

ANTIBIOMANIA

Um Episódio de Mania Induzido por Claritromicina

Rui LOPES, Rosa RODRIGUES, Isabel DOMINGUES, Rosário CURRAL,
António ROMA-TORRES

RESUMO

Antibiomania, ou mania induzida por antibióticos, é um efeito colateral raro mas importante, provocado pela claritromicina e outros antibióticos. Embora este fenómeno esteja subvalorizado dada a sua baixa incidência clínica, verifica-se actualmente um número crescente de casos de mania associada à administração de antibióticos, em doentes sem história prévia de Perturbação Afectiva Bipolar. A importância da Antibiomania na prática clínica actual, está relacionada com a introdução e prescrição crescente de novos antibióticos, por um lado e, por outro, da necessidade de consciencialização do fenómeno como um possível diagnóstico diferencial de mania secundária. Existem várias teorias que poderão explicar a Antibiomania, sendo uma das mais relevantes a provável interacção dos antibióticos com neurotransmissores, nomeadamente o ácido gama butírico (GABA). No entanto, o mecanismo ainda é desconhecido. Os autores apresentam um caso clínico de um episódio de mania provocado por claritromicina num doente sem história clínica pregressa de Perturbação de Humor, a que se segue uma breve revisão bibliográfica do assunto, nomeadamente estratégias de tratamento.

SUMMARY

ANTIBIOMANIA

A case of a Manic Episode Induced by Clarithromycin

R.L., R.R., I.D., R.C., A.R.-T:
Serviço de Psiquiatria. Hospital
de S. João. Porto. Portugal.

© 2011 CELOM

Antibiomania, or mania induced by antibiotics, is a rare, but important side effect of clarithromycin and others antibiotics. Although underestimated due to low clinical incidence, this phenomenon is being reported in a growing number of cases of mania associated with administration of antibiotics, in patients without a previous diagnosis of Bipolar Affective Disorder. The importance of Antibiomania in current clinical practice is associated with the increasing introduction and prescription of new antibiotics, and to the need for awareness of the phenomenon as a possible differential diagnosis of secondary mania. There are several theories that may explain Antibiomania, one of the most studied is related to the interaction of antibiotics with neurotransmitters, including the gamma butyric acid (GABA). However, the mechanism is still unknown. The authors present a case of a manic episode triggered by clarithromycin in a patient with no clinical history of disturbance of mood, followed by a brief literature review of the subject, including treatment strategies.

INTRODUÇÃO

Aparentemente, são atribuídos a mais de 200 fármacos efeitos colaterais psiquiátricos. As alterações comportamentais associadas ao uso de antibióticos foram pela primeira vez descritas por Kline, após administração de penicilina¹. Batchelor foi o autor que se seguiu, descrevendo outro caso de alteração comportamental associado à penicilina². Mais tarde, em 1959, Hoigne descreveu a mania induzida por antibióticos. Segundo este autor, esta faria parte de uma reacção pseudoanafilática ou pseudoalérgica caracterizada por alterações neuropsiquiátricas, nomeadamente confusão mental, sensação de morte iminente, ansiedade, mania, alucinações auditivas e visuais e psicose^{3,4}. Nos casos mais graves, os sintomas desenvolveram-se logo após a administração da injeção de penicilina procainamida ou benzatinica, podendo ocorrer dispneia, taquicardia, cianose e convulsões⁵. Foi sugerido que o fenómeno era resultado de reacções embolotóxicas devido à passagem de cristais de penicilina na circulação sanguínea⁶, tendo ficado descrito anos depois como Síndrome de Hoigne⁷. Mais tarde, vários autores propuseram o termo Antibiomania para os casos de mania causados por antibióticos⁸. Assim, e apesar de continuar um assunto em discussão, a mania provocada por antibióticos é conhecida por esse termo. Uma recente revisão dos casos de mania causados por uso de antibióticos sugere, que na última década, novos casos estão associados à introdução de novos antibióticos e, esse aparecimento, está relacionado com a dimensão da frequência com que os antibióticos são prescritos⁸.

