

Síndrome neuroléptica maligna*

Neuroleptic malignant syndrome

Romes André Proença de Souza¹, Marcos Antonio Frota da Silva², Danyllo de Moura Coelho³, Maria de Lourdes Souza Galvão⁴, Nise Alessandra de Carvalho Souza⁴, Ana Paula Picão⁵

*Recebido da Universidade Federal do Amazonas. Manaus, AM.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome neuroléptica maligna (SNM) apresenta incidência muito variável na população, sem haver uma associação significativa com fatores de risco sociais, étnicos ou sazonais. Em 90% dos casos o quadro clínico se completa nas primeiras quatro a oito horas, após os primeiros sintomas, podendo ter evolução grave e fatal se a conduta não for feita de forma correta, tornando seu conhecimento de extrema valia. O objetivo deste estudo foi rever os fatores de risco, quadro clínico, fisiopatogenia, diagnóstico diferencial e tratamento da SNM para melhor qualidade de vida dos pacientes.

CONTEÚDO: Utilizou-se o portal Capes como base da pesquisa em periódicos que abordassem o tema, utilizando-se artigos de revisão, excluindo-se relatos de caso, as palavras-chaves usadas durante a busca foram: Síndrome Neuroléptica Maligna. Seu conhecimento se torna importante ao ter um diagnóstico de exclusão, que feito em um curto espaço de tempo possui significância na evolução do quadro.

CONCLUSÃO: A falta de conhecimento sobre a SNM significa um risco potencial importante ao paciente, inclusive podendo levá-lo ao óbito, além de haver uma evolução rápida. Por ser uma complicação idiossincrática, sua importância é ainda maior. En-

tretanto com o cuidado correto a reversão do quadro é possível.

Descritores: Diagnóstico diferencial, Fatores de risco, Fisiopatologia, Quadro clínico, Síndrome maligna neuroléptica, Tratamento.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) has a highly variable incidence in the population without a significant association with social, ethnic or seasonal risk factors. In 90% of cases, the clinical picture is complete in the first 4 to 8 hours after the first symptoms; evolution may be serious and fatal if the treatment is not correct; thus, its knowledge is invaluable. The objective of this study was to review risk factors, clinical features, pathophysiology, differential diagnosis and treatment of the NMS to improve patients' quality of life.

CONTENTS: CAPES website was used as a basis for the research in journals that addressed this issue, using review articles and excluding case reports; the key words used during the search were: Neuroleptic Malignant Syndrome. The knowledge of this syndrome becomes important when we make an exclusion diagnosis, which has significance in the evolution of the clinical picture when made in a short time.

CONCLUSION: The lack of knowledge about NMS implies potential risk for the patient, may lead to fast progression and even to death. Because it is an idiosyncratic complication, its importance is even greater. However, with the right care, there is a possibility of clinical picture reversal.

Keywords: Clinical picture, Differential diagnosis, Neuroleptic malignant syndrome, Pathophysiology, Risk factors, Treatment.

INTRODUÇÃO

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) foi primeiramente descrita por Delay e col.¹ em 1960, é uma complicação idiossincrática associada à administração de agentes antipsicóticos² e outros fármacos como L-dopa, antidepressivos e agentes anti-histamínicos^{2,3}, sua ocorrência, não tão rara, pode tornar-se uma complicação grave e potencialmente fatal.

Clinicamente pode ser caracterizada por febre, rigidez muscular acentuada (catatonía, semelhante às formas graves de parkinsonismo), flutuações do nível de consciência, mudanças no estado mental e autonômico³, assim como sintomas extrapiramidais e pulmonares ao uso dos neurolépticos².

Estimativas recentes sugerem incidência de 0,01% a 0,02%, uma redução se comparado a estudos anteriores. Em adição, a progressão para episódios fulminantes e letais de SNM ocorre menos devido ao reconhecimento difundido e ao diagnóstico precoce dessa

1. Médico Clínico e Professor de Iniciação ao Exame Clínico da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil

2. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Bolsista do Programa de Educação Tutorial de Medicina da UFAM. Manaus, AM, Brasil

3. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil

4. Médica Neurologista e Preceptora da Residência Médica de Neurologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Mestrado em Neurologia/Neurociências (Conceito CAPES 6) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Manaus, AM, Brasil

5. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Integrante do Projeto Alfa Manaus da UFAM. Manaus, AM, Brasil

Apresentado em 09 de novembro de 2011

Aceito para publicação em 04 de maio de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Romes André Proença de Souza

Universidade Federal do Amazonas, Faculdade de Medicina.

