230757.

Fotso Soh J, Klil-Drori S, Rej S. Using Lithium in Older Age Bipolar Disorder: Special Considerations. Drugs Aging. 2019 Feb;36(2):147-54. doi: 10.1007/s40266-018-0628-1. PMID: 30613911.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609. Erratum in: Bipolar Disord. 2019 May;21(3):281. Erratum in: Bipolar Disord. 2019 Aug;21(5):464. Erratum in: Bipolar Disord. 2021 Nov;23(7):766. PMID: 29536616; PMCID: PMC5947173.