



Síndrome maligno dos neurolépticos – Dificuldades de diagnóstico no serviço de urgência

Sónia Pimentel, Rita Silva, Eulália Calado

Serviço de Neurologia Pediátrica, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

Resumo

Introdução - Síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) é um efeito secundário raro potencialmente fatal destes fármacos.

Relato de caso - Sexo masculino, 18 anos, encefalopatia não progressiva, atraso global do desenvolvimento, epilepsia, perturbação do comportamento (medicada com haloperidol). Iniciou febre elevada, desidratação, hematemeses e hematuria. Apresentava hipertermia, taquicardia, polipneia, tensão arterial instável, hipertonia generalizada e deterioração da consciência. Laboratorialmente destacava-se neutrofilia, trombocitopenia, proteína C reactiva ligeiramente aumentada, elevação da creatina-quinase, alterações hepáticas e renais. Sepsis e SMN foram hipóteses de diagnóstico. Apesar da suspensão do haloperidol e início da terapêutica de suporte, ocorreu agravamento progressivo e óbito.

Conclusão - Os antipsicóticos são frequentemente utilizados no atraso do desenvolvimento com alterações do comportamento. Os efeitos adversos graves exigem elevado grau de suspeição e início rápido de terapêutica.

Palavras-chave: síndrome maligna dos neurolépticos, haloperidol, encefalopatia não progressiva, atraso do desenvolvimento psicomotor.

Acta Pediatr Port 2008;39(4):141-5

Neuroleptic malignant syndrome - Diagnostic challenges in the emergency room.

Abstract

Background - Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare potentially fatal adverse reaction to neuroleptics.

Clinical report - Eighteen-year-old male, with non progressive encephalopathy, global psychomotor retardation, epilepsy and behaviour disturbances (managed with haloperidol). Hospitalized for high fever, dehydration, hematemeses and hema-

turia. He had tachycardia, polypnea, unstable blood pressure, generalized hypertonia and decreased level of consciousness. Laboratory exams showed neutrophilia, thrombocytopenia, slightly increased C reactive protein, elevated creatine kinase, hepatic and renal abnormalities. Diagnostic hypotheses were sepsis and NMS. Despite discontinuing haloperidol and maintaining hydration, he gradually worsened and died.

Conclusion - Antipsychotics are frequently prescribed in psychomotor retardation with behaviour disturbances. High clinical suspicion is needed to detect their side effects and immediately start treatment.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome, haloperidol, non progressive encephalopathy, psychomotor retardation.

Acta Pediatr Port 2008;39(4):141-5

Introdução

A síndrome maligna dos neurolépticos (SMN), uma situação de emergência neurológica potencialmente fatal, é um efeito secundário raro do tratamento com antipsicóticos (na maioria dos casos com haloperidol e flufenazina, mais raramente com antipsicóticos atípicos como a risperidona, clozapina, olanzapina e quetiapina, ou com metoclopramida, antidepressivos tricíclicos) e tem uma incidência entre 0,02 a 3,23%¹. Pensa-se que a sua patogénese advinha de uma perturbação da neurotransmissão dopaminérgica central embora se admita ainda um efeito directo sobre o músculo esquelético². O bloqueio de receptores dopaminérgicos tem diferentes efeitos, de acordo com a sua localização, resultando em contracção muscular que gera calor, alteração da dissipação de calor, sintomas extra-piramidais, alteração do estado de consciência e disautonomia^{1,2}.

Na sua forma clássica, a SMN é facilmente diagnosticada. No entanto, é frequente a heterogeneidade de apresentação, progressão e prognóstico^{3,4}. O Quadro I revê os critérios de diagnóstico da Sociedade Americana de Psiquiatria para esta síndrome e duas propostas alternativas que pretendem aumentar

Recebido: 16.07.2007

Aceite: 30.06.2008

Correspondência:

Rita Silva
Serviço de Neurologia Pediátrica
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1150 Lisboa

Quadro I - Critérios de diagnóstico da síndrome maligna dos neurolépticos.

