

BMJ Best Practice

Síndrome neuroléptica maligna

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 09, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	19
Novidades	22
Acompanhamento	23
Recomendações	23
Complicações	23
Prognóstico	24
Diretrizes	25
Diretrizes de tratamento	25
Referências	26
Aviso legal	31

Resumo

- ◇ Trata-se de uma complicação grave, com um potencial risco de vida, do tratamento com antipsicóticos ou da supressão abrupta de agonistas dopaminérgicos.
- ◇ Caracteriza-se pela tétade estado mental alterado, rigidez muscular, instabilidade autonômica e hipertermia.
- ◇ Um diagnóstico de exclusão. Os diagnósticos diferenciais comuns são a sepse e a reação a medicamentos.
- ◇ A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma emergência médica. O tratamento consiste na supressão imediata do medicamento desencadeante e a provisão de medidas de suporte (hidratação e resfriamento). Tratamentos adicionais podem ser considerados se as intervenções de suporte falharem.
- ◇ Aconselha-se um atraso de pelo menos 2 semanas no reinício do tratamento antipsicótico após a remissão completa de um episódio de SNM.
- ◇ É importante documentar essa reação nos registros médicos.

Definição

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma complicação incomum, idiossincrática, com um potencial risco de vida, do tratamento com medicamentos antipsicóticos. A SNM também foi associada a outros agentes psicotrópicos que bloqueiam as vias centrais dopaminérgicas (por exemplo, metoclopramida). A síndrome é caracterizada por estado mental alterado, aumento do tônus muscular ou rigidez franca, alterações no sistema nervoso autônomo, hiperatividade e hipertermia.[1] [2] [3] [4] Nenhum desses sinais é exclusivo dessa condição, e outros diagnósticos importantes (por exemplo, sepse), devem ser excluídos primeiro.[5] [6]

Epidemiologia

A verdadeira incidência de síndrome neuroléptica maligna (SNM) é desconhecida, já que as evidências disponíveis são inconclusivas.[14] Uma importante limitação quando se consideram as estimativas publicadas é que elas são quase exclusivamente proporções de incidência (número de casos novos ao longo de um período de tempo dividido pelo número de pessoas em risco no início do período de tempo), em vez de taxas verdadeiras de incidência (número de novos casos ao longo de um período de tempo dividido pelo número de pessoas-tempo em risco).[14] A incidência relatada diminuiu ao longo dos últimos 20 anos, o que pode refletir uma maior conscientização com uma vigilância intensificada e intervenções clínicas mais rápidas. Outros possíveis fatores podem incluir um viés sistemático de relatos,[14] uma tendência crescente da prática clínica do uso de medicamentos antipsicóticos de segunda geração (ASG) e cautela no uso de altas doses de antipsicóticos durante o início do tratamento.

Há relatos de que a SNM seja mais comum em pacientes homens que em mulheres, mas estudos mais extensos não encontraram uma consistência nessa informação.[15] No entanto, uma metanálise recente apresentou uma razão de homens/mulheres de 1.5.[16]

A catatonía, as anormalidades estruturais do cérebro preexistentes e a idade avançada estão associadas a um aumento do risco.[3] [17] A mortalidade associada à SNM variou, [3] [5] [6] [14] [18] [19] [20] mas dois estudos extensos relataram uma taxa de 8.4% a 8.6%.[15] [21]

Etiologia

Todos os medicamentos antipsicóticos foram associados à síndrome neuroléptica maligna (SNM), presumidamente através de seu antagonismo a receptores D2 de dopamina.[22] Uma síndrome indistinguível da SNM ocorre na doença de Parkinson no contexto da supressão abrupta de agonista dopaminérgico.[23] Em geral, qualquer redução rápida na disponibilidade de um agonista dopaminérgico/de dopamina em receptores pós-sinápticos aumenta o risco de SNM, mas até mesmo o antagonismo de dopamina em longo prazo aumenta o risco de SNM.

As anormalidades estruturais do cérebro e os distúrbios de dopamina no sistema nervoso central (SNC; por exemplo, doença de Parkinson, doença de Wilson) predis põem e aumentam o risco de SNM na exposição a medicamentos antipsicóticos.[1] [17] [24] A natureza idiossincrática de sua ocorrência e a falta de reprodutibilidade na relação dose-dependente entre o agente e a síndrome, mesmo em indivíduos nos quais se conhece o risco para o distúrbio, gerou a especulação de que o risco seja genético.[25] Vários relatos encontraram associações estatísticas entre a SNM e uma variedade de polimorfismos, mas nenhum padrão emergiu.

A SNM também está associada à exposição a antagonistas dopaminérgicos além de antipsicóticos, incluindo a metoclopramida, o lítio e certos antidepressivos.[7] [8] [9]

Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome neuroléptica maligna (SNM) não foi estabelecida, mas suspeita-se fortemente de um desequilíbrio ou desregulação aguda dos neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC).

