

# SÍNDROME MALIGNO DOS NEUROLÉPTICOS

## Um Caso Raro de Evolução Prolongada

Joana LEMOS, Marta MÓS, António MONTEIRO, Pedro HENRIQUES

### RESUMO

O Síndrome Maligno dos Neurolépticos (SMN) é uma emergência neurológica relacionada com o uso de agentes neurolépticos, cujo diagnóstico é clínico.

Os autores apresentam o caso de um homem de 32 anos de idade, com antecedentes de oligofrenia moderada e medicado com psicotrópicos e neurolépticos em doses estáveis, que recebeu duas administrações de decanoato de haloperidol intramuscular em doses elevadas, no contexto de surtos de agressividade, num período de dez dias. Um mês mais tarde o doente evoluía com deterioração mental, mutismo, rigidez generalizada, febre, taquicardia, hipotensão e sudorese profusa. Diagnosticado tratar-se de Síndrome Maligno dos Neurolépticos, foi assegurada terapêutica de suporte e tratadas as intercorrências. O SMN é uma doença fatal em 10 a 20% dos doentes ou que resolve dentro de duas semanas, mas em casos raros, como o aqui reportado, tem uma evolução prolongada, de meses.

### SUMMARY

#### NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME

##### A Rare Long Lasting Case Report

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a neurological emergency related to neuroleptics medication. Diagnosis is clinical.

Authors present the case of a 32-year-old Caucasian man with a history of moderated oligophreny treated with stable doses of psychotropic and neuroleptic drugs. Because of aggressivity outbreaks, he was administered high doses of intramuscular haloperidol decanoate for a period of ten days. One month later he had evolved with mental deterioration, mutism, generalized rigidity, fever, tachycardia, hypotension and diaphoresis. Neuroleptic Malignant Syndrome was diagnosed. Supporting treatment was provided and intercurrances treated.

Neuroleptic Malignant Syndrome is a fatal disease in 10 to 20% of patients; otherwise it resolves in about two weeks. In rare cases, like this one the authors report, it has a prolonged evolution of months.

J.L., M.M., A.M., P.H.: Serviço de Medicina Interna I. Hospital de São Teotónio. Viseu

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

O Síndrome Maligno dos Neurolépticos (SMN) é uma emergência neurológica potencialmente fatal, relacionada com o uso de agentes neurolépticos. O seu diagnóstico exige elevada suspeita clínica. Caracteriza-se por um síndrome clínico constituído por alterações do estado mental, rigidez, febre e disautonomia<sup>1</sup>. A incidência varia entre 0.02 e 3% dos doentes medicados com agentes neurolépticos, tratando-se na maioria de jovens adultos mas podendo atingir qualquer idade. Os homens parecem ser mais atingidos do que as mulheres (2:1). Tal distribuição correlaciona-se com a exposição a estes fármacos e nem a idade nem o sexo constituem factores de risco por si<sup>2</sup>. A mortalidade, reportada nos primeiros casos (descritos nos anos 60) como de 76% e que se situa actualmente entre os 10 e 20%, resulta das manifestações disautónomicas da doença e das complicações sistémicas<sup>3</sup>.

A patogénese do SMN é desconhecida, baseando-se a maioria das teorias no bloqueio dos receptores dopamínicos no hipotálamo como causa da hipertermia, manifestações de disautonomia, rigidez e tremor<sup>4</sup>. Outra alternativa é que a rigidez e lesão muscular sejam um efeito tóxico primário a nível muscular-esquelético, provocado por alterações mitocondriais subjacentes<sup>5</sup>. Há agregação familiar a sugerir predisposição genética para esta síndrome: determinado alelo específico do gene dos receptores D2 da dopamina, associado a uma menor densidade e funcionamento destes, é mais frequente nestes doentes<sup>6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, Caucasiano, com 32 anos de idade, natural e residente em São Pedro do Sul, com antecedentes de oligofrenia moderada a grave. Era seguido em Consulta no Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental (DPSM) e participava num Programa Comunitário Ocupacional. Há longo tempo que estava medicado com doses estáveis de olanzapina, levomepromazina, quetiapina, oxazepam e haloperidol (1 mg em SOS). No final de Março de 2009 foi internado no DPSM por alterações do comportamento (surto de hetero-agressividade e perturbação do sono). Foi-lhe administrado 100 mg de decanoato de haloperidol intra-muscular (im) e mantida a restante medicação, com estabilização comportamental, pelo que teve alta seis dias depois. Quatro dias pós-alta, foi readmitido naquele Departamento por novo agravamento das alterações comportamentais e agitação psico-motora. Foi prescrito 10mg de haloperidol e 50 mg de levomepromazina im em SOS, medicação que cumpriu por diversas

