

---

## Síndrome maligna dos neurolépticos

### Introdução

A síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) foi descrita pela primeira vez em 1956, pouco depois da introdução da clorpromazina e descrito como “hiperpirexia fatal” [1]. Foi descrito um segundo caso em 1960 associado ao recentemente introduzido haloperidol, tendo então a situação sido designada como “syndrome malin des neuroleptiques”, designação que permaneceu até hoje [2].

A SMN é uma reacção idiossincrática a antipsicóticos caracterizada por febre, alterações do estado mental, rigidez muscular e disfunção autonómica [2]. Tem sido associada a praticamente todos os antipsicóticos, incluindo a antipsicóticos atípicos mais recentes, e a outros fármacos que afectam a neurotransmissão dopaminérgica central (ex., metoclopramida). A SMN é rara, com uma incidência de 0,01%-0,02% dos doentes que tomam antipsicóticos [3], mas é imprevisível e potencialmente fatal, pelo que deve ser incluída no diagnóstico diferencial dos doentes que se apresentam com febre e alterações do estado mental, porque é necessário reconhecê-la prontamente para evitar a morbilidade e mortalidade a ela associada. A mortalidade associada à SMN é de 5% a 22% [1].

Os mecanismos fisiopatológicos são pouco claros, mas é conhecido o papel central da hipofunção dopaminérgica no desenvolvimento da SMN [3]. Foram identificados vários factores de risco, incluindo agitação, exaustão, desidratação e deficiência de ferro [4]. A administração parentérica, titulação rápida e doses totais altas têm sido associados a um risco aumentado, mas a SMN ocorre geralmente dentro das doses terapêuticas.

## Diagnóstico

O diagnóstico da SMN baseia-se na história e na presença de dados do exame físico e laboratoriais [2]. Baseia-se ainda na relação dos sintomas com o início recente do uso de fármacos antagonistas da dopamina. A apresentação pode ser heterogénea, mas há uma progressão típica que se inicia com rigidez muscular, seguida em algumas horas por elevação da temperatura e alterações do estado mental que podem variar de sonolência ligeira a agitação e coma [2].

Com base na DSM-5-RT os critérios para o diagnóstico da SMN são os seguintes [4]:

- Mais importantes
  - Exposição a um antagonista da dopamina dentro das 72 horas anteriores ao início dos sintomas;
  - Hipertermia (>38,0° C em pelo menos 2 ocasiões, medidos oralmente). As elevações extremas da temperatura têm mais probabilidade de suportar a SMN;
  - Diaforese profusa;
  - Rigidez generalizada, descrita como “tubo de chumbo” na sua forma mais grave, que geralmente não responde a antiparkinsónicos.
  
- Outros
  - Tremor, sialorreia, acinesia, distonia, trismo, mioclonias, disartria, disfagia, rabdomiólise;
  - Alterações do estado mental, caracterizado por delirium ou alterações da consciência que podem ir até coma; são muitas vezes um sinal precoce de SMN. Os indivíduos afectados podem parecer alerta, mas estão confusos e irresponsivos, consistente com estupor catatónico;

- Activação e instabilidade autonómica, com taquicardia (>25% acima da base), elevação da tensão arterial (sistólica ou diastólica  $\geq$ 25% da base) ou flutuante (alteração diastólica  $\geq$ 20 mm Hg ou sistólica  $\geq$ 25 mm Hg em 24 horas), incontinência urinária e palidez (podem aparecer a qualquer altura, mas são uma pista precoce para o diagnóstico);
- Taquipneia (>50% acima da base) e alteração respiratória resultantes de acidose metabólica, hipermetabolismo, restrição da parede torácica, pneumonia de aspiração ou embolia pulmonar – pode provocar paragem respiratória súbita;
- Alterações laboratoriais (nenhuma é específica): leucocitose, acidose metabólica, hipoxia, diminuição da concentração do ferro, elevação das enzimas musculares e das catecolaminas.

A progressão temporal dos sinais e sintomas fornece pistas importantes para o diagnóstico e prognóstico da SMN. A alteração do estado mental e outros sinais neurológicos precedem, em geral, sinais sistémicos [4]. O início dos sintomas varia de horas a dias após o início do fármaco; alguns casos desenvolvem-se em 24 horas, a maioria dentro da primeira semana e praticamente todos dentro de 30 dias. Depois de diagnosticada a SMN e o fármaco suspenso, a SMN é geralmente autolimitada. O tempo médio de recuperação é de 7 a 10 dias, com a maioria a recuperar dentro de 1 semana e quase todos em 30 dias. A duração pode ser prolongada se estiver implicada medicação em formas de acção longa; em casos raros, persistem sinais neurológicos durante semanas após a fase aguda. A resolução total dos sintomas ocorre na maioria dos casos de SMN [4]. Muitos doentes não têm recorrências da SMN se forem expostos novamente a medicação antipsicótica, mas alguns têm especialmente se a medicação for reiniciada cedo após um episódio.

