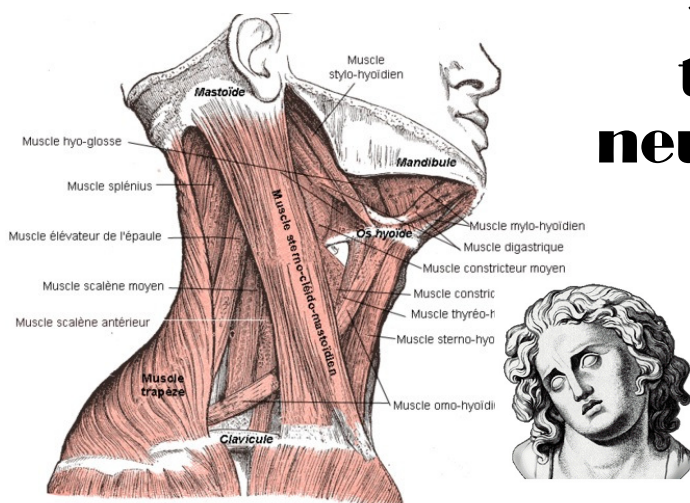


# Síndromes tóxicas por neurolépticos



## Protocolo clínico

Protocolo da Rede de Atenção Psicossocial, baseado em evidências científicas, para o diagnóstico, a avaliação e o tratamento de efeitos colaterais comuns, de quadros tóxicos pelo uso de neurolépticos e de suas complicações: síndrome serotoninérgica, síndrome neuroléptica maligna, hiperprolactinemia e síndromes de liberação extrapiramidal.

Sistema Único de Saúde  
Estado de Santa Catarina, 2015.



## 1. SITUAÇÃO A SER ABORDADA

Vários tranquilizantes maiores (neurolépticos), típicos e atípicos, podem gerar efeitos colaterais derivados do bloqueio da dopamina ou sua depleção nos gânglios basais<sup>1</sup>.

Eventualmente tais efeitos colaterais podem ocorrer também com outros agentes não antipsicóticos, incluindo alguns antidepressivos<sup>2,3</sup>, lítio, vários anticonvulsivantes, antieméticos (metoclopramida e bromoprida) e, mais raramente, com alguns contraceptivos orais. Sintomas extrapiramidais causados por esses agentes são indistinguíveis dos sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos.

Os sintomas e sinais neuromusculares das síndromes extrapiramidais incluem manifestações agudas, como discinesia, distonia (espasmos contínuos e contrações musculares), hipertonia, acinesia e acatisia. Incluem manifestações tardias e crônicas, após anos de uso do fármaco, como a discinesia tardia e parkinsonismo (rigidez, bradicinesia, e tremor)<sup>4</sup>. Bruxismo noturno (rangendo os dentes a ponto de gastá-los) e tremores periorais e dos músculos da língua (ditas “síndrome do coelho”) podem ocorrer também.

A síndrome serotoninérgica pode ocorrer como resultado de intoxicação, abuso, dose excessiva ou sensibilidade pessoal a neurolépticos, manifestando-se por aumento da frequência cardíaca, tremores, sudorese, pupilas dilatadas, mioclonia (tremor intermitente ou espasmos).

Quadros mais graves podem gerar síndrome neuroléptica maligna, marcada por febre de origem central, que é incomum, mas letal.

Os clínicos deve ser capaz de reconhecer estes efeitos colaterais e ser capaz de determinar se tais casos foram induzidos por antipsicóticos ou não.

Os fármacos antipsicóticos são de grande benefício para uma variedade de distúrbios psiquiátricos, incluindo a esquizofrenia e a doença bipolar, mas todos são associados com uma ampla gama de potenciais efeitos adversos. Estes efeitos podem prejudicar a qualidade de vida, causa do estigma, levam a baixa adesão à medicação, causar morbidade física e, em casos extremos, ser fatal.

Apesar dos problemas metodológicos na avaliação e interpretação de dados de tolerabilidade, existem diferenças importantes entre os antipsicóticos atípicos no risco relativo de sintomas extrapiramidais agudos (risco mais elevado: altas doses de risperidona), hiperglicemia e dislipidemia (risco mais elevado: clozapina e olanzapina), hiperprolactinemia (maior risco: amisulpride e risperidona),

---

<sup>1</sup> DELL'OSSO, Mario Catena, et al. Newer antipsychotics and the rabbit syndrome. **Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health**: CP & EMH 3 (2007): 6. PMC. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914060/#!po=2.77778>>.

<sup>2</sup> MADHUSOODANAN, S., et al. Extrapiramidal symptoms associated with antidepressants—A review of the literature and an analysis of spontaneous reports. **Annals of Clinical Psychiatry**, 2010; 22(3):148-156. Disponível em:<<https://www.aacp.com/Pages.asp?AID=8867&issue=August%202010&page=C&UID=>>.

<sup>3</sup> MOOSAVI, S. M., et al. Acute Dystonia due to Citalopram Treatment: A Case Series. **Global Journal of Health Science**, Vol. 6, No. 6; 2014. Disponível em: <<http://www.ccsenet.org/journal/index.php/gjhs/article/viewFile/36425/22823>>.

<sup>4</sup> BLAIR, D.T.; DAUNER, A. Extrapiramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs. **Nurse Pract**. 1992 Nov;17(11):56, 62-4, 67. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359485>>.

prolongamento do corrigido-freqüência cardíaca com intervalo QT (maior risco: ziprasidona e sertindole) e ganho de peso (risco mais elevado: clozapina e olanzapina).

Sedação, sintomas antimuscarínicas, hipotensão postural, agranulocitose e convulsões são mais comuns com a clozapina do que com outros antipsicóticos atípicos. A variação em sua tolerabilidade sugere que é equivocado considerar os antipsicóticos atípicos como uma classe de drogas uniforme, e também significa que o termo "antipsicótico atípico" só tem utilidade limitada. As declarações gerais que comparam o risco relativo de efeitos adversos específicos entre antipsicóticos "atípicos" e "convencionais" são em grande parte sem sentido, pois as comparações devem ser feitas caso a caso, fármaco com fármaco<sup>5</sup>. Os efeitos adversos são geralmente dose-dependentes e podem ser influenciados por características do paciente, incluindo idade e sexo. Com freqüência, observa-se que a troca por outro antipsicótico provoca uma mudança do perfil de efeitos indesejados, e não a supressão dos mesmos. Assim, deve-se escolher o menos desastroso para o sujeito. O clínico deve estar sensível para as dificuldades particulares de seu paciente, e selecionar o medicamento com maior efeito antipsicótico e menor desconforto e risco<sup>6</sup>.

### Efeitos colaterais dos antipsicóticos em diferentes sistemas de neurotransmissão

#### 1. Dopamina

- D2 Efeitos extrapiramidais e endócrinos (disfunção sexual, galactorréia, ginecomastia, alterações menstruais)

#### 2. Histamina

- H1 Sedação, ganho de peso

#### 3. Norepinefrina

- alfa-1 Hipotensão postural, vertigem, taquicardia reflexa
- alfa-2 Bloqueio do efeito hipotensor de clonidina, metil- dopa

#### 4. Acetilcolina

- M1 Redução de sintomas extrapiramidais, boca seca, visão turva, obstipação intestinal, retenção urinária, distúrbio de memória, exacerbação de glaucoma de ângulo fechado, arritmias cardíacas

#### 5. Serotonina

- 5HT1 Aumento de apetite, ganho de peso
- 5HT2 Redução de sintomas extrapiramidais
- 5HT3 Efeito antiemético

(Adaptado de Richelson, 1996. Apud Louzã Neto, 1998)

Os efeitos colaterais dos neurolépticos, assim como os efeitos terapêuticos, decorrem do bloqueio pós-sináptico de receptores nos diferentes sistemas de neurotransmissão. Alguns dos efeitos mais indesejáveis ocorrem agudamente, logo ao início do tratamento (p. ex., distonia aguda) enquanto outros vão aparecer gradualmente, com o uso continuado do antipsicótico (p. ex., discinesia tardia). Os pacientes e seus familiares devem ser esclarecidos, desde o início do tratamento, de

<sup>5</sup> HADDAD, P.M.; SHARMA, S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. **CNS Drugs**, 2007, 21(11):911-936. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/17927296>>.

<sup>6</sup> ABREU, Paulo B; BOLOGNESI, Gustavo; ROCHA, Neusa. Prevenção e tratamento de efeitos adversos de antipsicóticos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 22, supl. 1, May 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462000000500014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000500014&lng=en&nrm=iso)>.

que não existe a droga perfeita, de que a vantagem sobre um sintoma pode significar desvantagem sobre outro.