vezes ao longo dos dias seguintes, sem que houvesse melhoria significativa. Então, ao nono dia de internamento foi-lhe administrado novamente 150 mg de decanoato de haloperidol im, seguindo-se-lhe múltiplos ajustes da terapêutica psicotrópica de base no mês que se seguiu. Porém, verificou-se agravamento comportamental e da agitação psico-motora, a que se associaram, entre a quarta e a quinta semana, degradação cognitiva, febre, tremores, taquicardia, hipotensão e sudorese, com diarreia sangüinolenta, dor e distensão abdominal. Foi pedida a colaboração da Cirurgia Geral que, após realização de radiografia e tomografia abdominal (côlon e intestino delgado muito distendidos) e colonoscopia (ulceração circunferencial da parede do côlon com áreas violáceas bem definidas, compatível com colite isquémica, entre os 15 e os 40 cm da margem anal) com biopsias (colite crónica em actividade, com padrão isquémico), admitiu o doente no seu internamento por colite isquémica causada por hipotensão. O doente respondeu favoravelmente ao tratamento instituído (correção hidroelectrolítica e meropenem) com resolução clínica da dor abdominal e diarreia ao fim de uma semana. No entanto, mantinha a febre, por vezes superior a 38°C e mesmo 39°C, a taquicardia e sudorese profusa; e constatavam-se tremores generalizados e progressiva apatia e deterioração mental. Nesta altura, cerca de 6 semanas após o internamento inicial, foi solicitada a colaboração da Medicina Interna. Encontrámos um doente alienado, não colaborante, em mutismo, com períodos de agitação; emagrecido, corado, com mucosas secas, sudorese profusa, polipneico (27 ciclos/minuto, com boa saturação de oxigénio a respirar ar ambiente), taquicárdico (130/min, ritmo sinusal no electrocardiograma), hipotenso (pressão arterial 90/55 mmHg), febril (temperatura axilar 37.9°C), com rigidez extrema de todas as articulações (tipo *cano-de-chumbo*), tremor grosseiro/discinésia dos membros (em particular dos inferiores), sem lateralização motora, com reflexos osteotendinosos vivos e simétricos e cutâneo-plantares em flexão bilateralmente. Nada havia de assinalável no restante exame objectivo. Analiticamente tinha um hemograma sem alterações e no estudo bioquímico sobressaía: hiponatremia de 130 mEq/l, creatina-cinase de 1348 UI/L, ureia 33 e creatinina 0.7 mg/dl, desidrogenase láctica no limite superior do normal (LSN) e transaminases duas a três vezes acima do LSN. A proteína C reactiva estava ligeiramente aumentada (2.67 mg/dl) e a procalcitonina era negativa. A função tiroideia era normal e o estudo de auto-imunidade, bem como das serologias para as doenças infecciosas mais comuns, negativo. Não tinha alterações do equilíbrio ácido-base. A TAC CE mostrava *ligeiro alargamento dos sulcos corticais hemisféricos cerebrais a acompanhar*