Critérios da Associação Americana de Psiquiatria⁵	Critérios de Levenson⁶	Critérios de Nierenberg e colegas⁷
Hipertermia e rigidez muscular grave, associadas ao uso de neurolépticos; Dois ou mais entre: diaforese, disfagia, tremor, incontinência, alteração da consciência, mutismo, taquicardia, tensão arterial elevada ou lábil, leucocitose, elevação da creatina cinase; Ausência de outra etiologia (tóxica, neurológica ou outra).	Essencial Uso recente de antipsicóticos Major Febre, Rigidez muscular CK elevado (>1000U/L) Minor Taquicardia Diaforese Pressão arterial anormal Taquipneia Leucocitose Alteração de consciência Nº de critérios necessários 3 Major ou 2 Major + 4 Minor	Essenciais Uso recente de neurolépticos ou Uso recente de outro agente dopaminérgico ou Paragem recente de agonista dopaminérgico Major Febre (>38°C) sem outra causa Rigidez muscular (cano de chumbo) CK sérico elevado (>3 vezes o normal) Instabilidade autonómica (2 ou mais de: sudação, taquicardia, pressão arterial aumentada ou diminuída) Alteração de consciência Minor Instabilidade autonómica (incontinência, arritmias ou uma das características dos critérios major ainda não contabilizada) Dificuldade respiratória (dispneia, taquipneia, hipoxia, insuficiência respiratória) Leucocitose (>12x10 ⁹ /L) Sintomas extrapiramidais (tremor, roda dentada, distonia, movimentos coreiformes) Nº de critérios necessários 4 Major ou 3 Major + 3 Minor

a sensibilidade diagnóstica⁵⁻⁷. É essencial aumentar a consistência do diagnóstico, reconhecimento e intervenção precoce de modo a iniciar terapêutica adequada e assim prevenir a sua morbilidade e mortalidade.

A terapêutica inclui medidas gerais de suporte e medidas específicas (Quadro II). O objectivo da terapêutica específica é reverter o estado hipo-dopaminérgico pela via farmacológica, embora ainda não haja um consenso sobre o seu uso^{1,4,8-11} e sejam necessários mais estudos prospectivos. A terapêutica deve ser continuada durante pelo menos dez dias após a resolução dos sintomas e descontinuada lentamente².

Relato de Caso

Relata-se o caso de um jovem do sexo masculino com 18 anos de idade, filho de pais não consanguíneos, com antecedentes familiares irrelevantes. A gravidez decorreu sem complicações, sendo o parto eutócico, de termo, com sinais de sofrimento fetal mal esclarecidos. Desde o nascimento evidenciou-se microcefalia (com restante somatometria adequada), dismorfia sugestiva de doença neurogenética, atraso global e profundo do desenvolvimento psicomotor com alterações do movimento de tipo discinético/distónico, sendo proposto o diagnóstico de encefalopatia não progressiva. Foi diagnosticada Síndrome de West aos seis meses, medicado com hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e posteriormente val-

proato de sódio (VPA), ficando com epilepsia controlada com VPA (sem convulsões desde os nove anos, controlado com 17mg/Kg/dia aos 18 anos). A investigação genética, infecciosa (pré-natal), metabólica e imagiológica (incluindo ressonância magnética encefálica) foi negativa. Tinha ainda diagnóstico de miocardiopatia dilatada à direita desde os 16 anos, desconhecendo-se a função ventricular. Evidenciaram-se alterações graves do comportamento, sendo medicado com haloperidol 0,5mg (0,016mg/Kg/dose) em SOS, uma vez por dia à noite, desde os 16 anos.