CASO CLÍNICO

J.S.C., sexo masculino, 53 anos, admitido no internamento do Serviço de Psiquiatria do Hospital São João a 02/11/2006 por episódio maniaco iatrogénico. Antecedentes médicos de apenas duas intervenções cirúrgicas (apendicectomia aos 21 anos e excisão de lipoma na zona lombar aos 49 anos), sem outros antecedentes médicos ou psiquiátricos conhecidos e sem antecedentes familiares conhecidos de doença mental. Cinco semanas antes da admissão no Serviço de Psiquiatria o doente iniciou quadro clínico compatível com síndrome gripal. Dirigiu-se ao seu Médico de Família tendo sido medicado com um expectorante. Cerca de uma semana depois, devido ao agravamento do quadro clínico, foi encaminhado ao Hospital Pedro Hispano. À admissão, o doente realizou avaliações analíticas sumárias, radiografia pulmonar, hemoculturas, gasimetria, pesquisa de anticorpo de anti-*Pneumococcus* e anti-*Legionella* na urina. Os resultados dos referidos exames e a sintomatologia clínica apresentada permitiram fazer o diagnóstico de infecção do tracto respiratório inferior por *Legionella*, tendo sido internado

no Serviço de Medicina Interna do referido hospital. Foi medicado com cefotaxima 1 g endovenoso 3x/dia, brometo de ipratrópio 0,52 mg + salbutamol 3 mg em nebulizações 3x/dia, hidroxizina 25 mg via oral 3x/dia e claritromicina 500 mg 2x/dia. Após a terapêutica instituída, com evolução clínica e analítica favorável, o doente teve alta daquele serviço ao fim de cinco dias, mantendo em ambulatório a claritromicina durante 10 dias, suspendendo as restantes.

Desde a alta verificaram-se alterações graduais do comportamento nomeadamente irritabilidade fácil, heteroagressividade verbal, alterações do sono (insónia inicial e terminal), aumento do apetite alternando com períodos de anorexia, hiperactividade, comportamentos bizarros como não cozinhar adequadamente os alimentos e mistura de sabores pouco usuais, gastos em compras excessivos e sem restrição. Neste contexto, 10 dias após a alta, o doente foi conduzido novamente ao Hospital Pedro Hispano tendo realizado novamente estudo analítico e uma tomografia axial computadorizada cerebral que não evidenciaram alterações relevantes. Assim, foi encaminhado para o Serviço de Urgência de Psiquiatria do Hospital São João onde realizou pesquisa de substâncias de abuso na urina e alcoolemia no sangue cujos resultados foram negativos. O doente não apresentava episódios anteriores de perturbações de ansiedade, de perturbações do humor ou alterações cognitivas. Após observação psiquiátrica, foi internado no Serviço de Psiquiatria, para compensação psicopatológica e esclarecimento diagnóstico. À avaliação inicial, estava colaborante, orientado auto e alopsiquicamente, com períodos de desorientação temporo-espacial. A atenção era difícil de captar. Apresentava elação do humor, irritabilidade marcada, verborreia, agitação psicomotora. Escrevia tudo o que pensava, o que fazia e o que queria fazer num pequeno bloco de notas. O discurso apresentava fuga de ideias e o pensamento apresentava idéias delirantes de grandiosidade. O exame neurológico e o *Mini Mental State Examination* não evidenciavam alterações. A personalidade pré-mórbida demonstrava um indivíduo calmo e paciente, sociável, com alguma impulsividade mas responsável e cumpridor, sem dificuldade em estabelecer relações interpessoais, integrando-se com facilidade.