Rua Afonso Pena, nº 1053 - Praça 14

69020-053 Manaus, AM.

Fone: (92) 3305-4782

E-mail: romessouza@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

reação fármaco-induzido. Apesar dessa diminuição da frequência, a SNM continua sendo uma significativa causa de morbidade e mortalidade (10%) entre os pacientes sob uso de antipsicóticos³. Ocorre principalmente no início de tratamento (80%), com prevalência variável de 0,07% a 2,4%. A mortalidade é de 15% a 20%, podendo chegar a 38% quando utilizada medicação de depósito. Utilizou-se o portal Capes para servir de base para a pesquisa de periódicos que abordassem o tema, somente artigos de revisão foram usados e como critério de exclusão relatos de caso, as palavras usadas durante a busca foram Síndrome Neuroléptica Maligna. O objetivo deste estudo foi rever os fatores de risco, quadro clínico, fisiopatogenia, diagnóstico diferencial e tratamento da síndrome para melhor qualidade de vida dos pacientes.

FATORES DE RISCO

Vários estudos dos fatores de risco da SNM sugerem que idade, sexo e sazonalidade não estão significativamente correlacionados ao risco do seu desenvolvimento. A SNM não é específica de qualquer diagnóstico neuropsiquiátrico, embora pacientes com catatonia possam estar em risco de progressão para SNM após administração de antipsicóticos⁴.

Medicamentosos

Variáveis farmacológicas e terapêuticas têm sido ressaltadas como fatores de risco para SNM³. As medicações mais comumente associadas à SNM são os antipsicóticos bloqueadores do receptor D2 de dopamina, ou antagonistas da dopamina², entre eles o haloperidol⁴, provavelmente por ser prescrito mais comumente e ser o antipsicótico mais usado para neuroleptização rápida e de alta dosagem². Quando comparados, os antipsicóticos antagonistas da dopamina convencionais de alta potência têm sido mais correlacionados com a SNM do que os de baixa potência ou os antipsicóticos atípicos^{6,7}.

A administração por via parenteral e a superdosagem do fármaco administrado têm sido associadas a aumento do risco de SNM, apesar de número de casos significantes ocorrerem sob doses terapêuticas mais baixas. Além do mais, casos diagnosticados sob os critérios do DSM-IV têm sido reportados com clozapina, olanzapina e risperidona, estudos confiáveis implicando monoterapia com quetiapina, ziprasidona ou aripiprazole permanecem raros³. Um estágio de SNM-like pode ser observado após a retirada de fármacos antiparkinsonianos em pacientes com doença de Parkinson (DP)⁸⁻¹⁰, incluindo L-Dopa¹¹ e amantadina¹², recomendando-se a diminuição das doses para prevenção da SNM nesses pacientes².

O lítio produz SNM mais frequentemente quando usado com neurolépticos do que quando é administrado isoladamente².

Episódios de SNM induzidos por antidepressivos ocorrem, ao apresentarem efeitos de antagonista de dopamina como amoxapina, um antidepressivo tricíclico, ou dothiepine, amozapina e trimipramina, com possível atividade receptor-bloqueadora dopaminérgica pós-sináptica. Nortriptilina, assim como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), tem sido reportada como indutora da SNM em monoterapia em pacientes sem exposição prévia a fármacos neurolépticos. Tratamento por longo período com antidepressivos pode resultar em supersensibilidade de receptores colinérgicos, o que pode também criar

um estado hipodopaminérgico. Entretanto, há evidências insuficientes demonstrando um desequilíbrio entre sistemas neurotransmissores de dopamina e de outro neurotransmissor na SNM desencadeada por antidepressivos².