Os efeitos ubíquos do bloqueio de dopamina dos medicamentos antipsicóticos claramente comprometem os sistemas dopaminérgicos, e geralmente acredita-se que o hipodopaminergismo agudo e mediado centralmente causa uma rigidez muscular, comprometimento da termorregulação hipotalâmica e disfunção autonômica.[17] [22] Evidências circunstanciais limitadas (por exemplo, alterações no ácido homovanílico do líquido cefalorraquidiano [LCR] em séries de casos de pacientes e relatos de caso de neuroimagens cerebrais com dopamina reduzida) fundamenta essa visão,[2] [4] embora esses achados não sejam bem replicados. Frequentemente, a hipoferremia abrupta está presente durante ou imediatamente antes da fase mais grave da doença,[26] mas sua significância ainda não é clara.[27] A elevação das catecolaminas periféricas (em particular, a noradrenalina) também parece ser relevante à fisiopatologia da SNM,[28] mas não ficou estabelecido se o aumento da atividade do sistema nervoso simpático desempenha um papel primário ou secundário.

A evidência para o envolvimento de outros neurotransmissores é mais fraca, embora a ocorrência da SNM (assim como da síndrome serotoninérgica) com exposição a medicamentos antidepressivos tenha sido relatada. O envolvimento de lítio também aponta para um papel possivelmente agravante do desequilíbrio serotoninérgico.[1] [3] [9]

Prevenção primária

O uso sensato de medicamentos antipsicóticos inclui:[1] [34] [35]

- Usar a dose efetiva mais baixa do medicamento antipsicótico
- Se possível, evitar o aumento rápido da dose do medicamento antipsicótico
- Evitar a supressão abrupta dos medicamentos dopaminérgicos, especialmente em pacientes comprometidos (por exemplo, doença de Parkinson)
- Tratar a agitação precocemente, usando alternativas aos medicamentos antipsicóticos (por exemplo, lorazepam) quando possível
- Evitar a desidratação.

Prevenção secundária

O uso e a dose de medicamentos antipsicóticos devem ser minimizados, e a agitação, deve ser tratada.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 60 anos de idade com diagnóstico de longa data de esquizofrenia chega ao pronto-socorro com delírium de início recente. Ele apresenta hipertermia, taquicardia de 140 bpm e rigidez muscular generalizada. Recentemente, seu medicamento foi alterado de ziprasidona para perfenazina. As investigações para as possíveis causas, incluindo a sepse, mostram-se normais. Ele apresenta uma leve elevação de leucócitos, e níveis séricos de creatina quinase (CK) elevados (1200 unidades/L).

Caso clínico #2

Um homem de 26 anos de idade extremamente agitado, manifestando o primeiro episódio de psicose, necessitou de várias injeções intramusculares de um medicamento antipsicótico, permanecendo isolado e contido nas últimas 24 horas. Os enfermeiros notam algum grau de fala indistinta e marcha instável. Os sinais vitais são checados e revelam hipertermia de 40 °C (104 °F), pressão arterial de 180/100 mmHg, e taquicardia de 110 bpm. Ele está desorientado quanto a tempo e espaço (não em relação às pessoas). O paciente também apresenta uma rigidez muscular em roda dentada.

Outras apresentações

Embora a apresentação típica envolva uma tétrade de sintomas (estado mental alterado, disfunção autonômica, rigidez muscular e hipertermia) na presença de antipsicóticos, a síndrome neuroléptica maligna (SNM) também foi relatada em outras circunstâncias, como na terapia com antidepressivos/lítio e na supressão de medicamentos dopaminérgicos.[7] [8] [9] Além disso, há controvérsias se a apresentação incompleta ou leve de SNM constitui "forma frusta" ou SNM atípica (por exemplo, delírium, taquicardia e rigidez muscular, mas temperatura <37.2 °C [<99 °F]).[8] [10] [11] [12] [13]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é realizado na presença da tétrade estado mental alterado, rigidez muscular, disfunção autonômica e hipertermia. Atualmente, o alto índice de suspeita leva os médicos a suprimirem o medicamento antipsicótico e a estabelecerem medidas de suporte simultaneamente à avaliação diagnóstica, devido à natureza crítica desta síndrome. Isso significa que os casos menos graves (síndrome neuroléptica maligna [SNM] parcial, SNM leve) podem ser observados mais frequentemente que as manifestações graves e com risco de vida, descritas originalmente. Isso também faz com que o diagnóstico seja mais desafiador, já que várias outras doenças apresentam algumas ou todas as características da SNM. Um International Expert Panel desenvolveu um consenso baseado nos critérios de diagnóstico que podem ser usados para direcionar a avaliação clínica,[36] e eles foram incorporados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5).[37] A validação preliminar desses critérios de consenso foi relatada utilizando registros de um serviço de consulta telefônica.[38]

A SNM permanece como um diagnóstico de exclusão. Uma avaliação cuidadosa, incluindo exame físico e testes de avaliação abrangentes, é necessária para descartar outras causas potenciais.[3] [12]

