

Efeitos adversos agudos de medicações utilizadas na psiquiatria

Acute adverse reactions of psychiatric medications

Raphael Antonio Medeiros de Castro¹ , Cristina Marta Del-Ben² 

RESUMO

Todas as medicações utilizadas apresentam risco de efeitos adversos, não sendo diferente na psiquiatria. Dentre tais efeitos, alguns podem fazer o paciente procurar atendimento médico e podem, inclusive, ser potencialmente fatais. Neste artigo, abordaremos alguns efeitos adversos importantes de medicações psiquiátricas com os quais o médico pode se deparar na sua prática clínica.

Palavras-chave: Efeitos adversos, Lítio, Ácido valpróico, Antipsicóticos, Psiquiatria.

ABSTRACT

All medications available present a risk for adverse reactions, and when it comes to psychiatry it is no different. Some of these reactions can take the patient to seek medical advice and assessment. Also, a few of these reactions can be potentially fatal. In this article, we will approach some of the adverse effects from medications used in psychiatry that the practitioner may have to assess.

Keywords: Adverse drug event, Lithium, Sodium valproate, Antipsychotics, Psychiatry.

PORQUE O MÉDICO NÃO-PSIQUIATRA PRECISA SABER SOBRE ESSE TEMA?

As medicações psiquiátricas também são prescritas por médicos gerais ou de outras especialidades que devem saber manejar as complicações que podem aparecer. Além disso, o paciente pode passar com um não-psiquiatra, em contexto ambulatorial ou de urgência, com queixas que podem estar relacionadas ao uso de alguma medicação. Para identificar e tratar corretamente, o médico precisa conhecer as possíveis causas e relacioná-las à situação clínica.

INTRODUÇÃO

Efeitos adversos podem ocorrer com o uso de quaisquer medicações. Em se tratando das medicações utilizadas na psiquiatria, temos os efeitos adversos que ocorrem de forma subaguda/aguda ou crônica. O conhecimento dos efeitos adversos agudos e o seu manejo é de fundamental importância para o médico não-psiquiatra. Muitos dos pacientes procuram o pronto atendimento ou a unidade básica de saúde ao apresentarem sintomas, devido à facilidade de acesso e maior disponibilidade de profissionais para aten-

dimento de urgência. Reconhecer os sintomas, fazer o diagnóstico e tomar a conduta necessária é essencial tanto para que o paciente não corra riscos graves quanto para a continuidade do tratamento psiquiátrico após resolução do quadro agudo. Os efeitos adversos às medicações podem causar importante sofrimento e piora na qualidade de vida dos pacientes. Também resultam em má adesão ao tratamento, piora do estigma, morbidades físicas crônicas e/ou permanentes, podendo inclusive levar à morte. Por fim, é de grande importância a orientação para o seguimento, as consequências do quadro agudo e as

¹ Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Ribeirão Preto, (SP), Brasil

² Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, (SP) Brasil



opções disponíveis de imediato para a continuidade do tratamento¹.

Nesse artigo, abordaremos alguns dos principais efeitos adversos agudos relacionados às medicações comumente utilizadas em psiquiatria e cujo conhecimento é essencial para a prática clínica do médico não-psiquiatra.

LÍTIO

Introdução

Substância amplamente utilizada na psiquiatria para o tratamento de diversas condições, o Lítio teve sua primeira descrição de eficácia no tratamento agudo de quadros maníacos em 1949². Desde o início a comunidade médica levantou preocupações quanto aos seus efeitos adversos, porém com a realização de estudos com maior relevância científica, se estabeleceu como a primeira e mais eficaz medicação entre as classificadas como estabilizador de humor³.

Uso farmacológico

Atualmente, além do uso como estabilizador de humor em pacientes com diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar (tanto nos quadros agudos quanto como tratamento de manutenção), também é reconhecidamente eficaz como potencializador de medicações antidepressivas no tratamento da Depressão Unipolar^{4,5} e para redução do risco suicida independente do diagnóstico⁶. Apesar disso, o mecanismo de ação da substância nos seus diversos potenciais terapêuticos é apenas parcialmente compreendido, sem estudos conclusivos até o momento⁷. A faixa terapêutica do lítio varia de 0,6 a 1,2mmol/L dependendo da indicação clínica de uso⁸.

Fatores de risco

Diversos fatores devem ser levados em conta no momento da escolha pela prescrição do lítio, dentre eles fatores que aumentam o risco de efeitos adversos e intoxicação grave^{8,9}.

