

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
PÓS-GRADUAÇÃO ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

ROSANGELA FELTRIN

UTILIZAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS NA SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

CRICIUMA

2013

ROSANGELA FELTRIN

UTILIZAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS NA SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

Monografia apresentada ao Setor de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, para a obtenção do título de especialista em Farmacologia.

Orientado: Prof. Msc. Eduardo João Agnes

CRICIUMA

2013

RESUMO

FELTRIN, Rosangela. **Utilização de antipsicóticos na síndrome neuroléptica maligna.** 2013. 40 p. Orientador: Eduardo João Agnes. Trabalho de conclusão de curso de Pós-graduação em Farmacologia. Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC. Criciúma-SC.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é uma emergência neurológica relacionada a utilização de antipsicóticos. O presente trabalho tem objetivo de realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização de antipsicóticos e o desenvolvimento de SMN, bem como o diagnóstico da doença através de seus sinais e sintomas, seu tratamento com diversos tipos de medicamentos e também sobre o retorno da utilização de antipsicóticos e o risco de desenvolver novamente a síndrome. O tratamento da SNM consiste na utilização de bromocriptina e dantroleno sódico, podendo ser utilizado outros tipos de medicação para o controle dos sintomas da SNM. A retomada da utilização de antipsicóticos deve ser acompanhada e analisado pelo médico visando sempre o risco e benefício do paciente, pois há grande chance de uma nova reincidência da SNM. Pode-se então concluir que a utilização de antipsicóticos típicos e atípicos pode trazer grandes riscos de desenvolvimento deste tipo de síndrome e que é preciso de acompanhamento do paciente durante a utilização destes antipsicóticos.

Palavras-chave: Síndrome Neuroléptica Maligna, Antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípico, Sintomas e Tratamento da Síndrome neuroléptica maligna.

ABSTRACT

FELTRIN, Rosangela. **Utilização de antipsicóticos na síndrome neuroléptica maligna**. 2013. 40 p. Orientador: Eduardo João Agnes. Trabalho de conclusão de curso de Pós-graduação em Farmacologia. Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC. Criciúma-SC.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a neurological emergency related to the use of antipsychotic. The aim of this paper is to review literature on the use of antipsychotics and the development of NMS, as well as the diagnosis of disease by its signs and symptoms, treatment with several types of medicines and also about the return of the use of antipsychotics again the risk of developing the syndrome. The treatment of NMS is the use of bromocriptine and dan-troleno sodium, may be used for other types of medication to control the symptoms of NMS. The resumption of the use of antipsychotics should be monitored and analyzed by the doctor always aiming at the risk and benefit of the patient, as there are high chances of a new reincidência of SNM. One can then conclude that the use of typical and atypical antipsychotics can bring great risks of developing this type of syndrome and what it takes to monitor the patient during the use of these antipsychotics.

Keywords: Neuroleptic Malignant Syndrome, Typical antipsychotics, atypical antipsychotics, physician-only, Symptoms and Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais reações adversas ao haloperidol	17
Tabela 2 - Principais antipsicóticos típicos e atípicos e a sua potência relativa	19
Tabela 3 - Critérios para o diagnóstico de SMN	26
Tabela 4 - Medidas específica para SMN.....	32

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1 OBJETIVO GERAL	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3. METÓDOS	11
4. ANTIPSICÓTICOS	12
4.1 ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS.....	13
4.2 ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS.....	14
4.3 SMN E HALOPERIDOL.....	15
4.4. PRINCIPAIS TIPOS DE ANTIPSICÓTICOS.....	16
4.5 PRINCIPAIS INDICAÇÕES.....	17
4.6 EFEITOS ADVERSOS DO USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS.....	17
4.7 INTERAÇÕES DO LÍTIO COM OUTROS ANTIPSICÓTICOS E SMN.....	18
5 SÍNDOME NEUROLÉPTICA MALIGNA (SMN)	230
5.1 EPIDEMIOLOGIA DA SMN.....	20
5.2 ETIOLOGIA E PATOGENIA DA SMN.....	20
5.3 SINAIS E SINTOMAS DA SMN.....	21
5.4 EFEITOS DO BLOQUEIO DE RECEPTORES D2 NAS TRÊS PRINCIPAIS VIAS CENTRAIS DOPAMINÉRGICAS.....	24
5.4.1 Bloqueio dopaminérgico da via nigroestriatal.....	24
5.4.2 Bloqueio dopaminérgico da via mesocortical mesolímbica.....	24
5.4.3 Bloqueio dopaminérgico da via tuberoindifular.....	25
5.4.4 Alterações laboratoriais na smn.....	25
6 TRATAMENTO DA SMN	27
6.1 DANTROLENO SÓDICO.....	31
6.2 BROMOCRIPTINA.....	31
6.3 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS PARA SMN.....	32

6.4 RETOMADA DO TRATAMENTO COM ANTIPSICÓTICOS.....	33
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

As terapias farmacológicas atuais têm como principal objetivo a cura ou tratamento de doenças causando o mínimo de danos aos seus respectivos usuários. As reações adversas medicamentosas podem ocorrer por diversos motivos dentre elas interação medicamentosa, super dosagem, equívocos de prescrição ou mesmo pela ausência de orientação adequada. A Síndrome Neuroléptica Maligna (SMN) é uma reação adversa grave pela utilização de antipsicóticos típicos e atípicos empregados no tratamento de esquizofrenia. Provavelmente relacionada ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos nos neurônios dos gânglios de base, sendo também conhecida como Síndrome da Deficiência Aguda de Dopamina. (MEDEIROS *et al.*, 2000, p.146).

Esta é uma reação idiossincrática rara e potencialmente fatal devido ao uso de antipsicóticos típicos e raramente de antipsicóticos atípicos e drogas de ação dopaminérgica. A letalidade pode chegar a 30%. Esta foi descrita em meados de 1968 pela primeira vez, acontece com cerca 0,02-3% dos pacientes que utilizam esses fármacos. (GANOA, 2010, p. 87).

Caracteriza-se por alteração do estado mental, rigidez, febre e disautonomia ou queda da pressão. A síndrome ocorre em 80% dos casos no início do tratamento com antipsicóticos. Os homens parecem ser mais atingidos do que as mulheres, com proporção de (2:1). Pacientes com catatonia tem maior chance de desenvolvimento da mesma. A patogênese da SNM é desconhecida, sendo que a teoria mais aceita baseia-se no bloqueio dos receptores dopaminérgicos no hipotálamo como causa da hipertermia, disautonomia ou um desequilíbrio ocasionado pelo sistema nervoso autônomo, rigidez e tremor. É muito importante a distinção desta síndrome com outras síndromes similares resultantes da utilização de medicamentos psicotrópicos que podem apresentar reações semelhantes. A agregação familiar sugere predisposição genética para esta síndrome determinada pelo alelo específico do gene dos receptores D2 de dopamina, associada a uma menor densidade e funcionamento destes, muito freqüente em doentes. (LEMOS, *et al.*, 2010, p.1155).

Esta ocorre principalmente com a utilização de haloperidol e clorpromazina por serem mais prescritos e serem mais utilizados para neuroleptização rápida.

Esta síndrome também tem sido relacionada com a administração parenteral do fármaco ou mesmo com sua administração em altas dosagens. Acredita-se que a SMN surja da ação destes antipsicóticos sobre o sistema dopaminérgico no hipotálamo que são essenciais para a capacidade do corpo em controlar a temperatura. (BOTTONI, 2002, p.60).