Anamnese e exame físico

É mais provável que a SNM se desenvolva após o início da terapia com um antipsicótico ou com um aumento na dose.^{[1] [5] [31] [39] [40] [41] [42] [43]} Em geral, acredita-se que um episódio prévio de SNM aumente significativamente o risco de episódios subsequentes. Frequentemente, pode ser difícil perceber uma reação de hipersensibilidade ao medicamento antipsicótico, especialmente se o episódio prévio for mal descrito nos registros médicos.^{[3] [9] [34] [41] [44]} É útil questionar sobre história de delírium, demência, trauma cerebral, doença de Wilson e doença de Parkinson, já que isso parece estar associado a um aumento do risco de SNM no contexto de medicamentos antipsicóticos/dopaminérgicos.^{[17] [31] [32]}

Principais características clínicas para a realização do diagnóstico

- Estado mental alterado: caracterizado por confusão, delírium ou estupor.
- Rigidez muscular: os pacientes podem desenvolver uma rigidez muscular de novo, ou um agravamento da rigidez muscular preexistente. Pode ser difícil distinguir essas 2 entidades.
- Hipertermia: pode ocorrer simultaneamente à diaforese ou rubor, indicando uma disfunção da coordenação termorregulatória normal.
- Distúrbios autonômicos: podem incluir uma hipertensão lábil, taquicardia, taquipneia, incontinência urinária e diaforese.

Exames diagnósticos

As investigações laboratoriais são essenciais para excluir outros distúrbios ou complicações.

- Hemograma completo: para excluir a sepse.
- Níveis séricos de creatina quinase (CK): os pacientes com a SNM podem apresentar aumentos significativos na CK sérica indicando lesão muscular, com o risco de lesão renal aguda mioglobínica. Exames subsequentes devem ser realizados, em geral diariamente, até que os sintomas e as anormalidades laboratoriais remitam.
- Perfil metabólico básico (ureia, creatinina): para avaliar a presença de complicações, como lesão renal aguda e estado de hidratação.
- Níveis de mioglobina e urinálise: a mioglobinúria é um sinal de prognóstico desfavorável.
- As culturas de sangue/urina e a radiografia torácica devem ser solicitadas para excluir a sepse e pneumonia.
- Tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) cranioencefálica: para excluir uma infecção, massa ou sangramento cerebral.^[12]
- EEG: pode ser necessário para descartar o estado de mal epilético.
- Análise toxicológica: para excluir um abuso/overdose/supressão de medicamentos.
- Punção lombar: para excluir a meningite/encefalite em pacientes com febre alta, estado mental alterado e rigidez.

Testes mais específicos devem ser solicitados conforme as circunstâncias clínicas.^{[12] [45]}

Fatores de risco

Fortes

exposição a medicamentos antipsicóticos

- Relatou-se a associação da síndrome neuroléptica maligna (SNM) com todos os medicamentos antipsicóticos.
- A administração de altas doses de antipsicóticos no início do tratamento e a administração intramuscular podem aumentar o risco.
- Nenhum medicamento está associado a um risco maior que os outros. Alguns acreditam que o risco é menor com antipsicóticos de segunda geração (ASG) em comparação aos de primeira geração (APG; por exemplo, haloperidol, pimozida), especialmente os APG de alta potência. Um grande estudo tipo caso-controle relatou o oposto.[15] Outros grandes estudos sugeriram que as principais diferenças entre a SNM associada aos APG e aos ASG são a rigidez mais frequente[29] e a maior mortalidade[21] [29] na primeira circunstância.

supressão abrupta de medicamentos dopaminérgicos

- Uma síndrome indistinguível da SNM pode ocorrer quando medicamentos dopaminérgicos (por exemplo, levodopa, bromocriptina) são suprimidos abruptamente.[22] [23] [30]

anormalidade estrutural do cérebro

- Delirium, demência, trauma cerebral, doença de Wilson e doença de Parkinson preexistentes parecem estar associados a um aumento do risco de SNM no contexto de medicamentos antipsicóticos e de supressão de medicamentos dopaminérgicos.[17] [31] [32]

Fracos

idade avançada

- As anormalidades estruturais do cérebro associadas ao envelhecimento, em vez da idade avançada por si só, parecem aumentar o risco para a SNM.[3] [17]

agitação preexistente

- Os pacientes com agitação requerem antipsicóticos administrados por via intramuscular.[32] Ainda não está claro se a ação prolongada de medicamentos de depósito, o quadro clínico (agitação física e turbilhão emocional) ou uma combinação desses fatores predispõe ao desenvolvimento da SNM.

acatisia

- A inquietação motora é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da SNM.[32]

sexo masculino

- Os homens têm maior probabilidade de ser diagnosticados com SNM que as mulheres.[16]

deficiência de ferro

- Sugeriu-se que os níveis séricos baixos de ferro podem contribuir para um hipodopaminergismo agudo.[26] [27] Embora a hipoferremia aguda tenha sido observada em uma proporção significativa de casos de SNM, o ferro não atravessa prontamente a barreira hematoencefálica; portanto, é improvável que as alterações agudas no ferro sérico tenham um papel causativo na SNM. Entretanto, os níveis cronicamente baixos de ferro podem afetar a função dopaminérgica cerebral ao longo do tempo.

