

SÍNDROME MALIGNA NEUROLÉPTICA

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Júlia Bosetti¹
Nicole Rosenthal Winckler da Silva²
Flávio Henrique Bernardes Papa³
Vinícius Fagundes dos Santos⁴

RESUMO: Esta revisão de literatura reuniu artigos publicados preferencialmente em inglês, espanhol, francês e português nos últimos cinco anos na base de dados PUBMED objetivando revisar quadro clínico, diagnóstico e tratamento da síndrome maligna neuroléptica. A Síndrome Maligna Neuroléptica (SMN) é uma complicação rara e grave associada ao uso de antipsicóticos, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, alteração do estado mental e disfunção autonômica. Medicamentos neurolépticos, especialmente os típicos, são os principais responsáveis, mas antipsicóticos atípicos e outros agentes antidopaminérgicos também podem desencadear a condição. O mecanismo envolve o bloqueio de receptores de dopamina, levando a disfunção motora e autonômica. O diagnóstico é clínico, com suporte de exames laboratoriais, como aumento da creatina quinase. O tratamento inclui a suspensão imediata do neuroléptico, suporte intensivo, resfriamento e medicamentos como dantrolene e bromocriptina. Complicações como rabdomiólise e insuficiência renal podem ocorrer, e o prognóstico depende da rapidez do manejo. A prevenção envolve o uso cauteloso de antipsicóticos, especialmente em pacientes de risco, e a educação sobre os sinais da síndrome. Com diagnóstico precoce, a recuperação geralmente é completa, mas a síndrome pode ser fatal sem tratamento adequado.

Palavras-chave: Síndrome Maligna Neuroléptica. Dantroleno. Rabdomiólise.

ABSTRACT: This literature review gathered articles published preferably in English, Spanish, French and Portuguese in the last five years in the PUBMED database, aiming to review the clinical presentation, diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a rare and serious complication associated with the use of antipsychotics, characterized by hyperthermia, muscle rigidity, altered mental status and autonomic dysfunction. Neuroleptic medications, especially typical ones, are the main culprits, but atypical antipsychotics and other antidopaminergic agents can also trigger the condition. The mechanism involves the blockade of dopamine receptors, leading to motor and autonomic dysfunction. The diagnosis is clinical, supported by laboratory tests, such as increased creatine kinase. Treatment includes immediate discontinuation of the neuroleptic, intensive support, cooling and medications such as dantrolene and bromocriptine. Complications such as rhabdomyolysis and renal failure can occur, and the prognosis depends on the rapidity of management. Prevention involves cautious use of antipsychotics, especially in at-risk patients, and education about the signs of the syndrome. With early diagnosis, recovery is usually complete, but the syndrome can be fatal without proper treatment.

Keywords: Neuroleptic Malignant Syndrome. Dantrolene. Rhabdomyolysis.

¹ Médica pelo Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ).

² Graduada em Medicina pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC).

³ Médico pela Universidade Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG). Residente em Clínica Médica pelo Hospital João XXIII (HJXXIII).

⁴ Médico pela Universidade de Uberaba (UNIUBE).

RESUMEN: Esta revisión de la literatura reunió artículos publicados preferentemente en inglés, español, francés y portugués en los últimos cinco años en la base de datos PUBMED con el objetivo de revisar el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una complicación rara y grave asociada al uso de antipsicóticos, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, alteración del estado mental y disfunción autonómica. Los medicamentos neurolépticos, especialmente los medicamentos típicos, son los principales responsables, pero los antipsicóticos atípicos y otros agentes antidopaminérgicos también pueden desencadenar la afección. El mecanismo implica el bloqueo de los receptores de dopamina, lo que provoca disfunción motora y autonómica. El diagnóstico es clínico, apoyado en pruebas de laboratorio, como el aumento de la creatina quinasa. El tratamiento incluye la interrupción inmediata del neuroléptico, soporte intensivo, enfriamiento y medicamentos como dantroleno y bromocriptina. Pueden ocurrir complicaciones como rabdomiolisis e insuficiencia renal, y el pronóstico depende de la velocidad del tratamiento. La prevención implica el uso cauteloso de antipsicóticos, especialmente en pacientes en riesgo, y educación sobre los signos del síndrome. Con un diagnóstico temprano, la recuperación suele ser completa, pero el síndrome puede ser fatal sin el tratamiento adecuado.