Foi-lhe instituído risperidona 4 mg/dia, ácido valpróico 1000 mg/dia e lorazepam 5 mg/dia. Um dia depois do internamento e da terapêutica instituída, o doente evidenciou melhoria franca do quadro clínico, com diminuição da agitação psicomotora e da fuga de ideias. Manteve-se em observação nos dias seguintes. Realizou electroencefalograma com resultado dentro das variações da normalidade e avaliações serológicas negativas, nomeadamente marcadores virais para HIV, hepatite C e hepatite B, Sífilis. O estudo da função tiróideia foi normal, assim como o doseamento no sangue de Vitamina B12 e Ácido Fólico. Teve melhoria clínica significativa durante

os dias seguintes pelo que completados 19 dias teve alta, medicado com risperidona 4 mg/dia, ácido valpróico 500 mg/dia, lorazepam 2,5 mg (em SOS). Apresentava-se orientado, colaborante, com comportamento adequado, sem alterações do humor, do discurso e do pensamento, com *insight* para a sua situação clínica (episódio em remissão). Foi encaminhado para a consulta externa de Psiquiatria do Hospital São João, para consultas regulares de acompanhamento e de monitorização clínica. O seu diagnóstico de saída foi Episódio Maníaco Iatrogénico, Perturbação de Humor Induzida Por Substância (segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana, 4ª. Edição revista, DSM-IV-TR)⁹. Cerca de uma semana depois da alta hospitalar, ocorreu o falecimento súbito da esposa do doente, e cerca de 18 meses depois ocorreu o falecimento de seu pai. Apesar destes eventos, não se registaram alterações do humor no período de *follow-up*. A terapêutica com risperidona e ácido valpróico foi sendo progressivamente reduzida com intervalos de mais ou menos três meses (inicialmente com menor tempo entre consulta). Após seis meses, suspendeu por completo a risperidona, mantendo uma dose baixa de ácido valpróico, inicialmente 300 mg e depois 150 mg, tendo suspenso por completo este último 18 meses depois da data do episódio. O doente foi ainda reavaliado por duas vezes nos 12 meses que se seguiram, mantendo-se assintomático. Assim, foi encaminhado para o seu Médico de Família com indicação para a de vigilância de alterações de comportamento. Até à data da execução do artigo, volvidos cerca de 18 meses após a suspensão total da terapêutica, o doente mantém-se assintomático.

Implicações de Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento

O doente descrito não possuía história psiquiátrica pregressa, não apresentava condição orgânica aguda (sinais de infecção, encefalite), anormalidades metabólicas, ou outros factores. A possibilidade para a ocorrência de interacções medicamentosas é baixa, visto a sintomatologia ter-se iniciado apenas com a claritromicina em monoterapia e após a suspensão prévia de outros fármacos, como os corticoesteróides tópicos inalados. Por outro lado, não há evidência de abuso de substâncias que possam justificar o início deste episódio maníaco. A avaliação do estado mental indicou anormalidades a nível do discurso, humor, afecto, forma e conteúdo do pensamento consistentes com o diagnóstico de mania. De facto, a mania é caracterizada por um humor anormalmente alterado ou irritado. Pode ser acompanhada por grandiosidade, diminuição da necessidade de dormir, verborreia, fuga de ideias, distractibilidade, agitação psicomotora e comportamentos de risco⁹. Pode ser dividida em mania primária ou secundária, podendo esta última resultar de fármacos, efeitos tóxicos/metabólicos, condições médicas como quadros infecciosos, danos físicos cerebrais resultantes de

acidentes vasculares ou traumatismos crânio-encefálicos e lesões compressivas com efeito de massa.^{10,11}. Apesar de ser uma ocorrência rara, outros fármacos, para além dos antibióticos, estão relacionados com o desenvolvimento de mania secundária, como os antidepressivos, antipsicóticos, corticoesteróides, e outros¹⁰. O caso apresentado, segundo o DSM-IV-TR, cumpriria os critérios para o diagnóstico de Perturbação Bipolar I – episódio maníaco único, grave, com características psicóticas congruentes com o humor, se fosse excluída a possível relação causal com os efeitos de uma substância⁹.

A mania ou psicose de aparecimento *de novo* em indivíduos sem antecedentes psiquiátricos ou doença mental requer a pesquisa de causas reversíveis, orgânicas ou tóxicas. Actualmente, não existem procedimentos diagnósticos ou laboratoriais para o diagnóstico de mania. Neste caso clínico, verifica-se uma associação entre o aparecimento rápido de sintomatologia maníaca e a utilização da claritromicina em monoterapia, e melhoria da sintomatologia com a suspensão da mesma, colocando-a como factor causal principal. Assim, o diagnóstico mais provável para este doente será o de Perturbação de Humor Induzida por Substância.