alguma atrofia cortical, sem outras anomalias densitométricas, achados confirmados por ressonância magnética. Os exames bacteriológicos de sangue e urina foram negativos, bem como o do líquido, cujo estudo citológico era normal. Realizou electroencefalograma: *actividade cerebral de base difusamente lenta, a indicar alteração cerebral difusa, não se registando actividade epileptogénica*. Posto tal quadro clínico e perante os resultados dos exames complementares, impôs-se o diagnóstico de Síndrome Maligno dos Neurolépticos com evolução de aproximadamente 15 dias. O doente foi transferido para o Serviço de Medicina Interna. Instituiu-se monitorização electrocardiográfica e da saturação transcutânea de oxigénio contínuas e vigilância apertada da pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, temperatura axilar e diurese. Suspendeu-se qualquer toma de haloperidol, bem como de toda a restante medicação neuroléptica e psicotrópica em curso. Foi reforçada a hidratação endovenosa com soros salinos isotónicos (e também a hidratação oral, por sonda nasogástrica, que também servia para alimentação) e controlada a temperatura com paracetamol e medidas físicas de arrefecimento periférico. Cumpriu terapêutica com propranolol (20 mg cada 6 h, para controlo da taquicardia, sem repercussão hemodinâmica deletéria após melhoria do preenchimento vascular), benzodiazepinas em doses elevadas e repartidas ao longo do dia para controlo da agitação, inibidor da bomba de prótons, heparina de baixo peso molecular em dose profiláctica, baclofeno 25 mg cada 8 h, biperideno 2 mg cada 8 h e bromocriptina 2,5 mg cada 8 h. Nas sete semanas seguintes o doente manteve-se hemodinamicamente estável, com taquicardia razoavelmente controlada e sem arritmias assinaláveis, mas sempre com diaforese exuberante e sem melhoria da rigidez muscular e do mutismo. Foi pedida a colaboração das especialidades de Neurologia e de Psiquiatria, que não propuseram modificação das atitudes em curso. Apesar da fisioterapia diária tornou-se evidente atrofia muscular generalizada.

Durante este período, em que a temperatura basal voltara ao normal, teve dois novos episódios de febre superior a 38°C, que corresponderam a intercorrências infecciosas: episódios de infecção urinária (enquanto esteve agitado) com isolamento microbiológico (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* numa, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa* na segunda), no primeiro caso acompanhado de septicemia por *Klebsiella pneumoniae*). Resolveram com tratamento antibiótico dirigido (ciprofloxacina no primeiro caso, piperacilina e tazobactan associado a vancomicina no segundo).

Posteriormente, ao longo das semanas que se seguiram, houve lenta melhoria do estado mental. Saiu do mu-

tismo, começou a reagir à presença dos familiares mais próximos e da assídua fisioterapeuta, tendo-se tornado mais colaborante nos exercícios de reabilitação e articulando algumas palavras simples. As manifestações disautónomicas foram progressivamente diminuindo, nomeadamente a taquicardia e diaforese, acompanhando-se de muito lenta melhoria da rigidez articular e da discinesia dos membros inferiores. Iniciou treino postural em plano inclinado. Deixou de ser alimentado por SNG. Mais tarde passou a ir ao ginásio, mobilizando-se em cadeira de rodas com espaldar alto. Por esta altura reiniciou períodos de agitação e comportamento impulsivo, parcialmente controlados com valproato de sódio associado às benzodiazepinas. Analiticamente houve completa resolução da rabiomiólise e restantes alterações laboratoriais, sem nunca haver compromisso renal.

Esta fase de reabilitação, em que se considerou ultrapassado o SMN, tornando-se imperativo gerir as sequelas deixadas pela rigidez e imobilidade bem como controlar uma psicopatologia de base bastante agravada em relação ao que era o seu estado prévio habitual, durou cerca de três semanas. Três meses e meio após o que se considerou ser o início do quadro de SMN, o doente teve alta, orientado para uma Unidade de Cuidados Continuados de Longa Duração especialmente vocacionada para reabilitação física funcional, mantendo acompanhamento em ambulatório pelas especialidades de Psiquiatria e Medicina Interna.

Quadro 1 – Fármacos que podem causar síndrome maligno dos neurolépticos.

Fármacos neurolépticos	Fármacos anti-eméticos
Clorpromazina	Domperidona
Clozapina	Droperidol
Flufenazina	Metoclopramida
Haloperidol	Proclorperazina
Olanzapina	Prometazina
Paliperidona	
Perfenazina	
Quetiapina	
Risperidona	
Tioridazina	
Ziprasidona	

## DISCUSSÃO

Como é exemplificativo este caso, o haloperidol é dos fármacos que mais frequentemente causam SMN (neurolépticos típicos de elevada potência), embora também os neurolépticos menos potentes e os mais recentes chamados atípicos, bem como alguns anti-eméticos, o possam causar (quadro 1)<sup>1</sup>.