No Quadro 1 estão descritos alguns fatores de risco que devem ser levados em conta na introdução e quando estiver avaliando paciente em uso desta medicação.

Quadro 1.

Fatores que aumentam o risco de efeitos adversos secundários ao Lítio

Adesão irregular à tomada medicamentosa
Introdução muito rápida da medicação
Desidratação
Uso de álcool e outras substâncias psicoativas
Associação com inibidores da enzima conversora de Angiotensina (e.g. enalapril)
Associação com diuréticos tiazídicos (e.g. hidroclorotiazida)
Dietas pobres em sal
Idosos

Efeitos adversos

Os efeitos adversos relatados com uso do lítio são muito comuns, com evidências sugerindo que entre 67 e 90% dos pacientes apresentam pelo menos uma queixa de um efeito colateral¹⁰. Apesar de comuns, a maioria dos efeitos são toleráveis e não graves, devendo-se sempre ficar atento para o prejuízo que tais efeitos podem trazer para a adesão ao tratamento. É essencial avaliar se as queixas de efeitos adversos do paciente não estão relacionadas com sintomas, principalmente de humor deprimido. Os níveis séricos de lítio e sintomas de humor presentes estão independentemente associados à queixa dos pacientes quanto a efeitos colaterais¹¹, cabendo ao clínico avaliar o que está contribuindo mais antes de alterar a posologia ou descontinuar o tratamento.

A maioria dos efeitos adversos relacionados ao lítio são dose-dependentes (isto é, relacionados ao nível sérico) devido à sua faixa terapêutica estreita. Por isso, destaca-se a importância do tratamento com a menor dose efetiva que controle os sintomas, além do início lento e gradual, com monitorização regular dos níveis séricos, para então reduzir tais eventos^{12,13}. Como se trata de um íon, o lítio não sofre metabolização, mas sim excreção renal, o que também influencia nos seus sintomas de intoxicação.

Os efeitos adversos mais comuns são mal-estar gastrointestinal, tremores finos, sentir gosto metálico, poliúria e polidipsia⁸.

Efeitos gastrointestinais

Estão entre as queixas mais comuns, sendo os principais sintomas mal-estar gástrico, náuseas e diarreia, estes dois últimos podendo estar associados com sinais de intoxicação pelo lítio. As náuseas e o mal-estar gástrico são muito comuns no início do tratamento e, caso não cursem com vômitos de maneira importante, pode ser manejada com uso de formulações de liberação prolongada e tomada após refeições. Usualmente, as náuseas tendem a melhorar com o tempo de uso da medicação. Os quadros de diarreia são menos comuns e tendem a estar relacionados com níveis séricos mais altos do lítio, portanto precisa-se ficar atento para outros sinais de intoxicação – inclusive pelo risco de desidratação dependendo da gravidade do quadro.

Polidipsia e Poliúria

Também estão entre os efeitos adversos mais comuns, atingindo cerca de 70% dos pacientes em uso da medicação¹⁰, relacionados ao antagonismo ao hormônio antidiurético (ADH) pelo lítio. Entretanto, também estão entre os principais sintomas referidos pelos pacientes como trazendo pouco ou nenhum impacto na adesão farmacológica. Deve-se ficar atento para quadros graves que podem resultar em distúrbios hidroeletrolíticos ou impacto funcional. Para reduzir tais sintomas recomenda-se uso da dose mínima eficaz, tomada em dose diária única (menor tempo de exposição do néfron ao lítio, sem perder seu efeito terapêutico). Em casos que cursam principalmente com poliúria, a reposição de líquidos pode estar indicada.

Intoxicação pelo lítio

Trata-se de um conjunto de sintomas que podem surgir em pacientes em uso de lítio devido a um aumento no nível sérico da substância – seja por quadros de desidratação, ingesta de sobredose acidental ou overdose intencional.

Isso ocorre visto que a faixa terapêutica do tratamento com lítio é estreita, e mesmo aumentos pequenos no nível sérico podem levar a sintomas de intoxicação. São quadros potencialmente graves, mas com mortalidade baixa quando prontamente diagnosticados e abordados de forma rápida e eficiente.

A apresentação clínica dependerá principalmente de dois fatores: a concentração sérica de lítio e o caráter da exposição (agudo, agudo-crônico ou crônico)¹⁴.