A insónia é um desencadeador de mania, e visto o doente ter estado internado previamente num serviço de medicina onde muitas vezes o ciclo sono-vigília é perturbado tal facto poderia estar implicado na génese, como factor causal ou aditivo do episódio maníaco. No entanto, os sintomas de insónia apareceram concomitantemente e não antes.

Sabe-se hoje da possibilidade da existência de uma susceptibilidade intrínseca individual relacionada com factores genéticos, que actuará como condição necessária para o início de mania e/ou psicose. Este facto poderá ser uma explicação para que nem todos os indivíduos com ou sem doença psiquiátrica prévia desenvolvam mania ou psicose com a mesma dose de claritromicina.¹² Assim, para este doente, os factores de risco a ter em conta seriam a predisposição genética, além da exposição recente a corticoesteróides, ainda que de aplicação tópica, como descrito a propósito de mania induzida pela exposição concomitante a claritromicina e corticoterapia⁸. Não parece de facto existir uma relação sólida entre a condição premórbida e a predilecção para o desenvolvimento de Antibiomania.

Nos casos descritos na literatura, depois de resolvido um primeiro episódio de Antibiomania, os doentes mantiveram-se assintomáticos no período de *follow-up*. No entanto, estão descritos casos de reaparecimento da sintomatologia após reutilização do mesmo antibiótico, mas desconhece-se a proporção de doentes que vai continuar a manifestar perturbações de humor, com ou sem utilização de antibióticos. Neste sentido, parecem ser necessários estudos de *follow-up* prolongado para se apurar quais as melhores estratégias de prevenção e

de tratamento. No presente caso, apesar de volvidos 18 meses em que o doente permanece assintomático e sem medicação, é necessário manter-se em vigilância clínica pelo seu Médico de Família.

O tratamento da maioria dos casos descritos de Antibiomania restringiu-se à descontinuação do antibiótico e seguimento adequado do doente, com rápida atenuação dos sintomas e um melhoramento do prognóstico¹³. No entanto, nos casos mais complicados e persistentes, como no presente, o tratamento consiste na utilização de antipsicóticos para o tratamento sintomático e estabilizadores de humor, como tratamento de segunda linha.

Apesar do tratamento com claritromicina ser considerado relativamente seguro, este caso demonstra a necessidade de, por um lado, de monitorização dos doentes para a possibilidade do surgimento de sintomas psiquiátricos e, por outro, da revisão prévia dos antecedentes psiquiátricos antes da instituição da claritromicina.

Revisão da Literatura

A Antibiomania é um efeito lateral raro, mas grave, apesar do número reduzido de casos publicados e reportados à *World Health Organization* (WHO) e à *Food And Drugs Association* (FDA). Um estudo de revisão concluiu que a claritromicina, as fluoroquinolonas (incluindo a ciprofloxacina e ofloxacina) e a isoniazida, dentro do grupo farmacológico dos antibióticos, são os que mais estão associados ao desenvolvimento de mania^{8,14}, representando 90% de todos os casos verificados de mania secundária a antibióticos (103 casos). O antibiótico interveniente em maior número foi a claritromicina (grupo dos macrólidos, sintetizado a partir da eritromicina), como no caso clínico apresentado. É usada no tratamento de infecções do tracto respiratório superior e inferior, infecções locais causados por organismos do Complexo MAC (*Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium intracellulare*) e na erradicação do *Helicobacter Pylori* do estômago. Como efeitos colaterais comuns, descritos em 4-30% dos doentes, destacam-se as náuseas e vômitos, dor abdominal e diarreia. Efeitos mais raros incluem hepatite, *rash* cutâneo, anafilaxia, Síndrome Stevens Johnson, arritmias ventriculares, ototoxicidade com *tinnitus* e surdez transitória. Como efeitos laterais no Sistema Nervoso Central (SNC), descritos em 3% dos doentes, destacam-se a ansiedade, tonturas, desorientação, insónia¹⁵, alucinações visuais¹⁶, *delirium*¹⁷ e mania^{8,18-22,26}.