No início de Setembro, durante as férias de Verão, fora do seu ambiente habitual, iniciou agitação e insónia graves, pelo que foi levado pela família a um hospital local. A dose de haloperidol foi aumentada para 1,5mg (0,05mg/Kg/dose), três vezes por dia. Fez duas tomas de 1,5mg de haloperidol e, no dia seguinte, iniciou febre (38-40°C) e recusa alimentar a que se associou um episódio de vômito acastanhado sugestivo de hematemese. À entrada destacava-se no exame objectivo: temperatura axilar de 38,7°C, frequência cardíaca de 123cpm, saturação de oxigénio 94%, tensão arterial sistólica e diastólica (TAS/TAD) de 106/54mmHg (<p50) e sinais de desidratação. Realizou exames analíticos que mostraram parâmetros de infecção (14700 leucócitos/ μ L, 85,7% de neutrófilos, proteína C reactiva 3mg/dL), coagulopatia (TP 23,8s, APTT 44,3s), lesão hepática (AST 75U/L), desidratação hipernatrémica com disfunção renal (ureia 104 mg/dL, creatinina 2mg/dL, sódio

Quadro II -Terapêutica da síndrome maligna dos neurolépticos^{2,10,11}.**Medidas gerais**

Descontinuar o fármaco potencialmente desencadeante

Reposição de volume

Parar a produção excessiva de calor (agitação, tremor, convulsão)

Sedação e, se necessário, paralisia muscular

Arrefecimento externo (aplicação de gelo ou manta fria, imersão em água, aerossol de água fria)

Suporte cardio-circulatório, ventilatório e diálise (Cuidados Intensivos)

Medidas específicas

Fármaco	Efeito	Dose	Efeitos secundários	Contraindicações
Benzodiazepinas (Diazepam) (1ª linha)	Controlo da agitação e do tremor/calafrio	Criança: 0,05-0,3 mg/Kg/dose e.v. ou i.m. durante 2-3min, cada 15-30min; repetir em 2-4h se necessário. Não exceder 10mg Adulto: 5-10mg p.o., e.v. ou i.m., 3/3h ou 4/4h	Sedação, agitação paradoxal, ansiedade, amnésia, labilidade do humor, ataxia, disartria, nistagmo	Hipersensibilidade, glaucoma, depressão do SNC CE: hipoalbuminémia, insuficiência hepática
Bromocriptina (1ª linha)	Agonista dopaminérgico central.	Criança: não estabelecida Adulto: 5-10mg p.o., 12/12h	Hipotensão, náuseas, psicose	Hipersensibilidade, cardiopatia isquémica, d. vascular periférica CE: d. hepática e renal
Dantroleno (2ª linha)	Relaxante muscular	Criança: início - 0,5mg/Kg e.v. 12/12h e depois de 6/6h. Fazer aumentos de 0,5-3mg/Kg de 12/12h ou 6/6h se necessário. Máx. 100mg 6/6h Adulto: 0,8-2,5mg/Kg e.v. 6/6h. Máx. 10mg/Kg/d 100-200mg/dia p.o.. Max. 400mg/d	Hepatotoxicidade, fotosensibilidade	Hipersensibilidade, d. hepática CE: Função pulmonar alterada, insuficiência cardíaca grave

Outras terapêuticas experimentadas com sucesso: levodopa/carbidopa, carbamazepina, electroconvulsivoterapia

Terapêutica específica segundo a gravidade do SMN (adaptado⁸)

SMN ligeiro	Rigidez ligeira, catatonía ou confusão, temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$, FC ≤ 100	Benzodiazepina (diazepam/lorazepam)
SMN moderado	Rigidez moderada, catatonía ou confusão, temperatura $38-40^{\circ}\text{C}$, FC 100-120bpm	Benzodiazepina (diazepam/lorazepam), bromocriptina /amantadina (considerar terapêutica electroconvulsiva)
SMN grave	Rigidez grave, catatonía ou coma, temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$, FC ≥ 120 bpm	Dantroleno, bromocriptina/amantadina (considerar terapêutica electroconvulsiva)

CE – cuidados especiais; d. – doença; e.v. – via endovenosa; FC – frequência cardíaca; i.m. – via intramuscular; Máx. – máximo; min – minutos; p.o. – *per os*; SNC – sistema nervoso central.