Caráter da exposição

É importante determinar se a exposição foi aguda, aguda-crônica ou crônica para que se possa saber o risco de sintomas neurotóxicos, uma vez que o tecido cerebral pode ser o mais afetado e com sintomas mais debilitantes, como ataxia, confusão mental e agitação. A exposição aguda se dá quando um indivíduo que não está em uso regular faz ingesta de uma overdose da medicação, levando a um pico na concentração plasmática, mas não na concentração intracelular que aumenta mais lentamente. A exposição aguda-crônica ocorre quando um indivíduo que está em uso de lítio toma uma overdose aguda. E por fim, a exposição crônica ocorre quando a ingesta de lítio supera sua eliminação renal por, usualmente, semanas¹⁴. Tais diferenças na exposição influenciam na apresentação clínica, conforme será discutido mais abaixo.

Concentração sérica

O nível sérico do lítio é comumente coletado para guiar ajustes e manutenção da terapêutica. No contexto de intoxicação, pode-se usar deste artifício de forma complementar, porém não se deve atrasar o diagnóstico ou o tratamento, visto que a apresentação clínica do paciente é o mais importante. Isso ocorre visto que alguns pacientes podem apresentar sintomas mesmo com doses séricas menores, e em pacientes com uso crônico (pelo menos algumas semanas) a concentração sérica pode não refletir a concentração intracelular nos tecidos pelos quais o lítio tem maior predisposição: renal, tireoidiano e cerebral.

Em 1978 Hansen e Amdisen desenvolveram uma classificação do nível de gravidade da intoxicação pelo nível sérico (Quadro 2)¹⁵. Tais níveis de gravidade devem ser utilizados com

cautela, pois não reflete o tipo de exposição e as análises que levaram a este resultado foram feitas principalmente com pacientes com exposição crônica.

Quadro 2.

Classificação da gravidade da intoxicação pelo nível sérico do Lítio (adaptado de Hansen e Amdisen, 1978¹⁵)

Nível de Gravidade	Concentração (mmol/L)	Sintomas
I – leve	1.5-2.5	Náuseas, vômitos, tremores, hiperreflexia, agitação, ataxia, fraqueza muscular, dor abdominal
II – moderado	2.5-3.5	Estupor, rigidez muscular, hipertonia, hipotensão
III- grave	maior que 3.5	Coma, convulsões, mioclonias, arritmias, oligúria, insuficiência renal, instabilidade hemodinâmica

Como podemos ver no quadro acima, os principais sistemas afetados são: neurológico, gastrointestinal, cardiovascular e renal, sendo que na exposição aguda os sintomas neurológicos podem, inicialmente, não estarem presentes.

Dica do especialista:

Por se apresentar com sintomas variados e, por vezes, inespecíficos, deve-se lembrar de em sua anamnese, em qualquer contexto de atendimento, sempre questionar as medicações que o paciente faz uso.

Conduta

Após o diagnóstico da intoxicação, o manejo deve-se iniciar prontamente. A avaliação completa dos sintomas e da gravidade do quadro é essencial para a decisão das condutas. Inicialmente, deve-se reduzir (se quadro leve) ou suspender o lítio e outras medicações com potencial de interação farmacológica¹⁶.

Deve-se realizar um exame físico geral e neurológico para avaliação completa do paciente, assim como sinais vitais e glicemia capilar. Nos quadros leves pode ser feita reposição volêmica quando indicado, devendo ser avaliado caso a caso. É importante observar os sintomas e atentar para o tempo desde a ingesta, visto que o pico sérico pode ocorrer até de 12 a 24 horas após dependendo da formulação ingerida. Nos quadros graves é essencial monitorizar esse paciente e observar em ambiente controlado como sala de urgência visto ter maior risco de evoluir com complicações.

A realização de exames complementares é obrigatória, necessária para avaliar complicações resultantes da ingesta e/ou possíveis causas para a intoxicação (infecção, desidratação). O eletrocardiograma também é essencial visto o potencial de alterações do sistema cardiovascular, especialmente nos casos mais graves.

No caso da litemia e da função renal, estes devem ser seriados e observados de perto. Caso a litemia tiver resultado maior do que 4 mmol/L, está indicada hemodiálise. Caso contrário, deve-se monitorar a evolução do resultado. Não há estudos controlados com indicação precisa de como devem ser seriados os exames, mas sugere-se que: a) Nos casos com ingesta recente, em grande quantidade ou em quadros graves, repetir a cada 2 horas em 3 ocasiões e, caso apresente curva em queda, pode-se espacar para a cada 4 horas; b) Nos casos leves, pode-se repetir a cada 4 horas, mantendo atenção para a curva e para o tempo de ingesta relacionado com o pico da concentração sérica. A escolha de quando aumentar o intervalo entre os exames e quando cessar depende do quadro clínico, do tempo de ingesta e da evolução, não havendo evidência suficiente para um protocolo preciso e específico.