O mesmo estudo verificou que até 2002, dos 21 casos publicados na literatura, seis dizem respeito à claritromicina, assim como 23 dos 82 casos reportados à WHO e à FDA⁸. Os autores constataram que quatro dos 12 doentes (33%) e cinco dos 11 doentes (45%) reportados na base de dados da WHO e da FDA, respectivamente, estariam medicados com claritromicina e agentes conhecidos como responsáveis ou suspeitos de causar

sintomas maníacos⁸, como os corticoesteróides sistémicos, muitas vezes utilizados como adjuvante da terapêutica das infecções respiratórias. No entanto, apesar da evidência sugerir que o uso simultâneo de determinados agentes possa provocar mais facilmente sintomas maníacos, desconhece-se se o resultado final surge de uma acção potenciadora ou sinérgica. Portanto, um mecanismo provável de interacção poderá estar implicado, mas a sua natureza sinérgica ou independente, necessita ainda de ser esclarecida através de estudos investigacionais.

Os mesmos autores também verificaram que três dos 12 doentes (25%) da base da WHO e dois dos 11 doentes da FDA (18%) estariam concorrentemente a utilizar estabilizadores de humor (lítio, carbamazepina, e/ou valproato)⁸. Desconhece-se igualmente, se o diagnóstico prévio de Perturbação de Humor, e a utilização ou não de estabilizadores de humor, constituírem factores predisponentes, ou independentes, para o desenvolvimento de Antibiomania. Assim, se o uso de antibióticos constituir uma causalidade do fenómeno de descompensação da Perturbação de Humor prévia, isto poderá ter implicações preventivas.

De facto, o mecanismo pelo qual os antibióticos produzem mania ainda é desconhecido e portanto considerado um efeito lateral idiossincrático, raro e que o clínico deverá conhecer. Pode surgir em diversos contextos advindo do seu extenso uso na actividade clínica, não sendo possível prever o seu aparecimento. Esta realidade estende-se também à maioria dos fármacos que produzem efeitos colaterais psiquiátricos.

Na literatura actual existem várias hipóteses que poderão explicar a Antibiomania. Uma das mais relevantes relaciona-se com a provável interacção dos antibióticos e os neurotransmissores, nomeadamente, o GABA e o glutamato¹⁸. Outra hipótese sugere uma alteração no metabolismo do cortisol, dada a elevação dos níveis de cortisol plasmáticos e no SNC em doentes maníacos, e pelo facto de aproximadamente 5% dos indivíduos tratados com corticoesteróides desenvolverem sintomas psiquiátricos severos¹⁹. Outro mecanismo que poderá estar implicado envolve as prostaglandinas, dado que a prostaglandina E1 se encontrar igualmente aumentada nos doentes maníacos²⁰. Alguns autores mencionam uma interacção farmacocinética ainda não esclarecida²¹.

Relativamente à claritromicina, a sua excelente penetração no líquido cefaloraquidiano, através do seu metabolito activo lipossolúvel (14-hidroxi-claritromicina)²², pode tornar possível a sua interacção com neurotransmissores centrais, e portanto, constituir um efeito tóxico directo. Foi sugerido ainda que os macrólidos, grupo de antibióticos de que a claritromicina faz parte, possam induzir psicose através da inibição da neurotransmissão das vias glutamatérgicas²³. A inibição das isoenzimas do citocromo hepático P450 (CYP450),

nomeadamente da CYP3A4 e da CYP1A2, através da indução de enzimas microsossomáticas e a formação subsequente de complexos de CYP450 e metabolitos inactivos, é outra das hipóteses que tentam explicar a mania provocada pela claritromicina^{24,25}. Este mecanismo poderá aumentar os níveis de outros fármacos co-administrados, como os corticoesteróides, metabolizados por este sistema enzimático, como descreveu Finkenbine R (1997), num caso de mania resultante da interacção entre claritromicina e prednisona²⁶⁻²⁷. No caso clínico apresentado, no entanto, a suspensão prévia de corticoesteróides inalados (já por si com menor probabilidade em originar sintomas de mania que os corticoesteróides sistémicos) aponta para que a claritromicina tenha desempenhado um papel fundamental.