A associação do SMN com o uso destes fármacos é idiossincrática, e embora seja mais frequente nas primeiras duas semanas de tratamento, pode surgir após uma única toma ou após anos de medicação sem variação de dose. Não é dependente de dose, mas doses elevadas são um factor de risco, bem como aumentos de dose, mudança de um agente neuroléptico para outro, associação de neurolépticos e a sua administração parentérica<sup>7</sup>. Neste jovem houve uma aglomeração de factores de risco a concorrer para a ocorrência do SMN, manifestado na sua tétade clássica: alteração do estado mental, rigidez, febre e alterações autonómicas<sup>1,2</sup>. O diagnóstico, que deve ser considerado quando dois dos quatro sinais estão presentes num doente com contexto adequado, tornou-se assim altamente suspeito. As alterações do estado mental neste jovem tomaram a forma mais frequente de agitação, confusão e apatia, que inicialmente se puderam confundir com a sua patologia prévia, mas evoluíram com mutismo, que embora menos frequente pode ser proeminente. A rigidez era típica, *em cano de chumbo*, generalizada e extrema. O nosso doente tinha ainda outras manifestações motoras menos frequentes como discinésia, tremor, sialorreia, trismus e disfagia<sup>1</sup>. A febre ultrapassava por vezes os 38°C, como é habitual no SMN, mas sem nunca ultrapassar os 40°C (o que acontece em 40% dos casos)<sup>2</sup>. Mais tarde na evolução do doente, após ter cedido consistentemente a hipertermia que inicialmente contribuíra para o diagnóstico, voltou a haver febre que se constatou dever-se a intercorrências infecciosas. A instabilidade autonómica caracterizou-se neste caso por taquicardia (como em 88% dos doentes com SMN), pressão arterial lábil com períodos de hipotensão (61 a 77% dos doentes) e polipneia (73%)<sup>1</sup>. O doente tinha uma diaforese profusa. Não foram registadas arritmias relevantes.

Analicamente havia uma característica elevação da creatina-cinase (CK) superior a 1000 UI/L, traduzindo a destruição muscular associada à rigidez, mas não tão importante (por vezes é superior a 100.000 UI/L) que por si implicasse pior prognóstico<sup>1</sup>. As restantes alterações laboratoriais encontradas são típicas. Outras como leucocitose (10.000 a 40.999/mm<sup>3</sup> com desvio esquerdo da fórmula), anomalias electrolíticas distintas (hipocalcémia, hipomag-

nesémia, hipernatremia, hipercaliémia e acidose metabólica), insuficiência renal aguda mioglobínica, que este doente não apresentava, são comuns mas igualmente inespecíficas, sendo a sua abordagem também de monitorização e suporte<sup>1,2</sup>. Outras análises, como o estudo de auto-imunidade, foram normais. Os exames de imagem e estudo do líquido excluíram doenças estruturais e infecções do sistema nervoso central (SNC). Proteinorráquia inespecífica é encontrada em 37% dos casos. A electroencefalografia, para distinguir de estados epilépticos não-convulsivos, mostrava uma actividade de ondas lentas generalizada, habitual nestes doentes<sup>2</sup>. Ficou assim completo o diagnóstico diferencial com uma ampla variedade de outras condições (síndrome serotoninérgica, hipertermia maligna, catatonia maligna, outros síndromes relacionados com o uso ou descontinuação de outras substâncias de uso médico ou ilícito, infecções do SNC ou sistémicas, epilepsia, hidrocefalia aguda, golpe de calor, distonia aguda, tétano, vasculite do sistema nervoso central, tireotoxicose, porfíria aguda...).

O tratamento assentou, conforme recomendado, na suspensão do haloperidol e evicção dos outros fármacos psicotrópicos que também pudessem estar relacionados. O restante tratamento foi e deve ser essencialmente de suporte e agressivo, já que as complicações são comuns e potencialmente fatais. Estas podem incluir desidratação, alterações electrolíticas, insuficiência renal aguda, arritmias cardíacas (incluindo *torsades de pointes* e morte súbita), enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatia, insuficiência respiratória (por rigidez torácica, pneumonia de aspiração, embolia pulmonar), trombose venosa profunda, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, convulsões (no contexto da hipertermia ou das alterações metabólicas), insuficiência hepática, sepsis. No caso do nosso doente o fundamental foi a monitorização cardio-respiratória, a manutenção da euvolemia com fluidos endovenosos (atendendo nomeadamente às perdas insensíveis devidas à febre e à diaforese e à rabdomiólise; e contribuindo deste modo para reverter a hipotensão), o controlo da frequência cardíaca com bloqueadores-beta (difícil devido ao uso concomitante de anticolinérgicos como o biperideno), a diminuição da temperatura com meios físicos de arrefecimento periférico e paracetamol, a prevenção do tromboembolismo venoso com heparina de baixo peso molecular e o controlo da agitação com benzodiazepinas<sup>2,8,9</sup>. Fundamental ainda foi o tratamento das intercorrências infecciosas, bem como o da colite isquémica no contexto de hipotensão que as precedeu. Não houve necessidade de o doente ser admitido em cuidados intensivos.