As principais possíveis síndromes indesejadas, relacionados a psicofármacos, capazes de causar quadros de urgência, estão listados no quadro abaixo:

Síndromes por efeitos colaterais e seus agentes causais

Parkinsonismo	Neurolépticos; Antieméticos; Tetrabenazina; Reserpina; Alfametildopa; Flunarizina; Cinarizina; Verapamil; Valproato; Lítio
Discinesia tardia	Neurolépticos; Antieméticos; Antidepressivos tricíclicos
Coreia	Anfetaminas; Cocaína; Anticolinérgicos; Anticonvulsivantes (em especial a fenitoína); Antidepressivos tricíclicos; Contraceptivos orais
Reação distônica aguda	Neurolépticos; Antieméticos; Cocaína
Acatisia	Neurolépticos; Antieméticos; Reserpina; Tetrabenazina
Tremor	Neurolépticos; Antieméticos; Antidepressivos tricíclicos; Inibidores seletivos da recaptação de serotonina; Lítio; Ácido valproico; Amiodarona; Procainamida; Ciclosporina; Interferon; Tamoxifeno
Mioclônias	Neurolépticos; Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, lamotrigina); Lítio; Antidepressivos tricíclicos; Inibidores seletivos da recaptação de serotonina; Inibidores da monoamina-oxidase; Bloqueadores dos canais de cálcio; Morfina; Fentanil; Levodopa; Bromocriptina; Propafenona; Carvedilol

## 2. CLASSIFICAÇÃO NA CID 10

### **G21 Parkinsonismo secundário**

G21.0 - Síndrome maligna dos neurolépticos

G21.1 - Outras formas de parkinsonismo secundário induzido por drogas

### **G24 Distonia**

G24.0 - Distonia induzida por drogas

### **G25 Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos**

G25.1 Tremor induzido por drogas

- G25.6 Tiques induzidos por droga e outros tipos de origem orgânica**
- T42 Intoxicação por antiepiléticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos**
- T43 Intoxicação por drogas psicotrópicas não classificadas em outra parte**
- T43.0 Intoxicação por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos**
- T43.2 Intoxicação por outros antidepressivos e os não especificados
- T43.3 Intoxicação por antipsicóticos e neurolépticos derivados da fenotiazina
- T43.4 Intoxicação por neurolépticos do tipo butirofenona e tioxanteno
- T43.5 Intoxicação por outros antipsicóticos e neurolépticos e os não especificados

### **3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

#### **3.1 Efeitos colaterais leves dos neurolépticos relacionados à dose**

Os efeitos colaterais leves dos neurolépticos relacionados à dose são bastante comuns. Incluem sensação de relaxação e de fraqueza, lentificação, e certo grau de apatia. Estes efeitos podem ser confundidos com depressão, ou com o isolamento e a apatia, próprios da esquizofrenia. Os pacientes que necessitam de associações de neurolépticos e antidepressivos devido à depressão delirante podem apresentar dificuldade de avaliação, porque tais efeitos neurolépticos podem simular os sintomas da depressão. Tais efeitos colaterais são uma das muitas razões pelas quais os neurolépticos não são indicados na depressão sem características psicóticas e pelas quais as drogas com associações fixas de antidepressivos com neurolépticos não devem ser prescritas de rotina<sup>7</sup>. O **tratamento** consiste em reduzir a dose de neuroléptico à menor dose eficaz.

#### **3.2 Efeitos colaterais anticolinérgicos leves**

São efeitos também comuns, incluindo boca seca, visão turva de perto, e constipação. Ocorrem mais com tioridazina e clorpromazina. Em menor extensão ocorrem com outros neurolépticos de baixa potência. Agentes de potência muito alta, como o haloperidol têm apenas fracas propriedades anticolinérgicas. Raramente outros neurolépticos além da tioridazina causam síndromes anticolinérgicas graves por si próprios, exceto em pacientes idosos. Tais síndromes ocorrem mais frequentemente no contexto de polifarmácia, com agentes anticolinérgicos adicionais, como agentes antiparkinsonianos, antidepressivos cíclicos, anti-histamínicos ou hipnóticos<sup>8</sup>. Quando são prescritos neurolépticos juntamente com antidepressivos cíclicos, geralmente não há indicação para terapia antiparkinsoniana adicional. O tratamento se faz pela suspensão do medicamento ou pela alteração de sua dosagem.

#### **3.3 Síndrome serotoninérgica**

A síndrome serotoninérgica apresenta alterações mentais, distúrbios do sistema nervoso autônomo, excitação neuromuscular, manifestações neurológicas e hipertermia. As alterações das funções vitais incluem pressão arterial lábil, hipertermia, taquicardia e taquipnéia. Midríase e sialorreia também podem ocorrer.

---

<sup>7</sup> HYMAN, Steven E. Capítulo 24 - Efeitos Colaterais Tóxicos dos Medicamentos Psicotrópicos e seu Manejo. In: HYMAN, Steven E.; TESAR, George E. **Manual de Emergências Psiquiátricas**, 3ª Ed. Medsi, 1994. Disponível em: <<http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/psiquiat/livro1/cap/cap24.htm>>.

<sup>8</sup> HYMAN, Steven E. Capítulo 24 - Efeitos Colaterais Tóxicos dos Medicamentos Psicotrópicos e seu Manejo. In: HYMAN, Steven E.; TESAR, George E. **Manual de Emergências Psiquiátricas**, 3ª Ed. Medsi, 1994. Disponível em: <<http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/psiquiat/livro1/cap/cap24.htm>>.

Da mesma forma, na síndrome neuroléptica maligna há rigidez muscular, hipertermia, alterações do estado mental, e instabilidade autonômica. Portanto, deve-se diferenciar uma da outra.

Na maioria dos casos relatados de síndrome da serotonina ocorre em pacientes que usam múltiplas drogas serotoninérgicas ou que sofreram exposição considerável a uma única droga com maior concentração de serotonina. Os agonistas da serotonina geralmente adicionados a neurolépticos, nestes casos, são: antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção de serotonina-norepinefrina (ISRS, como a venlafaxina e a duloxetina), triptanos, trazodona, nefazodona, L-triptofano, meperidina, buspirona, carbamazepina, mirtazapina, tramadol, linezolida, e metilenedioximetanfetamina (MDMA ou ecstasy).

Os exames laboratoriais podem mostrar aumento de creatina quinase (CK), rabdomiólise (em 27% dos casos) e leucocitose (em 8% dos casos). A rabdomiólise avançada, a insuficiência renal e a mioglobínúria por necrose muscular são raras, mas podem ocorrer (em 4% dos casos)<sup>9</sup>.

As alterações do estado mental ocorrem em cerca de 85% dos pacientes, com sintomas que variam de ansiedade, agitação, humor e afeto mudanças, até *delirium* e coma.

Os critérios de Sternbach para o diagnóstico são:

- a) Adição recente ou aumento de um agente serotoninérgico conhecido;
- b) Ausência de outras possibilidades etiológicas (infecção, uso de drogas ilícitas ou outros remédios, etc.);
- c) Ausência de adição ou de aumento de um agente neuroléptico;
- d) Ao menos três dos seguintes sintomas: mudanças no estado mental (confusão, hipomania, etc.), agitação, mioclonia, hiperreflexia, diaforese, tremores, diarreia, incoordenação, febre.

Um diagnóstico neurológico pode ser feito utilizando-se os Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC]), em que o clonus é uma das principais características diagnósticas. O clonus é uma contração muscular reflexa produzida por uma extensão brusca do tendão de um determinado músculo, ocorrendo devido a uma exaltação da atividade reflexa miotática, decorrente de desequilíbrios entre os sistemas facilitador e inibidor. Os critérios exigem a presença de uma das seguintes características clássicas ou grupos de características<sup>10, 11</sup>:

- a) clonus espontâneo;
- b) clonus induzido com agitação ou transpiração profusa;
- c) clonus ocular com agitação ou com transpiração profusa;
- d) tremor com hiperreflexia;
- e) hipertonia com elevação de temperatura e com clonus ocular;
- f) tremor, ou hipertonia, ou hiperreflexia, com temperatura acima de 38°C.

Os casos de síndrome serotoninérgica, na maioria das vezes, são leves e podem ser tratados com a retirada do fármaco causador, repouso e cuidados de suporte.