Os principais critérios para caracterização da SMN são:

- Desenvolvimento de rigidez muscular grave e hipertermia associada ao uso de neurolépticos;
- Dois ou mais sintomas como: diaforase ou transpiração excessiva, disfagia ou dificuldade de deglutição, tremor, incontinência, confusão/coma, mutismo, taquicardia, pressão arterial elevada ou instável, leucocitose ou creatina fosfoquinase - CPK elevada;
- Se os sintomas dos critérios anteriores não forem explicados por um transtorno mental. (SOUZA *et al.*, 2012, p.441).

Lembrando sempre que seu diagnóstico deve ser precoce, pois pode levar o paciente a óbito. Este paciente necessita de monitoramento constante, interrupção da utilização do neuroléptico e avaliação dos sinais vitais. Seu tratamento baseia-se na utilização de 3-5 mg/Kg intravenoso de dantroleno sódico por três a quatro dias, favorecendo o relaxamento muscular do paciente, atuando no bloqueio da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático das fibras musculares. Também pode ser útil a utilização de 5mg de bromocriptina a cada 6 horas por sonda nasogástrica favorecendo a restauração da transmissão dopaminérgica. Após a recuperação do paciente deve-se ter o acompanhamento do mesmo devido à taxa de reincidência ser maior que 20% dos casos. (SANCHEZ, 2001, p.560).

Visando estes problemas este trabalho traz uma revisão bibliográfica sobre o que é SMN e os principais antipsicóticos típicos que ocasionam esta síndrome, bem como a descrição dos principais sinais e sintomas, além do tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a importância dos antipsicóticos típicos no desenvolvimento da SMN e descrever os principais sinais e sintomas ocasionados por esta síndrome, descrever o tratamento adequado da mesma e a retomada da utilização de antipsicóticos pelo paciente.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Diferenciar antipsicóticos típicos de antipsicóticos atípicos;
- Fazer um levantamento bibliográfico sobre quais são os principais antipsicóticos típicos causadores da SMN;
- Analisar os principais sinais e sintomas que a SNM apresenta;
- Verificar qual o tipo de tratamento adequado para SMN;
- Descrever sobre a retomada da utilização de antipsicóticos por pacientes que já tiveram a SMN.

3 METÓDOS

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica utilizou-se as seguintes banco de dados *Scielo*, *Science Direct* e *Pubmed*, com a análise de artigos nacionais e internacionais. Foram selecionados todos os artigos relacionados com a área a partir do ano 2000, utilizando as seguintes palavras chaves: Neuroleptic Malignat Syndrome, Síndrome Neuroleptica Maligna, Síndrome Dopaminérgica e Antipsicóticos Típicos e Atípicos.

4 ANTIPSICÓTICOS

No início dos anos 50 ocorre a descoberta da primeira droga antipsicótica aleatória e acidental com eficácia terapêutica na esquizofrenia que foi sintetizada: a clorpromazina. Sintetizado como um anti-histamínico inicialmente para a indústria farmacêutica francesa, em 1950, Henri Laborit um cirurgião francês, adverte o seu efeito sedativo em pacientes psicóticos. Delay e Deniker no Hospital Sainte Anne em Paris, confirmaram a sua utilidade em sintomas psicóticos positivos e em 1955, propôs que a clorpromazina e a reserpina, fossem analisadas por Kline em Nova York e então, foram agrupadas sob a categoria de drogas neurolépticos. (FUCHS, 2004, p.240).

Os sinais e sintomas característicos da esquizofrenia podem ser agrupados em positivos e negativos. Os sintomas positivos são alucinações (mais freqüentemente as auditivas), delírios (persecutórios, de grandeza, de ciúmes, somáticos, místicos, fantásticos), perturbações da forma e do curso do pensamento (como incoerência, tangencialidade, desagregação e falta de lógica), comportamento desorganizado, bizarro, agitação psicomotora e mesmo negligência dos cuidados pessoais. Os sintomas negativos são pobreza do conteúdo do pensamento e da fala (alogia), embotamento ou rigidez afetiva, sensação de não conseguir sentir prazer ou emoções, isolacionismo, ausência ou diminuição de iniciativa (avoliação), de vontade, falta de persistência em atividades laborais ou escolares e déficit de atenção. Sintomas negativos são de difícil avaliação porque ocorrem em uma linha contínua com a normalidade, são inespecíficos e podem decorrer de uma variedade de outros fatores (por exemplo, efeitos colaterais de medicamentos, transtorno do humor, subestimação ambiental ou desmoralização). (GIMENEZ, 2006, p.439).

Para o tratamento de doenças como esquizofrenia muitas drogas antipsicóticas têm sido utilizadas, para o tratamento sintomas psicóticos e agitação em pacientes com uma variedade de desordens cerebrais. Também são indicados na esquizofrenia (episódios agudos, tratamento de manutenção, prevenção de recaídas), nos transtornos delirantes, em episódios agudos de mania com sintomas psicóticos ou agitação, no transtorno bipolar do humor, na depressão psicótica em associação com antidepressivos, em episódios psicóticos breves, em psicoses induzidas por drogas, psicoses cerebrais orgânicas, controle da agitação e da agressividade em pacientes com retardo mental ou demência, transtorno de Tourette que é uma desordem neurológica ou neuroquímica caracterizada por tiques, reações rápidas, movimentos repentinos (espasmos) ou vocalizações que ocorrem repetidamente da mesma maneira com considerável freqüência. Esses tiques motores e vocais mudam constantemente de intensidade e não existem duas pessoas no mundo que apresentem os mesmos sintomas. (FUCHS, 2004, p.240).

As diferentes ações terapêuticas e efeitos colaterais de antipsicóticos típicos e atípicos têm sido explicados baseando-se na ação de seus receptores específicos. Como exemplo pode se citar antipsicóticos típicos como o haloperidol que atuam preferencialmente no bloqueio de receptores dopaminérgicos, no caso da olanzapina possui atividade por muitos receptores incluindo os dopaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos e histamínicos. (DANIEL, 2000, p.50).

4.1 ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Os antipsicóticos típicos possuem eficácia conhecida no tratamento e controle de doenças e sintomas psicóticos positivos, porém apresentam maiores riscos de desenvolvimento de efeitos colaterais extrapiramidais sendo que o sintoma extrapiramidal mais conhecido é a discinesia tardia onde ocorre movimentos musculares irregulares e involuntários geralmente na face. Outros sintomas extrapiramidais incluem acatisia que é a incapacidade de se manter imóvel, distonia onde ocorre espasmos musculares do pescoço, olhos, língua ou mandíbula, mais frequente em cri-

anças, parkinsonismo induzido por drogas que é a rigidez muscular, bradicinesia/acinesia, tremor de repouso e instabilidade postural; mais frequente em adultos e idosos. Esses são classificados de acordo com sua potência em alta, média e baixa. Sua potência é relacionada a mínima dose com ação terapêutica antipsicótica eficaz, esta é uma forma de se classificar os medicamentos antipsicóticos através das doses necessárias para o efeito terapêutico. Portanto os de alta potência são usados em dosagem equivalente menor, tendo maior incidência de apresentar efeitos colaterais extrapiramidais e os de baixa potência possuem maior risco de efeitos anticolinérgicos e sedativos. Os antipsicóticos típicos ou de primeira geração atenuam apenas os sintomas positivos de doenças com esquizofrenia, enquanto os atípicos têm algum efeito limitado sobre os negativos. (MOREIRA & GUIMARÃES, 2007, p.64).

Estes são potencialmente capazes de provocar reações extrapiramidais e um número muito maior de outros efeitos colaterais. A indução de efeitos extrapiramidais é uma característica marcante dos antipsicóticos típicos que, inicialmente, acreditava-se que esse fosse um pré-requisito para a atividade terapêutica desses fármacos. (WANNMACHER, 2004, p.3).