Palabras clave: Síndrome Neuroléptico Maligno. Dantroleno. Rabdomiólisis.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Maligna Neuroléptica (SMN) é uma condição rara, porém grave e potencialmente fatal, que está associada ao uso de neurolépticos ou antipsicóticos. Ela se caracteriza por um quadro clínico complexo, que inclui hipertermia, rigidez muscular, alteração do estado mental e disfunção autonômica. Sua ocorrência pode ser desencadeada pelo uso de uma variedade de medicamentos, e seu reconhecimento rápido é crucial para o manejo adequado e prevenção de complicações severas.

A SMN é mais comumente associada ao uso de antipsicóticos, tanto de primeira geração (típicos) quanto de segunda geração (atípicos). Medicamentos como haloperidol, clorpromazina, e flufenazina são exemplos de neurolépticos típicos fortemente implicados na gênese dessa síndrome. Antipsicóticos atípicos, como risperidona, olanzapina, e quetiapina, também têm sido implicados, embora o risco seja considerado menor em comparação aos agentes típicos.

Outros medicamentos que têm sido associados à SMN incluem antieméticos como a metoclopramida e a domperidona, que também têm propriedades antidopaminérgicas. O uso de lítio em combinação com antipsicóticos também aumenta o risco de desenvolver a síndrome. Além dos medicamentos, há fatores predisponentes que podem aumentar a vulnerabilidade do paciente, como a desidratação, doenças neurológicas preexistentes (ex. doença de Parkinson), distúrbios eletrolíticos, uso concomitante de lítio, e rápido aumento da dose de antipsicóticos.

O mecanismo exato da SMN ainda não é completamente compreendido, mas sabe-se que está relacionado à disfunção do sistema dopaminérgico, particularmente no sistema nigroestriatal. Os neurolépticos, ao bloquear os receptores de dopamina no cérebro, interferem nas funções motoras reguladas por esse neurotransmissor. A redução abrupta da dopamina no sistema nervoso central resulta em rigidez muscular e disfunções motoras. Acredita-se que o bloqueio excessivo de receptores D₂ nos gânglios da base e no hipotálamo contribua para a disfunção autonômica e termorreguladora, resultando nos principais sinais clínicos da síndrome.

Além disso, a síndrome está associada a uma hiperatividade simpática, que pode causar a liberação excessiva de catecolaminas e, conseqüentemente, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e sudorese. A desregulação do controle térmico central também contribui para o quadro de hipertermia, que é uma das características cardinais da SMN.

Logo, tendo em vista a grande importância desta temática dentro do contexto da saúde, o presente estudo tem como objetivo revisar quadro clínico, diagnóstico e tratamento da síndrome maligna neuroléptica.

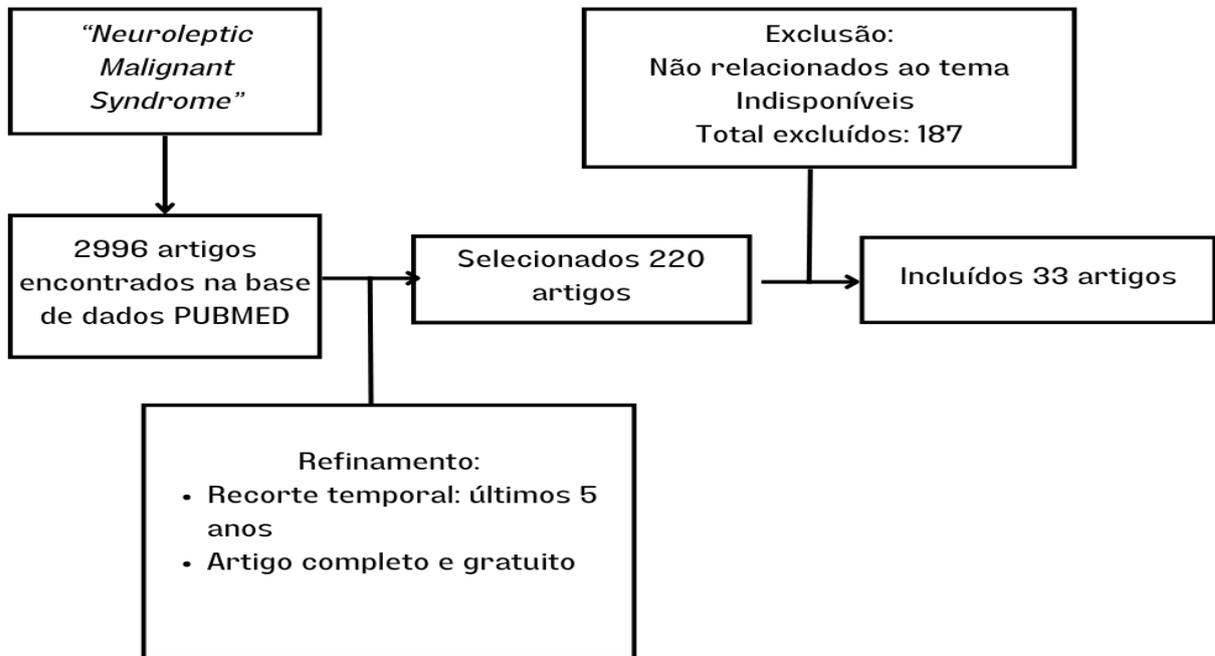
2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine (PUBMED)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa. O unitermo utilizado para a busca foi “*Neuroleptic Malignant Syndrome*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Visando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. No entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