Dica do especialista:

Se não houver disponibilidade de litemia e exames com resultados rápidos não se deve atrasar o encaminhamento desse paciente para o hospital de referência da localidade.

Nos casos em que está indicada a hemodiálise não se deve retardar essa indicação visto elevado risco de alterações renais e cardiovasculares, e de resultar em risco de alterações neurológicas permanentes (especialmente cerebelares). A indicação mais precisa de hemodiálise é de litemia maior que 4 mmol/L, mas algumas referências indicam em casos nos quais após 36 horas a litemia ainda esteja maior que

1 mmol/L. Para o paciente em hemodiálise, esta pode ser interrompida após os níveis séricos ficarem abaixo de 1 mmol/L com melhora clínica significativa, mas é de suma importância atentar para a possibilidade de um rebote e novo aumento da concentração sérica pela diferença na distribuição intra e extracelular que a substância apresenta, devendo-se manter coleta da litemia após cessação da hemodiálise.

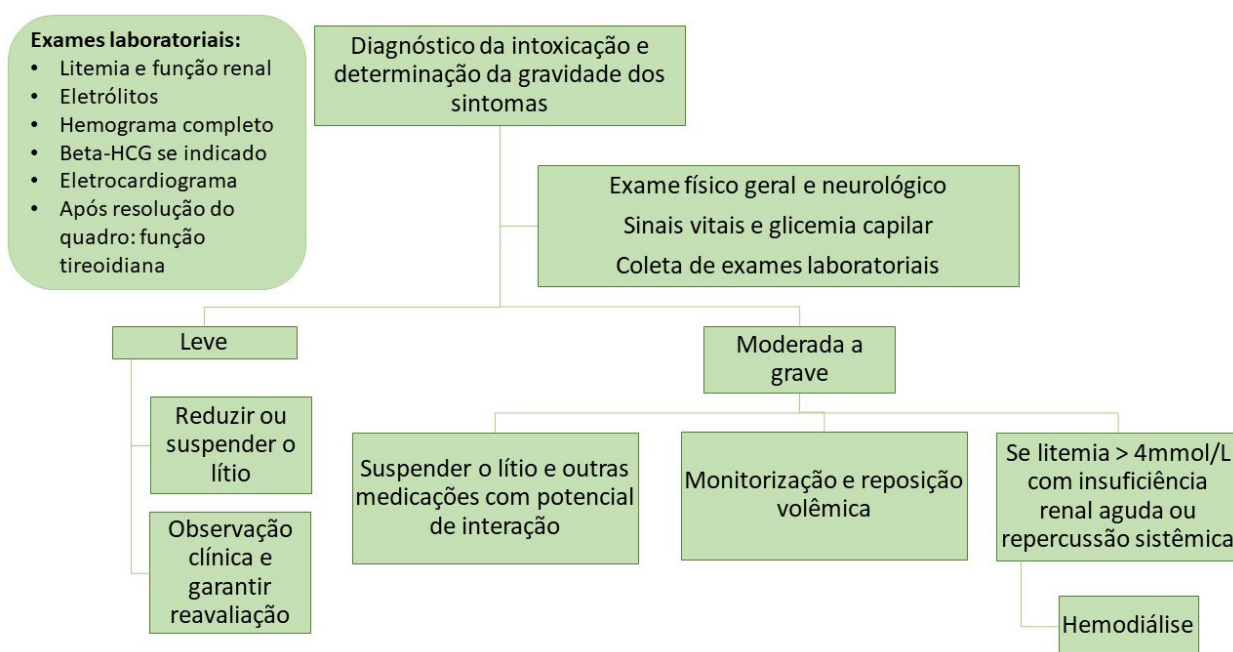


Figura 1: Fluxograma do manejo na intoxicação por Lítio

Quando encaminhar para o especialista?

Após a resolução do quadro de intoxicação, encaminhar para o psiquiatra é o melhor caminho para que possa ser analisado o risco-benefício da reintrodução do Lítio ou então de uma troca de estabilizador de humor, pois deve-se levar em conta a indicação clínica, o histórico medicamentoso e sintomático do paciente, a causa da intoxicação, dentre outros fatores melhor avaliados pelo médico especialista.