O agente causal mais freqüente de SMN é o haloperidol com cerca de 55% casos de SMN estudados. A clorpromazina também é um forte agente causador de SMN com cerca de 29% dos casos. Diversas outras drogas têm sido citadas como causadoras de SNM entre elas flufenazina, lítio, tioridazina, clozapina, metoclopramida, ecstasy, carbamazepina, entre outras. (HANEL et al.,1998, p.835).

4.2 ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Estes demonstram eficácia comparada aos típicos relacionada ao tratamento dos sintomas positivos, possuem também menor incidência de risco de efeitos colaterais extrapiramidais. Os antipsicóticos atípicos demonstram maior eficácia no tratamento de sintomas negativos. Porém seu alto custo tem limitado o uso destes medicamentos no tratamento de doenças. A separação entre a eficácia clínica e produção sintomas extrapiramidais define este grupo de antipsicóticos. Por um lado, podem produzir em menor escala síndrome défice induzido por neurolépticos, e também causam melhora dos sintomas negativos da esquizofrenia ou primários que lhe são inerentes. No mecanismo de ação há o antagonismo do receptor de dopamina D2 e serotonina 5-HT. Este grupo possui menos incidência de discinesia tardia, menos efeitos extrapiramidais, melhora dos sintomas negativos e bloqueio da serotonina e dopamina. (GOLAN *et al.*, 2009, p.180).

O aspecto comum aos antipsicóticos considerados atípicos é a capacidade de promover a ação antipsicótica em doses que não produzam, de modo significativo, sintomas extrapiramidais. Outras características que estreitam a definição de atipicidade incluem: ausência de hiperprolactinemia que é o excesso de produção de prolactina, maior eficácia nos sintomas positivos, negativos e de desorganização e ausência de discinesia tardia ou distonia após administração crônica. (OLIVEIRA, 2000, p.38).

4.3 SMN E HALOPERIDOL

O haloperidol, fármaco pertencente à classe das butirofenonas, é um agente antipsicótico indicado no tratamento de diversas doenças, incluindo esquizofrenia, mania, distúrbios comportamentais, síndrome de Tourette e crises de ansiedade grave, tendo sido, por sua ampla ação, o neuroléptico mais prescrito em todo o mundo. Apesar de ser amplamente prescrito, são descritos na literatura alguns efeitos indesejáveis, durante a farmacoterapia com este fármaco, como sedação, hipo-

tensão, efeitos antimuscarínicos, porém os que ocorrem com maior frequência são os efeitos extrapiramidais (tabela 01). (MORGONATO *et al.*, 2004, p.82).

O haloperidol é dos fármacos de alta potência que possui alta afinidade pelos receptores de dopamina, já em baixas doses e que mais frequentemente causam SMN (neurolépticos típicos de elevada potência), por ser eficaz e ser mais utilizado além de ter um custo mais acessível para o tratamento e adesão do paciente. Este tipo de medicamento é bem absorvido por via oral, sofre metabolização de primeira passagem e apresentam ligações com proteínas plasmáticas. (WANNMACHER, 2004, p.3).

Com metabolização hepática e eliminação por via urinária, este atua no bloqueio seletivo dos receptores D2 de dopamina, no sistema dopaminérgico mesolímbico, este aumento da troca de dopamina no cérebro produz seu efeito antipsicótico, em consequência deste bloqueio altamente seletivo, pode se verificar que sua utilização pode ocasionar intensos efeitos motores extrapiramidais nos pacientes e até mesmo SMN, assim como a diminuição da liberação do hormônio de crescimento e o aumento da liberação de prolactina pela hipófise. (AZEVEDO *et al.*, 2008, p.149).

Tabela 1 – Principais reações adversas ao haloperidol

Autor	Reação adversa
BOBES <i>et al.</i> , 2003, p.145	Em um estudo com 636 pacientes, 38,1% destes apresentaram disfunções sexuais após o uso terapêutico de haloperidol. Essas disfunções parecem estar relacionadas à dose utilizada.
BROCKMOLLER <i>et al.</i> , 2002, p.439	Pacientes com atividade aumentada ou diminuída da enzima hepática citocromo p-450 estão mais susceptíveis a reações extrapiramidais após o uso de haloperidol.
KING; BURKE & LUCAS, 1995, p.483	Em 55 voluntários saudáveis que receberam haloperidol, disforia ocorreu em 40% dos experimentadores, entretanto, acatsia ocorreu em apenas 8% destes pacientes. Todos os sintomas foram transitórios.
CALORE <i>et al.</i> , 1988, p.160	Uma paciente de 21 anos, ao fazer uso terapêutico de haloperidol, desenvolveu quadro de hipertermia e rigidez muscular
HAMANN; EGAN & WELLS, 1990, p. 503	Entre pacientes que receberam injeção de haloperidol na concentração de 100 mg/mL, 7,7% dos pacientes apresentaram reações no local da injeção como edema, vermelhidão, prurido e calor. Essas reações ocorreram com menor incidência quando a concentração do fármaco era de 50 mg/mL.
SAARIALHO-KERE, 1988, p.80	Entre 12 usuários voluntários do medicamento, o haloperidol induziu aumento moderado dos níveis plasmáti-

	cos de prolactina.
JURIVICH.; HANLON & ANDOLSEK, 1987, p.249	Os autores reportaram um caso de neutropenia induzida pelo uso terapêutico de haloperidol.
LOPEZ RÓIS <i>et al.</i> , 1986, p.550	Em um estudo com 22 pacientes que receberam haloperidol, a ocorrência de movimentos discinéticos foi de 45.5%, a de crises oculogíricas foi de 40.9%, a de agitação foi de 40.9% e a de reações hipertônicas foi de 36,4%. Essas reações cessaram após administração intravenosa de difenidramina ou biperideno.
DINCISOY & SAELINGER, 1982, p.695	Caso de um paciente de 15 anos que após terapia com haloperidol começou a desenvolver doença hepática colestática crônica.

Autor: MORGONATO *et al.*, 2004, p.82

4.4 PRINCIPAIS TIPOS DE ANTIPSICÓTICOS

Os principais tipos de antipsicóticos típicos e atípicos mais utilizados na prática clínica que podem ocasionar SMN estão demonstrados na tabela 02.

Tabela 2 - Principais antipsicóticos típicos e atípicos e a sua potência relativa

Antipsicóticos atípicos	Antipsicóticos típicos
Amisulpirida	Baixa potência
Aripiprazol	Clorpromazina
Clotiapina	Levomepromazina
Clozapina	Mesoridazina
Ziprasidona	Tioridazina
Quetiapina	Média potência
Risperidona	Loxapina
Sulpirida	Molindona
Quepin	Alta potência
Remoxipride	Haloperidol
Mosapramina	Droperidol
Olanzapina	Zotepina
	Plocorperazina
	Ziprasidona

4.5 PRINCIPAIS INDICAÇÕES

Tradicionalmente, os neurolépticos típicos apresentam um efeito ímpar nos chamados sintomas positivos principalmente da esquizofrenia e em alguns casos de demência ou transtorno bipolar com psicose e outras doenças. Farmacologicamente, são antagonistas do receptor D2 da Dopamina. (STANDAERT & GALANTER, 2009, p.166-184).

Exemplos de doenças que podem ser tratadas com antipsicóticos típicos:

- ✓ Esquizofrenia;
- ✓ Transtorno delirante persistente;
- ✓ Transtorno esquizoafetivo;
- ✓ Mania aguda;
- ✓ Coadjuvante de estabilizadores de humor;
- ✓ Coadjuvante no tratamento de depressões psicóticas;
- ✓ Sintomas psicóticos secundários ao abuso de substâncias;
- ✓ Agitação e sintomas psicóticos na demência e em outros transtornos mentais orgânicos. (RODRIGUES, 2006, p. 110).