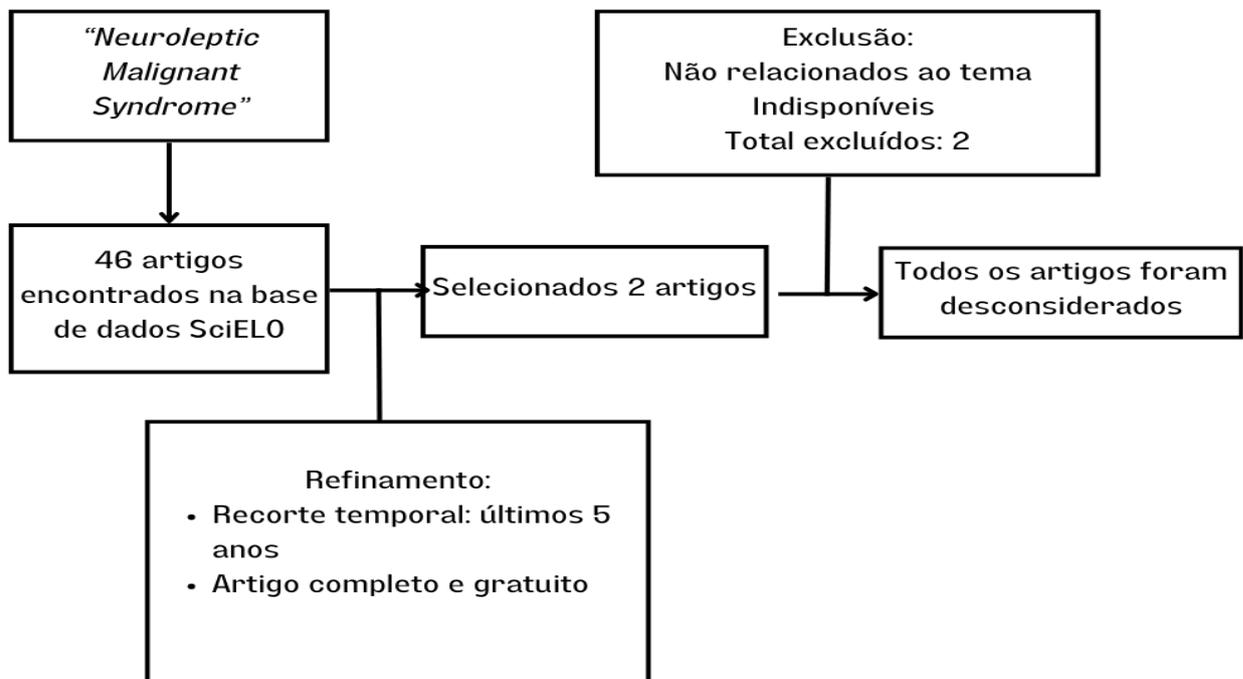
Nos meses de agosto e setembro de 2024, os autores deste trabalho se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 33 dos 222 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma. As etapas citadas foram descritas na figura a seguir (**Figura 1**)(**Figura 2**):

Figura 1 - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: BOSETTI J, et al., 2024.

Figura 2 - Artigos encontrados na SciELO: metodologia utilizada



Fonte: BOSETTI J, et al., 2024.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após minuciosa revisão da literatura selecionada, percebeu-se que a apresentação clínica da SMN pode ser bastante variada, mas os sintomas cardinais incluem: hipertermia, rigidez muscular generalizada, alterações do estado mental e disfunção autonômica (BELL, HALL e SANDALL, 2021; BHARGAVA, BAIRWA e MOTWANI, 2023; DENG, QIU e WANG, 2022; NAGAMINE, 2022; ORTIZ et al., 2020; SARAIVA et al., 2023; SHAIK, MANORENJ e RAO, 2022; SIMON; HASHMI e CALLAHAN, 2023; SWEILEH, 2024; TAN e KUMACHEV, 2023).