ÁCIDO VALPRÓICO

Introdução e uso farmacológico

O Ácido Valpróico (AVP) - e demais formulações disponíveis: valproato e divalproato de sódio - é uma medicação disponibilizada inicial-

mente como anticonvulsivante, mas com potencial terapêutico como estabilizador de humor já bem estabelecido¹⁷. É indicado tanto para o tratamento agudo (principalmente para quadros maníacos) quanto de manutenção no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). O mecanismo de ação do AVP não é completamente conhecido, com ações em componentes do sistema GABAérgico, na plasticidade sináptica, na proteína-quinase C, dentre outros.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos relacionados ao uso de AVP não são graves, mas é importante

atentar para sua ocorrência visto que podem ser incômodos e influenciar na adesão ao tratamento.

As principais queixas dos pacientes são de sintomas gastrointestinais (mal-estar gástrico, náuseas, vômitos) que podem ser contornados com mudança da formulação para comprimidos revestidos e ingesta após alimentação⁸.

Outras queixas comuns também são relacionadas a sintomas neurológicos. Os principais sintomas são tremores e sedação, mas também letargia e ataxia¹⁸. Para manejar tais sintomas pode-se indicar redução na dose, levando em conta dosagem sérica e controle sintomático. Caso os tremores sejam muito importantes apesar da utilização da menor dose efetiva da medicação, pode-se utilizar betabloqueadores para controle sintomático.

Embora menos comuns, sintomas devido à hepatotoxicidade podem ocorrer. O uso de AVP pode levar ao aumento de transaminases, que pode ser assintomático, mas em casos graves podem levar a sintomas semelhantes à hepatite: náuseas, vômitos, edema, dor abdominal, letargia e anorexia. Tais efeitos são idiossincráticos (não dependem da dose) e o tratamento deve ser reavaliado caso o paciente apresente esse quadro.

Intoxicação por AVP

O quadro de intoxicação é um efeito adverso grave do uso de AVP. Ocorre usualmente em dosagens séricas acima da faixa terapêutica. Há divergência na literatura quanto ao intervalo terapêutico da concentração sérica do AVP, mas usualmente considera-se que varia entre 50 e 100-120 µg/mL.

Os principais sintomas da intoxicação são devidos ao efeito da medicação no sistema nervoso central (SNC) como: letargia, alteração do nível de consciência (sonolência/torpor), sintomas neurológicos focais (parestesia, paresia, mioclonias), ataxia e agitação.

Hiperamonemia secundária ao AVP

Também relacionado a sintomas neurológicos está a hiperamonemia secundária ao uso de AVP. Esse quadro não está relacionado à dose tomada de AVP, podendo ocorrer mesmo em uso

de doses baixas. Pode ser assintomático, mas como a amônia é tóxica para o SNC, pode levar a quadros sintomáticos importantes.

A causa do aumento de amônia no SNC com o uso de AVP não é completamente esclarecida, mas a principal hipótese passa por três estágios: a) Rim: o AVP leva ao aumento da reabsorção de glutamina, e esta leva ao aumento da produção de amônia; b) Fígado: AVP altera o ciclo da ureia na mitocôndria, influenciando no processo enzimático necessário para transformar amônia em ureia; c) Cérebro: a amônia leva ao acúmulo de glutamina nos tecidos, causando edema cerebral e disfunção astrocitária¹⁹⁻²¹

O curso usual do quadro de hiperamonemia é o início abrupto de alteração da consciência (rebaixamento e/ou flutuação), com confusão mental, desorientação (quadro similar a um estado confusional agudo), náuseas, vômitos e podendo levar a convulsões.

As orientações para o manejo do quadro de intoxicação por AVP pode ser visto no Quadro 3.

Quadro 3.

Manejo da intoxicação por Ácido Valpróico

Redução ou suspensão do AVP a depender da gravidade do quadro (lembrando que a hiperamonemia não depende da dose de AVP)
Dieta hipercalórica e pobre em proteína
Hidratação
Medidas de suporte

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA

Introdução

A Síndrome Serotoninérgica (SS) é uma condição potencialmente grave relacionada a efeitos adversos de medicações. A incidência da SS é de difícil determinação devido ao subdiagnóstico e poucos estudos disponíveis, mas sabe-se que tem se tornado mais comum nas últimas décadas visto aumento no uso de medicações que interferem na recaptação de serotonina²².