4.6 EFEITOS ADVERSOS DO USO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Os efeitos adversos dos agentes antipsicóticos típicos podem ser divididos em duas amplas categorias: aqueles produzidos por ação antagonista nos receptores D2 de dopamina fora dos sistemas mesolímbico e mesocortical (efeitos sobre o alvo) e aqueles causados por ação antagonista inespecífica em outros tipos de receptores (efeitos não-pretendidos para o alvo). (STANDAERT & GALANTER, 2009, p.166-184).

O efeito adverso mais grave dos antipsicóticos típicos é a denominada SMN, uma síndrome rara, porém potencialmente fatal, caracterizada por catatonia, estupor, febre e instabilidade autônoma, onde ocorrem mioglobinemia e morte em

cerca de 30% desses casos. A SMN está mais comumente associada aos fármacos antipsicóticos típicos que possuem alta afinidade pelos receptores D2, como o haloperidol. (STANDAERT & GALANTER, 2009, p.166-184).

Os perfis de efeitos adversos dos antipsicóticos típicos dependem de sua potência. Os fármacos de alta potência (cujas doses clínicas são de apenas alguns miligramas) tendem a ter menos efeitos adversos sedativos e a causar menos hipotensão postural do que os fármacos com menor potência (isto é, fármacos que exigem doses altas para produzir um efeito terapêutico). O exemplo de muitos fármacos ativos no SNC, os antipsicóticos típicos são altamente lipofílicos. Em parte devido a essa lipofilicidade, os antipsicóticos típicos tendem a ser metabolizados no fígado e a exibir uma alta ligação às proteínas plasmáticas e um alto metabolismo de primeira passagem. Em geral, os fármacos são formulados como formas posológicas orais ou intramusculares. (LEMOS, *et al.*, 2010, p.1155).

Estas últimas são úteis no tratamento de pacientes com quadros agudos, que podem representar um perigo para os próprios ou para outros, enquanto as formulações orais são geralmente utilizadas para tratamento crônico. A meia-vida de eliminação dos antipsicóticos típicos são erráticas, visto que as suas cinéticas de eliminação seguem tipicamente um padrão multifásico e não são estritamente de primeira ordem. Todavia, em geral, as meias-vidas da maioria dos antipsicóticos típicos são da ordem de um dia, e a prática comum consiste em um esquema de uma dose uma vez ao dia. Os fármacos como haloperidol e a flufenazina, são disponíveis na forma dos ésteres de decanoato. Esses fármacos altamente lipofílicos são injetados por via intramuscular, onde são lentamente hidrolisados e liberados. Essas formulações são particularmente úteis no tratamento de pacientes com aderência precária, porém são fármacos com alto índice de risco para SMN. (STANDAERT & GALANTER, 2009, p.166-184).

4.7 INTERAÇÃO DO LÍCIO COM OUTROS ANTIPSICÓTICOS E SMN

O lítio pode diminuir a renovação da dopamina, e esses efeitos, podem ser relevantes para a sua ação antimaníaca. O lítio também parece bloquear o desenvolvimento de hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos, podendo acompanhar a terapia crônica com agentes antipsicóticos. O lítio é utilizado para tratamento de distúrbios esquizoafetivos caracterizam-se por uma mistura de sintomas esquizofrênicos e alterações do afeto, na forma de depressão ou excitação. Na fase de excitação, bem como nas fases de manutenção, são utilizadas drogas antipsicóticas, isoladamente ou em combinação com o lítio. Embora o lítio individualmente seja raramente bem-sucedido no tratamento da esquizofrenia, sua adição a um antipsicótico pode recuperar um paciente resistente ao tratamento. (LEMOS, *et al.*, 2010, p.1155).

Porém os registros de neurotoxicidade ocorrem principalmente junto à desidratação e ao desequilíbrio hidroeletrolítico durante o uso de antipsicóticos, ou à associação de antipsicóticos com lítio. A melhor medida de prevenção nos dois casos é o asseguramento do adequado balanço hídrico. Reserva-se a associação de lítio para situações em que haja um ganho terapêutico real, suspendendo a mesma em caso de dúvida quanto a esse ganho ou pela possibilidade de ocorrência de sintomas como tremor, incordenação motora e síndrome cerebelar, delirium e discinesia. (ABREUA; BOLOGNESIB & ROCHAB, 2000, p. 245).

5 SINDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

5.1 EPIDEMIOLOGIA DA SMN

A SMN ocorre principalmente no início do tratamento com antipsicóticos em cerca de 80% dos casos. O uso de antipsicóticos no mercado vem aumentando cada dia e com isto aumenta também a incidência de casos de SMN. Seu diagnóstico exige elevada suspeita clínica, devido a ser confundida com outras síndromes e não ter sintomas específicos. Sua incidência varia 0,02-3% dos doentes medicados com antipsicóticos. Os homens parecem ser mais atingidos do que as mulheres (2:1). Esta decorre do uso de drogas bloqueadoras dos receptores de dopamina no hipotálamo, seu nível de letalidade chega aos 30%. Porém estima-se que 69% dos pacientes tenham recuperação completa. (LEMOS, *et al.*, 2010, p.1155).

Sua incidência é menor em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. O risco de SMN pode aumentar quando os antipsicóticos são administrados por via endovenosa e também em altas dosagens, podendo haver formação de depósitos.

(GANOVA, 2010, P. 87).

5.2 ETIOLOGIA E PATOGENIA DA SMN

A SNM é uma doença rara, mas grave ao qual está associada com o uso de antipsicóticos, causada pelo bloqueio ou depleção de receptores dopaminérgicos D2 (inibidores da adenociclase) no trato nigroestriatal, na via mesocortical e no núcleo hipotalâmico, esta também pode ocorrer por uma diminuição da dopamina disponível, descrita por Delay e Deniker em 1960, estes autores denominaram este nome a síndrome em meados de 1968, sendo esta potencialmente letal. (GANOVA, 2010, P. 87).

A dopamina é um neurotransmissor com impacto nas estruturas centrais como o estriado e hipotálamo, o bloqueio da dopamina no organismo por antipsicóticos pode ocasionar rigidez muscular e redução da dissipação do calor. Já a diminuição da dopamina no mesocortex, gânglio de base e medula espinhal podem ser res-

ponsáveis por alterações do estado mental (emoções, pensamentos e concentração), regulação autonômica e ritmos biológicos. A dopamina também exibe efeitos periféricos de impacto sobre a contração do músculo e processo de relaxamento, o bloqueio dopaminérgico conduz a um aumento da liberação de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático que contribui para o aumento da contractilidade e hipertermia. (MIHAILESCU, 2010, p.114).

Cerca de 16% dos casos de SMN se desenvolvem dentro de 24 horas após o início do tratamento antipsicótico, 66% na primeira semana de uso e todos os outros casos no prazo de 30 dias, com raras exceções. O tempo médio de recuperação após a descontinuação do fármaco está na gama de 7-10 dias, com 63% dos pacientes dentro de recuperação de 7-30 dias. No entanto, a duração dos episódios de SMN pode ser prolongada quando antipsicóticos são muito lipofílicos e acabam se depositando nos tecidos. (STRAWN, 2007, p.871).