## Fármacos causadores

Os causadores primários da SMN são os bloqueadores dos receptores da dopamina. Os antipsicóticos são os maiores causadores. Os antipsicóticos típicos potentes como o haloperidol são os mais frequentemente associados à SMN e os que provocam o maior risco [2]. Os antipsicóticos atípicos parecem ter reduzido o risco de SMN em comparação com os típicos, mas há um número significativo de casos comunicados de vários destes agentes, como a risperidona. O actual uso preferencial dos antipsicóticos atípicos tem provocado um aumento da proporção de casos associados a este tipo de fármacos, embora o risco com os antipsicóticos de primeira geração seja maior [3]. Há também não antipsicóticos com actividade antidopaminérgica associados à SMN, como a metoclopramida.

A SMN pode também ser causada pela interrupção abrupta ou redução de medicação dopaminérgica, como a levodopa usada na doença de Parkinson [2]. Nestes doentes, a mudança rápida de um tipo de agonista do receptor da dopamina para outro pode também precipitar a SMN. Mesmo a suspensão abrupta de medicação usada na doença de Parkinson sem actividade dopaminérgica directa conhecida, como a amantadina, associa-se a algum risco de SMN. Em casos raros, há fármacos que não têm qualquer actividade antidopaminérgica central associados à SMN, como o lítio.

### Exemplos de fármacos associados à SMN [1]

Neurolépticos		Não neurolépticos antidopaminérgicos	Dopaminérgicos (suspensão)	Outros
Típicos	Atípicos			
Haloperidol Flufenazina Cloropromazina	Clozapina Risperidona Olanzapina Quetiapina Aripiprazol	Metoclopramida Prometazina	Levodopa Agonistas da dopamina Amantadina	Lítio Dosulepina Desipramina Trimipramina

## Diagnóstico diferencial

Há outras situações que podem simular a apresentação da SMN. Alguns dos mais comuns são a insolação, infecções do SNC, encefalopatias tóxicas, delirium hiperactivo, estado epiléptico e sintomas extrapiramidais menos graves [2].

A insolação apresenta-se com febre e alteração da consciência, mas distingue-se por um início mais abrupto e mais frequente presença de pele seca, hipotensão e flacidez dos membros [2]. A medicação antipsicótica pode predispor os doentes para a hipertermia, aumentando o risco de insolação, especialmente se estiverem presentes factores como tempo quente, desidratação, exercício excessivo ou agitação.

As infecções do SNC devem ser consideradas cedo em doentes com sintomas de SMN para evitar atrasos no tratamento. Nas infecções além da febre e das alterações do estado mental há outros dados como cefaleias, sinais meníngeos, convulsões e alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) e em estudos de imagem [2]. Se houver suspeita de infecção é necessário fazer uma punção lombar, culturas de sangue, urina e LCR. Pode ser também necessário um EEG para excluir actividade epiléptica.

O diagnóstico de SMN pode ser complicado pelo grande número de síndromes induzidas por drogas. Os antipsicóticos podem causar também parkinsonismo, distonia aguda, acatisia, tremor e discinesia tardia [2]. Outras classes de fármacos podem causar sintomas semelhantes à SMN como agentes serotoninérgicos, anticolinérgicos, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos, lítio, petidina e fenfluramina. Síndromes de intoxicação por drogas de abuso como a cocaína, anfetaminas, fenciclidina e ecstasy podem produzir hipertermia, alterações do estado mental e disfunção autonómica, podendo ser facilmente confundidos com SMN. As síndromes de privação agudos do álcool e das benzodiazepinas podem associar-se a alterações do estado mental e rigidez muscular; o mesmo pode acontecer com o baclofeno [2].

A síndrome da serotonina deve também ser incluída no diagnóstico diferencial – ver “Síndrome da serotonina” neste blog.

A hipertermia maligna pode também simular a SMN, mas é desencadeada por agentes anestésicos inalados ou relaxantes musculares despolarizantes, pelo que a história é geralmente suficiente para distingui-la da SMN [2].

A catatonia letal pode apresentar-se com febre, rigidez, acinesia e alteração do estado mental. Pode ser difícil de distinguir da SMN, mas é geralmente precedida em algumas semanas por alterações do comportamento que incluem ambivalência, apatia, afastamento, automatismos, negatividade extrema e agitação psicótica [2]. A catatonia letal geralmente requer antipsicóticos ao contrário da SMN que é provocada por eles, daí a importância da diferenciação rápida destas duas entidades.

## **Tratamento**

A SMN é considerada uma emergência neurológica. No tratamento da SMN são importantes a sua identificação rápida e a suspensão imediata do agente causador, a terapêutica sintomática e a monitorização apertada. No entanto, se a crise for causada pela suspensão abrupta de medicação dopaminérgica, esta deve ser reinstituída tão depressa quanto possível.