catatonia

- Os pacientes com catatonia correm risco de progredir para a SNM após receberem antipsicóticos.[33]
[34]

desidratação preexistente

- Pode ser um fator de risco independente, decorrente de agitação prolongada e/ou diaforese com ingestão oral insatisfatória ou pode estar associada à sepse.[32]

exposição a outros antagonistas dopaminérgicos

- Relatou-se alguma associação com a exposição a antagonistas dopaminérgicos além de antipsicóticos, incluindo a metoclopramida, o lítio e certos antidepressivos.[7] [8] [9]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem uma exposição a medicamentos antipsicóticos, supressão abrupta de medicamentos dopaminérgicos e anormalidades estruturais do cérebro.

estado mental alterado (comum)

- Confusão, delirium, estupor.

rigidez muscular (comum)

- Hipertonia generalizada ou em "cano de chumbo".

disfunção autonômica (comum)

- Taquicardia, hipertensão lábil, diaforese, taquipneia, incontinência urinária.

hipertermia (comum)

- A temperatura pode estar muito alta e aumentar tão rapidamente que é necessário aplicar intervenções externas agressivas para o resfriamento.

história psiquiátrica (comum)

- Nenhum diagnóstico psiquiátrico específico foi relacionado a uma maior probabilidade de associação à síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Outros fatores de diagnóstico**história de deficiência de ferro (incomum)**

- Pode haver uma história de sangramento menstrual ou gastrointestinal.

história de doença de Wilson (incomum)

- Muito rara.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Uma contagem de leucócitos elevada é comum na síndrome neuroléptica maligna (SNM), mas inespecífica. Uma contagem de leucócitos elevada também pode indicar um diagnóstico diferencial (por exemplo, sepse). 	a contagem de leucócitos pode estar elevada
creatina quinase (CK) sérica <ul style="list-style-type: none"> Os níveis elevados podem indicar uma rabdomiólise, com mioglobínúria, condição grave o suficiente para causar uma lesão renal aguda. A CK é um marcador altamente sensível, mas inespecífico, de lesão de tecido muscular, e pode estar elevada em muitas outras doenças (por exemplo, intoxicação aguda por bebidas alcoólicas, psicose aguda). Na ausência de um trauma muscular conhecido (convulsão, imobilidade prolongada, etc.), quanto mais elevado o nível, mais provável que a SNM esteja presente. Exames subsequentes devem ser realizados para um monitoramento diário até a remissão. 	foram relatados níveis altos (>500 unidades/L); níveis acima de 180,000 unidades/L
perfil metabólico básico <ul style="list-style-type: none"> Sódio baixo, creatinina e potássio elevados podem indicar um diagnóstico diferencial (por exemplo, lesão renal aguda e estado de hidratação). 	geralmente normal na SNM
tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Teste decisivo no diagnóstico diferencial. Pode revelar uma infecção, massa ou sangramento. 	geralmente normal na SNM; pode revelar uma potencial anormalidade estrutural do cérebro
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Teste decisivo no diagnóstico diferencial. Pode revelar uma infecção, massa ou sangramento. 	geralmente normal na SNM; pode revelar uma potencial anormalidade estrutural do cérebro
níveis de mioglobina e urinálise <ul style="list-style-type: none"> A mioglobínúria é um sinal de prognóstico desfavorável porque pode prenunciar a insuficiência de múltiplos órgãos. A urinálise ajuda a determinar se é necessário realizar um teste de mioglobina na urina (ou seja, heme-positiva sem eritrócitos na microscopia). 	a mioglobina pode estar presente na urina e/ou no sangue
urocultura <ul style="list-style-type: none"> Para excluir a sepse. 	geralmente normal na SNM
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> Para excluir a sepse. 	geralmente normal na SNM
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Teste decisivo no diagnóstico diferencial. Um líquido cefalorraquidiano (LCR) turvo e uma contagem de leucócitos elevada podem indicar uma infecção no sistema nervoso central (SNC; por exemplo, meningite, encefalite). 	geralmente normal na SNM

Exame	Resultado
análise toxicológica <ul style="list-style-type: none"> Para excluir um abuso/overdose de drogas (por exemplo, ecstasy). 	geralmente normal na SNM
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Para excluir a pneumonia. Alguns pacientes com a SNM apresentam um aumento do risco para a aspiração. 	geralmente normal na SNM

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ferro sérico <ul style="list-style-type: none"> Níveis transitórios e agudos baixos foram descritos,[26] e em alguns casos, parecem sinalizar um agravamento iminente. 	níveis baixos
eletroencefalograma (EEG) <ul style="list-style-type: none"> O estado de mal epilético pode apresentar-se com características laboratoriais e comportamentais que podem ser confundidas com SNM. 	descargas ictais generalizadas ou focais, intermitentes ou contínuas