5.3 SINAIS E SINTOMAS DA SMN

A SMN coloca também dificuldades no diagnóstico diferencial outras síndromes, por seus sintomas serem parecidos. A SMN envolve problemas relativos ao estado mental, sintomas motores e viscerais. Clinicamente esta é caracterizada por hipertermia (temperatura maior que 38 C), rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração do estado mental, um elevado nível de queratina quinase como resultado da rabdomiólise que é a lise ou quebra rápida de músculo esquelético (rabdômio) devido à lesão no tecido muscular. A lesão muscular pode ser causada por fatores físicos, químicos ou biológicos. A destruição do músculo leva à liberação de produtos das células musculares na corrente sanguínea, alguns dos quais, como a mioglobina que são lesivos para os rins, podendo causar insuficiência renal aguda. (CUNHA, 2005, p.80).

O paciente inicialmente pode ter alterações psicomotoras, catatonia ou mesmo ir ao coma. O bloqueio da dopamina no corpo estriado exibe efeitos periféricos de impacto sobre a contração e relaxamento do músculo, também favorece um aumento da liberação de cálcio sarcoplasmático que contribui para o aumento da

contratilidade e hipertermia que vem logo após a contração muscular que gera uma enorme quantidade de calor, resultando em febre. Alterações do estado mental podem ser ocasionadas pelo bloqueio da dopamina no sistema nigroestriatal e no mesocortical. O bloqueio do receptor de dopamina na medula espinhal pode resultar em distúrbios autonômicos (tabela 03). (YACOUB & FRANCIS, 2006, p.235-236).

Investigações laboratoriais são importantes para excluir outras doenças e complicações, pacientes com SMN podem ter complicações laboratoriais como rabdomiólise, resultando em aumentos significativos em soro de creatina quinase, aldolase, transaminases, e as concentrações de desidrogenase de ácido láctico, com o risco de subsequente insuficiência renal mioglobínica. Pacientes podem também ter acidose, hipoxia, diminuição sérica das concentrações de ferro, soro elevado catecolaminas e leucocitose, com ou sem deslocamento para a esquerda. (YACOUB & FRANCIS, 2006, p.235-236).

O tempo médio de recuperação após a descontinuação do fármaco está na gama de 7-10 dias, com 63% dos pacientes dentro de recuperação 7-30 dias. No entanto, a duração dos episódios de SMN pode ser prolongada quando antipsicóticos de depósito de longa duração estão implicados. Além disso, tem havido várias relatos de pacientes nos quais a catatonia residual e parkinsonismo persistiu durante semanas após a SMN. (CUNHA, 2005, p.80).

Existem três principais vias dopaminérgicas centrais as quais são afetadas com o tratamento de antipsicóticos típicos e atípicos: (1) nigroestriatal, (2) mesolímbico- cortical, (3) túbero-índifular. A obstrução aguda das vias nigroestriatal e hipotalâmica por fármacos são os resultados dos sinais e sintomas de SMN. (YACOUB & FRANCIS, 2006, p.235-236).

Tabela 3 - Critérios para o diagnóstico de SMN

Critérios da associação Americana de Psiquiatria	Critérios de Levenson	Critérios de Nierenberg
<p>Hipertermia e rigidez muscular grave, associadas ao uso de neurolépticos;</p> <p>Dois ou mais entre: diaforese, disfagia, tremor, incontinência, alteração da consciência, mutismo, taquicardia, tensão arterial elevada ou lábil, leucocitose, elevação da creatina cinase;</p> <p>Ausência de outra etiologia (tóxica, neurológica ou outra).</p>	Uso recente de antipsicóticos	Essenciais
	Maior	Uso recente de neurolépticos, uso recente de outro agente dopaminérgico, paragem recente de agonista dopaminérgico.
	Febre, rigidez muscular, CK elevado (>1000U/L)	Maior
	Menor	Febre (>38°C) sem outra causa, rigidez

		muscular (cano de chumbo), CK sérico elevado (>3 vezes o normal), instabilidade autonómica (2 ou mais de: sudção, taquicardia, pressão arterial aumentada ou diminuída) e alteração de consciência
	Taquicárdia, diafo- rese, pressão arte- rial anormal, ta- quipneia, leucoci- tose, alteração de cons- ciência	Menor
	Numero de crité- rios necessários	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 extra-piramidais
	2-3 maiores + 4 menores	Número de critérios necessários
		3-4 maior + 3 menores

Fonte: PIMENTEL *et al.*, 2008, p. 142.

5.1 EFEITOS DO BLOQUEIO DE RECEPTORES D2 NAS TRÊS PRINCIPAIS VIAS CENTRAIS DOPAMINÉRGICAS

5.1.1 Bloqueio dopaminérgico da via nigroestriatal

A via nigroestriatal consiste em neurônios que se projetam da substância negra até o caudado e o putame, essa via está envolvida na coordenação dos movimentos voluntários, podendo ocasionar a síndrome extrapiramidal (EPS), levando a rigidez, tremor e acinesia (parkinsonismo), distonia aguda ou tardia (espasmos musculares da língua, face, pescoço) e acatisia (sentimento de inquietação que obriga o paciente a mover-se permanentemente). (CUNHA, 2005, p.80).

Entre os efeitos colaterais provocados pelos neurolépticos, o mais estudado é o chamado Impregnação Neuroléptica ou Síndrome Extrapiramidal. Essa situação é o resultado da ação do medicamento na via nigro-estriatal, onde parece haver um balanço entre as atividades dopaminérgicas e colinérgicas. Desta forma, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos provocará uma supremacia da atividade colinérgica e, conseqüentemente, uma liberação dos sintomas ditos extrapiramidais. (GOLAN, 2009, p.190).

O bloqueio dos receptores D2 nesta via leva a um aumento na síntese de receptores, com o conseqüente aumento do número de receptores ocorre efeito colateral mais temido de elevada incidência e difícil de resolver que é a discinesia tardia (movimentos involuntários anormais lingual ou buco orofacial geralmente passíveis de tratamento). (GOLAN, 2009, p.190).

5.1.2 Bloqueio dopaminérgico da via mesocortical-mesolímbica

As vias mesolímbicas e mesocorticais são as envolvidas nos efeitos terapêuticos dos antipsicóticos. As vias mesolímbicas e mesocorticais confundem-se anatomicamente e ambas se originam no segmento ventral do mesencéfalo. A via mesolímbica inerva diversos núcleos subcorticais do Sistema Límbico: amígdala, núcleo acumbens, tubérculo olfatório e o septo lateral. A via mesocortical tem suas terminações sinápticas localizadas no córtex frontal, na parte anterior do giro do cíngulo e no córtex temporal medial. (CUNHA, 2005, p.80).

A via mesolímbica-mesocortical esta relacionada ao comportamento, onde se projeta os corpos celulares próximos da substância negra para o sistema límbico e neocórtex. O bloqueio da via mesocortical pode levar a um agravamento dos sintomas negativos da psicose. Este efeito é conhecido como síndrome de déficit induzido por neurolépticos (DNI). (GOLAN, 2009, p.190).

5.1.3 Bloqueio dopaminérgico da via tuberoindifular

A via tuberoinfundibular liga os núcleos arqueados e neurônios periventriculares ao hipotálamo e à hipófise posterior. A dopamina liberada por esses neurônios inibe fisiologicamente a secreção de prolactina. (CUNHA, 2005, p.80).

A dopamina inibe a liberação da prolactina. Na deficiência da dopamina, os níveis de prolactina estarão aumentados estando associados a galactorrêia (secreções da mama), a amenorréia e a disfunção sexual em ambos os sexos. Todas estas vias inibidas produzem diversos tipos de alterações laboratoriais. (GOLAN, 2009, p.190).

