

SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA EM PACIENTE EM USO DE OLANZAPINA – RELATO DE CASO

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME IN PATIENT IN OLANZAPINE USE - CASE REPORT

Sandro Bichara Mendonça¹, Gabriel Soares Mendonça², Marcela Quitete², Carolina Cassiano Rangel², Débora Moreira Bravin².

1. Médico Oncologista, Professor Concursado de Medicina, Semiologia Clínica, Faculdade de Medicina de Campos; Mestrado em Educação em Ciências e Saúde, CCS, NUTES, UFRJ.

2. Graduandos do 12º período da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Gabriel Soares Mendonça
Rua Primeiro de Maio, 79, apartamento 1502 – Bairro Pelinca
28035-145 Campos dos Goytacazes, RJ. E-mail: gabriel_s_m_@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é uma das principais complicações do uso de antipsicóticos, relativamente rara, porém potencialmente fatal, podendo levar ao óbito em 10 a 20% dos casos¹⁻⁵. Esta síndrome é caracterizada pelo desenvolvimento de rigidez muscular grave e hipertermia, associados a pelo menos dois outros sintomas: Diaforese, disfagia, tremor, incontinência, confusão mental/coma, mutismo, taquicardia/taquipneia, pressão arterial elevada ou instável, leucocitose; elevação de CPK⁶.

Objetivo: Relatar um caso de uma paciente diabética e hipertensa, em acompanhamento psiquiátrico por transtorno afetivo bipolar, que desenvolveu a Síndrome Neuroléptica Maligna pelo uso do antipsicótico atípico: Olanzapina, visando sugerir condutas clínicas que possam melhorar a precisão diagnóstica da Síndrome Neuroléptica Maligna e, consequentemente, a eficácia terapêutica. **Método:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão bibliográfica em fontes especializadas: livros, revistas, artigos disponíveis em sites da internet (SciELO, Bireme, Pubmed, Revista Brasileira de Psiquiatria, outras) utilizando-se como palavras-chave: síndrome neuroléptica maligna; olanzapina, clínica; diagnóstico; tratamento. **Conclusão:** Conclui-se ser essencial para uma prática médica de excelência, com significativa eficácia terapêutica e prognóstica, o exercício inicial, em todos os doentes, de anamnese e exame físico metódicos, seguidos por exames complementares clínicos direcionados e sistematicamente analisados, visando identificação precoce de condições clínicas potencialmente fatais e seu manejo terapêutico precoce e eficaz.

Palavras-chave: Síndrome neuroléptica maligna, olanzapina, clínica, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a major complication of the use of antipsychotics, relatively rare, but potentially fatal, and can lead to death in 10-20 % of cases.1-5. This syndrome is characterized by severe muscle stiffness development and hyperthermia associated with at least two other symptoms: Diaphoresis, dysphagia, tremor, incontinence, confusion / coma, mutism, tachycardia / tachypnea, high or unstable blood pressure, leukocytosis and CPK elevation⁶. **Objective:** To report a case of a diabetic and hypertensive patients in psychiatric care for bipolar affective disorder that developed Neuroleptic Malignant Syndrome by the use of atypical antipsychotics: olanzapine, aiming suggest clinical procedures that can improve the diagnostic accuracy of Neuroleptic Malignant Syndrome and, therefore, therapeutic efficacy. **Method:** Information was obtained through medical record review, photographic documentation of diagnostic methods to which the patient underwent and literature review in specialized sources: books, magazines, articles available on Internet sites (SciELO, Bireme, Pubmed, Journal of Psychiatry, other) using as keywords: neuroleptic malignant syndrome; olanzapine clinical; diagnostics; treatment. **Conclusion:** Concluded to be essential for an excellent medical practice, with significant therapeutic and prognostic efficacy, the initial exercise, in all patients, of anamnesis and meticulous physical examination, followed by targeted clinical exams and systematically analyzed, aiming identification early life-threatening medical conditions and their early and effective therapeutic management.

KEYWORDS: neuroleptic malignant syndrome, olanzapine, clinic, diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é uma das principais complicações do uso de antipsicóticos, relativamente rara, porém potencialmente fatal, podendo levar ao óbito em 10 a 20% dos casos¹⁻⁵. Esta síndrome é caracterizada pelo desenvolvimento de rigidez muscular grave e hipertermia, associados a pelo menos dois outros sintomas: Diaforese, disfagia, tremor, incontinência, confusão mental/coma, mutismo, taquicardia/taquipneia, pressão arterial elevada ou instável, leucocitose; elevação de CPK, conforme ilustrado na figura 1⁶. Foi descrita pela primeira vez em 1960, na literatura francesa, por *Delay e col.*² e em 1968, na literatura inglesa, por *Delay e Deniker*.³ Sua incidência relacionada com os antipsicóticos típicos varia entre 0,02% a 2,46%, porém com o uso dos antipsicóticos atípicos ainda não foi bem estabelecida⁴. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, laboratoriais e de exclusão de outras condições médicas gerais ou psiquiátricas que explicariam os demais sintomas⁷.