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sepse	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas/sinais do sistema nervoso central (SNC) ou sistêmicos de infecção. A sepsé pode ser o diagnóstico primário, mas também pode estar presente (tardamente na evolução) como uma complicação da síndrome neuroléptica maligna (SNM). Muitas vezes, infecções concomitantes (por exemplo, infecção do trato urinário [ITU] ou respiratório) podem complicar ainda mais a avaliação diagnóstica.[6] [12] [46] 	<ul style="list-style-type: none"> As culturas de sangue, urina, expectoração e outras podem ser positivas para organismos infecciosos.
Reação adversa/abuso de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> História de abuso de substâncias, sintomas de overdose. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é geralmente realizado com base na história e no exame físico. É importante suprimir todos os possíveis medicamentos, quando apropriado.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Catatonia	<ul style="list-style-type: none"> Supressão, predominância de anormalidades motoras, ausência de hipertermia, evolução gradual da apresentação, potencial história de episódios prévios. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é geralmente realizado com base na história e no exame físico.
Síndrome serotoninérgica	<ul style="list-style-type: none"> Início rápido após a administração de um medicamento serotoninérgico, hiper-reflexia, clônus, diarreia. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é geralmente realizado com base na história e no exame físico.[47]
Mania	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes geralmente apresentam confusão e agitação acentuadas. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é geralmente realizado com base na história e no exame físico.
Hipertermia maligna	<ul style="list-style-type: none"> Ocorre em pessoas geneticamente suscetíveis após a exposição a anestésicos ou a relaxantes musculares despolarizantes; início rápido, trismo. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é geralmente realizado com base na história e no exame físico.
Hipertermia	<ul style="list-style-type: none"> Início rápido, ocorre durante episódios de elevações prolongadas da temperatura de um ambiente; diaforese e rigidez muscular geralmente não estão presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é geralmente realizado com base na história e no exame físico.
Doenças metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> Vários efeitos metabólicos (por exemplo, desidratação, hiponatremia, hipocalemia) podem causar a manifestação de delirium. 	<ul style="list-style-type: none"> O perfil metabólico básico e completo (por exemplo, eletrólitos séricos, osmolalidade, transaminases séricas e glicose sanguínea) podem estar anormais dependendo da doença metabólica específica presente.
Infarto encefálico	<ul style="list-style-type: none"> Podem mimetizar a SNM. 	<ul style="list-style-type: none"> Tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) de crânio podem mostrar sinais de acidente vascular cerebral (AVC).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hidrocefalia de pressão normal	<ul style="list-style-type: none"> Desaceleração da marcha, urgência urinária, possivelmente com um comprometimento cognitivo. Geralmente, o início dos sintomas é insidioso (ao longo de meses a anos). 	<ul style="list-style-type: none"> A TC/RNM de crânio pode mostrar uma dilatação ventricular leve a moderada, leucomalácia periventricular, infarto cerebral, preservação relativa de giros e sulcos corticais, ausência de fluxo no aqueduto, diâmetro reduzido do corpo caloso e ângulo alargado do corpo caloso.
Tumores cerebrais	<ul style="list-style-type: none"> Podem mimetizar a SNM. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC/RNM de crânio podem mostrar evidência de tumor.

Critérios de diagnóstico

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5)[37]

- Exposição a um antagonista dopaminérgico, ou supressão de um agonista dopaminérgico, dentro das últimas 72 horas
- Hipertermia ($>100.4^{\circ}\text{F}$ ou $>38.0^{\circ}\text{C}$ em pelo menos 2 ocasiões, medidas por via oral)
- Rigidez
- Alteração do estado mental (redução ou flutuação do nível de consciência)
- Elevação da creatina quinase (CK; pelo menos 4 vezes o limite superior do normal)
- Labilidade do sistema nervoso simpático, definida como pelo menos 2 dos seguintes sintomas:
 - Elevação da pressão arterial (sistólica ou diastólica $\geq 25\%$ acima do nível basal)
 - Flutuação da pressão arterial (alteração diastólica ≥ 20 mmHg ou alteração sistólica ≥ 25 mmHg dentro de 24 horas)
 - Diaforese
 - Incontinência urinária
- Hipermetabolismo, definido como um aumento da frequência cardíaca ($\geq 25\%$ acima da linha basal) e aumento da frequência respiratória ($\geq 50\%$ acima da linha basal)
- Investigação negativa para causas infecciosas, tóxicas, metabólicas e neurológicas.

Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para transtornos mentais e comportamentais[48]

Capítulo VI, Doenças do sistema nervoso; transtornos extrapiramidais e distúrbio de movimento (G20-G26); síndrome neuroléptica maligna (G21.0).

Abordagem passo a passo do tratamento

O reconhecimento e o tratamento imediatos são essenciais. A supressão do medicamento desencadeante e a provisão de terapia medicamentosa de suporte são os elementos centrais no tratamento de qualquer caso suspeito de síndrome neuroléptica maligna (SNM).^[47] As medidas de suporte (hidratação, arrefecimento externo se a hipertermia for grave e persistente) devem ser iniciadas simultaneamente à avaliação diagnóstica, devido à natureza crítica desta síndrome. As intervenções farmacológicas e a eletroconvulsoterapia (ECT) são medidas secundárias, e seu papel no tratamento da SNM é incerto. Geralmente, os pacientes com a SNM estão gravemente doentes e, com frequência, precisam ser manejados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou semi-intensiva.

