

Mania Induzida por Antibióticos: Antibiomania – A Propósito de um Caso Clínico

Isabel Saavedra*, Pedro Teixeira*, Zulmira Correira**, José Queirós***

RESUMO:

Nos últimos anos têm sido descritos diversos casos de episódios maníacos induzidos pela administração de antibióticos, síndrome que alguns autores designaram de “Antibiomania”. Os autores, com base num caso clínico pretendem fazer uma revisão do tema, mecanismos de acção e formas de intervenção em casos de mania induzida por antibióticos. Espera-se assim, que os médicos estejam alerta da sua existência, quadro clínico e reversibilidade.

Palavras-Chave: Episódio Maníaco; Antibióticos; Claritromicina.

ANTIMICROBIAL-INDUCED MANIA: ANTI-BIOMANIA – CASE REPORT

Abstract:

There have been increasing reports of mania associated with administration of antibiotics. Some authors elected to name this syndrome “Antibiomania”. In this article and based on a clinical case, the authors want to revise the reports, mechanisms and the management of antimicrobial-induced mania.

Key- Words: Maniac Episode; Antibiotics; Clarithromycin.

INTRODUÇÃO

Existem vários fármacos associados com sintomas maníacos (corticóides, anti-

-histamínicos H2, β bloqueantes, digitálicos, ciclosporina, isoniazida, levodopa, opióides entre outros), contudo a literatura é pobre na descrição de episódios maníacos como efeitos secundários da administração de antibióticos (existem apenas descrições de casos clínicos individuais e um artigo de revisão)^{1,2,3,4,5,6,7,8}. O que realmente se tem verificado é que com a introdução de novos antibióticos (p.e. macrólidos e quinolonas) existe um aumento destas descrições e consequentemente do interesse nestas ocorrências. Este síndrome foi denominado por alguns autores de Antibiomania^{1,9,10}.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, existem 82 casos descritos: 23 com claritromicina (27,6%); 12 com a ciprofloxacina (14,4%); 10 com a ofloxacina (12%) e os restantes com o metronidazole, cotrimoxazole e eritromicina. As primeiras descrições foram em doentes com Doença Ulcerosa Péptica a fazer erradicação do *Helicobacter pylori* e em doentes HIV/SIDA com infecção pelo complexo *Mycobacterium avium intracelulare*^{11,12,13}.

Comparando com a frequência do uso de antibióticos a nível mundial, parece que este é um efeito raro e idiossincrático que ocorre em algumas pessoas, mas que poderá estar a ser subdiagnosticado. Deste modo, podemos considerar que os doentes a fazer antibioterapia apresentam maior risco de desenvolverem mania e os médicos devem estar conscientes do seu efeito e reversibilidade. O quadro

clínico desenvolve-se com um tempo de latência de cerca de uma semana após o início da medicação e a resolução após descontinuação do antibiótico dá-se usualmente após 24/30 horas^{1,9,10,14}. Na maioria dos casos, após a descontinuação do antibiótico, verifica-se uma atenuação muito rápida dos sintomas, com recorrências com a re-introdução do fármaco. Assim, a abordagem inicial será a da suspensão do antibiótico, sem necessidade de intervenção psicofarmacológica. Noutros casos, esta atitude poderá ser insuficiente e, para controlo da sintomatologia, pode ser necessária medicação antipsicótica e estabilizadora de humor, mas esta medicação não é necessária a longo-prazo⁴.

Os mecanismos de acção da mania induzida por antibióticos não estão completamente esclarecidos, sendo necessários mais estudos, e toda a generalização poderá ser prematura. Contudo, na literatura têm sido sugeridas várias hipóteses^{1,9,10,14}. Alguns autores advogam a farmacocinética do fármaco e possíveis interacções com outros medicamentos capazes de aumentar a concentração sérica do antibiótico, e consequentemente a concentração no Sistema Nervoso Central (SNC), pela capacidade relativa de penetração da claritromicina através da barreira hemato-encefálica (apesar de não ser excelente, a claritromicina acaba por ter uma penetração razoável, como

se vê pela sua utilização no tratamento de encefalite por toxoplasmose)^{1,10,14}. A interacção com os neurotransmissores é outra hipótese postulada e esta interacção poderia manifestar-se comportamental e cognitivamente como um episódio maníaco. A inibição competitiva na ligação do GABA aos seus receptores pela claritromicina induz neurotoxicidade e a diminuição da concentração do GABA poderá estar relacionada com o aumento de neurotransmissores excitatórios (noradrenalina) responsáveis pelo quadro de agitação e pelos sintomas maníacos^{1,10}.