Critérios Diagnósticos para Síndrome Neuroléptica Maligna	
	Critérios
	Desenvolvimento de rigidez muscular grave e hipertermia associados com o uso de neurolépticos
	Dois sintomas ou mais: diaforese (sudorese abundante), disfagia, tremor, incontinência, confusão/coma, mutismo, taquicardia/taquipneia, pressão arterial elevada ou instável, leucocitose e CPK elevada
	Os sintomas dos critérios A e B não são devidos a uma substância, por exemplo a Fenciclidina
	Os sintomas dos critérios A e B não são bem explicados por um transtorno mental

Figura 1. Critérios diagnósticos para síndrome Neuroléptica maligna.

OBJETIVO

Relatar um caso de uma paciente diabética e hipertensa, em acompanhamento psiquiátrico por transtorno afetivo bipolar, que desenvolveu a Síndrome Neuroléptica Maligna pelo uso do antipsicótico atípico: Olanzapina, visando sugerir condutas clínicas que possam melhorar a precisão diagnóstica da Síndrome Neuroléptica Maligna e, consequentemente, a eficácia terapêutica.

MÉTODO DE PESQUISA

As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão bibliográfica em fontes especializadas: livros, revistas, artigos disponíveis em sites da internet (SciELO, Bireme, Pubmed, Revista Brasileira de Psiquiatria, outras) utilizando-se como palavras-chave: síndrome neuroléptica maligna; olanzapina, clínica; diagnóstico; tratamento.

RELATO DE CASO

D.E.S., 57 anos, branca, viúva, ensino fundamental completo, católica, do lar, brasileira, residente e domiciliada em Campos dos Goytacazes, RJ, em acompanhamento psiquiátrico por transtorno afetivo bipolar; diabética, hipertensa, etilista social e tabagista de longa data, em uso regular de Depakene, Neuleptil e Olanzapina. Cartão Vacinal e Preventivo Ginecológico: irregulares. Foi admitida no serviço de emergência médica no dia 02 de abril de 2015 com quadro de tremores involuntários em membros superiores e rigidez muscular há quatro dias, associado a quadro pulmonar de desconforto respiratório.

Ao exame físico, paciente em regular estado geral, acordada, interagindo pouco com o examinador, acianótica, anictérica, hipocorada (+/4+), desidratada (++/4+), afebril, dispneica. Ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros, pressão arterial: 150x100 mmHg, frequência cardíaca: 100 bpm. Tórax com expansibilidade diminuída, frêmito tóraco-vocal aumentado, submacicez à percussão de bases pulmonares, murmúrio vesicular audível bilateralmente, com roncos em bases pulmonares, frequência respiratória: 30 irpm. Abdome depressível e indolor à palpação superficial e profunda, ausência de massas ou visceromegalias palpáveis, peristalse presente. Membros superiores: Hipertonía muscular e tremores involuntários em membros direito e esquerdo. Membros inferiores: Pulsos pediosos palpáveis, panturrilhas livres, ausência de edema. Em um primeiro momento, os exames de internação eram: 1- Sangue: Hematócrito: 42,50%, Hemoglobina: 15,10g/dL, Hemácias: 5,24 milhões/mm³, Leucócitos: 17.100/mm³, Bastões: 1%, Segmentados: 78%, Linfócitos: 17%, CK- total: 172,00 U.I./L. Glicose: 93 mg/dL, Uréia: 23mg/dL, Creatinina: 0,5 mg/dL, Ácido úrico: 5,10 mg/dL, Sódio: 136, mEq/L, Potássio: 3 mEq/L, Magnésio: 1,70 mEq/L, Cálcio: 8,1 mg/dL. 2 – Imagem: RX de Tórax compatível com Pneumonia Aspirativa.