Escalas de classificação estão disponíveis para rastrear a evolução clínica da SNM com base em fatores, como a gravidade da hipertermia, rigidez, alteração do estado mental e elevação da creatina quinase sérica.^[49] ^[50]

Supressão de medicamentos antipsicóticos

Se houver suspeita de síndrome neuroléptica maligna (SNM), os antagonistas dopaminérgicos e os antipsicóticos devem ser suprimidos, e os agonistas dopaminérgicos devem ser restabelecidos ou continuados. Pode haver a necessidade de suprimir outros medicamentos potencialmente agravantes (por exemplo, lítio).^[3] ^[9] Se os sintomas psiquiátricos do paciente exigirem a retomada do medicamento antipsicótico, aconselha-se aguardar pelo menos 2 semanas após a resolução completa do episódio de SNM.

Terapia de suporte

Hidratação

- A maioria dos pacientes está desidratada na fase aguda da doença; portanto, a administração de fluidos, até mesmo por via intravenosa em casos graves, e a prevenção da depleção de volume são essenciais. No caso de ocorrência de rabdomiólise, recomenda-se uma hidratação vigorosa com fluidoterapia intravenosa para prevenir uma lesão renal aguda.

Agentes para resfriamento

- A hipertermia pode ser tratada com medidas físicas de resfriamento. Os antipiréticos não parecem ser eficazes na SNM.

Os pacientes com disfagia podem requerer uma sonda nasogástrica para a administração de fluidos, nutrição e terapia farmacológica.^[3]

Terapia farmacológica

O tratamento clínico de suporte e a supressão rápida de medicamentos antipsicóticos são frequentemente suficientes para reverter os sintomas. Em casos mais extremos, a farmacoterapia pode ser usada para reduzir a hipertermia e a rigidez associadas à SNM. Entretanto, não há evidências suficientes que indiquem se os tratamentos farmacológicos melhoram os sintomas ou a recuperação. Não há recomendações específicas sobre a sequência ou a preferência de um medicamento em detrimento de outro, exceto que os benzodiazepínicos são geralmente preferidos como um tratamento de primeira linha devido ao seu baixo risco em comparação à bromocriptina e ao dantroleno.

Benzodiazepínicos

- Lorazepam por via oral ou por via intravenosa pode ser útil no tratamento da agitação e catatonia associadas à SNM. Ele também funciona como um relaxante muscular. Os efeitos adversos incluem depressão respiratória e/ou o agravamento do delirium.[2]

Relaxantes musculares

- O dantroleno administrado por via oral ou por via intravenosa pode auxiliar na resolução da rigidez muscular e da hipertermia associadas à SNM.[47] Entretanto, alguns estudos mostram que a combinação de dantroleno com outros medicamentos para o tratamento da SNM está associada ao retardo da recuperação clínica,[51] portanto, seu uso é algo controverso.[35]

Agentes dopaminérgicos

- A bromocriptina e a amantadina são especialmente úteis se a SNM foi causada pela supressão de medicamentos antiparkinsonianos. Elas são administradas por via oral ou por uma sonda nasogástrica em pacientes com disfagia.[2] [3] [17] Entretanto, assim como o dantroleno, as evidências sobre um efeito benéfico na SNM são equívocas,[51] e o seu uso também é controverso.[35]

O dantroleno, a bromocriptina e a amantadina são frequentemente usados no tratamento da SNM, apesar das evidências limitadas sobre sua efetividade.[1] [34] [35]

Tendo como base vários relatos anedóticos, aconselha-se, em geral, a continuação do tratamento com esses medicamentos até que o episódio da SNM remita, e possivelmente por mais tempo (por exemplo, 7-10 dias adicionais), já que a SNM pode retornar se os tratamentos eficazes forem interrompidos precocemente.

ECT

Alguns relatos sobre o uso de ECT no tratamento da SNM sugerem que ela é efetiva, mesmo após a falha da farmacoterapia.[52] [53] [54] [55] Entretanto, a ECT não é usada regularmente pelos médicos e seu papel na SNM permanece incerto.

Recorrência e medicamentos antipsicóticos subsequentes

A recorrência da SNM é manejada da mesma maneira que a apresentação inicial: supressão de medicamentos antipsicóticos, terapia de suporte e uso adjuvante de tratamentos farmacológicos, caso necessário.

- A recorrência da SNM pode ser menos provável se o tratamento com antipsicóticos for iniciado 2 ou mais semanas após a remissão da doença. Na prática, isso pode ser difícil e requer extrema diligência e consulta à opinião de colegas. Recomenda-se vigilância em todas as tentativas de inserção de medicamentos antipsicóticos subsequentes.
- Cerca de 2 semanas após a remissão da SNM, o tratamento com um antipsicótico (é prudente evitar o mesmo que causou a SNM) deve ser iniciado em uma dose baixa e gradualmente ajustado em um ambiente monitorado para a avaliação de sinais de recorrência.[1] Alguns especialistas recomendam evitar medicamentos antipsicóticos de primeira geração e escolher agentes de segunda geração com risco mais baixo de efeitos adversos extrapiramidais, mas não há consenso

quanto a isso, pois nenhum medicamento antipsicótico demonstrou ter mais ou menos risco que outro.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
episódio inicial	
1a	supressão de medicamentos antipsicóticos
mais	terapia de suporte
adjunto	terapia farmacológica

