

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Larissa Gaeta Aleixo¹
Larissa Botelho Pedrini²
Nathalia Rezende de Araújo³
Roberta Sousa Polesso⁴
Vitor Hugo Gomes Pires⁵
Rafaela Osório Nalesso⁶
Rafaela Morais⁷

RESUMO: Além dos efeitos adversos relacionados ao sistema motor, pacientes com síndrome extrapiramidal induzida por medicamentos podem apresentar desordens como ansiedade, depressão maior, psicose, síndrome de Tourette e síndrome das pernas inquietas, portanto este trabalho visa como **objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a dificuldade e carência de diagnóstico diferencial entre Reação Extrapiramidal induzida por fármacos e transtornos ansiosos e do humor. **Método:** Levantamento bibliográfico nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *PsychInfo* em que os artigos selecionados foram agrupados em três categorias: a) fisiopatologia da Reação Extrapiramidal induzida por fármacos e seus sinais clínicos; b) sinais e sintomas dos transtornos ansiosos e de humor após reação extra piramidal c) dificuldade do diagnóstico diferencial entre Síndrome Extrapiramidal e transtornos psiquiátricos. **Resultados:** Dos artigos encontrados pode-se perceber que a literatura faz referência sobre a reação extrapiramidal como efeito colateral de medicamentos neurolépticos, porém existe uma carência de artigos esclarecendo a necessidade de diagnóstico diferencial de síndrome extrapiramidal induzida por medicamentos que não sejam antipsicóticos – como os antieméticos – de transtornos ansiosos e de humor unipolar. **Conclusão:** O diagnóstico diferencial da síndrome extrapiramidal é complexo e muitas vezes não realizado ou realizado de maneira equivocada pelos próprios profissionais da saúde. Isto se deve a maior prevalência de casos de reação em medicamentos neurolépticos, entretanto, existe uma necessidade de aprofundamento na anamnese psiquiátrica para avaliação de outros fármacos utilizados que também podem desencadear os sinais.

Palavras chave: Síndrome extrapiramidal. Diagnóstico diferencial. Transtornos psiquiátricos.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Discentes do Curso de Medicina do UNIVAG - Centro Universitário de Várzea Grande-MT

ABSTRACT: In addition to the adverse effects related to the motor system, patients with extrapyramidal syndrome induced by drugs may have disorders such as anxiety, major depression, psychosis, Tourette's syndrome and restless leg syndrome, so this work **aims:** To conduct a systematic review of the literature on the difficulty and lack of differential diagnosis of drug-induced extrapyramidal reaction and anxiety and mood disorders. **Method:** Bibliographic survey on *Pubmed*, *Scielo* and *PsychInfo* in what the selected articles were grouped into three categories: a) the pathophysiology of extrapyramidal reaction induced by drugs and their clinical signs; b) signs and symptoms of anxiety and mood disorders after extrapyramidal syndrome; c) difficulty of differential diagnosis of extrapyramidal syndrome and psychiatric disorders. **Results:** Among the items found can be seen that the literature references on the extrapyramidal reaction as a side effect of neuroleptic drugs, but there is a lack of articles explaining the need for differential diagnosis of extrapyramidal syndrome induced by drugs other than antipsychotics – such as antiemetics – of anxiety disorders and unipolar mood. **Conclusion:** The differential diagnosis of extrapyramidal syndrome is complex and often not done or done wrongly by healthcare professionals. This is due to the higher prevalence of the reaction with neuroleptic drugs, however, there is a need for further development in psychiatric anamnesis for evaluation of other drugs used that can also trigger signals.

Key words: Extrapyramidal syndrome. Differential diagnosis. Psychiatric disorder.

INTRODUÇÃO

Sintomas extrapiramidais, como acatisia, distonia, pseudoparkinsonismo e discinesia, são efeitos secundários de medicamentos em que o mecanismo de ação consiste no bloqueio de dopamina. Inicialmente, a Reação Extrapiramidal era associada quase que exclusivamente aos efeitos de medicamentos neurolépticos. Atualmente, já se sabe que muitas outras classes de fármacos, como os antieméticos, causam estas reações indesejadas – metoclopramida e bromoprida são apenas alguns deles.

Teoriza-se que os antagonistas de D2, iniciam o bloqueio dos receptores de dopamina nos gânglios basais, criando, assim, uma redução de respostas de dopamina no cérebro. Esta redução pode gerar alterações motoras resultando nos sintomas extrapiramidais clássicos. Embora existam alterações fisiopatológicas significativas na atividade dopaminérgica, flutuações em outros neurotransmissores, como a serotonina, norepinefrina e acetilcolina também podem contribuir para os sintomas.