Para um paciente apresentar SS é preciso que esteja em uso de um agente serotoninérgico, que não se limita aos antidepressivos, que

são os mais lembrados usualmente por serem os mais comuns (Quadro 4)²³. A associação de várias medicações com esse potencial aumenta o risco de o paciente desenvolver efeitos adversos e, por isso, é imprescindível que todos os médicos saibam dos efeitos farmacológicos das medicações que estão prescrevendo e sua interação com as medicações que o paciente já faz uso. A evolução para um quadro de SS está diretamente relacionada à dose das medicações tomadas, não se tratando de um quadro idiossincrático e sim dose-dependente^{24,25}.

Quadro 4.

Medicações que podem contribuir para o desenvolvimento de Síndrome Serotoninérgica

Antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (Sertralina, Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram)

Demais classes de antidepressivos (inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase)

Analgésicos opioides (Tramadol)

Antiepilépticos (Ácido Valpróico, Carbamazepina)

Antieméticos (Ondansetrona, Metoclopramida)

Triptofanos

Drogas de abuso (cocaína, ecstasy, LSD)

Quadro Clínico

A SS é classicamente caracterizada por uma tríade clínica caracteriza por: a) hiperativação motora (tremores, hiperreflexia, clônus, rigidez); b) instabilidade autonômica (hipertermia, hipertensão, taquicardia, taquipneia); c) alteração do estado mental (ansiedade, confusão, agitação, alucinações, torpor, coma)²⁶. Tais sintomas são vistos ao longo de um espectro de gravidade (Quadro 5), com destaque para a evolução do clônus que pode guiar mais facilmente a identificação e classificação do nível de gravidade.

Os sintomas usualmente se apresentam e evoluem de maneira rápida, horas após iniciar, aumentar dose ou ter overdose de um ou mais agentes serotoninérgicos. Não dispomos de critérios diagnósticos precisos para SS visto diferença entre autores e estudos disponíveis,

e limitação dos critérios disponíveis, principalmente devido à variação na apresentação clínica, sendo difícil elencar sintomas cardinais. De forma geral, recomenda-se atentar para o fator causal (administração recente ou aumento de dose de agente serotoninérgico) junto com pelo menos um sintoma da síndrome (Quadro 5), sendo os sintomas de hiperatividade motora mais frequentemente presentes.

Quadro 5.

Gravidade e sintomatologia da Síndrome Serotoninérgica

Gravidade	Sintomas
Leve	Hiperreflexia, tremores, ansiedade, insônia, inquietação, sudorese, midríase, taquicardia, náuseas
Moderado	Clonus induzido, mioclonias, agitação, hipertensão, febre baixa (< 38,5°C), diarreia, vômitos
Grave	Rigidez muscular, falência respiratória, convulsões tônico-clônicas, confusão mental, torpor, coma, hipertermia grave (>40°C), instabilidade hemodinâmica

Manejo

Por se tratar de uma síndrome que pode apresentar rápida evolução para quadros mais graves, manter o paciente em observação é primordial²⁷.

Para casos leves, somente a suspensão de agentes serotoninérgicos e medidas de suporte costumam ser suficientes para resolução do quadro nas primeiras 24 horas. O tratamento de suporte deve ser feito com fluídos intravenosos (para evitar consequências da hiperativação muscular), medicações sintomáticas (antieméticos não serotoninérgicos e antitérmicos, conforme necessidade) e benzodiazepínicos para manejo de taquicardia, agitação ou ansiedade, além do seu papel no relaxamento muscular. Não se tem estudos suficientes determinando quais as melhores medicações dentro das classes utilizadas, mas boa parte dos protocolos recomendam o uso de Lorazepam, podendo ser substituído por outro benzodiazepínico visto que o lorazepam não é comumente disponível em

Unidades de Pronto Atendimento (UPA) e Unidades Básicas de Saúde (UBS) no Brasil.

Para casos moderados a graves, a primeira conduta também é a suspensão dos agentes serotoninérgicos e admissão do paciente em ambiente monitorizado^{28,29}. A hidratação endovenosa, o uso de benzodiazepínicos e medicações sintomáticas também estão indicados, devendo ser prontamente utilizados. Agentes antagonistas serotoninérgicos podem ser utilizados, mas não há grande evidência no prognóstico com seu uso nos estudos já realizados, sendo a principal delas a Ciproptadina, que não é amplamente disponível no Brasil.

SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

Introdução

Dentre os efeitos adversos abordados neste artigo, a Síndrome Neuroléptica Maligna (NMS) é a mais rara e a com maior potencial de gravidade e fatalidade. A incidência da NMS é variável e de difícil determinação, mas estudos mais recentes sugerem que menos de 1% (ou até mesmo menos que 0,1%) dos pacientes em uso de antipsicóticos apresentam este efeito⁸. É caracterizada como um distúrbio agudo da regulação térmica e do controle motor, sendo estes relacionados com os dois principais sintomas: hipertermia e rigidez muscular. A causa da NMS não é inteiramente compreendida, sendo a principal hipótese a de uma redução na função dopaminérgica no SNC²⁸. Esta hipótese surge a partir dos principais fatores de risco farmacológicos para o desenvolvimento de NMS: o início ou aumento da dose de agente antagonista dopaminérgico, ou a suspensão de um agente agonista dopaminérgico. Entretanto, o mecanismo exato para o surgimento dos sintomas é desconhecido, sendo caracterizada como uma síndrome idiossincrática (não é dose-dependente) e que pode se desenvolver até mesmo em pacientes com doses estáveis da medicação e sem alterações recentes. É importante saber quais fatores de risco podem levar ao surgimento dos sintomas (Quadro 6) para que se possa suspeitar e fazer corretamente o diagnóstico²⁹.

Quadro 6.

Fatores de risco para desenvolvimento de Síndrome Neuroléptica Maligna

Exposição a um antagonista dopaminérgico nas últimas 72 horas antes da abertura do quadro

Polifarmácia de antipsicóticos

Suspensão de um agonista dopaminérgico

Sexo masculino e jovens

Desidratação

Quadro de agitação importante anterior ao início dos sintomas

Contenção mecânica

Diagnóstico e quadro clínico

O diagnóstico da NMS é baseado no quadro clínico e com critérios não totalmente estabelecidos, variando de acordo com a referência utilizada. Aqui utilizaremos os critérios propostos pela 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM)³⁰ (Quadro 7). Não há um número mínimo de sintomas que precisam estar presentes, devendo caber o julgamento clínico e causal na avaliação. Além disso, os parâmetros laboratoriais são importantes, mas não devem retardar o diagnóstico e nem são necessários para ele.

Quadro 7.

Características diagnósticas da Síndrome Neuroléptica Maligna (adaptado de DSM-5)

Hipertermia (> 38°C em pelo menos duas ocasiões, com medição oral) associada a diaforese

Rigidez muscular generalizada (nos casos mais graves, rigidez em “cano de chumbo”)

Outros sintomas neurológicos (tremor, sialorreia, acinesia, mioclonias)

Exposição a um ou mais dos fatores de risco

Alteração no estado mental (estupor, delirium, confusão)

Elevação da creatina quinase (CPK) pelo menos quatro vezes o limite superior da normalidade

Instabilidade hemodinâmica

Manejo

Após suspeita diagnóstica, o início do tratamento não deve ser retardado. É essencial que

o paciente esteja em um ambiente com recursos para manejo do quadro, monitorização e manejo das complicações, portanto caso não seja o caso o encaminhamento para o hospital de referência mais próximo é imprescindível visto que o paciente pode precisar de atendimento em UTI (mas não atrase o início do tratamento no local de origem do atendimento!).

O primeiro passo é suspender o agente farmacológico potencialmente causador (mais usualmente, os antipsicóticos). Deve-se atentar para efeitos adversos da retirada abrupta dessas medicações para além da recrudescência dos sintomas psicóticos, como quadros de agitação e convulsões generalizadas.

O paciente deve ser monitorizado e com aferição regular – se não for possível a aferição contínua – da temperatura. O ambiente deve ter sua temperatura controlada quando houver recurso disponível, mantendo ambiente em 21 a 23°C. É importante garantir um acesso venoso e iniciar reposição volêmica se indicado. A coleta de exames deve incluir, além de CPK, exames gerais para avaliação do paciente, como determinação de possível infecção, distúrbios eletrolíticos e função renal e hepática.

Não há consenso quanto ao tratamento farmacológico com uso de agonistas dopaminérgicos no tratamento da SNM^{31,32}. As duas drogas mais recomendadas são a Bromocriptina e o Dantrolene, que devem ser usadas em casos específicos com avaliação de risco-benefício e quando outras medidas não estão tendo resposta. A dose recomendada do Dantrolene é de 0,25 a 2mg/kg EV a cada 6 a 12 horas e a Bromocriptina 2,5mg a cada 6 a 8 horas. A principal recomendação do uso de terapêutica farmacológica específica é nos casos de hipertermia refratária.