Uma indução potencial de SNM pode ocorrer na redução das atividades dopaminérgica e colinérgica nos núcleos da base que tem sido reportada em uso de altas doses de benzodiazepínicos, que em baixas doses reduz a atividade colinérgica^{13,14}, assim como a ocorrência de SNM em pacientes expostos a fenotiazina que estavam usando zopiclone tem sido descrita. Segundo Samson-Fang e Norlin¹⁶ um estado de hipoatividade GABA favorece a ocorrência de SNM durante a retirada de baclofeno por via subaracnoidea.

Outros fármacos como difenidramina¹⁷, prometazina¹⁸, metilfenidrato¹⁹, droperidol²⁰, e metoclopramida²¹, têm sido relacionados a episódios de SNM, assim como após algumas doses de venlafaxina²². Em outras palavras, a associação desses fatores com a SNM em alguns pacientes pode não compensar os benefícios dos antipsicóticos para a vasta maioria dos pacientes psicóticos³.

Genéticos

História prévia de ocorrência de SNM indicando um risco aumentado para o desenvolvimento futuro da síndrome mostra, por exemplo, que alterações genômicas constitucionais podem estar relacionadas à SNM, assim como tem sido reportado o aumento do risco de ocorrência de SNM em gêmeos²³, em casos de SNM familiar²⁴ e em casos de alterações cromossômicas²⁵.

Polimorfismos genéticos envolvendo o metabolismo e a constituição molecular dos elementos da via dopaminérgica como variabilidade de receptores dopaminérgicos D2 (RDD2), principalmente associação entre a SNM e o polimorfismo TaqI A no receptor D2 da dopamina (RDD2), tem sido reportados em vários estudos mostrando a sua associação, porém, não foi encontrada associação significativa em outro estudo²⁶. Assim como, não foi encontrada relação entre alterações genômicas entre os constituintes da via serotoninérgica e risco aumentado de ocorrência de episódios de SNM³.

Outros fatores de risco

A SNM é mais comumente reportada em jovens e adultos de meia idade, apesar de poder ocorrer em todas as idades. Algumas condições clínicas e ambientais podem aumentar a gravidade do quadro de SNM como desidratação, deficiência de ferro, níveis altos de CPK sérica, temperatura e alta umidade relativa do ar, assim como tem sido mais reportada em regiões de clima frio durante todas as estações. A ocorrência de SNM pode se relacionar mais com determinadas condições psiquiátricas, como esquizofrenia, transtorno afetivo e outras condições clínicas como Coreia de Huntington, doença de Wilson, alcoolismo, retardo mental, usuários de cocaína utilizando neurolépticos. O aumento do risco em pacientes usuários de cocaína pode se correlacionar com alterações no sistema dopaminérgico².

ASPECTOS CLÍNICOS

O reconhecimento precoce dos sinais prodrômicos e a suspensão dos agentes agressores são cruciais para diminuir ou abortar um episódio iminente de SNM²⁷. Um composto insidioso de sinais

neurológicos e autonômicos frequentemente precede o início do desenvolvimento de SNM, porém, podem ser de difícil reconhecimento quando progridem rapidamente.

Mudanças inesperadas no estado mental, catatonias precoces (*new-onset* catatonias), taquicardia episódica, taquipneia, hipertensão arterial, disartria, disfagia, diaforese, sialorreia, incontinência, aumento de temperatura de baixa intensidade, rigidez ou outros sintomas extrapiramidais, não responsividade a fármacos antiparkinsonianos e elevação inexplicada de CPK podem aumentar a suspeita de SNM. Apesar de alguns desses sinais serem inespecíficos ou não necessariamente precederem episódios de SNM²⁷. Usualmente, os episódios de SNM iniciam em menos de 10 dias após o início da administração do fármaco, e o quadro clínico completo se desenvolve dentro das primeiras 4-8h após os primeiros sintomas em mais de 90% dos casos estudados, sendo reportados casos de início da SNM em menos de 4-5h e até em mais de 65 dias após a administração dos agentes neurolépticos². Portanto, pacientes em uso de antipsicóticos devem ser cuidadosamente monitorados durante a primeira semana após o início ou em mudanças de dose do antipsicótico.