Além dos efeitos adversos relacionados ao sistema motor, pacientes com síndrome extrapiramidal induzida por medicamentos podem apresentar desordens como ansiedade, depressão maior, psicose, síndrome de Tourette e síndrome das pernas inquietas.

Devido a essas alterações, que podem envolver transtornos ansiosos e de humor, o diagnóstico diferencial da síndrome extrapiramidal é complexo e muitas vezes não realizado ou realizado de maneira equivocada pelos próprios profissionais da saúde.

Assim, através da presente revisão de literatura pretendemos destacar este diagnóstico diferencial e sua dificuldade em realizá-lo. As fontes de referência foram: *Pubmed*, *Scielo* e *PsychInfo* e os resultados foram divididos nos seguintes tópicos: fisiopatologia da Reação Extrapiramidal induzida por fármacos e seus sinais clínicos; Sinais e sintomas dos transtornos ansiosos e de humor após reação extrapiramidal; Dificuldade do diagnóstico diferencial entre Síndrome Extrapiramidal e transtornos psiquiátricos.

FISIOPATOLOGIA DA REAÇÃO EXTRAPIRAMIDAL INDUZIDA POR FÁRMACOS E SEUS SINAIS CLÍNICOS

O conceito superficial de sistema extrapiramidal é que este corresponde a um conjunto de estruturas anatômicas envolvidas no controle motor, particularmente no que se refere ao planejamento e coordenação de atividades motoras complexas. Porém, o sistema extrapiramidal não forma um agrupamento estrutural tão bem definido, devido sua dupla conexão aferente e eferente com o córtex cerebral. Este sistema constitui um grupo de organizações nervosas complexas que não estão diretamente relacionadas com a produção do movimento voluntário, mas com a integração e a atividade da regulação da função muscular (CARPENTER, 1999).

As desordens que acometem o sistema extrapiramidal são de ordem hipocinéticas e hipercinéticas, que ocorrem quando há alteração no controle do tônus muscular, podendo ser caracterizada por hipertonia e hipotonia, respectivamente.

A hipocinesia é a tradução da redução de amplitude do movimento ou, também, redução na velocidade do movimento, podendo ser associado com tremor, rigidez e instabilidade da marcha como no parkinsonismo. Por sua vez, a hipercinesia significa excesso

de movimento e geralmente se refere a uma ampla variedade de movimentos involuntários anormais, sendo classificada pela velocidade, regularidade e duração dos movimentos como: coreia, atetose, balismo, distonia, discinesia, tremores e tiques (GUYTON *et al.* 2006) (Tabela 1).

Desordens extrapiramidais		
Hipercinéticas	Diminuição do tônus	Exemplos: Coreia, discinesia tardia, acatisia , distonia.
Hipocinéticas	Aumento do tônus	Exemplo: Parkinsonismo

Tabela 1. Descrição e exemplo das desordens extrapiramidais.

Neuroanatomicamente o sistema extrapiramidal é constituído pelos gânglios da base – que incluem os núcleos caudado, putamen e globo pálido –, substância negra e núcleo subtalâmico (de Luys), área extrapiramidal do córtex cerebral (área 6), alguns núcleos talâmicos, núcleo rubro, oliva, formação reticular, teto mesencefálico. Núcleo lentiforme é constituído pelo putamen e globo pálido. Estriado é formado pelos núcleos caudado e putamen. Corpo estriado refere-se aos núcleos caudado, putamen e globo pálido. Pode-se incluir como partes do sistema extrapiramidal o cerebelo e os núcleos vestibulares (FELTEN *et al.*, 2007).

Essa descrição anatômica é feita para que se possa compreender em quais locais são produzidos os neurotransmissores que, quando em desbalanço, causam a Síndrome Extrapiramidal. O neurotransmissor sintetizado no trato nigroestriado é a dopamina. Nos tratos nigrotalâmico, nigrotectal, estriadopálido, pálidoalâmico e estriadonigral é o GABA, e no trato corticoestriado é o glutamato.