Um dos mecanismos propostos para a ciprofloxacina está relacionado com o facto de ser um potente inibidor das isoenzimas CYP1A2 e de CYP3A4, e assim, tal como a claritromicina, pode causar aumentos séricos de outros fármacos que são metabolizados nas isoenzimas desses citocromos²⁸. Existe alguma evidência, por exemplo, de que a ciprofloxacina seja um antagonista do GABA. De facto, as quinolonas inibem competitivamente a ligação do GABA aos seus receptores²⁹, resultando na indução de neurotoxicidade epileptogénica³⁰, que poderá ser devido a semelhanças na estrutura com os agonistas dos receptores GABA³¹. A isoniazida poderá actuar a este nível, visto diminuir a transmissão mediada pelos receptores GABA_A²⁰.

Nos últimos anos tem havido evidência da correlação existente entre a depressão e a inflamação. Assim, remotamente, uma diminuição da inflamação com o uso de antibióticos poderá reduzir os sintomas depressivos, originando uma viragem para a mania.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico ilustra uma situação de episódio maniaco induzido por uma substância, nomeadamente um antibiótico, a claritromicina. Apesar de não podermos pôr de lado a hipótese de que o referido episódio maniaco ter sido independente do seu uso, é importante considerar a Antibiomania nos diagnósticos diferenciais de um episódio maniaco com início súbito, no contexto da prescrição de claritromicina numa infecção respiratória inferior. Existem neste caso clínico evidências que apontam a claritromicina como factor causal do episódio de mania, e neste sentido, a história clínica do doente foi fundamental para a sua compreensão. Deste modo, é importante a avaliação da terapêutica do doente perante uma mudança súbita do comportamento, de forma a actuação atempada. Este caso ilustra a estreita relação entre a medicina geral e a psiquiatria e a necessidade de reconhecimento do desenvolvimento de mania associada ao uso de antibióticos, e em particular com a claritromicina, efeito colateral raro e grave, mas subnotificado.

É necessário que haja maior investigação clínica neste campo com vista à clarificação dos mecanismos fisiológicos que estarão na base deste fenómeno ainda pouco esclarecido, bem como dados epidemiológicos e clínicos, como factores de risco, prognóstico e linhas de actuação. A existência provável de uma relação entre a personalidade pré-mórbida e a Antibiomania, poderá ser também um campo de futura investigação.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. KLINE CLHL: Toxic psychosis resulting from penicillin. *Ann Intern Med* 1948;28:1057-8
2. BATCHELOR RC, HOME GO, ROGERSON HL: An unusual reaction to procaine penicillin in aqueous suspension. *Lancet* 1951;2:195-8
3. SILBER TJ, D'ANGELO L: Psychosis and seizures following the injection of penicillin G procaine. Hoigne's syndrome. *Am J Dis Child* 1985;139:335-7
4. STELL IM, OJO OA: Amoxicillin-induced hallucinations – a variant of Hoigne's syndrome? *Br J Clin Pract* 1996;50:279
5. GAIG P, PANIAGUA MJ: Hoigne's Syndrome. *Allergol et Immunopathol* 2005;33(1):57-8
6. WEIR MR: Intravascular injuries from intramuscular penicillin. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;27:85-90
7. DRY J, LEYNADIER F, DAMECOUR C et al: Pseudo-anaphylactic reaction to procaine-penicillin G. 3 cases of Hoigne's syndrome. *Nouv Presse Med* 1976;5:1401-3
8. ABOUESHA, STONE C, HOBBS WR: Antimicrobial-induced mania (Antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1):71-81
9. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision. Washington, DC: Am Psychiatric Assoc 2000
10. BROOKS JO 3rd, HOBLYN JC: Secondary mania in older adults. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):2033-8
11. JORGE RE, ROBINSON RG, STARKSTEIN SE et al: Secondary mania following traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 1993;150(6):916-921
12. FONSECA L, FERREIRA P, SIMÕES S: Clarithromycin induced mania. *Ir J Psych Med* 2008;25(2):73
13. RALLIS E, MOUSSATOU V, SALTOS L: Clarithromycin-induced Hoigne syndrome in a patient treated for rosacea. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1093-4
14. (ANONYMOUS): Mania induced by antimicrobial agents, mainly, isoniazid, clarithromycin, and fluorquinolones. *Prescrire Intl* 2003;12:183
15. WALLACE RJ, BROWN BA, GRIFFIN DE: Drug intolerance to high dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:215-221
16. STEINMAN MH, STEINMAN TI: Clarithromycin-associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:143-6
17. MERMELSTEIN HT: Clarithromycin-induced delirium in a general hospital. *Psychosomatics* 1998;39(6):540-2
18. NIGHTINGALE SD, KOSTER FT, MERTZ GJ, LOSS SD: Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;20(6):1563-4