Os aspectos cardinais da SNM são hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica e alterações de consciência², assim como delírio, taquipneia e expressão facial congelada e notável, sendo a hipertermia associada a suores em mais de 98% dos casos reportados. Lesões cerebrais e cerebelares decorrentes da falha na redução da hipertermia extrema podem ocorrer. Tremores grosseiros e mioclonia são relatados frequentemente, enquanto outros sintomas bulbares e extrapiramidais são mais raros.

As manifestações clínicas da SNM incluem delírio, estupor, desenvolvimento de catatonias, ou mesmo o coma².

Taquicardia sinusal ou oscilações de pressão arterial têm sido relatadas como alterações da ativação ou instabilidade autonômicas na SNM²⁸.

Importante salientar que muitos estudos clínicos relatam possíveis casos atípicos de SNM sem febre^{30,31}, ou com elevação de CPK³² sem rigidez muscular, assim como ausência de catatonias³³. A lesão muscular na SNM ao ser caracterizado no exame da ultraestrutura muscular demonstrou edema nos casos estudados, sendo que em um dos casos, a lesão local devido a sua gravidade foi considerada como sarcoma. Além do edema microscópico, vacúolos alargados e envolvimento do sarcoplasma e associação com necrose também foram observados⁵².

O diagnóstico de SNM realizado através dos critérios do DSM-IV-TR, como descrito no quadro 1, mostra a associação da rigidez muscular e da elevação de temperatura presentes após administração recente de antipsicóticos, assim como associação de dois sinais, sintomas ou achados laboratoriais que não sejam esclarecidos por indução por substância, ou por condições neurológicas ou clínicas primárias.

O diagnóstico da SNM é frequentemente de difícil distinção dos efeitos extrapiramidais dos próprios antipsicóticos e de outras condições que se apresentem com sintomas parecidos, assim como escalas têm sido elaboradas se baseando na gravidade dos sinais e sintomas e características dos fatores de base para trilhar o curso clínico da SNM^{34,35}.

A investigação laboratorial é essencial para exclusão de outras doenças ou complicações, como por exemplo, a rabdomiólise, que

Quadro 1 – Critérios do DSM-IV-TR para diagnóstico de síndrome neuroléptica maligna.

A- Desenvolvimento de rigidez muscular grave e hipertermia associados com uso de neurolépticos
B- Dois ou mais sintomas: Diaforese (sudorese abundante) Disfagia Tremor Incontinência Confusão/coma Mutismo Taquicardia/taquipneia Pressão arterial elevada ou instável Leucocitose CPK elevada
C- Os sintomas dos critérios A ou B não são devidos a uma substância (p. ex.: fenciclidina).
D- Os sintomas dos critérios A ou B não são bem explicados por um transtorno mental.

resulta em significativo aumento na CPK, transaminases e desidrogenase láctica com risco de insuficiência renal mioglobinúrica, como descrito na tabela 1.

Tabela 1 – Achados laboratoriais esperados durante a síndrome neuroléptica maligna (Adaptado de Ananth e col.²).

Exames Laboratoriais	Achados Esperados
Temperatura	37,38-40° C; casos com elevações maiores ou sem febre têm sido relatados.
Pressão arterial	Altamente lábil com hipotensão e hipertensão
CPK	Elevada: acima de 10.000-40.000 U/L na maioria dos casos; algumas vezes somente elevação moderada ou sem elevação.
Leucócitos	Leucocitose inespecífica com ou sem desvio à esquerda.
Urina	Proteinúria e mioglobinúria, corpúsculos granulosos não são vistos em todos os casos.
Sódio sérico	Ambos, hiponatremia ou hipernatremia podem ser reportados.
Ferro sérico	Usualmente baixo.
Cálcio e magnésio séricos	Baixos.
Gasometria arterial	Exibe acidose metabólica ou hipóxia.
Eletroencefalograma	Normal à diminuição difusa.
LCR	Sem evidência de infecção, apesar de alguns níveis protéicos estarem discretamente elevados.
Enzimas	Aumento da desidrogenase láctica, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina.