---

<sup>9</sup> STERNBACH, Harvey. The serotonin syndrome. **The American Journal of Psychiatry**, Vol 148(6), Jun 1991, 705-713. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2035713>>.

<sup>10</sup> DUNKLEY, E.J.C. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. **QJM International Journal of Medicine**, Vol. 96, Issue 9, 2003, p. 635 – 642. Disponível em: <<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/96/9/635>>.

<sup>11</sup> ABLES, A.Z.; NAGUBILLI, R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. **Am Fam Physician**, 2010 May 1;81(9):1139-42. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20433130>>.

As benzodiazepinas podem ser utilizados para tratar a agitação e tremor. Ciproheptadina pode ser usado como um antídoto.

Pacientes em casos moderados ou graves necessitam de hospitalização breve. Pacientes criticamente doentes podem exigir paralização neuromuscular, sedação e intubação. Se a síndrome da serotonina for reconhecida cedo, e as complicações forem bem administradas, o prognóstico é favorável.

### 3.4 Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome maligna dos neurolépticos é uma manifestação potencialmente fatal do uso de antipsicóticos. Manifesta a sintomas que incluem alterações mentais, rigidez muscular (muitas vezes de aspecto catatônico), febre e disfunção autonômica<sup>12</sup>. É uma reação rara, mas potencialmente fatal. Ocorre em cerca de 0,2% dos doentes tratados com neurolépticos. Os fatores de risco incluem episódios anteriores, desidratação e agitação, além de características da taxa e da via de administração dos neurolépticos (doses altas, eventualmente em apresentações injetáveis de liberação lenta).

Critérios padronizados para o diagnóstico enfatizam os sinais clássicos de hipertermia, rigidez muscular, alterações do estado mental, e disfunção autonômica. A síndrome dura de 7 a 10 dias em casos simples, em que o paciente tomava neurolépticos orais.

As características clínicas da síndrome maligna dos neurolépticos incluem o seguintes sintomas: diaforese, disfagia, tremor, incontinência, pressão arterial lábil, palidez, dispnéia, agitação psicomotora, rigidez, hipertermia, taquicardia, andar arrastado, *delirium* progredindo para letargia, estupor e coma.

O perfil da síndrome neuroléptica maligna por antipsicóticos de segunda geração (olanzapina, risperidona, ziprazidona, por exemplo, incluindo aripiprazol<sup>13</sup>) parece ser semelhante à dos neurolépticos de primeira geração (haloperidol e fenotiazinas, por exemplo)<sup>14</sup>. Uma possível exceção é síndrome maligna induzida por clozapina<sup>15</sup>, que é menos provável do que a induzida por outros antipsicóticos de segunda geração, no tocante à rigidez.

Os sintomas podem durar até um mês, havendo leucocitose, acidose metabólica, e urina escura, amarelo-marrom, em função da rabdomiólise (destruição de miócitos esqueléticos) e de liberação de mioglobina para a corrente sanguínea. Este fenômeno pode causar falência renal.

O tratamento deste efeito colateral imprevisível varia substancialmente de um centro para outro, embora seja geralmente baseado em

---

<sup>12</sup> ANBALAGAN, Emaya, et al. Rechallenge Clozapine After Neuroleptic Malignant Syndrome. **Psychiatric Quarterly**, September 2014, Volume 85, Issue 3, pp 345-348. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s11126-014-9291-9>>.

<sup>13</sup> MIRZA, Shireen. Neuroleptic Malignant Syndrome Secondary To Aripiprazole. **B56. Neurocognitive and neuromuscular issues in the ICU**, May 1, 2013, A3128-A3128. Disponível em: <[http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2013.187.1\\_MeetingAbstracts.A3128](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A3128)>.

<sup>14</sup> TROLLOR, J.N.; CHEN, X.; CHITTY, K.; SACHDEV, P.S. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second- generation antipsychotics. **British Journal of Psychiatry** 2012; 201: 52-56. Disponível em: <<http://bjp.rcpsych.org/content/201/1/52.full.pdf+html>>.

<sup>15</sup> KAMIŞ, Gülsüm Zuhul, et al. A case of clozapine intoxication presenting with atypical NMS symptoms. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Volume 17, Issue 5, 01 May 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145713001624>. Disponível em: <<http://ijnp.oxfordjournals.org/content/17/5/819.article-info>>.

remoção do agressor medicamento antipsicótico e cuidados de suporte em uma unidade de terapia intensiva<sup>16</sup>.

O tratamento consiste principalmente de reconhecimento precoce, suspensão dos medicamentos desencadeantes, gestão de balanço hídrico, redução de temperatura e monitoramento de complicações.

Os agonistas da dopamina e relaxantes do músculo esquelético são tratamentos farmacológicos úteis: bromocriptina ou amantadina são utilizados para neutralizar o bloqueio da dopamina, dantroleno é um relaxante do músculo esquelético usado para diminuir a rigidez.

O uso de agonistas dopaminérgicos, ou dantroleno, ou ambos, devem ser considerado, dependendo da gravidade dos sintomas. Esta medida pode ser indicada em casos mais graves, prolongados ou refratários.

O dantroleno é usado nas doses de 0,8 a 2,5mg/Kg IV de 6/6h ou em infusão contínua. Seus efeitos colaterais mais comuns incluem sonolência, tontura, fadiga, rash, diarreia, vômito e fraqueza muscular. A bromocriptina na dose de 5mg VO de 2 a 4 vezes ao dia. Pode-se adicionar benzodiazepínicos (diazepam 5 a 10mg VO de 3/3h ou lorazepam), amantadina, 100 mg VO 2 vezes ao dia e levodopa, de acordo com a necessidade do paciente<sup>17</sup>.

Na maioria dos casos, os sintomas se resolvem em 1 ou 2 semanas, sendo descrita uma taxa de mortalidade em torno de 10% a 20%<sup>14</sup>.

O neuroléptico pode ser reintroduzido com segurança na gestão da maioria dos doentes recuperados de um episódio de síndrome neuroléptica maligna. Há, porém, risco significativo de recorrência, dependendo em parte do tempo decorrido desde a recuperação, da potência e da dose do neuroléptico utilizado<sup>18</sup>. Uma suspensão (*washout*) de 2 semanas de neurolépticos minimiza a chance de recorrência<sup>19</sup>.

O diagnóstico precoce, a cessação de medicamentos neurolépticos, a pronta intervenção médica, e a consideração de remédios específicos são a base do manejo. No entanto, a vigilância deve ser mantida, com observação e cuidados preventivos, pois há aspectos ainda obscuros da síndrome neuroléptica maligna<sup>20</sup>.

### 3.5 Hiperprolactinemia em mulheres usando neurolépticos

A elevação dos níveis séricos de prolactina é um dos efeitos colaterais dos neurolépticos, em algumas mulheres<sup>21</sup>, ampliando as disfunções sexuais

---

<sup>16</sup> ORUCH, Ramadhan. Psychosis and Antipsychotics: A Short Résumé. **Austin J Pharmacol Ther**. 2014; 2 (7).3 Disponível em: <<http://austinpublishinggroup.com/pharmacology-therapeutics/fulltext/ajpt-v2-id1037.php>>.

<sup>17</sup> PROTÓGENES, M. Distúrbios do movimento induzidos por drogas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. 2010;9(1):55-62. Disponível em: <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=152](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=152)>.

<sup>18</sup> CAROFF, S.N.; MANN, S.C. The neuroleptic malignant syndrome. **The Medical Clinics of North America**, 1993, 77(1):185-202. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/8093494>> .

<sup>19</sup> PERRY, Paul J. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: A contrast of causes, diagnoses, and management. **Annals of Clinical Psychiatry** 2012;24(2):155-162. Disponível em: <<https://www.aacp.com/Pages.asp?AID=10415&issue=May%202012&page=C&UID=>>>.

<sup>20</sup> CAROFF, S.N., et al. Neuroleptic malignant syndrome. **Current Clinical Neurology**, 2013, pp 43-57. Disponível em : <[http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60761-835-5\\_4](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60761-835-5_4)>.

<sup>21</sup> BOSTWICK, J.R.; GUTHRIE, S.K.; ELLINGROD, V.L. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. **Pharmacotherapy** 2009; 29: 64–73. Disponível em: <<http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/90238/phco.29.1.64.pdf?sequence=1>> .



típicas de muitos quadros psicóticos<sup>22</sup>. Para prevenir ou aliviar esta condição, é necessário adaptar um regime de droga antipsicótica para cada paciente, a partir da observação dos efeitos. O risco de hiperprolactinemia pode ser minimizado pela utilização da menor dose eficaz do agente antipsicótico. Se os efeitos da prolactina são evidentes, o fármaco pode ser alterado para outro agente ao qual haja menos susceptibilidade.