19. CONE LA, SNEIDER RA, NAZEMI R, DIETRICH EJ: Mania due to clarithromycin therapy in a patient who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;22:595-6
20. ABOUESH A, HOBBS WR: Clarithromycin-Induced Mania. *Am J Psychiatry* 1998;155:1626
21. BEERS MR, BERKOW R: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Whitehouse Station, NJ: Merck Publications 1999
22. DUKES MN, AROSON JK: *Meyler's Side Effects of Drugs* (14th edn). New York: Elsevier Health Sciences 2000
23. BARBACCIA ML, ROSCETTI G, TRABUCCHI M et al: Isoniazid-induced inhibition of GABAergic transmission enhances neurosteroid content in the rat brain. *Neuropharmacology* 1996;35(9-10):1299-1305
24. LEWIS DA, SMITH RE: Steroid induced psychiatric syndromes. *J Affect Disord* 1983;5:319-332
25. GERNER RH, MERRILL JE: Cerebrospinal fluid prostaglandin E in depression, mania, and schizophrenia compared to normals. *Biol Psychiatry* 1983;18(5):565-9
26. ORTÍZ-DOMÍNGUEZ A, BERLANGA C, GUTIÉRREZ-MORA D: A case of clarithromycin-induced manic episode (Antibiomania). *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(1):99-100
27. SCHIMDT T, FROULA J, TAUBER MG: Clarithromycin lacks bactericidal activity in cerebrospinal fluid in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:627-632
28. MANEV H, FAVARON M: Macrolide antibiotics protect neurons in culture against the N-methyl-D-aspartate receptor-mediated toxicity of glutamate. *Brain Res* 1993;624:331-5
29. WESTPHAL JF: Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(4):285-295
30. PERITIP, MAZZEI T, MINI E, NOVELLIA: Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992;23(2):106-131
31. FINKIBINE R, GILL HS: Case of mania due to prednisone clarithromycin interaction. *Can J Psychiatry* 1997;42(7):778
32. WAXMAN DJ, ATTISANO C, GUENGERISHI FP, LAPENSON DP: Human liver microsomal steroid metabolism: identification of the major microsomal steroid hormone 6 β -hydroxylase cytochrome P-450 enzyme. *Arch Biochem Biophys* 1988;263(2):424-436
33. POLLAK PT, SKETRIS IS, MACKENZIE SL et al. Delirium probably induced by clarithromycin in a patient receiving fluoxetine. *Ann Pharmacother* 1995;29:486-8
34. FINHINBINE RD, FRYE MD: Case of psychosis due to prednisone-clarithromycin interaction. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:325-6
35. DE LEON J, ARMSTRONG SC, COZZA KL: The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005;46(3):262-273
36. AHUJA N, LLOYD AJ: Antibiomania and Ciprofloxacin-induced Mania. *Psychosomatics* 2007;48(4):363
37. TSUJIA, SATO H, KUME Y et al: Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on aminobutyric acid binding to receptor sites in rat brain membrane. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:190-4
38. AKAHANE K, SEKIGUCHI M, UNE T et al: Structure relationship of quinolones with special reference to their interaction with gamma-aminobutyric acid binding to receptor sites. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1704-8