A dopamina é o principal neurotransmissor envolvido na Síndrome Extrapiramidal induzida por fármacos e esta é caracterizada, fisiopatologicamente, por bloqueio pós-sináptico dos receptores dopaminérgicos. É um neurotransmissor catecolaminérgico, precursor da norepinefrina secretado pelos neurônios dopaminérgicos de origem simpática extrínseca e exerce ações no sistema nervoso central e periférico. Os receptores dopaminérgicos são

divididos em duas classes: D1 e D2. Os receptores D1 têm localização pós-juncional e estimulam a adenilciclase, enquanto os receptores D2 têm localização pré e pós-juncional, inibem a adenilciclase e a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos (WILLEMS *et al.*, 1985). Cerca de 45% da dopamina do organismo é proveniente de um sistema dopaminérgico não neuronal, presente no trato gastrointestinal, baço e pâncreas (EISENHOFER *et al.*, 1997).

Os principais fármacos envolvidos na Síndrome Extrapiramidal são os neurolépticos, que atuam como antagonistas do receptor D2, diminuindo a sua ativação pela dopamina endógena o que conseqüentemente pode causar distúrbios de movimento (MOREIRA, 2007). Além dos antipsicóticos, fármacos antidepressivos como os inibidores seletivos de receptação de serotonina e antieméticos podem bloquear os receptores de dopamina tornando menos disponível para sinapse em neurônio pós-sináptico (LANE, 1998).

Os sintomas de síndrome extrapiramidal induzida por inibidores seletivos da receptação de serotonina provavelmente estão relacionados com o agonismo de entrada serotoninérgica para vias dopaminérgicas no sistema nervoso central. A predisposição individual, o uso prolongado e a farmacocinética podem determinar a probabilidade que os sinais surjam. Embora os efeitos colaterais sejam pouco frequentes, os médicos devem estar alerta para a possibilidade de sua ocorrência (LEO, 1996).

Já os antieméticos como a bromoprida e a metaclopramida são classificadas como procinéticos intestinais de ação antidopaminérgica, sendo utilizadas clinicamente no tratamento de transtornos motores do trato gastrointestinal superior, incluindo dispepsia funcional, sintomas de estase gástrica de etiologia variada e vômitos (TONINI *et al.*, 2004). Suas ações terapêuticas procinéticas e antieméticas se devem, respectivamente, ao bloqueio dos efeitos inibitórios periféricos da dopamina sobre as fibras musculares do trato digestivo por meio do antagonismo de receptores dopaminérgicos do tipo D2 e ao bloqueio desses receptores em regiões centrais como a área postrema (TONINI *et al.*, 2004). Como qualquer procinético antidopaminérgico podem causar a Síndrome Extrapiramidal, embora esses efeitos sejam mais raros com esses fármacos do que com outros procinéticos (HORN, 2004) (Tabela 2).

Principais fármacos causadores de síndrome extrapiramidal	
Neurolépticos	Antagonista de receptor D2
ISRS	Agonismo de entrada serotoninérgica para vias dopaminérgicas
Antieméticos	Antagonista de receptor D2

Tabela 2. Principais fármacos causadores de síndrome extrapiramidal e seus mecanismos de ação.

Os principais sinais clínicos observados quando há distúrbios do movimento induzidos por drogas são o parkinsonismo, discinesia tardia, coreia, reação distônica aguda, e acatisia.

O parkinsonismo induzido por drogas é transtorno do movimento hipocinético caracterizado por tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, sendo clinicamente indistinguível da doença de Parkinson idiopática. A discinesia tardia é um transtorno do movimento hiperkinético, onde predominam os movimentos coreiformes, podendo ocorrer também, com menor frequência, movimentos coreoatetoides, balísticos, distônicos, mioclônicos e tiques. A coreia é um transtorno do movimento hiperkinético na qual os movimentos são aleatórios, rápidos e de baixa amplitude. São tipicamente generalizados e podem interferir com a atividade voluntária e com a marcha. Já a distonia aguda é caracterizada por contrações musculares involuntárias e sustentadas, que produzem posturas anormais e movimentos repetitivos, com contração simultânea da musculatura agonista e antagonista (PROTÓGENES, 2010).

Destes sinais apresentados a acatisia é o mais comum e o que mais cursa com queixas agudas. É considerada um transtorno do movimento hiperkinético caracterizado por uma inquietação interior, às vezes, descrita como ansiedade e um impulso irresistível de se mover, que faz com que os pacientes permaneçam em movimento praticamente constante. O paciente tem dificuldade de permanecer sentado, costuma andar continuamente; balançar o corpo para frente e para trás enquanto sentado ou de pé; levantar o pé como se marchasse no lugar; cruzar e descruzar as pernas quando sentado ou realizar outras ações repetitivas e sem sentido. Apresenta uma ocorrência estimada em 20% a 30% dos pacientes expostos a fármacos como antipsicóticos típicos e atípicos e antieméticos (TOMELIN *et al.*, 2012).