Níveis séricos de prolactina foram estudados antes e durante a administração a longo prazo de fenotiazinas já nos anos de 1970<sup>23</sup>, tendo-se agregado estudos sobre outros neurolépticos, nas últimas quatro décadas<sup>24</sup>.

Níveis mais altos de prolactina resultam de maior exposição a doses grandes, especialmente com antipsicóticos mais antigos ou com a risperidona, o sulpiride e a amisulprida.

Galactorreia, ginecomastia, alterações menstruais e disfunção sexual, incluindo problemas de hipogonadismo e fertilidade são conseqüências de prolactina elevada. Teoricamente, também podem ocorrer efeitos sobre a desmineralização óssea, em longo prazo. Aparentemente os pacientes mais jovens seriam mais suscetíveis a hiperprolactinemia<sup>25</sup>.

### 3.6 Efeitos colaterais extrapiramidais comuns

#### 3.6.1 Liberação extrapiramidal

Os efeitos extrapiramidais agudos bastante comuns incluem parkinsonismo, distonia e acatisia. Acatisias graves podem levar o paciente a sentir-se ansioso ou irritado e podem resultar em atos auto ou hétero agressivos.

Em processos de longo prazo, podem surgir alterações de movimento irreversíveis, chamadas discinesia tardia, o efeito secundário neurológico mais problemático.

A ocorrência de liberação extrapiramidal é dependente da dose e de susceptibilidades individuais. Ocorre em até 60% dos doentes tratados com neurolépticos típicos, se não forem tomadas medidas preventivas, pela prescrição de biperideno.

Os neurolépticos atípicos podem gerar, também, liberação extrapiramidal, mas os seus efeitos colaterais mais incômodos e frequentes são a síndrome metabólica, a hiperfagia, a tendência à obesidade e o diabetes.

Os efeitos adversos associados com os antipsicóticos pode levar ao abandono ou à interrupção de tratamento e, como tal, aumentar a taxa de recaída e de reospitalização durante o curso da doença.

---

<sup>22</sup> De HERT, Marc, et al. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. **Expert Opinion on Drug Safety**. May 2014, Vol. 13, No. 5, Pages 605-624 (doi:10.1517/14740338.2014.906579). Disponível em: <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14740338.2014.906579>>.

<sup>23</sup> MELTZER, Herbert Y.; FANG, Victor S. The Effect of Neuroleptics on Serum Prolactin in Schizophrenic Patients. **Arch Gen Psychiatry**. 1976;33(3):279-286. doi:10.1001/archpsyc.1976.01770030003001. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=491506>>.

<sup>24</sup> SHRIVASTAVA, Amresh, et al. Baseline Serum Prolactin in Drug-naïve, First-episode Schizophrenia and Outcome at Five Years: Is it a Predictive Factor? **Innovations in Clinical Neuroscience**, 2012;9(4):17-21. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366455/#!po=3.33333>>.

<sup>25</sup> COOKSON, John, et al. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. **J Psychopharmacol**, May 2012 vol. 26 no. 5 suppl 42-51. Disponível em: <[http://jop.sagepub.com/content/26/5\\_suppl/42.short](http://jop.sagepub.com/content/26/5_suppl/42.short)>.

Escalas para a avaliação dos efeitos extrapiramidais, a partir de publicação de Louzã Neto<sup>26</sup>, estão no anexo, ao final deste texto.

Os quadros extrapiramidais são os seguintes<sup>27</sup>:

**a) Distonia aguda**

Nas primeiras 48 horas de uso de antipsicóticos. Ocorrem movimentos espasmódicos da musculatura do pescoço, boca, língua e às vezes um tipo de opistótono com crises oculóginas.

**b) Reações parkinsonóides**

Após a primeira semana de uso de antipsicótico. Há um tremor de extremidades, discreta hipertonia com rigidez muscular, hiperkinesia e *facies* inexpressiva. Pode haver desaparecimento dos sintomas após 3 meses de utilização do neuroléptico, como por tolerância ao uso.

**c) Acatisia**

Após o terceiro dia de uso da medicação. Há inquietação psicomotora, desejo incontrolável de movimentar-se e sensação interna de tensão. O paciente assume uma postura típica de levantar-se a cada instante, andar de um lado para outro e, quando compelido a permanecer sentado, não para de mexer suas pernas. A acatisia pode não responder bem aos anticolinérgicos ou ansiolíticos. Frequentemente é necessária a diminuição da dose ou a mudança para outro tipo de antipsicótico.

**d) Discinesia tardia**

É rara e ocorre após o uso crônico de antipsicóticos, geralmente por mais de dois anos. Há movimentos involuntários, principalmente da musculatura oro-língua-facial (síndrome do coelho), ocorrendo protrusão da língua com movimentos de varredura látero-lateral, acompanhados de movimentos sincrônicos da mandíbula. O tronco, os ombros e os membros também podem apresentar movimentos discinéticos. A discinesia tardia não responde bem a qualquer tratamento conhecido.

### 3.6.2 Prevenção e tratamento das síndromes extrapiramidais

A prevenção é feita com biperideno por via oral, geralmente na dose de 1 a 2 mg (meio a um comprimido) por dia.

O tratamento da síndrome extrapiramidal em pronto-socorro é feito com anticolinérgicos orais ou injetáveis, como o biperideno, no músculo. É tratamento altamente eficaz, em poucos minutos, para o quadro agudo. Também dão bons resultados a prometazina, o trihexafenidil e mesmo os benzodiazepínicos, pela via intramuscular. O biperideno não deve ser utilizado por via endovenosa, pois causa efeito psíquico intenso e predispõe à dependência.

Com a exceção da discinesia tardia, os sintomas extrapiramidais derivados de neurolépticos podem ser resolvidos pela interrupção do tratamento com o fármaco, ou pela adição de biperideno. A descontinuação do tratamento antipsicótico coloca o paciente em risco de recidiva dos sintomas. Pode-se usar, então, biperideno.

---

<sup>26</sup> LOUZÃ Neto, Mario Rodrigues. Escalas de avaliação de efeitos colaterais de antipsicóticos. **Rev. psiquiatr. clín.** (São Paulo);25(6):357-67, nov. dez. 1998. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/vol25/n6/psi256e.htm>>.

<sup>27</sup> Uma descrição didática breve e introdutória pode ser encontrada em BALLONE, G.J. PsiqWeb. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/site/DefaultLimpo.aspx?area=ES/VerDicionario&idZDicionario=318>>.

## Anexo 1

### Escala de Avaliação de Efeitos Extrapiramidais (Simpson e Angus, 1970)

A Simpson-Angus (Escala de efeitos extrapiramidais, Simpson e Angus, 1970) é uma escala para avaliar efeitos extrapiramidais agudos. É composta de 10 itens com uma classificação de gravidade de zero (ausente) a 4 (grave). Cada item traz a instrução para avaliação do sintoma, bem como a especificação para avaliação da gravidade. O escore final é obtido pela soma dos itens, indicando a gravidade dos sintomas extrapiramidais. Estudos de confiabilidade inter-avaliadores mostraram correlação que variava de 0,52 a 0,87, conforme o item; a correlação do escore total foi de 0,87 (variação: de 0,71 a 0,96) ([anexo 1](#)). Análise fatorial (PCA) demonstrou haverem quatro fatores principais: rigidez, hipersalivação, reflexo glabellar e tremor, responsáveis por 68% da variância total.

#### **1. Marcha**

O paciente é examinado andando no consultório. A nota está baseada na marcha, balanço dos braços e postura. É avaliada da seguinte maneira:

0 Normal

1 Diminuição do balanço enquanto anda

2 Diminuição do balanço e rigidez dos braços

3 Marcha rígida com braços anteriores ao abdômen

4 Marcha em bloco, com movimento para frente e para trás

#### **2. Queda dos Braços**

O paciente e o médico elevam os braços na altura dos ombros e deixam-nos cair. Em indivíduos normais se ouve um som alto quando os braços batem no corpo. No paciente com parkinsonismo os braços caem lentamente.