LCR = líquido cefalorraquidiano

Acidose metabólica, hipóxia, diminuição de ferro sérico, elevação de catecolaminas e leucocitose com ou sem desvio à esquerda também podem ocorrer. A análise do fluido cefalorraquidiano é normal em mais de 95% dos casos, assim como achados de estudos de neuroimagem estão geralmente entre os limites da normalidade, e o eletroencefalograma pode demonstrar diminuição da atividade cerebral generalizada com encefalopatia metabólica²⁹.

Nenhum dos achados laboratoriais são patognomônicos da SNM. Os níveis de CPK são fortemente correlacionados à intensidade da SNM e podem ser usados para trilhar o progresso da síndrome. Complicações de SNM incluem desidratação, infecção, rabdomiólise, falência renal, insuficiência pulmonar, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar e síndrome cerebelar crônica².

Os médicos devem ter em mente que apesar da SNM ser notável na sua apresentação clássica, a condição é heterogênea no seu início, apresentação, progressão e desfecho³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No estudo clínico da SNM os diagnósticos diferenciais (Quadro 2) são de suma importância, pois a SNM se constitui como uma condição de diagnóstico de exclusão. Um levantamento das causas da hipertermia, da rigidez muscular, da rabdomiólise e da alteração do estado mental deve ser procedido.

A suspeita de causa infecciosa, em especial a encefalite viral deve ser investigada pela semelhança da apresentação clínica desta condição como quadro prodromico de infecção viral, cefaleia, sinais de irritação meníngea, sinais neurológicos localizados, estudos de LCR e de neuroimagem sugerindo a etiologia infecciosa³.

Segundo Caroff e Mann³⁶ pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outros vírus que afetam o mesencéfalo podem ter um risco aumentado de reações extrapiramidais induzidas por fármacos, incluindo a SNM.

A semelhança do quadro da catatonía maligna em estágios avançados de doenças psicóticas e da SNM, levou a conceitualização

Quadro 2 – Diagnósticos diferenciais da síndrome neuroléptica maligna (Adaptado de Strawn e col.³).

Causas infecciosas
Meningites ou encefalites
Síndrome encefalomielítica pós-infecciosa
Abscesso cerebral
Sepse
Causas neuropsiquiátricas
Catatonía maligna idiopática
Delírio
Efeitos benignos extrapiramidais
Estado epilético não convulsivo
Lesões estruturais, particularmente envolvendo o mesencéfalo
Causas tóxicas ou farmacológicas
Delírio anticolinérgico
Envenenamento por salicilato
Hipertermia maligna (anestésicos inalatórios, succinilcolina)
Síndrome setoninérgica (inibidores de monoaminaoxidase, triptanos, linezolida)
Substâncias de abuso (anfetaminas, alucinógenos)
Retirada de agonistas de dopamina, baclofeno, hipnóticos-sedativos e álcool
Causas endócrinas
Tireotoxicose
Feocromocitoma
Causas ambientais
Choque térmico

da SNM como uma forma iatrogênica induzida por drogas da catatonía maligna³⁷ refletindo uma fisiopatologia realçada em ambas as condições, que durante a conduta das mesmas os antipsicóticos devem ser suspensos e a eletroconvulsoterapia se mostra eficiente tanto na SNM quanto na catatonía maligna.

FISIOPATOGENIA

Dopamina

Há vários estudos que evidenciam o envolvimento da dopamina na fisiopatogenia da SNM. A propriedade de antagonismo do receptor D2 da dopamina é comum aos fármacos implicados na SNM e aos antipsicóticos. Sendo que os agonistas de dopamina podem ser efetivos no tratamento da SNM e contribuir para a recrudescência dos sintomas se retirados prematuramente. Em geral, é especulado que a SNM-like ocorra durante a interrupção dos tratamentos dopaminérgicos das regiões afetadas, como os corpos mamilares, o giro do cíngulo e o núcleo paraventricular hipotalâmico².