5.1.4 Alterações laboratoriais na SMN

Na SMN a elevação da creatina quinase sérica (CK), onde a CK é tipicamente mais de 1000 UI / L e podendo chegar a 100.000 IU/L. Estes níveis elevados de CK pode refletir a rabdomiólise secundária a rigidez muscular. O grau de elevação da CK parece correlacionar-se diretamente com a severidade da doença e níveis mais elevados são consistentes com um pior prognóstico. Outro achado mais consistente é leucocitose com glóbulos brancos (WBC) entre 10,000 a 40,000. Um desvio para a esquerda pode estar presente. Discreta elevação da lactato desidrogenase (LDH), alcalino fosfatase e transaminases hepáticas são comuns. (GANOA, 2010, p. 88).

A elevação dos níveis de CK é um dos dados laboratoriais específicos de ampla controvérsia e tem despertado sobre o seu significado dentro da SMN. E considerado, por si só, como principal critério de diagnóstico. Os níveis de cálcio podem diminuir durante a rabdomiólise sequestro de cálcio no músculo (acontece uma hipocalcemia constante quando os níveis de CK é superior a 10.000 UI / L), nestas circunstâncias, é clássica a elevação dos níveis séricos de fósforo. Além disso, níveis hipomagnesemia parecem ser de uma quantidade suficiente para justificar a hipocalcemia. Todos estes sintomas exigem tratamento específico para a melhora do quadro de SMN. (CUNHA, 2005, p.80).

6 TRATAMENTO DA SMN

O tratamento da síndrome neuroléptica maligna deve ser administrado conforme a gravidade de cada caso e o seu estágio evolutivo. O distúrbio pode ser bastante variado ocorrendo desde um quadro relativamente benigno e auto limitado até quadros graves e potencialmente fatais, provavelmente relacionados com o tempo de evolução e tipo de medicação utilizado. O tratamento pode consistir de medidas simples nos casos que foram identificados precocemente como a suspensão do neuroléptico, prescrição de anticolinérgicos e observação ou, contemplar medidas de suporte mais vigorosas (tabela 04), em unidade de cuidados intensivos, para os casos mais graves. De um modo geral deve-se suspender o uso dos neurolépticos, realizar uma cuidadosa avaliação dos sinais vitais, vias aéreas, do estado de hidratação e nível de consciência. A SMN é uma reação ou efeito adverso potencialmente fatal que ocorre com a utilização de antipsicóticos, os quais são utilizados para tratamento principalmente de Esquizofrenia. (COSTA *et al.*, 2006, P. 8).

O tratamento de SMN consiste na retirada do agente causador como forma de evitar formulações de depósito e complicações. Caso o paciente utilize lítio, deve-se também retirá-lo devido que a combinação de lítio com antipsicóticos pode ocasionar neurotoxicidade e interações sinérgicas. O lítio precipita a SMN quando combinado com antipsicóticos típicos, particularmente a clozapina. Deve-se evitar a reintrodução do antipsicótico associado ao surgimento da SMN e sempre optar por outro antipsicótico cujo potencial de induzir SMN seja reconhecidamente baixo, levando em consideração risco-benefício da medicação. (MEDEIROS *et al.*, 2000, p.146).

O risco de reincidência de SMN chega aos 90%, por isso deve-se esperar cerca de duas semanas antes de reiniciar o tratamento com outras drogas antipsicóticas de menor potência sempre evitando o uso destas drogas de forma intravenosa ou injetável, sempre utilizando drogas com baixa afinidade aos receptores de dopamina, evite lítio e comece com uma baixa dosagem da medicação. (ROSEBUSH *et al.*, 2010, p.720).

Tabela 4 - Medidas específica para SMN

Fármaco	Efeito	Dose adulto	Efeito secundário	Contra indicações
Benzodiazepínicos (Diazepam – primeira linha)	Controle da gitação, tremor e calafrio	5-10 mg via oral, endovenosa ou intramuscular até de 3-3 horas	Sedação, agitação, ansiedade, amnesia, labilidade de humor, ataxia, disartria, nistagmo	Hipersensibilidade, glaucoma, depressão do SNC, insuficiência hepática
Bromocriptina – primeira linha	Agonista dopaminérgico central	5-10 mg por via oral de 12-12 horas	Hipotensão, náuseas, psicoses	Hipersensibilidade, cardiopatia isquêmica
Dantroleno – segunda linha	Relaxante muscular	0,8-2,5mg/Kg e.v. 6/6h. Máx. 10mg/Kg/d 100-200mg/dia p.o.. Max. 400mg/d	Hepatotoxicidade, fotosensibilidade	Hipersensibilidade hepática, função pulmonar alterada, insuficiência cardíaca grave
Outras terapêuticas experimentadas com sucesso: levodopa/carbidopa				
Terapêutica específica segundo a gravidade do SMN				
SMN ligeiro Rigidez ligeira, catatonia ou confusão, temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$, FC ≤ 100 Benzodiazepina (diazepam/lorazepam)				
SMN moderado Rigidez moderada, catatonia ou confusão, temperatura $38-40^{\circ}\text{C}$, FC 100-120bpm Benzodiazepina (diazepam/lorazepam), bromocriptina /amantadina				
SMN grave Rigidez grave, catatonia ou coma, temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$, FC ≥ 120 bpm Dantroleno, bromocriptina/amantadina				

Fonte: PIMENTEL *et al.*, p. 143, 2008.

6.1 DANTROLENO SÓDICO

O dantroleno é um relaxante muscular que inibe a liberação de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático durante o acoplamento excitação-contração causando redução dose dependente das concentrações de cálcio intracelular em pacientes com SMN. A formulação para uso intravenoso é apresentada em frascos-ampola de 70 ml, contendo 20 mg de dantroleno, 3,0g de manitol e hidróxido de sódio. O conteúdo de cada frasco ampola deve se diluído em 60 ml de água estéril. (CUNHA, 2005, p.80).

Este além de ser um relaxante muscular esquelético sugerido para intervenção farmacológica na SMN, inibe também a contração do músculo e a produção de calor. Estudos experimentais sugerem que o dantroleno atua intracelularmente nas fibras musculares esqueléticas inibindo a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, induzida por cálcio, e conseqüentemente a contração muscular, sem afetar o potencial de ação. Este é administrado intravenoso, sendo que seus efeitos podem ser vistos 10 minutos após sua administração. Sugere-se a retirada do dantroleno após a melhora dos sintomas em cerca de dez dias, pois acarreta risco de hepatotoxicidade. (ROSEBUSH *et al*, 2010, p.720).

6.2 BROMOCRIPTINA

Esta é um derivado semi-sintéticos de alcalóides da ergotamina, com ação vasoconstritora, com os efeitos da dopamina miméticos e com baixas propriedades antagonistas de alfa-adrenérgicos. Os efeitos são devidos à inibição da secreção de prolactina. A bromocriptina é um agonista dopaminérgico D2 prescrita em associação com dantroleno bem tolerada, seu tratamento é cerca de dez dias ajudando a reduzir a mortalidade por SMN. (ROSEBUSH *et al*, 2010, p.720).

Este fármaco produz discreta resposta em pacientes que não reagem a levodopa, as ações da bromocriptina são semelhantes às da levodopa, exceto que alucinações, confusão, delírio, náusea e hipotensão ortostática são mais comuns,

enquanto discinesia é menos evidente. Medidas redução da temperatura corporal, hidratação em especial na presença de rabdomiólise mantendo sempre o equilíbrio eletrolítico, profilaxia contra tromboembolismo venoso e cardiorrespiratório. (ROSE-BUSH *et al*, 2010, p.720).