0 Normal, queda livre provoca som alto e ressalta.

1 Queda ligeiramente lentificada, contato menos audível, pequeno ressalto.

2 Queda lentificada, sem ressalto.

3 Lentificação acentuada, não se ouve o contato.

4 Braços caem como se houvesse resistência, por exemplo através de cola

#### **3. Balanço dos Ombros**

O braço do paciente é flexionado em ângulo reto no cotovelo. O examinador segura com uma mão a mão do paciente e com a outra segura o cotovelo do paciente. O antebraço do paciente é empurrado para frente e para trás e o úmero é rodado externamente. O grau de resistência é avaliado da seguinte maneira:

0 Normal.

1 Rigidez e resistência leve

2 Rigidez e resistência moderada

3 Rigidez importante com dificuldade a movimentação passiva

4 Rigidez extrema com ombro praticamente congelado

#### **4. Rigidez do Cotovelo**

A articulação do cotovelo é segurada em ângulo reto e estendida e fletida passivamente, o bíceps do paciente deve ser observado e palpado. A resistência a esse procedimento é avaliada. (A presença de roda denteada deve ser anotada separadamente.) Notas de 0-4 igual ao item 3.

#### **5. Rigidez do Punho**

O punho deve ser segurado por uma mão e os dedos por outra. Deve ser estendido, flexionado, desviado para face ulnar e radial. A resistência é avaliada como nos itens 3 e 4.

#### **6. Pêndulo das Pernas**

O paciente senta sobre uma superfície com suas pernas penduradas, balançando livremente. O tornozelo deve ser elevado até que o joelho fique estendido. Então deve ser solto e cair. A resistência à queda e a falta de balanço devem ser avaliadas.

0 Pernas balançam livremente

1 Leve diminuição do balanço das pernas

2 Moderada resistência ao balanço

3 Resistência importante e diminuição do balanço

4 Ausência de balanço

#### **7. Queda da Cabeça**

O paciente deita sobre uma superfície macia e sua cabeça é segurada pelo examinador. A mão é retirada e a cabeça solta. Em um indivíduo normal a cabeça cai, no distúrbio extrapiramidal o movimento é retardado e no parkinsonismo grave, é ausente.

0 A cabeça cai e colide na superfície.

1 Leve lentificação ao cair, notada pela diminuição do som ao colidir na superfície.

2 Lentificação moderada observada.

3 Queda da cabeça rígida e lenta.

4 A cabeça não atinge a superfície.

#### **8. Toque na Glabella**

O paciente deve abrir os olhos e não piscar. A região da glabella é tocada várias vezes. O número de piscadas deve ser avaliado.

0 0-5 piscadas.

1 6-10 piscadas.

2 11-15 piscadas.

3 16-20 piscadas

4 Mais de 21 piscadas.

#### **9. Tremor**

O paciente é visto caminhando e então é reexaminado para este item

0 Normal.

1 Tremor nos dedos suaves, óbvios ao toque e à visão.

2 Tremor da mão e do braço ocorrendo espasmodicamente.

3 Tremor persistente de um ou mais membros.

4 Tremor em todo corpo.

#### **10. Salivação**

O paciente é observado enquanto fala e é pedido para que abra a boca e eleve a língua.

0 Normal.

1 Excesso de salivação de maneira que se observa depósitos quando se abre a boca e se eleva a língua.

2 Excesso de salivação resulta ocasionalmente em dificuldade para falar.

3 Fala com dificuldade devido ao excesso de salivação.

4 Francamente salivando ("babando").

## Anexo 2

### Escala de Avaliação de Acatisia (Barnes, 1989)

A Barnes (Escala de acatisia de Barnes, Barnes, 1989) é uma ferramenta para avaliar efeitos extrapiramidais agudos. Trata-se de uma escala simples, de fácil aplicação, voltada exclusivamente para a avaliação da acatisia. Tem 3 itens: 1. avaliação objetiva (de 0 = ausente a 3 = acatisia constante); 2. avaliação subjetiva, que consiste de dois sub-itens, percepção da inquietação e desconforto relacionado à inquietação (ambos com gradação de 0 = ausente a 3 = grave) e 3. avaliação global da acatisia (0 = ausente a 5 = grave). Traz a instrução para observação de cada item, bem como a descrição do grau de gravidade do sintoma. A confiabilidade inter-avaliadores varia de 0,73 a 0,95 (x de Cohen).

O paciente deve ser observado enquanto sentado e depois em pé, durante conversa normal (pelo menos 2 min. em cada posição). Sintomas observados em outras situações devem ser considerados. Subseqüentemente, os sintomas subjetivos devem ser questionados.

#### **1. Avaliação objetiva**

0 normal, movimentos ocasionais

1 presença de movimentos característicos (< metade do tempo de avaliação)

2 sintomas observados (> metade do tempo de avaliação)

3 movimentos constantes

#### **2. Avaliação subjetiva**

2.1. Percepção da inquietação

0 ausência de inquietação

1 inquietação inespecífica

2 paciente percebe a inquietação, a incapacidade de manter as pernas quietas ou o desejo de mover as pernas, e/ou se queixa de inquietação agravada especificamente quando necessita ficar parado

3 percepção da intensa compulsão para mover-se a maior parte do tempo e/ou refere intenso desejo de andar ou marcar passo a maior parte do tempo

2.2. Desconforto relacionado à inquietação

0 ausente

1 leve

2 moderado

3 grave

#### **3. Avaliação global**

0 ausente. Sem evidência de inquietação. Observação de movimentos característicos, na ausência de relato subjetivo de inquietação, ou desejo compulsivo de mover as pernas deve ser classificada como pseudoacatisia.

1 questionável. Tensão inespecífica e movimentos inquietos.

2 acatisia leve. Percepção da inquietação nas pernas e/ou inquietação interna, pior quando obrigado a ficar parado. Movimentos inquietos presentes, mas os movimentos característicos da acatisia não são necessariamente observados. Condição causa nenhum ou pouco desconforto.

3 acatisia moderada. Percepção da inquietação, conforme descrito para acatisia leve, combinada com movimentos inquietos, como marcar passo enquanto de pé. Paciente considera a condição desconfortável.

4 acatisia marcada. Experiência subjetiva de inquietação inclui o desejo compulsivo para andar ou marcar passo. No entanto o paciente é capaz de permanecer sentado por pelo menos cinco minutos. A condição é obviamente desconfortável.

5 acatisia grave. Paciente relata compulsão forte para marcar passo a maior parte do tempo. Incapaz de sentar-se ou deitar-se por mais de poucos minutos. Inquietação constante associada com desconforto intenso e insônia.

## Anexo 3

### Escala de movimentos involuntários anormais (AIMS) (Guy 1976)

A AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale; Guy, 1976) avalia a discinesia tardia. É composta de 10 itens com gradação de zero (ausente) a 4 (grave). O escore total é obtido pela soma dos itens. A avaliação deve levar em conta a presença de prótese dentária e as condições da dentição do paciente, as quais poderiam acarretar movimentos bucais involuntários. Vem acompanhada dos procedimentos de exame, mas não tem descrição para caracterização da gravidade do sintoma.

Antes e depois de examinar o paciente, observe-o em situação natural (p. ex. na sala de espera). A cadeira utilizada no exame deve ser firme, sem braços. Após observar o(a) paciente, ele (ela) deve ser avaliado(a) numa escala de 0 (ausente), 1 (mínimo), 2 (leve), 3 (moderado) e 4 (grave) de acordo com a gravidade dos sintomas. Pergunte ao(à) paciente se há algo na boca dele (dela) (p. ex., chicletes, bala) e peça que o remova. Pergunte ao(à) paciente sobre as condições da dentição dele (dela). Pergunte se usa próteses dentárias. Os dentes ou a prótese incomodam o(a) paciente no momento?