Em curso (resumo)	
recidiva	
1a	repetição de tratamento

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

episódio inicial

1a

supressão de medicamentos antipsicóticos

» Se houver suspeita de síndrome neuroléptica maligna (SNM), os antagonistas dopaminérgicos e os antipsicóticos devem ser suprimidos, e os agonistas dopaminérgicos devem ser restabelecidos ou continuados. Pode haver a necessidade de suprimir outros medicamentos potencialmente agravantes (por exemplo, lítio).[3] [9]

» Se os sintomas psiquiátricos do paciente exigirem a retomada do medicamento antipsicótico, aconselha-se aguardar pelo menos 2 semanas após a resolução completa do episódio de SNM.

mais

terapia de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A maioria dos pacientes está desidratada na fase aguda da doença; portanto, a administração de fluidos e o monitoramento e a correção de anormalidades eletrolíticas são essenciais. No caso de ocorrência de rabdomiólise, recomenda-se uma hidratação vigorosa com fluidoterapia intravenosa para prevenir uma lesão renal aguda.

» A hipertermia pode ser tratada com medidas físicas de resfriamento; antipiréticos como o paracetamol e o ibuprofeno não parecem ser eficazes na SNM.

» Os pacientes com disfagia podem requerer uma sonda nasogástrica para a administração de fluidos, nutrição e terapia farmacológica.[3]

adjunto

terapia farmacológica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lorazepam**: 1-4 mg por via oral/intravenosa em dose única

Agudo

Opções secundárias

» **dantroleno**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **bromocriptina**: 2.5 a 5 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **amantadina**: 200-400 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Não há evidências suficientes que indiquem se os tratamentos farmacológicos melhoram os sintomas ou a recuperação. Não há recomendações específicas sobre a sequência ou a preferência de um medicamento em detrimento de outro, exceto que os benzodiazepínicos são geralmente preferidos como um tratamento de primeira linha devido ao seu baixo risco em comparação à bromocriptina e ao dantroleno.

» Benzodiazepínicos: lorazepam por via oral ou por via intravenosa pode ser útil no tratamento da agitação e catatonia associadas à SNM. Ele também funciona como um relaxante muscular. Os efeitos adversos incluem depressão respiratória e/ou o agravamento do delírium.[2]

» Relaxantes musculares: o dantroleno administrado por via oral ou por via intravenosa pode auxiliar na resolução da rigidez muscular e da hipertermia associadas à SNM.[47] Entretanto, alguns estudos mostram que a combinação de dantroleno com outros medicamentos para o tratamento da SNM está associada ao retardo da recuperação clínica,[51] portanto, seu uso é algo controverso.[35]

» Agentes dopaminérgicos: a bromocriptina e a amantadina são especialmente úteis se a SNM foi causada pela supressão de medicamentos antiparkinsonianos. Elas são administradas por via oral ou por uma sonda nasogástrica em pacientes com disfagia.[2] [3] [17] Entretanto, assim como o dantroleno, as evidências sobre um efeito benéfico na SNM são equívocas,[51] e o seu uso também é controverso.[35]

» O dantroleno, a bromocriptina e a amantadina são frequentemente usados no tratamento da SNM, apesar das evidências limitadas sobre sua efetividade.[1] [34] [35]

Agudo

» Recomenda-se cautela no uso de medicamentos em associação à SNM. Tendo como base vários relatos anedóticos, aconselha-se, em geral, a continuação do tratamento com esses medicamentos até que o episódio da SNM remita, e possivelmente por mais tempo (por exemplo, 7-10 dias adicionais), já que a SNM pode retornar se os tratamentos eficazes forem interrompidos precocemente.

Em curso**recidiva****1a repetição de tratamento**

» A recorrência da SNM é manejada da mesma maneira que a apresentação inicial, com a supressão de medicamentos antipsicóticos, terapia de suporte e uso adjuvante de tratamentos farmacológicos.

» A recorrência da SNM é menos provável se o tratamento com antipsicóticos for iniciado 2 ou mais semanas após a remissão da doença. Na prática, isso pode ser difícil e requer extrema diligência e consulta à opinião de colegas. Recomenda-se vigilância em todas as tentativas de inserção de medicamentos antipsicóticos subsequentes.

» Cerca de 2 semanas após a remissão da SNM, o tratamento com um antipsicótico (não o mesmo que causou a SNM) deve ser iniciado em uma dose baixa e gradualmente ajustado em um ambiente monitorado para a avaliação de sinais de recorrência.^[1] Alguns especialistas recomendam evitar medicamentos antipsicóticos de primeira geração e escolher agentes de segunda geração com risco mais baixo de efeitos adversos extrapiramidais, mas não há consenso quanto a isso, pois nenhum medicamento antipsicótico demonstrou ter mais ou menos risco que outro.

Novidades

Pancurônio

Existem evidências limitadas sobre o benefício clínico desse relaxante muscular.[4]

Vitamina E

Existem evidências limitadas sobre o benefício da administração desse antioxidante.

Suplementação com ferro

Níveis séricos cronicamente baixos de ferro podem contribuir para o hipodopaminergismo.[26] [27] Assim, a suplementação alimentar de ferro para corrigir uma deficiência crônica pode ser útil em teoria, embora isso não tenha sido demonstrado.