Por ter alto índice de ocorrência em ambientes hospitalares de emergência, por causarem um mal-estar de difícil compreensão nos pacientes que a apresentam e por cursarem com um possível transtorno de ansiedade posterior a crise aguda, a Síndrome Extrapiramidal necessita de diagnósticos diferenciais com transtornos psiquiátricos como transtorno do pânico e transtorno de humor depressivo.

SINAIS E SINTOMAS DOS TRANSTORNOS ANSIOSOS E DE HUMOR APÓS REAÇÃO EXTRAPIRAMIDAL

Ansiedade é considerada um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. A ansiedade e o medo passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados e desproporcionais em relação ao estímulo (ISOLAN *et al.*, 1999).

Pacientes que, após o uso dos fármacos acima citados, desenvolveram acatisia ou outro sintoma extrapiramidal constantemente relatam uma inquietação e sintomas marcados de disforia, ou seja, pânico, irritabilidade, ansiedade e impaciência. Halstead, Barnes e Speller consideraram então que o humor disfórico é uma característica importante de acatisia induzida por medicamentos (HALSTEAD, 1994).

O pânico apresentado por esses pacientes pode ser efeito colateral – reação extrapiramidal – do uso desses fármacos, porém pode ocorrer de forma tardia, semelhante a um transtorno de estresse pós-traumático, caracterizado pelo medo da reação colateral ocorrer novamente. Essa ansiedade gerada também podem mimetizar as síndromes depressivas e, mais uma vez, a obtenção de um histórico longitudinal pode ser útil para distinguir essas condições.

O humor disfórico é um mal estar psíquico acompanhado por sentimentos depressivos, tristeza, melancolia e pessimismo, isto, associado ao pânico causado pela Síndrome Extrapiramidal traz a necessidade de um diagnóstico diferencial.

DIFICULDADE DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS.

GREBB (1995) acredita que a acatisia pode ser confundida com agitação psicótica ou ansiedade, principalmente se o indivíduo descreve sensação subjetiva de “estar sendo controlado por forças externas”. Dentre as suas principais complicações, encontra-se a disforia – como supracitado – que, em casos mais graves, pode predispor ao suicídio (BARNES *et al.*, 1993).

Devido a essas possíveis confusões e complicações o diagnóstico diferencial de síndrome extrapiramidal induzida por fármacos deve ser realizado. Entretanto, existe uma dificuldade em fazê-lo pelo pouco conhecimento sobre reação extrapiramidal e sobre os medicamentos que podem desencadeá-la.

Muito se sabe sobre o efeito colateral dos neurolépticos, porém é ainda pouco disseminada a informação de que outras drogas podem causar o mesmo efeito adverso. Drogas essas que muitas vezes são utilizadas em pronto atendimento devido a uma variedade de queixas inespecíficas como náuseas, vômito e cefaleia.

Esta dificuldade de diagnóstico diferencial estimulou o desenvolvimento de determinadas escalas de avaliação de sintomas extrapiramidais, como a Extrapiramidal Side Effects Rating Scale - EPSE realizada por Simpson e Angus em 1970 (SIMPSON *et al.*, 1970). Esta ainda permanece como o instrumento mais utilizado na prática clínica para a avaliação dos efeitos extrapiramidais secundários a administração de antipsicóticos. Porém essa escala foi desenvolvida para medir o grau de parkinsonismo desenvolvido especificamente após o uso de neurolépticos, portanto deixa de fora sinais extrapiramidais comuns como acatisia que é o principal sinal associado a desordens psiquiátricas (CALVO-GOMEZ *et al.*, 2006).

Sabe-se que a interação farmacodinâmica entre determinados fármacos também pode desencadear sinais característicos de acatisia em pacientes aparentemente predispostos a sintomas extrapiramidais. Essa predisposição varia de uso prolongado de medicamentos que diminuem o nível de dopamina com associação a outras drogas com o mesmo efeito até a

sugestão de que portadores de transtornos do humor (principalmente depressão) e pacientes com deficiência de ferro têm risco aumentado para acatisia quando expostos a drogas antidopaminérgicas (KOLISCAK *et al.*, 2003).