1. Pergunte ao(à) paciente se ele (ela) percebe algum movimento em sua boca, sua face, suas mãos ou seus pés. Se a resposta for sim, peça que descreva o movimento e o quanto ele interfere em suas atividades ou o incomoda.
  2. Peça que o(a) paciente se sente na cadeira com as mãos sobre os joelhos, as pernas levemente abertas e pés firmemente no chão (observe movimentos do corpo inteiro do paciente nesta posição).
  3. Peça que o(a) paciente para sentar-se com os braços pendentes, sem apoio (observe as mãos e outras partes do corpo).
  4. Peça que o(a) paciente para abra a boca (observe a língua em repouso dentro da boca). Faça isso duas vezes.
  5. Peça que o(a) paciente coloque a língua para fora da boca (observe anormalidades de movimentos da língua). Faça isso duas vezes.
  6. Peça que o(a) paciente toque o polegar com cada dedo, tão rápido quanto possível, por 10-15 segundos; cada mão em separado (observe os movimentos da face e das pernas).
  7. Faça a flexão e extensão dos braços esquerdo e direito do(a) paciente (um de cada vez).
  8. Peça ao paciente para levantar-se (observe-o de perfil, observe todas as partes do corpo, inclusive quadril).
  9. \*Peça paciente estenda ambos os braços à frente, com as palmas das mãos para baixo (observe tronco, pernas e boca).
  10. \*Peça ao paciente que dê alguns passos, se vire e volte para a cadeira (observe mãos e marcha). Faça isso duas vezes.
- \*Movimentos ativados

## Anexo 4

### Escala UKU de Efeitos Colaterais (Lingjaerde *et al.*, 1987)

A UKU (Side effects rating scale, da Ugvalg for Kliniske Undersgelses, Lingjaerde *et al.*, 1987) é uma escala detalhada para avaliação de efeitos colaterais medicamentosos compreendendo os seguintes 4 grupos de efeitos colaterais: psíquicos, neurológicos, autonômicos e outros.

Cada item é avaliado numa escala de zero (ausente) a 3 (grave) (há exceções). Para cada item é assinalada a relação causal com a medicação em uso (improvável, possível e provável).

Há também um item de avaliação global da interferência dos efeitos colaterais na performance diário do paciente (0 = sem efeitos colaterais, a 3 = efeitos colaterais interferindo marcadamente no performance), julgado tanto pelo paciente como pelo médico; outro item avalia a conseqüência da interferência: de 0 = nenhuma ação a 3 = descontinuação da medicação. Tem uma descrição para avaliação de cada item, bem como da gravidade deste.

#### **1. Efeitos Colaterais Psíquicos**

##### *1.1 Dificuldade de Concentração*

Dificuldade na capacidade para se concentrar, para assimilar idéias ou para manter atenção.

0 Dificuldade de concentração ausente ou duvidosa.

1 O paciente tem maior dificuldade em assimilar idéias, mas não há prejuízo na vida diária.

2 As dificuldades são suficientemente acentuadas para atrapalhar na vida diária.

3 As dificuldades para concentração são óbvias durante a entrevista.

##### *1.2. Astenia/Lassidão/Aumento do Cansaço*

A experiência do paciente de cansaço e falta de persistência. A avaliação é baseada no relato do paciente.

0 Cansaço ausente ou duvidoso.

1 O paciente se cansa mais facilmente que o normal, no entanto não precisa descansar por mais tempo que o habitual durante o dia.

2 Precisa descansar agora e durante o dia devido ao cansaço.

3 Precisa descansar a maior parte do dia devido ao cansaço.

##### *1.3. Sonolência/Sedação*

Capacidade diminuída de permanecer acordado durante o dia. Deve ser baseada em sinais clínicos durante a entrevista.

0 Sonolência ausente ou duvidosa.

1 Levemente sonolento, notado pela expressão facial.

2 Marcadamente sonolento. Boceja e tende a cair no sono quando há uma pausa na conversação.

3 Dificuldade em acordar o paciente e em mantê-lo acordado.

##### *1.4. Dificuldades de Memória*

Prejuízo de memória. A avaliação deve ser independente de qualquer dificuldade de concentração.

0 Alteração de memória ausente ou duvidosa.

1 Sensação subjetiva de redução leve da memória comparando com sua condição habitual, mas não interfere em seu funcionamento.

2 Falhas de memória que prejudicam o paciente ou sinais leves que são observados durante a entrevista.

3 O paciente mostra claros sinais de falta de memória durante a entrevista.

##### *1.5. Depressão*

Inclui expressões verbais e não verbais de tristeza, depressão, melancolia, desesperança, desamparo e até impulsos suicidas.

0 Humor neutro ou com elação.

1 O humor do paciente está um pouco mais triste e deprimido que o habitual, mas o paciente ainda acha que vale a pena viver.

2 O humor do paciente está claramente deprimido, incluindo expressões não verbais de desesperança e/ou desejo de morrer, mas não tem planos para cometer suicídio.

**3** As expressões verbais e não verbais de desamparo e tristeza do paciente são grandes e/ou pode-se considerar altamente provável que ele planeje cometer suicídio.

#### *1.6. Tensão/Inquietação*

Incapacidade de relaxar e inquietação nervosa. Este item deve ser baseado na experiência do paciente e deve ser diferenciado de acatisia. (Item 2.6)

0 Tensão/ inquietação ausente ou duvidosa.

1 O paciente relata que está ligeiramente tenso ou inquieto, no entanto não atrapalha seu funcionamento.

2 Tensão ou inquietação considerável, mas não é intensa ou constante o suficiente para atrapalhar a vida diária do paciente.

3 O paciente sente tensão ou inquietação intensa o suficiente para atrapalhar sua vida diária.

#### *1.7. Aumento da Duração do Sono*

Deve ser baseado na média de sono das três últimas noites e comparado com o sono habitual antes da doença.

0 Aumento da duração do sono ausente ou duvidoso

1 Dorme, no máximo, duas horas a mais que o habitual.

2 Dorme de duas a três horas a mais que o habitual.

3 Dorme mais de três horas além do habitual.

#### *1.8. Diminuição da Duração do Sono*

Deve ser baseada na média de sono das três últimas noites e comparada com sono habitual antes da doença

0 Diminuição de sono ausente ou duvidosa.

1 Dorme, no máximo, duas horas menos que o habitual.

2 Dorme de duas a três horas menos que o habitual.

3 Dorme mais de três horas que o habitual.

#### *1.9. Atividade Onírica*

Deve ser avaliada independentemente do conteúdo dos sonhos e baseada na média das três últimas noites e comparada com o padrão habitual de sonhos.

0 Alteração nos sonhos ausente ou duvidosa.

1 Aumento discreto de sonhos, sem perturbar o sono.

2 Aumento de sonhos mais acentuado.

3 Aumento de sonhos muito acentuado.

#### *1.10. Indiferença Emocional*

Diminuição da empatia do paciente, levando à apatia.

0 Indiferença emocional ausente ou duvidosa.

1 Diminuição discreta da empatia do paciente.

2 Indiferença emocional óbvia.

3 Indiferença emocional acentuada de tal maneira que o paciente se comporta de modo apático em relação ao ambiente.

## **2. Efeitos Colaterais Neurológicos**

### *2.1. Dystonia*

Formas agudas de dystonia que se manifestam como contrações tônicas localizadas em um ou vários grupos musculares, principalmente na boca, na língua e/ou no pescoço. A avaliação deve ser baseada nos últimos três dias.

0 Dystonia ausente ou duvidosa.

1 Espasmos leves e curtos na musculatura mandibular ou no pescoço.

2 Contrações mais acentuadas, de duração mais longa ou localização mais ampla.

3 Contrações importantes como crise oculógira ou opistótono.

### *2.2. Rigidez*

Aumento do tônus muscular de maneira uniforme e generalizada. Observada como resistência passiva a movimentação dos membros. Os músculos em torno do joelho e cotovelo têm importância especial.

0 Rigidez ausente ou duvidosa.

1 Rigidez suave no pescoço, ombro e nas extremidades. Observando devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.

2 Rigidez média, observada devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.

3 Rigidez muito importante.

### *2.3. Hipocinesia/ Acinesia*

Movimentos lentificados (bradicinesia), diminuição da expressão facial, diminuição do balanço dos braços, diminuição dos passos, podendo levar à parada de movimentação (acinesia).



0 Hipocinesia ausente ou duvidosa.

1 Movimentação ligeiramente reduzida, por exemplo, diminuição do balanço dos braços quando caminha ou diminuição da expressão facial.

2 Redução da mobilidade mais clara, como por exemplo caminhar lentamente.

3 Redução da mobilidade muito importante, incluindo acinesia. Por exemplo, facies parkinsoniana ou passos muito pequenos

#### *2.4. Hipercinesia*

Movimentos involuntários afetando, mais freqüentemente, a região oro-facial sob a forma de síndrome buco-língua-mastigatória. Mas, também são vistos em extremidades, principalmente nos dedos e, mais raramente na musculatura do corpo ou respiratória. Estão incluídas discinesias tardia e inicial.

0 Hipercinesia ausente ou duvidosa.

1 Hipercinesia discreta, apenas intermitente.

2 Hipercinesia moderada, durante a maior parte do tempo.

3 Hipercinesia grave, durante a maior parte do tempo, como por exemplo protusão do língua, abertura da boca, hipercinesia facial com ou sem movimentação de extremidades.