Foi solicitado parecer da Pneumologia e iniciado tratamento adequado; solicitado parecer da Psiquiatria e iniciado Akineton 2mg 2x/dia. No terceiro dia de internação hospitalar, a paciente apresentou contrações generalizadas e contínuas. Como conduta, o Akineton foi aumentado de 2x para 3x/dia. Após novo parecer da Psiquiatria, no quarto dia de internação hospitalar, foi aventada a hipótese diagnóstica de Síndrome Neuroléptica Maligna pelo consequente uso de Olanzapina. Foram descartadas outras causas orgânicas como infecção urinária, insuficiência renal aguda ou infarto agudo do miocárdio. A abordagem terapêutica incluiu suporte clínico, prescrição de Akineton, Parlodol, Lorazepam e suspensão do agente Olanzapina. Após sete dias de internação hospitalar, a paciente apresenta melhora importante da espasticidade e das contrações. A antibioticoterapia é suspensa e novos exames são solicitados: 1 – Sangue: Série vermelha sem alterações, Leucócitos: 17.800/mm³, Segmentados: 83, Bastões: 3, VHS: 70mm, PCR: 192, Glicose: 127 mg/dL, Uréia: 56mg/dL, Creatinina: 0,8 mg/dL, Sódio: 161 mEq/L, Potássio: 3,4 mEq/L, Cálcio: 10,6 mg/dL, Magnésio: 2,1 mg/dL, LDH: 481 mg/

dL, Amilase: 223mg/dL, Lipase: 4 mg/dL. No décimo dia de internação, é iniciado novo antibiótico: Levofloxacina.

No dia 14 de abril, a paciente apresentou episódios de vômitos, protrusão da língua, rigidez e tremores generalizados, com piora do estado geral, hipertermia (39.1°C) mantida e calafrio gemente com intensificação dos demais sintomas espásticos. Na evolução da enfermidade: PA: 90X60 mmHg, FC: 130 bpm, com alterações nos parâmetros laboratoriais com Leucocitose 10.800/ mm³, plaquetas 153.000/mm³, VHS 34 mm/h PCR 45,6mg/dL, uréia 56 mg/dL, creatinina 1,1 mg/dL, sódio 170 mEq/L, potássio 2,2 mEq/L, LDH 481 U/L, CK 388 U/L, CK-MB 29U/L. Paciente foi transferida para unidade de terapia intensiva, onde veio a óbito às 11:30 do dia 15 de abril de 2015.

DISCUSSÃO

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é uma complicação do tratamento com antipsicóticos que quando não suspeitada, pode não ser diagnosticada. Apesar dos antipsicóticos atípicos serem mais seguros e de fáceis de usar, efeitos colaterais como a SNM ainda são descritos. No geral, pouco se sabe sobre esta síndrome, uma vez que a grande maioria dos dados é proveniente de relatos de casos, e ainda menos se sabe sobre sua apresentação associada ao uso de antipsicóticos atípicos⁸. Esta síndrome é mais frequente com antipsicóticos típicos de alta potência⁹, no entanto, já foi descrita com o uso dos demais antipsicóticos, incluindo os atípicos como Clozapina, Risperidona, Quetiapina e Olanzapina. Também já foi descrita com a retirada de terapia dopaminérgica com a Levodopa e Amantadina, uso de Metoclopramina e Droperidol⁸.

A frequência da SNM entre pacientes em uso de antipsicóticos varia de 0,07 a 2,2% e a mortalidade desta condição varia de 10-30%¹⁰. A hipótese da redução da atividade dopaminérgica no cérebro, provavelmente pelo bloqueio de receptores dopaminérgicos D2 no neo-estriado e hipotálamo, é a mais difundida. Acredita-se que o bloqueio dos receptores de dopamina nas regiões do hipotálamo e corpo-estriado, resultem em uma dissipação prejudicada do calor e manutenção da temperatura corpórea e quadros de rigidez muscular, respectivamente. A produção aumentada de calor associada ao prejuízo de sua dissipação resultaria no quadro de hipertermia, um dos principais sintomas desta síndrome⁵. Mas além, diversos outros mecanismos fisiopatológicos são propostos para explicar a SNM: Distúrbio nos receptores de glutamato ou serotonina; hiponatremia central; hiper-reatividade do sistema nervoso simpático; bem como um tipo de resposta de fase aguda, entendida como hipótese neuroimunológica¹¹.

Evidências crescentes apontam que a hipótese neuroimunológica pode desempenhar um papel no desenvolvimento desta síndrome, uma vez que a fase aguda da síndrome seria uma resposta fisiológica complexa decorrente da injúria tissular, onde estímulo inflamatório ativaria monócitos e macrófagos, com consequente liberação de citocinas inflamatórias que agiriam no fígado, estimulando

a produção de proteínas de fase aguda. Estas em conjunto com as citocinas resultariam em uma resposta sistêmica generalizada, provocando alterações neuroendócrinas (febre; aumento do CRH, ACTH e cortisol e comportamento doentio), metabólicas (destruição muscular e aumento de enzimas musculares – CPK e osteoporose), hematológicas (leucocitose, trombocitose e anemia) e bioquímicas (diminuição do ferro e do zinco e aumento do cobre)¹².