Nota-se então que o histórico de uso de medicamentos, presença ou não de transtornos psiquiátricos e outros fatores devem ser questionados em pacientes que desenvolvem acatisia após o uso dessas determinadas drogas, contudo isso não ocorre de maneira frequente causando assim diagnósticos incompletos ou equivocados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome extrapiramidal é complexa e pode se apresentar de diversas formas com diversos sinais clínicos, sendo os principais deles os distúrbios de movimento, o que torna seu diagnóstico dificultoso. Além disso, o diagnóstico diferencial da síndrome extrapiramidal induzida por fármacos muitas vezes não é realizado ou realizado de maneira equivocada pelos próprios profissionais da saúde.

Entre os distúrbios de movimento induzido por drogas a acatisia é a mais prevalente e associada a ela sinais como inquietação e disforia estão presentes. Pelo possível desenvolvimento de ansiedade e transtorno de humor após a reação extrapiramidal o diagnóstico diferencial entre transtornos psiquiátricos e essa reação adversa se faz necessário.

Por ser mais comum após o uso de medicamentos neurolépticos por vezes ignora-se o fato de que essa reação pode ser desencadeada por outras drogas antidopaminérgicas causando confusão no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes.

Após essa revisão bibliográfica ficou claro a falta de disseminação de conhecimentos sobre o desenvolvimento dessa síndrome e também a necessidade de aprofundamento na anamnese psiquiátrica para avaliação de outros fármacos utilizados que também podem desencadear os sinais extrapiramidais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNES TRE, EDWARDS JG. **The side-effects of antipsychotic drugs in CNS and neuromuscular effects. Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects.** London (UK): Harcourt Brace & Company; 1993.

CALVO-GOMEZ, JOSÉMANUEL et al . **Validación de una Escala para Evaluación de Síntomas Colaterales Extrapiramidales de Simpson-Angus.** Rev. salud pública, Bogotá , v. 8, n. 1, p. 74-87, Apr. 2006 . Available from <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642006000100007&lng=en&nrm=iso>. access on 17 July 2016.

CARPENTER, M.B. **fundamentos de neuroanatomia.** Quarta edição. Argentina. Editorial médica panamericana. 1999. Pg. 458

EISENHOFER G, AEMAN A, FRIBERG P, HOOPER D, FANDRIKS L, LONROTH H et al **Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract.** J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3864-7

FELTEN, D.L. & JÓZEFOWICZ, R.F. **atlas de neurociência humana de netter.** ARTMED. PORTO ALEGRE. 2007. PG. 328.

GREBB JA. **Medication induced movement disorders.** In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6th ed. New York: Williams & Wilkins Press; 1995. p. 1909-15

GUYTON AC, HALL JE. **O cerebelo, os gânglios da base e controle motor global** In: Tratado de Fisiologia Médica, 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006. edição, 1996, 647-660

HALSTEAD SM, BARNES TR, SPELLER JC. **Akathisia: prevalence and associated dysphoria in a inpatient population with chronic schizophrenia.** Br J Psychiatry 1994;164(2):177-83.

HORN S. **Drug-induced movement disorders.** Continuum: Lifelong Learning in Neurology 2004;10(3):142-53

ISOLAN L, BLAYA C, KIPPER L, MALTZ S, HELDT E, MANFRO GG. **Ansiedade na infância: implicações para psicopatologia no adulto.** Rev Psiq RS 1999;21:221-7.

KOLISCAK L, MAKELA E. **Selective serotonin reuptake inhibitor-induced Akathisia.** J Am Pharm Assoc. 2003;49(2):28-36.

LANE RM. **SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment.** J Psychopharmacol. 1998;12(2):192-214.

LEO RJ. **Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors.** J Clin Psychiatry. 1996;57(10):449-54.

MOREIRA FA, GUIMARÃES FS. **Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas.** Medicina (Ribeirão Preto) 2007; 40 (1): 63-71.

PROTÓGENES M. **Distúrbios do movimento induzidos por drogas.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2010;9(1):55-62.

SIMPSON G, ANGUS J. **A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects.** Acta Psychiatrica Scandinavica 1970; 212 (Supl 44): 11-19.

TOMELIN, TÁBITA JULIANA; TONELLI, HÉLIO ANDERSON. **Acatisia associada à bromoprida em um paciente deprimido usando fluvoxamina.** J. bras. psiquiatr., Rio de Janeiro, v. 61, n. 1, p. 49-51, 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852012000100010&lng=en&nrm=iso>. Access on 10 July 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852012000100010>

TONINI M, CIPOLLINA L, POLUZZI E, CREMA F, CORAZZA GR, DE PONTI F. **Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics.** Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:379-90.

WILLEMS JL, BUYLAERT WA, LEFEBVRE RA, BOGAERT MG. **Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system.** Pharmacol Rev 1985;37:165-216.