#### *2.5. Tremor*

Esse item inclui todo tipo de tremor.

0 Tremor ausente ou duvidoso.

1 Tremor leve que não prejudica o paciente.

2 Tremor claro, que prejudica o paciente, com amplitude menor que 3 cm.

3 Tremor claro, com amplitude maior que 3 cm e que não pode ser controlado pelo paciente.

#### *2.6. Acatisia*

Sensação subjetiva e sinais objetivos de inquietação muscular, principalmente em extremidades inferiores, o que torna difícil para o paciente ficar sentado. A avaliação é baseada nos sinais clínicos observados durante a entrevista e no relato do paciente.

0 Acatisia ausente ou duvidosa.

1 Acatisia leve, o paciente permanece quieto sem esforço.

2 Acatisia moderada, o paciente pode permanecer sentado com algum esforço.

3 Quando o paciente levanta seu pé várias vezes durante a entrevista por causa da acatisia.

#### *2.7. Convulsões Epilépticas*

Apenas crises tônico-clônicas generalizadas devem ser registradas.

0 Sem convulsões nos últimos seis meses.

1 Uma convulsão nos últimos seis meses.

2 Duas ou três convulsões nos últimos seis meses.

3 Mais de três convulsões nos últimos seis meses.

#### *2.8. Parestesias*

Sensações na pele de queimação, formigamento ou outras sensações desagradáveis.

0 Parestesia ausente ou duvidosa.

1 Parestesias leves que raramente incomodam o paciente.

2 Parestesias moderadas que incomodam claramente o paciente.

3 Parestesias graves que incomodam muito o paciente.

### **3. Efeitos Colaterais Autônomicos**

#### *3.1. Alteração da Acomodação Visual*

Dificuldade em enxergar claro e preciso a distâncias próximas (com ou sem óculos), enquanto enxerga claramente a longas distâncias. Se o paciente usa lente bifocal, deve ser avaliado com o uso da lente para longe.

0 Sem dificuldade para ler um texto de jornal.

1 Consegue ler um texto de jornal, mas se cansa logo e afasta o papel para longe.

2 Não consegue ler um texto de jornal, mas ainda consegue ler letras maiores.

3 Consegue ler letras maiores, como uma manchete somente com ajuda de uma lente.

#### *3.2. Aumento da Salivação*

Salivação aumentada sem estímulo.

0 Aumento de salivação ausente ou duvidoso.

1 Salivação aumentada, mas sem incômodo.

2 Salivação aumentada que perturba, havendo necessidade de cuspir ou engolir saliva, sem perda involuntária de saliva pela boca.

3 Perda de saliva involuntária pela boca freqüente, talvez com alterações da fala.

#### *3.3. Diminuição da Salivação/Sensação de Boca Seca*

Secura da boca devido à diminuição de salivagem. Pode resultar em aumento do consumo de água, mas deve ser diferenciado de sede.

0 Secura da boca ausente ou duvidosa.

1 Secura da boca leve que não perturba o paciente.

2 Secura da boca de leve a moderada que não perturba o paciente.

3 Secura da boca tão importante que atrapalha a vida diária do paciente.

#### 3.4. Náuseas/Vômitos

Este item deve basear-se nos três últimos dias.

0 Náusea ausente ou duvidosa.

1 Náusea leve.

2 Náusea importante, sem vômitos.

3 Náusea com vômitos.

#### 3.5. Diarréia

Aumento da frequência e/ou diminuição da consistência das fezes.

0 Diarréia ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, mas não perturba o trabalho e outras atividades.

2 Diarréia que incomoda, com necessidade de evacuações numerosas e inconvenientes.

3 Necessidade importante e imperativa que ameaça ou provoca incontinência, resultando em interrupção do trabalho ou outras atividades.

#### 3.6. Constipação

Diminuição da frequência de evacuações ou aumento de consistência das fezes.

0 Constipação ausente ou duvidoso.

1 Constipação leve, mas suportável.

2 Constipação importante que incomoda o paciente.

3 Constipação muito acentuada.

#### 3.7. Distúrbios da Micção

Sensação de dificuldade em iniciar e resistência à micção. deve basear-se nos últimos 3 meses.

0 Distúrbio da micção ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, mas suportável.

2 Jato fraco, com aumento considerável do tempo de micção, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.

3 Retenção de urina com volume residual grande e/ou atual retenção aguda ou ameaça dela..

#### 3.8. Poliúria/Polidipsia

Aumento da produção de urina resultando em aumento da frequência de micção e em eliminação de quantidade abundante de urina em cada micção. Presença de aumento de consumo de líquido.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, sem incômodo. Noctúria de no máximo 1 vez por noite.

2 Incômodo moderado, sede freqüente. Noctúria de 2 a 3 vezes por noite ou micção mais freqüente que 1 vez a cada 2 horas.

3 Incômodo importante devido à sede freqüente. Noctúria de pelo menos 4 vezes por noite ou micção uma vez por hora.

#### 3.9. Tontura Ortostática

Sensação de fraqueza, visão escurecida, zumbido nos ouvidos, aumento da tendência para desmaiar quando muda da posição supina ou deitada para posição em pé.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, mas não requer medidas especiais.

2 Incômoda, mas pode ser neutralizada com mudança lenta da posição supina ou sentado para posição em pé.

3 Ameaça de desmaio ou episódios de desmaio apesar de mudança de decúbito com cuidados. Tendência a permanecer com tontura enquanto permanecer de pé.

#### 3.10. Palpitações/Taquicardia

Palpitação, sensação de batimentos cardíacos rápidos, fortes e/ou irregulares.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, sem incomodar, crises curtas, ocasionais ou constantes.

2 Incômodo freqüente ou palpitação freqüente que perturba o paciente ou atrapalha o sono, mas sem sintomas concomitantes.

3 Suspeita de taquicardia real devido à presença de sensação de fraqueza, necessidade de deitar, dispnéia, tendência para desmaiar e dor precordial.

#### 3.11 Aumento da Tendência para Suar

Localizada em todo corpo, não apenas nas palmas ou sola dos pés.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Claramente presente, mas leve. Por exemplo uma sudorese intensa após esforço considerável.

2 Incômodo importante, necessidade de troca freqüente de roupas, sudorese profusa após atividade moderada como, por exemplo, subir em escadas.

3 Sudorese profusa após atividade leve ou em repouso, o paciente está constantemente úmido, precisa trocar de roupa várias vezes durante o dia e a noite.

#### **4. Outros Efeitos Colaterais**

##### **4.1. Eritema**

O tipo de eritema é classificado em: a) morbiliforme, b) petequial, c) urticariforme, d) psoriático, e) não classificado.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Localizado em menos de 5% da superfície cutânea.

2 Disseminado, mas ocupa menos de um terço da superfície cutânea.

3 Universal, isto é, ocupa mais de um terço da superfície cutânea.

##### **4.2. Prurido**

0 Ausente ou duvidoso.

1 Prurido leve.

2 Prurido acentuado, com marcas de arranhões, que incomoda o paciente.

3 Prurido grave que incomoda muito o paciente. Lesões cutâneas devido ao prurido.

##### **4.3. Fotossensibilidade**

Aumento da sensibilidade ao sol.

0 Ausente ou duvidoso .

1 Leve, mas sem incômodo.

2 Mais acentuada, com incômodo.

3 Tão acentuada que a suspensão da droga é necessária.

##### **4.4. Aumento de Pigmentação**

Aumento de pigmentação cutânea, geralmente localizada em regiões da pele que ficaram expostas ao sol.

0 Aumento de pigmentação nula ou duvidosa.

1 Aumento de pigmentação leve.

2 Pigmentação acentuada, generalizada ou localizada que preocupa o paciente mas, não é notada por outras pessoas.

3 Pigmentação tão acentuada que pode ser facilmente observada por outros.

##### **4.5. Ganho De Peso**

A avaliação deve ser baseada no último mês.

0 Ganho de peso nulo ou duvidoso.

1 Ganho de 1 a 2 kg.

2 Ganho de 3 a 4 kg.

3 Ganho de mais de 4 kg.

##### **4.6. Perda de Peso**

A avaliação deve ser baseada no último mês.

0 Perda de peso nula ou duvidosas

1 Perda de 1 a 2 kg.

2 Perda de 3 a 4 kg.

3 Perda de mais de 4 kg.

##### **4.7. Menorragia**

Hipermenorréia, polimenorréia ou metrorragia nos últimos 3 meses.