6.3 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS PARA SMN

A maioria dos pacientes com SNM deverá ser tratada em unidades de terapia intensiva. Outros tipos de tratamento também podem ser utilizados como à base de levodopa é um precursor de dopamina e pode ser administrado em combinação com carbidopa. A carbidopa diminui a decarboxilação extracerebral da levodopa, diminuindo assim a incidência de náusea e aumentando a disponibilidade central da levodopa. A adição de carbidopa reduz em cerca de 75% a quantidade de levodopa necessária. Cerca de 75mg a 100mg de carbidopa são necessários para saturar a decarboxilase periférica. Entretanto, alguns pacientes precisam de doses de até 200mg de carbidopa por dia para reduzir ou eliminar a náusea. (CUNHA, 2005, p.80).

A dopamina não passa a barreira hemato-encefálica portanto não pode ser administrada. A levodopa ultrapassa essa barreira e é rapidamente descarboxilada por enzimas em dopamina. O déficit de dopamina é assim corrigido, mas de forma inespecífica. Assim, tal administração melhora o quadro clínico, mas não cura a doença. Suplementos de vitamina B6 que são co-enzimas para a dopa-decarboxilase e portanto devem ser evitados. A meia vida da levodopa quando administrada com carbidopa é de aproximadamente duas horas e meia. Também podem ser utilizados benzodiazepínicos que não possuem efeitos preventivos somente melhora clinica dos sintomas, porém servem para melhorar algum dos sintomas como rigidez, estado mental e agitação psicomotora e velocidade de recuperação, principalmente em casos mais leves. A amantadina promove o aumento da síntese e liberação de dopamina e como antagonista de receptores NMDA. Menos eficaz que a levodopa, neste caso, seu benefício é que é de curta duração. Utilizado na dosagem de 200-400 mg via oral no período de 6-8 horas ou por sonda nasogastrica, um

antagonista do NMDA receptor que aumenta a liberação de dopamina a partir de terminais dopaminérgicos intactos, reduz essencialmente hipertermia. (STRAWN *et al.* 2007, p.872-873).

Os glicocorticóides podem também revelar-se útil no tratamento de SMN, devido ação dopaminérgica no lisossoma com efeito de estabilização da membrana, baseado na presença de receptores de glicocorticoides ativos dentro da área tegmental ventral e substantianigra. (STRAWN *et al.* 2007, p.872-873).

6.4 RETOMADA DO TRATAMENTO COM ANTIPSICÓTICOS

A ocorrência de sequelas neuropsiquiátricas da SNM, em um total de 31 casos de sequelas para cada 100 pacientes com SMN, indivíduos com uma lesão pré-existente no SNC estão mais predispostos ao desenvolvimento de uma sequela 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 sequela persistente da SNM. (SOUZA *et al.*, 2012, p.444).

Preconiza-se a substituição de anticolinérgicos ou sua substituição por agonistas dopaminérgicos nos casos de pacientes com sinais extrapiramidais. Medicamentos dopaminérgicos como no caso amantadina deverão ser mantidas para não se agravar o quadro de SMN. Após seu reconhecimento e a suspensão da utilização de neurolépticos por aproximadamente 14 dias, as medicações para o tratamento da SMN devem ser gradualmente retiradas enquanto a recuperação do paciente é monitorada. Casos prolongados de SMN tem ocorrido em pacientes que utilizam prepações neurolépticas de longa duração e ou medicações as quais tem capacidade de formar depósitos no corpo, pode ocorrer até 35 dias após a utilização da ultima medicação. Estes pacientes devem ser atendidos em unidades de terapia intensiva. (MARCHIORI & CARVALHO, p.48, 2005).

Embora não curativas, as drogas antipsicóticas ou neurolépticas estabeleceram-se como tratamento primário para todos os estágios de vários tipos

de doenças, reduzindo o tempo de hospitalização, e possibilitando o manejo continuado ambulatorialmente das mesmas. (MACHADO, POÇAS & MELLA, p. 68-69, 2009).

Pacientes com a retomada do uso de antipsicóticos podem ou não ter episódio recorrente de SMN. Por isso o médico deve ter cautela e averiguar as seguintes condições antes da retomada do tratamento com antipsicóticos para minimizar os riscos de um retorno de SMN:

- ✓ Verificar o perfil de efeitos colaterais;
- ✓ Preferência do paciente;
- ✓ Grau de adesão ao tratamento;
- ✓ Doenças físicas ou problemas físicos associados (p. ex., pacientes com convulsões deve-se evitar o uso);
- ✓ Ter cautela no uso destes antipsicóticos com pacientes com fatores de risco para diabetes, obesidade, idade superior a 50 anos, sedentarismo, tabagismo, hipertensão, hiperglicemia, hipertrigliceridemia ou doença coronariana;
- ✓ Na gravidez tenta-se evitar o uso;
- ✓ Aguarde pelo menos 2 semanas antes de reiniciar a terapia;
- ✓ Use de baixa potência, em vez de medicamentos de alta potência;
- ✓ Comece com doses baixas e titular lentamente para cima;
- ✓ Evite lítio concomitante;
- ✓ Evite a desidratação;
- ✓ Monitorar cuidadosamente para sintomas de SMN. (MOSCOVICH *et al.*, 2011, p.752).

Não existe antipsicótico isento de efeitos indesejados. A vantagem clínica de um grupo de drogas muitas vezes expõe o usuário a complicações. O tratamento precisa ser individualizado e o uso continuado de antipsicóticos deve ser reservado aos pacientes que efetivamente necessitam dessa indicação. Cautela, detecção precoce de efeitos adversos, diminuição de dose, troca por outra droga, suspensão de associações desnecessárias e modificação comportamental são as estratégias recomendadas. A associação de diferentes agentes farmacológicos precisa ser utili-

zada em sequência, visando um maior controle de sintomas, uma maior qualidade de vida e menores custos familiar, individual e social. (ABREU, BOLOGNESI & ROCHA, p. 245, 2000).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SMN trata-se de uma situação rara, potencialmente grave, porém reversível desde que se escolha a terapêutica adequada. O risco de SNM deve ser considerado mesmo em uso de antipsicóticos atípicos ou típicos, a SMN deve ser rapidamente diagnosticada e dada o devido suporte clínico com tratamento adequado, para a melhora do paciente e o aumento da sobrevida do mesmo. Outro ponto importante a se considerar é o uso de antipsicóticos em associação com lítio, tendo-se em vista o maior risco de desenvolvimento de SNM. Portanto é de extrema importância o acompanhamento do paciente usuário de agentes antipsicóticos por no mínimo uma semana a partir do início do tratamento e quando houver a substituição de antipsicóticos, tendo assim um maior controle caso o paciente evolua com um quadro possível de SNM, para que as complicações indesejadas da SNM sejam controladas a tempo antes de uma evolução fatal.