157mmol/L, Urina II densidade 1038 com cilindros hialinos e granulosos). Realizou radiografia de tórax que foi inconclusiva. Colocou-se a hipótese de sépsis, tendo sido administrada uma dose de ceftriaxone e posteriormente transferido para o Hospital de Dona Estefânia. Ao exame objectivo mantinha febre persistente (39°C), frequência cardíaca de 94cpm e TAS/TAD de 95/46mmHg. Era evidente alteração do estado de

consciência, hipertonia generalizada e diaforese das extremidades. A auscultação cardiopulmonar evidenciou sopro sistólico II/VI, mais audível no bordo esquerdo do esterno, murmúrio vesicular rude e fervores sub-crepitantes dispersos. Não tinha alterações cutâneas. Realizou exames analíticos que mostraram leucocitose (18250 leucócitos/ μL , 84,4% de neutrófilos com proteína C reactiva de 0,99mg/dL), tromboci-

topénia (68 000 plaquetas/ μ L), agravamento da função hepática (ALT 1191U/L, AST 2168U/L, bilirrubina total 2,47mg/dL, bilirrubin aconjugada 1,27mg/dL) e rabdomiólise (CK >4000U/L). Adicionou-se a hipótese de diagnóstico de SMN, não se excluindo a sépsis, pelo que suspendeu o valproato de sódio e o haloperidol. Iniciou cefotaxime, omeprazole, hidratação endovenosa e realizou transfusão de plasma e plaquetas. No segundo dia de internamento mantinha hipertermia que não cedia aos antipiréticos (39-40°C), agitação por períodos, hematemeses, hematúria macroscópica e equimoses nos locais de punção. Evidenciou-se icterícia das escleróticas e balanço hídrico positivo. No terceiro dia de internamento, era evidente taquicárdia (160-180cpm), instabilidade da tensão arterial (TAS/TAD 130-90/90-60mmHg) e períodos de polipneia (40-60cpm). O doente faleceu no início do quarto dia de internamento. Os exames culturais do sangue e urina foram negativos.

Discussão

Relata-se um caso de hipertermia maligna por SMN, uma situação rara em pediatria, num adolescente com encefalopatia não progressiva e atraso profundo do desenvolvimento.

São evidentes vários factores de risco para esta síndrome, que fizeram suspeitar do seu diagnóstico tais como: medicação com um neuroléptico entre os mais potentes e com mais efeitos secundários (haloperidol)⁹, aumento rápido da dose^{1,9,11}, agitação e desidratação^{9,11}, encefalopatia de base², sexo masculino^{9,11}, malnutrição¹¹ e tempo quente¹⁰. Admite-se ainda um papel para a dose elevada de neuroléptico administrado. No entanto, é controverso que a utilização de doses elevadas de neurolépticos seja um factor de risco para SMN^{1,9-11}. Este parece tratar-se sobretudo de uma reacção idiossincrática¹⁰ que ocorre horas após a primeira administração ou após meses de tratamento se houver um aumento de dose⁹. O haloperidol é um potente antipsicótico clássico frequentemente usado em casos de atraso do desenvolvimento com alterações graves do comportamento (ansiedade, comportamento disruptivo, perturbações do espectro do autismo, agressão, auto-mutilação, estereotipias, hiperactividade)¹². Devido à sua associação mais frequente ao SMN^{11,12} tem sido cada vez mais substituído por antipsicóticos atípicos, sobretudo a risperidona e a clozapina¹², com os quais é mais raro o aparecimento de SMN.