Outros autores fazem referência ao papel do cortisol: aumento dos níveis de cortisol plasmático e sua concentração no SNC com correlação com a gravidade do quadro maníaco. Na maioria dos doentes com mania os níveis de cortisol estão aumentados. Estudos dos níveis de cortisol em doentes a fazer antibióticos ainda não foram efectuados, mas poderão ser um ponto de interesse para a clarificação do mecanismo por detrás deste fenómeno. Tem sido também proposto o papel das prostaglandinas nas perturbações afectivas. Doentes com mania apresentam níveis aumentados de PGE1 (comprovado pela acção terapêutica do lítio que normaliza as PGE1 pela estabilização do ácido araquidónico na membrana celular) e certos autores referem que a claritromicina pode aumentar a concentração de PGE1^{1,10}.

CASO CLÍNICO

Jovem do sexo feminino, 18 anos, natural de uma vila do Centro do país, actualmente a residir no Porto, frequenta o 1º ano numa Universidade do Porto.

Orientada para consulta de Psiquiatria no Hospital de Magalhães Lemos para continuação de seguimento psiquiátrico (após transferência do Departamento de Psiquiatria da Infância e da Adolescência do Hospital de Crianças Maria Pia).

Doente sem antecedentes pessoais e familiares psiquiátricos. Sem história de abuso de substâncias. Internada no Departamento de Pedopsiquiatria do Hospital Maria Pia por episódio maníaco com cerca de 3 dias de evolução. Constatava-se humor expansivo, verborreia, aceleração do pensamento com fuga de ideias, insónia e ideias delirantes de grandeza. *“Não conseguia dormir, parecia um pouco agitada... sentia-me diferente, quase eufórica... na altura tudo fazia sentido... estava e tinha descoberto outra dimensão... os pensamentos corriam com muita facilidade, olhava para fora, para o bater do vento nas folhas e tudo parecia fazer sentido... um sentido único e meu... mas que queria partilhá-lo com todos... por momentos não me conseguia fixar num pensamento porque logo a seguir aparecia outro e mais outro”*. Este quadro clínico coincidiu temporalmente (tempo de latência de 3 dias) com a toma do antibiótico

claritromicina (500mg, 12/12 horas, 10 dias) para tratamento de abscesso dentário que suspendeu logo no início do internamento (ao 6º dia de antibiótico). Efectuou estudo analítico (hemograma, glicose, ureia, creatinina, TGO, TGP, função tiroideia, vitamina B12, ácido fólico, proteína C reactiva) sem alterações. Pesquisa de drogas de abuso na urina (canabinóides, opiáceos, derivados da cocaína, ecstasy e anfetaminas) foi negativa.

Durante o internamento (6 dias) verificou-se rápida melhoria do quadro clínico com normalização do humor, padrão do sono e alterações da forma e conteúdo do pensamento. Esteve medicada com olanzapina 5mg (0+0+1/2), valproato de sódio 500mg (0+0+1) e lorazepam 1mg (1+1+1). Teve alta acompanhada dos pais, mantendo a medicação, e orientada para a consulta de psiquiatria. Nas consultas a doente tem-se apresentado sempre um pouco reservada, mas colaborante, não apresentando alterações do humor. Mantém-se na universidade apresentando um bom rendimento escolar. Retirou-se gradualmente toda a medicação psicofarmacológica mantendo a vigilância em consulta.

DISCUSSÃO

Os dados publicados e não publicados sobre a “Antibiomania” são ainda muito pobres. Para um diagnóstico correcto é necessário

que os clínicos estejam alerta para a possibilidade de desenvolvimento de um episódio maníaco durante o tratamento com antibióticos.

Episódios maníacos ou psicóticos em jovens adultos sem história pregressa de patologia psiquiátrica, impõe a necessidade de procura de causas reversíveis. No caso clínico apresentado, temos uma jovem sem antecedentes pessoais e familiares psiquiátricos, sem sinais de infecção, sem alterações metabólicas, sem patologia orgânica aguda ou outros factores como consumo de substâncias que poderiam explicar o início agudo do episódio maníaco e sua subsequente recuperação. Dada a clara relação temporal com a toma do antibiótico macrólido, claritromicina, com sintomas de recuperação gradual com a sua descontinuação, o diagnóstico mais provável que se equaciona é o de Perturbação do Humor Induzida por Substâncias¹⁵. Na maioria dos casos descritos verifica-se uma resposta rápida após a suspensão do antibiótico sem necessidade de tratamento antipsicótico. Em casos mais complicados ou persistentes, como o que apresentamos, acreditamos que o tratamento com antipsicótico atípico e estabilizador de humor e vigilância posterior em consulta externa possa ser uma importante segunda linha terapêutica.