O tratamento de SMN consiste na retirada do agente psicótico causador, deve-se também evitar lítio, pois o risco de reincidência é muito alto e seu tratamento deve ser a base de dantroleno que é um relaxante muscular esquelético e a bromocriptina que possui ação vasoconstritora, inibindo a secreção de prolactina, além de ser um antagonista dopaminérgico. A retomada do tratamento com antipsicóticos pelo paciente pode levar a retomada do quadro de SMN. Por isso para se retomar o tratamento com antipsicótico deve se averiguar diversas condições para minimizar os riscos de retorno da SMN. Devido ao fato que não existe antipsicóticos sem efeitos adversos indesejados, o tratamento para SMN deve ser individualizado para cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, Paulo; BOLOGNESI, Gustavo; ROCHA, Neusa. Prevenção e tratamento de efeitos adversos dos antipsicóticos. **Rev. Brasileira de Psiquiatria**: São Paulo, vol.22, n. 1, p. 240-248, mai. 2000.
- AZEVEDO, Simone *et al.* A enfermagem, o paciente portador de sofrimento mental e a síndrome neuroléptica maligna. **Rev. Brasileira de saúde mental**: São Paulo, vol.8, n.16, p. 141-152, 2008.
- BOBES, John *et al.* Frequency of Sexual Dysfunction and Other Reproductive Side effects in Patients with Schizophrenia Treated with Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, or Haloperidol: The Results of the EIRE Study. **J. Sex. Marital**: Montana, v. 29, n.2, p. 125-147, 2003.
- BOTTONI, Thomas. Neuroleptic malignant syndrome: A brief Review. **Hospital Physician**: Califórnia, vol.4, n. 7, p. 58-63, fev.2002.
- BROCKMOLLER, Jurgen *et al.* I.The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. **J. Clinical Pharmacology**: Nevada, v. 72, n.4, p. 438-452, 2002.
- CALORE, Enne *et al.* Hyperthermic reaction to haloperidol with rigidity, associated to central core disease. **Acta Neurol**: Minesota, v.16, n.4, p.157-161, 1992.
- COSTA, Lorena Faria *et al.* Atenção Farmacêutica para Portadores de Cuidados Especiais. **Rev. Eletrônica de Farmácia**: Rio de Janeiro, v.3, n.2, p. 19-21, set. 2006.
- CUNHA, Luiz. Anestesia para suscetíveis à Hipertermia Maligna. **Rev. Neurociências**. São Paulo: vol.13, n.3, p.79-87, agos. 2005.
- DAERT, David; GALANTER, Joshua. Princípios de farmacologia. 3 ed. Rio de Janeiro: 2009, Saraiva, p.166-184.
- DANIEL, Gustavo. Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly. **J Clin. Psychiatry**. New York: vol. 61, n. 1, p. 49–52, jan. 2000.
- DINCISOY, Raphael.; SAELINGER, Jerome. Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. **Rev. Gastroenterology**: New York, v.83, n.3, p.694-700, 1982.
- FUCHS, Flavio; WANNMACHER, Lenita.; FERREIRA, Marcos. **Farmacologia Clínica**. 3 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 240-267.
- GANOA, Luiz Alfonso laverde. Síndrome Neuroleptico Maligna. **Rev.facultad de salud. Colombia**: Neiva-Hulina, vol.2, n.1, p.85-90, jan. 2010.
- GIMENEZ, Rosane. Formas de tratamento do paciente esquizofrênico. **Rev. científica de psicologia**. São Paulo, vol. 4, n.7, p. 420-442, 2006.

GOLAN, David *et al.* **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia.** 2 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p.180-192.

HAMANN, Adolf.; EGAN, Timoty; WELLS, Bill.; GRIMMIG, Jane. Injection site reactions after intramuscular administration of haloperidol decanoate 100 mg/mL. **J. Clin. Psychiatry:** Boston, v.51, n.12, p.502-504, 1990.

HANEL, Ricardo *et al.* Síndrome neuroléptica maligna: Relato de caso com recorrência associada ao uso de olanzapina: Paraná, **Rev. Brasileira de neurologia e neurofisiologia do hospital Nossa Senhora das Graças**, vol. 56, n.4, p. 833-837, 1998.

JURIVICH, Donald; HANLON, Philip; ANDOLSEK, Kathryn. Neuroleptic-induced neutropenia in the elderly. **J. Am. Geriatr. Soc.:** Londres, v.35, n.3, p.248-250., 1987.

KING, Jhonatan; BURKE, Michael; LUCAS, Rachinski. Antipsychotic drug-induced dysphoria. **Br J Psychiatry:** Londres, v. 167, n.4, p.480-482, 1995.

LEMOS, Joana *et al.* Síndrome Maligna dos Neurolepticos: Um caso raro de evolução prolongada. **Rev. Acta Med:** Portugal, vol.6, n.23, p.1155-1559, out. 2010.

LOPEZ RÓIS, Frank *et al.* Drug-induced extrapyramidal syndrome. A propos of 22 cases. **Rev. Q. J. Med.:** California, v.59, n.230, p.549-556, 1986.

MACHADO, Fabio; POÇAS, Cleverson; MELLA, Eliane. Determinação dos antipsicóticos prescritos no hospital municipal de Maringá. **Rev. Ciências biológicas e da saúde:** Londrina, vol. 30, n.1, p.67-73, jan.2009.

MARCHIORI, Paulo; CARVALHO, Nise. Síndrome neuroléptica maligna. **Rev. Do Hospital de clínicas de São Paulo:** São Paulo, vol. 20, n. 14, p. 47-49, fev. 2005.

MEDEIROS, Fabricio Lins *et al.* Síndrome Neuroleptica Maligna de paciente em uso de Olanzapina. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria:** São Paulo, vol.57, n.2, p. 145-147, fev. 2008.

MIHAILESCU, Cristian. Neuroleptic malignant syndrome for the emergency neurologist. **Romanian journal of neurology:** Bucharest, vol. 10, n. 3, p.113-117, jan. 2010.

MOREIRA, Fabrício; GUIMARÃES, Francisco. Mecanismo de ação dos antipsicóticos: Hipóteses Dopaminérgicas. **Rev. Brasileira de Medicina:** Ribeirão Preto, vol. 40, n. 1, p.63-71, jan. 2007.

MORGANATO Mariana *et al.* Reações adversas ao Haloperidol. **Rev. Infarma:** São Paulo: vol. 16, n. 9, p. 80-91.

MOSCOVICH, Mariana *et al.* Neuroleptic malignant syndrome. **London Health Science Centre:** Canada. vol. 69, n. 5, p. 751-755, jan. 2011.

OLIVEIRA, Irismas. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. **Rev. Brasileira de psiquiatria.** Bahia: vol. 1, n. 40, p.38-40, fev.2000.

PIMENTEL *et al.*, Síndrome maligno dos neurolépticos – Dificuldades de diagnóstico no serviço de urgência. **Sociedade Portuguesa de Pediatria**: Lisboa, vol. 4, n. 14, p.141- 145, abr. 2008.

RODRIGUES, Marcos. Modificações nos padrões de consumo de psicofarmacos em localidade do Sul do Brasil. **Rev. Saúde Pública**: Londrina, vol.40, n.1, p.107-114, ago. 2006.

ROSEBUSH, Petter *et al.* A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. **Am J Psychiatry**: New York, vol. 146, n. 7, p.717–725, mar. 2010.

SANCHEZ, Garcia de Casasola. Síndrome Neuroleptico Maligno. **Rev. Medicina Interna**: Madrid, vol. 14, n.2, p.560-578, mar. 2001.

SOUZA, Romes Andre Proença *et al.* Síndrome Neuroleptica Maligna. **Rev. Brasileira Clinica Medica**: São Paulo, vol. 10, n. 50, p.440-445, out. 2012.

STAN SAARIALHO-KERE, Kähäri. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of nalbuphine and haloperidol, alone and in combination, in healthy subjects. **Br. J. Clin. Pharmacol.**: Londres, v.26, n.1, p.79-87, 1988.

STRAWN, Jeffery *et al.* Neuroleptic Malignant Syndrome. **Am J Psychiatry**: New York, vol. 164, n.6, p. 870-876, June 2007.

YACOUB, Adeeb; FRANCIS, Andrew. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical neuroleptics and responsive to lorazepam. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**: New York, vol. 2, n.2, p. 235–240, nov. 2006.

WANNMACHER, Lenita. Antipsicóticos atípicos. **Rev. Brasileira de Farmácia**: Brasília, vol.1, n.12, p.1-6. nov. 2004.