A febre é um dos principais sinais da SMN, frequentemente excedendo 38°C e, em casos graves, chegando a 40°C ou mais. A rigidez muscular é uma característica clássica, frequentemente descrita como "rigidez em tubo de chumbo", e pode ser tão intensa que leva a rabdomiólise, com consequente liberação de mioglobina, potencialmente resultando em insuficiência renal aguda. Os pacientes podem apresentar desde confusão leve até estupor ou coma. Delirium, agitação e convulsões também podem ocorrer. As manifestações autonômicas incluem taquicardia, hipertensão lábil, sudorese profusa, sialorreia, e instabilidade da pressão arterial.

Outros sinais incluem elevação dos níveis de creatina quinase (CK), geralmente associada à rabdomiólise. O desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise é uma complicação comum e pode piorar o prognóstico.

A SMN se desenvolve tipicamente ao longo de horas a dias após o início ou aumento da dose de um antipsicótico, mas pode ocorrer em qualquer momento do tratamento. A duração dos sintomas pode variar, mas sem intervenção, a SMN pode progredir rapidamente para falência de múltiplos órgãos e morte.

O diagnóstico da SMN é clínico e baseia-se na identificação de seus sinais e sintomas clássicos em um paciente que esteja fazendo uso de antipsicóticos ou outros agentes antidopaminérgicos. Não há um teste laboratorial específico para a SMN, mas certos exames podem ajudar a confirmar o diagnóstico e avaliar a gravidade da doença: creatina quinase (CK), leucocitose, alterações eletrolíticas e de função renal e imagem cerebral.

Níveis elevados de CK são um marcador indireto de rabdomiólise, uma complicação comum na SMN. Níveis de CK podem ser superiores a 1000 U/L, e em casos graves, podem alcançar valores muito mais altos. Um aumento nos glóbulos brancos é frequentemente observado, refletindo uma resposta inflamatória sistêmica.

Hipernatremia, hipocalcemia, e elevações na creatinina sérica podem ser observadas, particularmente em pacientes que desenvolvem insuficiência renal devido à rabdomiólise. Embora não seja necessário para o diagnóstico, a ressonância magnética (RM) do cérebro pode ser útil para excluir outras causas de encefalopatia, como acidente vascular cerebral (AVC) ou lesões estruturais.

O diagnóstico diferencial da SMN inclui condições como síndrome serotoninérgica, encefalopatia tóxica, intoxicação por drogas, e síndrome anticolinérgica. A diferenciação entre SMN e síndrome serotoninérgica pode ser desafiadora, pois ambas as condições compartilham sintomas como hipertermia, alteração do estado mental e disfunção autonômica. No entanto, a síndrome serotoninérgica costuma se desenvolver mais rapidamente e é mais frequentemente associada a clônus e hiperreflexia, enquanto a SMN é caracterizada por rigidez muscular e reflexos tendíneos diminuídos.

O tratamento da SMN é baseado na descontinuação imediata do agente causal, tratamento de suporte intensivo e intervenções farmacológicas específicas. A mortalidade da SMN pode ser alta, mas com diagnóstico precoce e manejo adequado, o prognóstico melhora significativamente. A primeira e mais importante etapa no manejo da SMN é a interrupção imediata do neuroléptico ou qualquer outro medicamento suspeito de desencadear a síndrome. A continuidade da administração desses medicamentos pode piorar o quadro clínico e aumentar o risco de complicações graves.

Cuidados intensivos são frequentemente necessários, especialmente para o manejo de hipertermia, desidratação e complicações cardiovasculares. O resfriamento físico do paciente com compressas frias, ventoinhas, e técnicas de resfriamento evaporativo são estratégias recomendadas para controlar a hipertermia. Monitoramento rigoroso da função renal, equilíbrio eletrolítico e controle da pressão arterial também são necessários.