A hidratação controlada é importante porque a febre e a diaforese levam à desidratação. É importante também devido à elevação da creatina quinase.

Os antipiréticos são ineficazes porque a febre não é causada pelas prostaglandinas, mas pelos efeitos antidopaminérgicos e anticolinérgicos dos antipsicóticos.

O arrefecimento mecânico, a suplementação nutricional, o controlo dos valores nutricionais, a estabilização circulatória, a hipocoagulação profilática, o controlo do ritmo cardíaco e da ventilação são importantes e dependem da gravidade da SMN.

Se as medidas atrás indicadas não são motivo de divergências, o tratamento farmacológico recomendado é heterogéneo, sendo as diversas directrizes publicadas do tratamento da SMN diferentes e, nem sempre incluem fármacos [5]. Dos fármacos incluídos, só o dantroleno foi aprovado para o tratamento da SMN; mesmo os genéricos do dantroleno não são aprovados, nem a amantadina, bromocriptina e o lorazepam, pelo que o uso desses fármacos é *off-label*. Esta questão não é de estranhar dada a raridade da SMN, que não permite estudos randomizados e, assim, as recomendações baseiam-se em casos clínicos e em séries de casos [5].

#### Gravidade da SMN [1]

	Ligeira	Moderada	Grave
Sintomas	Rigidez, catatonía ou confusão	Rigidez, catatonía ou confusão	Rigidez intensa, catatonía ou confusão
Temperatura	≤38° C	38-40° C	≥40° C
Frequência cardíaca	≤ 100/min	100-120/min	≥120/min

No entanto, sobretudo nos casos mais graves o tratamento sintomático pode não ser suficiente e é necessário tentar a terapêutica farmacológica.

O benefício das benzodiazepinas é controverso, pelo que deve usar-se apenas nos casos ligeiros ou de diagnóstico incerto [1]. O lorazepam pode usar-se na dose de 1 a 2 mg cada 4 a 6 horas, geralmente por via IV ou IM [5], formas que não existem em Portugal. Embora não recomendado na SMN, o midazolam SC, IM ou IV poderá substituir o lorazepam.

A bromocriptina administra-se para reverter o estado hipodopaminérgico; usa-se por via oral ou por sonda, iniciando com 2,5 mg 2 a 3x/dia, aumentando 2,5 mg cada 24 horas até se obter uma resposta ou se atingir o máximo de 45 mg/dia [2]. A bromocriptina mantém-se geralmente pelo menos 10 dias na SMN causada pelos antipsicóticos orais e 2 a 3 semanas nos antipsicóticos *depot*.

O dantroleno pode administrar-se por via IV com um bólus inicial de 1 a 2,5 mg/kg, seguido por 1 a 2,5 mg/kg de 6/6 horas até à dose máxima de 10 mg/kg/dia [2]. O dantroleno oral pode ser usado em casos menos graves ou para desescalar da forma IV depois de alguns dias, com doses de 50 a 100 mg/dia. Devido ao risco de hepatotoxicidade, o dantroleno, suspende-se logo que os sintomas começam a resolver-se.

A amantadina pode ser uma alternativa na dose de 100 mg oral de 8/8 horas [5].

Nos doentes que não respondem ao tratamento farmacológico, a terapêutica electroconvulsiva (TEC) pode ser eficaz. Um estudo recente sugere que a TEC seja considerada cedo nos casos de SMN refractária ao tratamento farmacológico [6].

Numa análise sistemática de séries de casos de SMN concluiu-se que globalmente não há diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à mortalidade ou à duração do tratamento entre o dantroleno, a bromocriptina e a TEC e os cuidados de suporte [1]. No entanto, uma análise de subgrupos quanto à gravidade da SMN mostrou que a mortalidade com as terapêuticas específicas farmacológicas (dantroleno e bromocriptina) e a TEC foi significativamente menor do que com o tratamento sintomático na SMN grave. A TEC associou-se à mortalidade mais baixa. [1]. A diferença não foi significativa nos casos ligeiros e moderados.

## Referências

1. Kuhlwilm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Connemann BJ, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome-a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatr Scand* 2020;142:233–241.
2. Berman BD. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review for Neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011;1:41-47.



3. Virolle J, Redon M, Montastruc F, et al. What clinical analysis of antipsychotic-induced catatonia and neuroleptic malignant syndrome tells us about the links between these two syndromes: A systematic review. *Schizophr Res* 2023;262:184–200.
4. American Psychiatric Association. Neuroleptic Malignant Syndrome. Em *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision. DSM-5-TR*. Washington 2022.
5. Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M, et al. Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome in International therapy Guidelines: A Comparative Analysis. *Pharmacopsychiatry* 2020; 53: 51–59.
6. Morcos N, Rosinski A, Maixner DF. Electroconvulsive Therapy for Neuroleptic Malignant Syndrome. *The Journal of ECT* 2019;35:225–230.