O próprio antagonismo do RDD2 é tido como causador da hipertermia por bloquear as vias de perda de calor no hipotálamo anterior ou por aumentar a produção de calor secundária à rigidez extrapiramidal³⁹, porém este modelo tem sido criticado^{42,43}. Segundo alguns autores⁴¹ os neurolépticos podem estar ligados diretamente à toxicidade ao tecido muscular, similar aos anestésicos voláteis na hipertermia maligna. De qualquer maneira, isso mostra que provavelmente SNM e hipertermia maligna tenham mecanismos distintos^{44,45}.

Disfunção simpáticoadrenal

A disfunção autonômica é um componente central da SNM assim como um aumento de catecolaminas periféricas⁸. Segundo Gurrera⁵⁰ a hiperatividade simpatoadrenal é responsável por muitos dos aspectos clínicos vistos na SNM. Uma premissa central dessa hipótese é o envolvimento do sistema nervoso simpático em todos os processos fisiológicos relevantes da SNM.

A elevação das catecolaminas periféricas na SNM pode levar à indução do desacoplamento do RNA mensageiro proteico e um aumento na massa tecidual termogênica, sugerindo uma base fisiológica para hipertermia persistente durante o restabelecimento da SNM. Este mecanismo termogênico é distinto da termogênese induzida pela homeostase intracelular do cálcio. Atividade noradrenérgica central também está possivelmente relacionada à SNM, como hiperatividade simpática é associada com a fase ativa da SNM².

TRATAMENTO E CONDUTA

Terapêutica de suporte

A retirada do agente causador da lesão deve ser realizada imediatamente, além disso, a terapia de suporte medicamentosa é crucial na conduta da SNM. A expansão volêmica deve ser agressiva, dado que a maioria dos pacientes com SNM está desidratada na fase aguda da doença. Monitoramento sérico e correção dos eletrólitos. Estudos recentes sugerem que fluidos alcalinizados ou até uma carga de bicarbonato poder ser benéficos na prevenção de falência renal. Na hipertermia extrema, medidas físicas de resfriamento são primordiais, como o pico e a duração da elevação de temperatura são preditivos da morbimortalidade⁴⁶. Cuidados

intensivos devem incluir o monitoramento para complicações, incluindo falências renal e cardiopulmonar, pneumonia por aspiração e coagulopatias³.

Tratamento farmacológico

Por se tratar de uma desordem iatrogênica autolimitada e, como observado na conduta médica de muitos casos, a própria interrupção da medicação pode ser suficiente para reverter os sintomas. Não há consenso sobre tratamento farmacológico específico para SNM não complicada, e há apenas algumas evidências se fármacos específicos podem facilitar a recuperação.

Benzodiazepínicos

Embora estudos de avaliação controlada de fatores de risco de SNM sugiram que não tem efeito preventivo⁴⁷, outros estudos sugerem que benzodiazepínicos administrados por via oral ou parenteral podem amenizar os sintomas e acelerar a resolvidade na SNM, isto pode ser previsto já que a SNM tem sido considerada uma forma extrema de catatonia^{48,49}. Dado os riscos relativos, um teste com lorazepam, iniciando com 1-2 mg por via parenteral, pode ser uma conduta sensata como intervenção primária em pacientes com SNM aguda.

Agentes colinérgicos

Bromocriptina e amantadina, entre outros fármacos dopaminérgicos, podem reverter o parkinsonismo na SNM, além de reduzir o tempo de recuperação e diminuir pela metade a mortalidade³. Amantadina normalmente é iniciada a 200-400 mg/dia em doses divididas administradas por via oral ou através de sonda nasogástrica. Já a dose inicial de bromocriptina é 2,5 mg, por via oral, duas a três vezes por dia, lembrando que a descontinuação prematura de bromocriptina pode resultar efeito rebote em alguns casos.

Dantrolene

O bloqueador neuromuscular dantrolene, devido à eficácia em hipertermia maligna anestésico-induzida, pode ser útil somente em casos de SNM com elevação de temperatura extrema, rigidez, e hipermetabolismo⁴⁶. O quadro é revertido rapidamente, porém, os sintomas podem retornar se a medicação for interrompida. Sua coadministração com benzodiazepínicos ou agonistas de dopamina é eficiente, todavia, a combinação com bloqueadores de canal de cálcio pode gerar um colapso cardiovascular. Normalmente, a dose de dantrolene no tratamento da SNM é 1 a 2,5 mg/kg administrado inicialmente.