Quanto à terapia farmacológica, destacam-se três medicamentos: Dantrolene, Bromocriptina e Amantadina. Cuidados intensivos são frequentemente necessários, especialmente para o manejo de hipertermia, desidratação e complicações cardiovasculares. O resfriamento físico do paciente com compressas frias, ventoinhas, e técnicas de resfriamento evaporativo são estratégias recomendadas para controlar a hipertermia. Monitoramento rigoroso da função renal, equilíbrio eletrolítico e controle da pressão arterial também são necessários. Um agonista dopaminérgico que pode ajudar a restaurar a atividade dopaminérgica no sistema nervoso central. Bromocriptina é frequentemente usada em conjunto com

dantrolene e pode acelerar a recuperação. Já a Amantadina é um outro agente dopaminérgico, que tem sido utilizado com sucesso em alguns casos de SMN, embora a evidência de sua eficácia seja limitada.

Ademais, a rabdomiólise requer hidratação agressiva para prevenir a insuficiência renal. Em casos graves, a diálise pode ser necessária. O suporte ventilatório também pode ser necessário em pacientes com comprometimento respiratório grave.

Com intervenção precoce e manejo adequado, a maioria dos pacientes se recupera da SMN. No entanto, a recuperação completa pode levar várias semanas, e alguns pacientes podem permanecer com sequelas, como disfunção renal ou neurológica persistente. A mortalidade, que costumava ser de até 30%, foi reduzida para menos de 10% com o uso de cuidados intensivos e terapias específicas.

Fatores que influenciam o prognóstico incluem a rapidez do diagnóstico e tratamento, a gravidade dos sintomas iniciais, e a presença de complicações como rabdomiólise ou falência de múltiplos órgãos.

CONCLUSÃO

A Síndrome Maligna Neuroléptica é uma condição grave que, embora rara, exige reconhecimento e tratamento rápidos para evitar complicações fatais. Seu desenvolvimento está fortemente associado ao uso de medicamentos neurolépticos, especialmente aqueles que bloqueiam os receptores de dopamina. O quadro clínico característico inclui hipertermia, rigidez muscular, alteração do estado mental e disfunção autonômica, com potencial para evoluir rapidamente se não for tratada.

O manejo da SMN envolve a interrupção imediata do agente causal, tratamento intensivo de suporte e intervenções farmacológicas específicas, como o uso de dantrolene e bromocriptina. Com a terapia apropriada e intervenção precoce, a maioria dos pacientes se recupera completamente, embora a recuperação possa ser prolongada e o risco de mortalidade ainda exista, especialmente em casos com diagnóstico tardio. A prevenção da SMN é possível com o uso criterioso de neurolépticos, evitando ajustes abruptos de dose e monitorando cuidadosamente os pacientes que estão em maior risco. Uma vigilância cuidadosa por parte dos médicos, juntamente com a educação dos pacientes, é fundamental para minimizar a incidência dessa síndrome potencialmente devastadora.

REFERÊNCIAS

- BELL, J.D.; HALL, C.; SANDALL, J. Ziprasidone Associated Neuroleptic Malignant Syndrome. **Kans J Med**; 2021, 19(14): 82-83.
- BHARGAVA, S.; BAIRWA, K.; MOTWANI, Y. Neuroleptic malignant syndrome after abrupt discontinuation of neuroleptic and anticholinergic drugs. **Ind Psychiatry**; 2023, 32(Suppl 1): S277-S278.
- BRASIL. **Lei Nº 12.853**. Brasília: 14 de agosto de 2013.
- DENG, L.; QIU, Z.; WANG, M. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome: a case report. **Ther Adv Psychopharmacol**; 2022, 14(12): 20451253221094960.
- NAGAMINE, T. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome: a comparative bibliometric analysis. **Psychiatr Danub**; 2022, 34(3): 526-527.
- ORTIZ, J.F. et al. The Genetic Foundations of Serotonin Syndrome, Neuroleptic Malignant Syndrome, and Malignant Hyperthermia: Is There a Genetic Association Between These Disorders? **Cureus**; 2020, 12(9): e10635.
- SARAIVA, R. et al. Quetiapine-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome. **Prim Care Companion CNS Disord**; 2023, 25(2): 22cro3332.
- SHAIK, R.S.; MANORENJ, S.; RAO, R.V. "Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) Sans Rigidity".....Does it Exist?? **Ann Indian Acad Neurol**; 2022, 25(6): 1235-1236.
- SIMON, L.V.; HASHMI, M.F.; CALLAHAN, A.L. **Neuroleptic Malignant Syndrome**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- SWEILEH, W.M. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome: a comparative bibliometric analysis. **Orphanet J Rare Dis**; 2024, 19(1): 221.
- TAN, C.M.; KUMACHEV, A. Neuroleptic malignant syndrome. **CMAJ**; 2023, 195(43): E1481.