Os fatores de risco para desenvolvimento da SNM incluem: episódio prévio de SNM, desidratação, agitação, ingesta oral pobre, ambientes com temperatura elevada, estresse emocional, umidade e uso concomitante de lítio, agentes anticolinérgicos e alguns antidepressivos¹³.

Pacientes em uso de neurolépticos que desenvolvem rigidez muscular, hipertermia e disfunção autonômica, devem ter todas suas medicações psicotrópicas suspensas enquanto se realiza uma investigação diagnóstica rigorosa em busca da etiologia específica. Temperatura elevada, sintomas extrapiramidais (particularmente rigidez) e instabilidade autonômica (pressão arterial elevada ou lábil, taquicardia, diaforese profusa, incontinência e palidez) são consideradas características cardinais da SNM. Outros achados que podem ajudar no diagnóstico são: alteração do nível de consciência, mutismo, tremor, leucocitose e CPK elevada. É importante que outras condições médicas gerais sejam previamente excluídas para que se realize o diagnóstico de SNM⁵.

As desordens que podem ser diagnósticos diferenciadas para a SNM incluem: outras causas de rabdomiolise, infecção do sistema nervoso central, tumor cerebral; tétano, intoxicação por lítio, insolação induzida por neurolépticos, catatonia, interação de fármacos com inibidores de monoaminoxidase, síndrome anticolinérgica central e hipertermia maligna induzida por anestesia⁵.

O tratamento desta síndrome inclui suporte clínico, suspensão do antipsicótico ou outro agente causal, e ocasionalmente uso de drogas como agonistas dopaminérgicos (Bromocriptina) e Dantrolene⁸.

CONCLUSÃO

Conclui-se ser essencial para uma prática médica de excelência, com significativa eficácia terapêutica e prognóstica, o exercício inicial, em todos os doentes, de anamnese e exame físico metódicos, seguidos por exames complementares clínicos direcionados e sistematicamente analisados, visando identificação precoce de condições clínicas potencialmente fatais e seu manejo terapêutico precoce e eficaz.

REFERÊNCIAS

- 1-Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome-a case review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2003;18:301-9.
- 2- Delay J, Pichot P, Lempérière T. Un neuroleptique majeur non phénothiazine et non resépineurique l'halo-peridol dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960;118:145-152.
- 3- Delay J, Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Diseases of basal ganglia. Handbook of Clinical Neurology Vol 6*. Amsterdam: North Holland, 1968: 248-266.
- 4- Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112:238-40.
- 5- ADNET, P.; LESTAVEL, P.; KRIVOSICHORBER, P.. Neuroleptic malignant syndrome. *Br. J. Anaesth*. v. 85, n. 1, p. 129-135, 2000. Disponível em: < <http://bj.a.oxfordjournals.org/content/85/1/129.long>>. Acessado em: 11 Dez 2014.
- 6- American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV-TR). 4ª ed. 1994.
- 7- Seitz DP. Diagnostic uncertainty in a case of neuroleptic malignant syndrome. *CJEM*. 2005;7 (4):266-72.
- 8-GUPTA, S.; NIHALANI, N. D.. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Primary Care Perspective. *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. v. 6, n. 5, p. 191–194, 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC518983/>>. Acessado em: 11 Dez 2014.
- 9-MOSCOVICH, Mariana et al . Neuroleptic malignant syndrome. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 69, n. 5, Oct. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2011000600005&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 07 Dez 2014.
- 10-MANJU, P.; SHON, G. M.; SAVIO, J.; REBERT, J. L.. An Atypical Presentation of Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnostic Dilemma in a Critical Care Setting
- 11-REULBACH U, DÜTSCH C, BIERMANN T, SPERLING W, THUERAUF N, KORNHUBER J, BLEICH S.. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Critical Care*, v. 11, n. 1, s. R4, 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151884/>>. Acessado em: 11 dez 2014.
- 12-ANGLIN, R. E.; RESEBUSH, P. I.; MAZUREK, M. F.. Neuroleptic malignant syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. *CMAJ*, v. 182, n. 18, 2010. Disponível em: < <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E834.full>>. Acessado em: 11 Dez 2014
- 13-Respir Care, v. 57, n. 2, p. 315-317, 2012. Disponível em: < <http://rc.rcjournal.com/search?author1=Shon+G+Michael&sortspec=date&submit=Submit>>. Acessado em: 11 Dez 2014.