Eletroconvulsoterapia

A efetividade do tratamento farmacoterápico é observada precocemente e improvável de ocorrer após os primeiros dias de tratamento, sendo assim, a eletroconvulsoterapia (ECT) pode ser efetiva se os sintomas forem refratários aos cuidados de suporte e à farmacoterapia mesmo tarde no curso da SNM, ou se catatonia maligna idiopática enquanto uma desordem psicótica subjacente não puder ser excluída, ou se o paciente tem catatonia persistente residual e parkinsonismo após a resolução dos sintomas agudos metabólicos agudos da SNM.

A resposta do tratamento a ECT não se relaciona com idade, sexo, diagnóstico psiquiátrico ou qualquer aspecto particular da

SNM. A ECT é um tratamento seguro na SNM, embora o uso de succinilcolina durante anestesia deva ser cuidadosamente considerado em pacientes com rabdomiólise grave para evitar o risco de hipercalemia e complicações cardiovasculares. O regime típico de ECT para SNM aguda inclui seis a 10 tratamentos com colocação bilateral de eletrodos³.

Sequelas

Segundo Adityanjee, Sajatovic e Munshi⁵¹, em revisão de literatura sobre a ocorrência de sequelas neuropsiquiátricas da SNM, em um total de 31 casos de sequelas, indivíduos com uma lesão pré-existente no SNC estão mais predispostos ao desenvolvimento de uma seqüela persistente. Logo, o seu conhecimento é uma garantia, já que os antipsicóticos são amplamente usados em desordens psiquiátricas como esquizofrenia, assim como a resolução e o uso de estratégias baseadas em evidências para minimizar os fatores de riscos, ajudam os clínicos a reduzir a seqüela persistente da SNM.

CONCLUSÃO

A SNM por ser uma complicação idiossincrática e não estar significativamente associada a vários fatores de risco, não há como se prever um perfil ideal do paciente que poderá desenvolver a SNM. Portanto é de extrema importância o acompanhamento do paciente usuário de agentes neurolépticos por no mínimo uma semana ao início do tratamento e ao haver a substituição de antipsicóticos, tendo assim um maior controle caso o paciente evolua com um quadro possível de SNM, apesar da dificuldade no diagnóstico, quando feito precisamente, as complicações indesejadas da SNM são controladas a tempo antes de uma evolução fatal.

REFERÊNCIAS

1. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol.* 1960;118(1):145-52.
2. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, et al. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology, and treatment. *Acta Neuropsychiatrica.* 2004;16(4):219-28.
3. Strawn JR, Keck JR, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870-6.
4. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(10):914-8.
5. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry.* 1987;22(8):1004-20.
6. Stubner S, Rustenbeck E, Grohmann R, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(Suppl 1):S54-64.
7. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77(1):185-202.
8. Tory M, Matsuda O, Makiguchi K, et al. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of anti-parkinsonian drugs. *J Nerv Ment Dis.* 1981;169(5):324-7.
9. Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA.* 1985;254(19):2792-5.