0 Aumento na freqüência ou na intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidoso.

1 Hipermenorréia, isto é, o fluxo menstrual está mais intenso que o habitual, os intervalos são normais.

2 Polimenorréia, isto é, o fluxo menstrual ocorre mais freqüentemente e é mais intenso.

3 Metrorragia, isto é, intervalos e intensidade são irregulares. A perda de sangue é mais freqüente e mais intensa que o padrão habitual.

##### **4.8. Amenorréia**

Hipomenorréia, oligomenorréia ou amenorréia nos últimos 3 meses.

0 Redução na freqüência ou intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidosa.

1 Hipomenorréia, isto é, fluxo menstrual menos intenso que o habitual, mas com intervalos normais.

2 Oligimenorréia, isto é, intervalos mais prolongados que o habitual, intensidade pode ser menor que o habitual.

3 Amenorréia, isto é, menstruação ausente por mais de 3 meses.

##### **4.9. Galactorréia**

Secreção de leite aumentada fora dos períodos de amamentação.

0 Sem galactorréia.

1 Galactorréia presente, mas em grau leve.

2 Galactorréia presente, em grau moderado, sentida como incômodo.

3 Galactorréia acentuada que incomoda muito.

#### 4.10. *Ginecomastia*

Desenvolvimento excessivo de glândulas mamárias masculinas.

0 Sem ginecomastia.

1 Ginecomastia presente em grau leve se comparada ao estado habitual.

2 Ginecomastia claramente presente que incomoda somente quando o paciente está sem roupa.

3 Ginecomastia presente em grau grave que afeta a aparência do paciente, mesmo quando vestido.

#### 4.11. *Aumento do Desejo Sexual*

Aumento do desejo para atividade sexual.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Aumento leve que é sentido como natural pela parceira.

2 Aumento claro que provoca comentários e conversa com a parceira.

3 Aumento do desejo sexual tão grande que perturba o relacionamento com a parceira.

#### 4.12. *Diminuição do Desejo Sexual*

Redução do desejo para atividade sexual.

0 Ausente ou duvidoso

1 O desejo para a atividade sexual está ligeiramente diminuído mas sem incomodar o paciente.

2 Há uma redução clara no desejo do paciente por atividades sexuais de maneira que isto se torna um problema para o paciente.

3 Desejo e interesse diminuíram tanto que relações sexuais ocorrem raramente ou inexistem .

#### 4.13. *Disfunção Erétil*

Dificuldade. em atingir ou manter uma ereção.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Diminuição leve da capacidade para atingir ou manter uma ereção.

2 Alteração significativa na capacidade do paciente para manter uma ereção.

3 O paciente raramente ou nunca consegue manter uma ereção.

#### 4.14. *Disfunção Ejaculatória*

Disfunção na capacidade do paciente em controlar a ejaculação.

0 Ausente ou duvidosa.

1 É mais difícil que o habitual,mas, não perturba o paciente.

2 Há uma alteração significativa na capacidade para controlar a ejaculação de tal maneira que isso se torna um problema para o paciente.

3 A capacidade para controlar a ejaculação está tão alterada que isto se tornou um problema importante nas relações sexuais dessa maneira influencia sua experiência do orgasmo.

#### 4.15. *Disfunção orgástica*

Dificuldade em obter e experienciar um orgasmo satisfatório.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Obter um orgasmo é mais difícil que o habitual e/ ou há pequena alteração na experiência do orgasmo.

2 O paciente relata alteração clara na capacidade para obter um orgasmo e/ou na experiência do orgasmo. Essa alteração atinge um grau que incomoda o paciente.

3 Quando o paciente raramente ou nunca obtém um orgasmo e/ou a experiência do orgasmo está marcadamente reduzida.

#### 4.16. *Secura Vaginal*

Sensação de secura na vagina com estimulação sexual.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Secura vaginal leve com estimulação sexual.

2 Secura vaginal moderada com estimulação sexual.

3 Secura vaginal grave que torna o coito difícil ou torna necessário o uso de lubrificantes.

#### 4.17. *Cefaléia*

A cefaléia é classificada em a) cefaléia tipo tensão, b) enxaqueca, c) outras formas de cefaléia.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Cefaléia leve.

2 Cefaléia moderada com incômodo, mas que não interfere na vida diária do paciente.

3 Cefaléia acentuada que interfere na vida diária do paciente.

#### 4.18. *Dependência Física*

Aparecimento de sintomas vegetativos e/ou somáticos após a descontinuação da droga em questão, baseado nos 3 últimos meses. Pode ser avaliado somente quando se tentou interromper o uso da droga.

0 Nada sugere dependência física .

1 Após a interrupção há sintomas vegetativos leves como taquicardia e sudorese.

2 Após a interrupção há sintomas vegetativos moderados a graves, ansiedade e inquietação.

3 Após a interrupção, há sintomas vegetativos graves, ansiedade, inquietação e/ou convulsões.

#### *4.19. Dependência Psíquica*

Dependência psíquica é definida como um forte desejo de continuar usando a droga devido aos seus efeitos psíquicos (ou pelos efeitos que pensa que tem), quando estes efeitos são vistos pelo médico como indesejáveis ou desnecessários. A avaliação deve ser baseada nos 3 últimos meses.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Dependência psíquica leve mas não séria.

2 Dependência psíquica clara mas sem complicações médicas ou sociais.

3 Dependência psíquica acentuada, com desejo compulsório de continuar usando a droga a qualquer custo. O uso da droga deve ter provocado complicações médicas ou sociais.

Efeitos Colaterais	Sintomas	Não Aval.						Relação Causal		
		9	0	1	2	3	imp	pos	prb	
1.1	Dificuldade de concentração									
1.2	Astenia/lassidão/cansaço									
1.3	Sonolência/sedação									
1.4	Dificuldade de memória									
1.5	Depressão									
1.6	Tensão/inquietação									
1.7	Aumento da duração do sono									
1.8	Diminuição da duração do sono									
1.9	Aumento da atividade onírica									
1.10	Indiferença emocional									
2.1	Distonia									
2.2	Rigidez									
2.3	Hipocinesia/ acinesia									
2.4	Hipercinesia									
2.5	Tremor									
2.6	Acatisia									
2.7	Convulsões epiléticas									
2.8	Parestesias									
3.1	Alteração da acomodação visual									
3.2	Aumento da salivação									
3.3	Diminuição da salivação									
3.4	Náuseas/ vômitos									
3.5	Diarréia									
3.6	Constipação									
3.7	Distúrbios da micção									
3.8	Poliúria/ polidipsia									
3.9	Tontura ortostática									
3.10	Palpitações/ taquicardia									
3.11	Aumento da tendência para suar									
4.1	Eritema									
4.1.a	Eritema morbiliforme									
4.1.b	Eritema petequial									
4.1.c	Eritema urticariforme									
4.1.d	Eritema psoriático									
4.1.e	Eritema não classificado									

4.2	Prurido								
4.3	Fotossensibilidade								
4.4	Aumento de pigmentação								
4.5	Ganho de peso								
4.6	Perda de peso								
4.7	Menorragia								
4.8	Amenorréia								
4.9	Galactorréia								
4.10	Ginecomastia								
4.11	Aumento da desejo sexual								
4.12	Diminuição da desejo sexual								
4.13	Disfunção erétil								
4.14	Disfunção ejaculatória								
4.15	Disfunção orgástica								
4.16	Secura vaginal								
4.17	Cefaléia								
4.17.a	Tipo tensão								
4.17.b	Enxaqueca								
4.17.c	Outras formas								
4.18	Dependência física								
4.19	Dependência psíquica								

***Avaliação global da interferência dos efeitos colaterais nas atividades diárias do paciente***

	Avaliado pelo	
	Paciente	Médico
<b>0</b> Sem efeitos colaterais		
<b>1</b> Efeitos colaterais leves que não interferem na atividade do paciente		
<b>2</b> Efeitos colaterais que interferem moderadamente na atividade do paciente		
<b>3</b> Efeitos colaterais que interferem marcadamente na atividade do paciente		

***Consequência***

- 0 Nenhuma ação;
- 1 Avaliação mais frequente do paciente, mas sem redução de dose, e/ou tratamento medicamentoso ocasional do efeito colateral;
- 2 Redução da dose e/ou tratamento medicamentoso contínuo dos efeitos colaterais;
- 3 Descontinuação do fármaco ou mudança para outro fármaco.