Naturalmente, várias questões se levantam: *Será apenas uma relação causal fármaco-quadro maníaco? Ou será que estes fármacos deflagram uma pertur-*

bação de humor latente num paciente biologicamente vulnerável? Só a avaliação longitudinal destes doentes é que nos vai permitir o esclarecimento destas dúvidas diagnósticas. Nos 82 casos descritos pela OMS, 17 pacientes (21%) também faziam outros fármacos e 7 pacientes (9%) estavam a fazer medicação estabilizadora do humor (lítio, ácido valpróico ou carbamazepina embora em nenhum destes casos existisse o diagnóstico de doença bipolar ou outro) o que dificulta ainda mais a interpretação desta síndrome. A claritromicina é o antibiótico mais vezes implicado na indução de mania. É um antibiótico macrólido, usado no tratamento de infecções respiratórias superiores e inferiores, infecções locais pelo *Mycobacterium avium intracelulare* e como terapêutica coadjuvante na erradicação do *Helicobacter pylori*. Como efeitos secundários descrevem-se náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Raramente pode-se verificar hepatite, rash, anafilixia, síndrome de Stevens Johnson e arritmias ventriculares. A nível do SNC têm sido descritos vários efeitos secundários como tonturas, ansiedade, confusão, desorientação, insónia e alucinações visuais. Outra questão que se coloca, especialmente no caso dos macrólidos é a possibilidade de interações farmacológicas, já que o seu metabolismo está relacionado com o Citocromo P450¹⁶. Em vários casos descritos (HIV/SIDA) os

doentes encontram-se polimedicados, aumentando o risco de interações medicamentosas, sendo a claritomicina um inibidor do Citocromo P450 1A^{13,17}.

Apesar da relação de causalidade entre sintomas psiquiátricos e antibióticos ainda não estar completamente estabelecida, parece-nos importante alertar os profissionais de saúde para os riscos inerentes a esta terapêutica, no sentido de tornar possível uma detecção e tratamento adequado. Toda e qualquer prescrição médica deve ser cuidadosamente analisada e ponderada. São necessários mais estudos para averiguar a incidência da “Antibiomania”, os factores de risco associados, os mecanismos de acção e o prognóstico. A observação longitudinal destes doentes permitir-nos-á estudar a incidência de pacientes que continuam com perturbação afectiva persistente após o primeiro episódio.

Bibliografia

1. Abouesh A, Stone C, Hobbs W: Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacology* 2002;22(1):71-81.
2. Mania induced by antimicrobial agents: mainly isoniazid, clarithromycin and fluoroquinolonas. *Prescrire Int* 2003, 12(67):183.
3. Reeves R: Ciprofloxacin-induced psychosis. *Ann Pharmacother* 2002, 26(6):930-931.
4. Bhalerao S, Talsky A, Hansen K, Kingstone E, Schroeder B, Karim Z, Fung I: Ciprofloxacin-induced manic episode. *Psychosomatics* 2006, 47(6):539-540.
5. Ahuja N, Lloyd A: Antibiomania and Ciprofloxacin-Induced Mania. *Psychosomatics* 2007; 48:363.
6. Krauthammer C, Klerman G: Secondary Mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1333-1339.
7. Gourevitch R, Blanchet B, Kissi E, Baup N, Deguillaume A, Gury C, Galinowski A: Effets secondaires psychiatriques des médicaments non psychotropes. *EMC-Psychiatrie* 2005;2:340-365.
8. Long T, Kathol R: Critical review of data supporting affective disorder caused by nonpsychotropic medication. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5:259-270.
9. Abouesh A, Hobbs W: Clarithromycin-induced Mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1626.
10. Otíz-Domínguez A, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D; A case of clarithromycin-induced manic episode (antibiomania). *Int J Neuropsychopharmacology* 2004; 7: 99-100.
11. Gil E, Pintor F, Martínez J, Mensa J, Pablo J: Clarithromycin-induced Acute Psychoses in Peptic Ulcer Disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Diseases* 1998; 18:70-71.
12. Neff N, Kuo G: Acute Manic Psychosis Induced by Triple Therapy for H Pylori; *JABFP* 2002; 15(1):66-68.

13. Nightingale SD, Koster FT, Mertz GJ, Loss SD: Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 20(6): 1563-1564.
14. Blanchet F: Psychose induite par la clarithromycine. *Quebec Pharmacie* 2005; 52(6): 367-371.
15. American Psychiatric Association; DSM-IV-TR - Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais, 4ª Edição, Texto revisto, Lisboa: Climepsi, 2002.
16. Finkenbine R, Gill H: Case of mania due to Prednisolone-Clarithromycin interaction. *The Canadian Journal of Psychiatry* 1997; 42(7): 778.
17. Cone L, Dietrich E, Sneider R, Nazemi R: Mania due to clarithromycin therapy in a patient who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 22:595-596.