O uso de baclofeno (ou dantroleno, enquanto relaxantes musculares, diminuindo a rigidez e a produção de calor) como tratamento específico do SMN fez-se baseado em relatos de caso, mas não há estudos a demonstrar claramente a sua eficácia<sup>10</sup>. O mesmo se aplica à administração de bromocriptina (agonista dopaminérgico) ou de amantadina e biperideno (efeitos dopaminérgicos e anticolinérgicos) a estes doentes. A terapia electroconvulsiva não foi considerada, pois nem tem benefícios devidamente comprovados nem estava indicada como tratamento para a patologia de base do doente.

O que mais nos surpreendeu neste caso foi a evolução não fatal tão arrastada. A maioria dos casos não fatais de SMN resolve em duas semanas, com uma média de 7 a 11 dias. Porém, há efectivamente relatos de doentes com persistência de alterações motoras e catatonias para além dos seis meses. Factores de risco para cursos tão prolongados são a administração de formulações *depot* (como foi o caso) e a existência de doença cerebral estrutural concomitante (de considerar a atrofia cortical). A maioria dos doentes recupera sem sequelas neurológicas, a não ser que tenha havido hipóxia grave ou temperaturas extremas durante períodos prolongados<sup>3,9</sup>. No caso apresentado atribuímos a situação clínica actual do doente à atrofia muscular generalizada resultante da rigidez e alectuamento tão prolongados, bem como à progressão da sua patologia psiquiátrica de base.

A recorrência do SMN é, tal como a sua ocorrência, idiossincrática e difícil de prever – há um risco de 10 a 90%<sup>2,9</sup>. Se for de todo indispensável medicação neuroléptica, há que evitar reintroduzi-la antes de duas semanas após completa resolução da clínica; preferir os agentes de baixa potência; usar baixas doses e aumentá-las muito lentamente; evitar o uso concomitante de lítio; evitar a desidratação e vigiar qualquer sintoma que indicie a recorrência<sup>11</sup>. Ao nosso doente optámos por prescrever valproato de sódio como modelador comportamental, para já com controlo satisfatório da sua impulsividade.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de SMN é clínico, exigindo elevado índice de suspeita; e o tratamento essencialmente de suporte. Tratando-se de uma doença que é fatal em 10 a 20% dos casos ou então resolve dentro de duas semanas, em casos mais raros tem uma evolução prolongada, de meses, podendo deixar sequelas que o são mais de tão longa evolução que vestígios do síndrome em si.

### 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.

## BIBLIOGRAFIA

1. LEVENSON JL: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1985;142:1137-45
2. VELAMMOOR VR: Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. Drug Saf 1998;19:73-82.
3. SHALEV A, HERMESH H, MUNITZ H: Mortality from neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry 1989;50:18-25
4. HENDERSON VN, WOOTEN GF: Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? Neurology 1981;31:132-7.
5. ADNET P, LESTAVEL P, KRIVOSIC-HORBER R: Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 2000;85:129-135
6. MIHAVA K, KONDO T, SUZUKI A et al: Relationship between functional dopamine D2 and D3 receptors gene polymorphisms and neuroleptic malignant syndrome. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003;117:57-60
7. HERMESH H, AIZENBERG D, WEIZMAN A, et al: Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients. Br J Psychiatry 1992;161:254-7
8. GUZE BH, BAXTER LR Jr: Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. N Engl J Med 1985;313:163-6
9. CAROFF SN, MANN SC: Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am 1993;77:185-202
10. SAKKAS P, DAVIS JM, JANICAK PG, WANG ZY: Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Psychopharmacol Bull 1991;27:381-4
11. SUSMAN VL, ADDONIZIO G: Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. J Nerv Ment Dis 1988;176:234-241