10. Yamawaki Y, Ogawa N. Successful treatment of levodopa-induced neuroleptic malignant syndrome (NMS) and disseminated intravascular coagulation (DIC) in a patient with Parkinson's disease. *Intern Med.* 1992;31(11):1298-302.
11. Gordon PH, Frucht SJ. Neuroleptic malignant syndrome in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(5):960-2.
12. Ito T, Shibata K, Watanabe A, et al. Neuroleptic malignant syndrome following withdrawal of amantadine in a patient with influenza A encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2001;160(6):401.
13. Velamoor VR. NMS complicated by diazepam. *Br J Psychiatry.* 1992;160:135-6.
14. Menza MA, Harris D. Benzodiazepines and catatonia: an overview. *Biol Psychiatry.* 1989;26(8):842-6.
15. Lerner AJ, Smith SC, Farmer SE. "Non-neuroleptic malignant" syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(4):613.
16. Samson-Fang L, Gooch J, Norlin C. Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroleptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(8):561-5.
17. Park-Matsumoto YC, Tazawa T. Neuroleptic malignant syndrome associated with diphenhydramine and diprophyllin overdose in a depressed patient. *J Neurol Sci.* 1999;162(1):108-9.
18. Chan-Tack KM. Neuroleptic malignant syndrome due to promethazine. *South Med J.* 1999;92(10):1017-8.
19. Ehara H, Maegaki Y, Takeshita K. Neuroleptic malignant syndrome and methylphenidate. *Pediatr Neurol.* 1998;19(4):299-301.
20. Edgar J. Droperidol-induced neuroleptic malignant syndrome. *Hosp Med.* 1999;60(6):448-9.
21. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q.* 2001;72(4):325-36.
22. Nimmagadda SR, Ryan DH, Atkin SL. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine. *Lancet.* 2000;355(9200):289-90.
23. Deuschl G, Oepen G, Hermlle L, et al. Neuroleptic malignant syndrome: observations on altered consciousness. *Pharmacopsychiatry.* 1987;20(4):168-70.
24. Otani K, Horiuchi M, Kondo T, et al. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry.* 1991;158:850-3.
25. Lazarus AL, Moore KE, Spinner NB. Recurrent neuroleptic malignant syndrome associated with inv dup(15) and mental retardation. *Clin Genet.* 1991;39(1):65-7.
26. Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, et al. Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene. *Psychiatr Genet.* 2003;13(1):55-7.
27. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic issues. *Psychiatric Ann.* 1991;21(2):130-47.
28. Kawanishi C, Furuno T, Onishi H, et al. Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and a debrisoquine 4-hydroxylase genotype with low enzyme activity. *Psychiatr Genet.* 2000;10(3):145-7.
29. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(1):25-9.
30. Peiris DT, Kuruppuakachchi K, Weerasena LP, et al. Neuroleptic malignant syndrome without fever: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(2):277-8.
31. Haggarty JM, Husni M, Peat C, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome? *Can J Psychiatry.* 1999;44(7):711-2.
32. Misiaszek JJ, Potter RL. Atypical neuroleptic malignant syndrome responsive to conservative management. *Psychosomatics.* 1985;26(1):62-6.
33. Lee JW. Catatonic and non-catatonic neuroleptic malignant syndrome. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34(5):877-8.
34. Sachdev PS. A rating scale for neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics.* 2004;45(4):363-4.
35. Sachdev PS. A rating scale for neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatry Res.* 2005; 135(3):249-56.
36. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77(1):185-202.
37. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry.* 1986;143(11):1374-81.
38. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. Washington, DC: American Psychiatric Press 1989.
39. Mann SC, Caroff SN, Lazarus A. Pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Ann.* 1991;21(2):175-80.
40. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, et al. Drug treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(3):381-4.
41. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(2):286-93.
42. Greenberg LB, Gujavarty K. The neuroleptic malignant syndrome: review and report of three cases. *Compr Psychiatry.* 1985;26(2):63-70.
43. Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? *Biol Psychiatry.* 1996;39(1):1-4.
44. Tollefson G. A case of neuroleptic malignant syndrome: in vitro muscle comparison with malignant hyperthermia. *J Clin Psychopharmacol.* 1982;2(4):266-70.
45. Miyatake R, Iwanashi K, Matsushita M, et al. No association between the neuroleptic malignant syndrome and mutations in the RYR1 gene associated with malignant hyperthermia. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):161-5.
46. Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome; In: Mann SC, Caroff SN, Keck PE, et al. (editors). *Neuroleptic malignant syndrome and related conditions.* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003, p. 1-44.
47. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(10):914-8.
48. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(6):1161-4.
49. Francis A, Chandragiri S, Rizvi S, et al. Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectr.* 2000;5(7):54-7.
50. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1999;156(2):169-80.
51. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28(4):197-204.
52. Behan WM, Madigan M, Clark BJ, et al. Muscle changes in the neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Pathol.* 2000;53(3):223-7.