Tópicos-chave

- É essencial conhecer os principais efeitos adversos das medicações utilizadas. Para tal, sempre é necessário questionar o paciente sobre as medicações em uso, mesmo que não seja da sua área de atuação
- O diagnóstico e o manejo rápido podem evitar o desenvolvimento de quadros adversos mais graves
- Sempre lembrar dos exames que podem auxiliar, mas não retardar, o diagnóstico
- Para os casos graves, não hesite em encaminhar para um hospital de referência

REFERÊNCIAS

1. Haddad PM, Barnes TER. Good Clinical Practice in Psychopharmacology. In: Haddad PM, Nutt DJ, editors. *Seminars in Clinical Psychopharmacology*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2020. p. 203–26.
2. J. F. Cade. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949;2:349–52.
3. Cogen PH, Whybrow PC. Lithium: a fascinating element in neuropsychiatry. In: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, editors. *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. London: Informa Healthcare; 2006.
4. Marwood L, Taylor R, Goldsmith K, Romeo R, Holland R, Pickles A, et al. Study protocol for a randomised pragmatic trial comparing the clinical and cost effectiveness of lithium and quetiapine augmentation in treatment resistant depression (the LQD study). *BMC Psychiatry*. 2017 Dec 26;17(1):231.
5. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of Lithium Augmentation in the Management of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*. 2014 Apr 5;28(4):331–42.
6. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 27;346(jun27 4):f3646–f3646.
7. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: Pharmacology and pharmacogenetics. Vol. 20, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2015. p. 661–70.
8. Taylor, David, Barnes, Thomas E, Young, Allan. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*.
9. Finley PR. Drug Interactions with Lithium: An Update. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Aug 2;55(8):925–41.
10. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016 Dec 17;4(1):27.
11. Wilting I, Heerdink ER, Mersch PPA, den Boer JA, Egberts ACG, Nolen WA. Association between lithium serum level, mood state, and patient-reported adverse drug reactions during long-term lithium treatment: a naturalistic follow-up study. *Bipolar Disord*. 2009 Jun;11(4):434–40.
12. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5;740:464–73.
13. Gerrett D, Lamont T, Paton C, Barnes TRE, Shah A. Prescribing and monitoring lithium therapy: summary of a safety report from the National Patient Safety Agency. *BMJ*. 2010 Nov 19;341(nov19 1):c6258–c6258.
14. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium Poisoning. *J Intensive Care Med*. 2017 May 11;32(4):249–63.

15. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med* . 1978;123-44.
16. Haussmann R, Bauer M, von Bonin S, Grof P, Lewitzka U. Treatment of lithium intoxication: facing the need for evidence. *Int J Bipolar Disord*. 2015 Dec 22;3(1):23.
17. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S v, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Mar;20(2):97-170.
18. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand*. 2006 Jul;114(1):1-7.
19. Carr RB, Shrewsbury K. Hyperammonemia Due to Valproic Acid in the Psychiatric Setting. *American Journal of Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1020-7.
20. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007 Aug 18;64(16):2090-103.
21. Cheng M, Tang X, Wen S, Yue J, Wang H. Valproate (VPA)-associated hyperammonemic encephalopathy independent of elevated serum VPA levels: 21 cases in China from May 2000 to May 2012. *Compr Psychiatry*. 2013 Jul;54(5):562-7.
22. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014 Feb 19;348(feb19 6):g1626-g1626.
23. Abadie D, Rousseau V, Logerot S, Cottin J, Montastruc JL, Montastruc F. Serotonin Syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Aug;35(4):382-8.
24. Maitland S, Baker M. Serotonin syndrome. *Drug Ther Bull*. 2022 Jun;60(6):88-91.
25. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 17;352(11):1112-20.
26. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003 Sep 1;96(9):635-42.
27. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *Journal of Psychopharmacology*. 1999 Jan 2;13(1):100-9.
28. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. In 2018. p. 663-75.
29. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*. 2016 Nov;83(11):810-6.
30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing; 2022.
31. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):870-6.
32. Tse L, Barr A, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015 Jul 14;13(3):395-406.

Autor Correspondente:
Raphael Antônio Medeiros de Castro
raphael.antonio.castro@usp.br

Editor:
Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido: 19/01/2024
Aprovado: 28/04/2024