Relativamente ao diagnóstico da situação colocaram-se algumas dificuldades no serviço de urgência. Apesar do jovem reunir critérios clínicos sugestivos de SMN a sua valorização foi difícil e a hipótese de SMN não foi admitida inicialmente, mantendo-se o haloperidol e adiando-se a terapêutica específica. A hipertonia/rigidez foi interpretada como parte de um quadro de paralisia cerebral tipo espástico (por falta de informação clínica do quadro neurológico prévio) e as alterações do estado de consciência foram difíceis de interpretar tendo em conta o quadro de base. A favor de SMN, note-se que os antipiréticos não tiveram efeito na redução da temperatura (uma vez que o ponto de referência da temperatura do hipotálamo não está alterado na SMN ao contrário da sépsis) e que ocorreu disautonomia¹¹. Laboratorialmente, a proteína C reactiva esteve inicialmente elevada e as análises laboratoriais

eram compatíveis com o diagnóstico de sépsis, situação mais frequente nesta idade. Relativamente à avaliação diagnóstica ficou em falta o estudo citoquímico e cultural do líquido cefalorraquidiano (precedido de exame de imagem, tendo em conta as alterações do estado de consciência) para avaliação de eventual infecção do sistema nervoso central. Entre outras síndromas associadas a hipertermia maligna^{1,3,10}, poder-se-ia colocar a hipótese de golpe de calor mas não há história de exposição ao calor.

Na literatura, descrevem-se valores de mortalidade até 10-20%, embora tenham vindo a diminuir nas últimas décadas^{1,11}. O desfecho com mau prognóstico era de prever tendo em conta que a febre e a rabdomiólise eram intensas^{9,11} e na admissão a este hospital estava já presente falência multi-orgânica¹³. Relativamente à terapêutica específica, o uso de dantroleno estava limitado pois havia evidência de lesão hepática grave.

A SMN é uma emergência neurológica que pode ser fatal. O objectivo da redacção deste caso foi: 1. sensibilizar os pediatras no serviço de urgência para o diagnóstico e terapêutica desta situação rara e nem sempre evidente, sobretudo quando o quadro neurológico de base é complexo e pelas dificuldades no diagnóstico diferencial com sépsis sendo esta última mais frequente; 2. reforçar a necessidade de um elevado grau de suspeição para fazer o diagnóstico; 3. chamar a atenção a médicos que lidam com situações de atraso do desenvolvimento com alterações do comportamento para preferirem o uso de antipsicóticos atípicos, tais como p.e. a risperidona, em que, embora possa ocorrer SMN este é mais raro⁴; 4. alertar médicos com experiência em adultos para a necessidade de adequar as doses da terapêutica ao peso destes doentes neurológicos que muitas vezes apresentam índice de massa corporal muito reduzido.

Conclusões

A síndrome maligna dos neurolépticos coloca dificuldades no diagnóstico diferencial com sépsis, sendo esta mais frequente na idade pediátrica. Estes psicofármacos têm sido cada vez mais utilizados em situações de alteração grave do comportamento associado a atraso do desenvolvimento. Os seus efeitos adversos graves exigem um elevado grau de suspeição de modo a rapidamente iniciar a terapêutica adequada. Trata-se de uma situação rara, potencialmente grave mas reversível desde que se instaure a terapêutica adequada.

Referências

1. Ty EB, Rothner AD. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol* 2001;16:157-63.
2. Banushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin N Am* 2004;22:389-411.
3. Seitz DP. Diagnostic uncertainty in a case of neuroleptic malignant syndrome. *Can J Emerg Med* 2005;7(4):266-72.
4. Strawn JR, Keck Jr PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164:870-6.

5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
6. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985;142:1137-45.
7. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Silvestri G, Summerhill E. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:580-6.
8. Woodbury MM, Woodbury MA: Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1161–1164
9. Silva R, Munoz DM, Alpert M, Perlmutter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:187-94.
10. Halloran LL, Bernard DW. Management of drug-induced hyperthermia. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:211–5.
11. Tonkonogy J, Sholevar DP. Neuroleptic malignant syndrome. Acessível em: <http://www.emedicine.com/MED/topic2614.htm>. Last updated 2006.
12. Findling RL, Schulz SC, Reed MD, Blumer JL. The antipsychotics. A pediatric perspective. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:1205-32.
13. Addonizio G, Susman V, Roth S. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987;22:1004-20.