Recomendações

Monitoramento

Os níveis de creatina quinase (CK) devem ser monitorados, pois a CK elevada é um indicador de lesão muscular, que pode indicar uma subsequente lesão renal aguda mioglobinúrica. Exames subsequentes devem ser realizados, em geral diariamente, até que os sintomas e as anormalidades laboratoriais remitam.

Qualquer reação da síndrome neuroléptica maligna (SNM) deve ser sempre anotada nos registros médicos como um efeito adverso com risco de vida do medicamento.^{[1] [3] [14]}

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a informar os médicos sobre qualquer episódio prévio de SNM.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
seps	curto prazo	média
Pode decorrer de debilidade do paciente. Deve ser tratada ativamente. ^[46]		
lesão renal aguda	curto prazo	baixa
<p>Pode decorrer de desidratação ou rabdomiólise.</p> <p>Os níveis de creatina quinase (CK) e o estado de hidratação devem ser monitorados cuidadosamente.</p>		
rabdomiólise	curto prazo	baixa
<p>Níveis de CK progressivamente aumentados e mioglobinúria. Pode ser fatal.</p> <p>Se a rabdomiólise ocorrer, os pacientes podem requerer uma diálise.^[56]</p>		
embolia pulmonar	curto prazo	baixa
Secundária à imobilidade associada à catatonía ou rigidez.		
pneumonia por aspiração	curto prazo	baixa
Secundária à obnubilação ou à disfagia.		
deficits cognitivos	longo prazo	baixa
Foi relatado um comprometimento cognitivo. Frequentemente, é difícil diferenciar do comprometimento cognitivo preexistente (por exemplo, demência, psicose). ^[2]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
deficiência neurológica permanente	longo prazo	baixa
O sistema nervoso é muito vulnerável a lesões por hipertermia, e em casos em que a temperatura corporal tenha sido muito alta ou em que a hipertermia tenha persistido por muito tempo, os pacientes sofreram lesões permanentes no sistema nervoso central (SNC) ou nos nervos periféricos.		
agravamento da psicose	variável	alta
A escolha de medicamentos subsequentes pode ser limitada.		

Prognóstico

Alguns casos de síndrome neuroléptica maligna (SNM) são mais leves que outros descritos em relatos publicados, o que pode refletir uma maior conscientização do risco para essa síndrome e uma intervenção mais imediata, mas é possível que a SNM se manifeste em um espectro de gravidade clínica. A mortalidade associada à síndrome varia dependendo do estudo,^{[3] [5] [6] [14] [18] [19] [20]} mas dois estudos extensos relataram uma taxa de 8.4% a 8.6%.^{[15] [21]}

A recorrência da SNM foi estimada em até 30%, mas não há dados confiáveis para confirmar esses números. Geralmente, recomenda-se que a reintrodução seja adiada em até pelo menos 2 semanas após a remissão completa da síndrome. A reintrodução deve ser lenta e sob monitoramento rigoroso, incluindo exames laboratoriais apropriados.

Diretrizes de tratamento

Europa

Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2006

Artigos principais

- Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 2007 Jun;164(6):870-6.
- Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. Arch Gen Psychiatry. 1989 Oct;46(10):914-8.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 1989 Jun;146(6):717-25.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Diseases of the nervous system: extrapyramidal and movement disorders (G20-G26). 2016. [internet publication]. [Texto completo](#)

Referências

1. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 2007 Jun;164(6):870-6.
2. Buckley P, Adityanjee M, Sajatovic M. Neuroleptic malignant syndrome. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, et al, eds. Neuromuscular disorders in clinical practice. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2002:1264-1275.
3. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am. 1993 Jan;77(1):185-202.
4. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989.
5. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. Am J Psychiatry. 1998 Aug;155(8):1113-6.
6. Levinson DF, Simpson GM. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms with fever: heterogeneity of the 'neuroleptic malignant syndrome'. Arch Gen Psychiatry. 1986 Sep;43(9):839-48.
7. Wargo KA, Gupta R. Neuroleptic malignant syndrome: no longer exclusively a "neuroleptic" phenomenon. J Pharm Technol. 2005;21:262-270.
8. Angelopoulos P, Markopoulou M, Kyamidis K, et al. Neuroleptic malignant syndrome without fever after addition of oxcarbazepine to long-term treatment with amisulpride. Gen Hosp Psychiatry. 2008 Sep-Oct;30(5):482-4.

9. Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*. 2008 Sep;42(9):1290-7.
10. Picard LS, Lindsay S, Strawn JR, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome: diagnostic controversies and considerations. *Pharmacotherapy*. 2008 Apr;28(4):530-5.
11. Velamoor VR, Fernando ML, Williamson P. Incipient neuroleptic malignant syndrome? *Br J Psychiatry*. 1990 Apr;156:581-4.
12. Sewell DD, Jeste DV. Distinguishing neuroleptic malignant syndrome (NMS) from NMS-like acute medical illnesses: a study of 34 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992 Summer;4(3):265-9.
13. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1994 Mar;182(3):168-73.
14. Gurrera RJ, Simpson JC, Tsuang MT. Meta-analytic evidence of systematic bias in estimates of neuroleptic malignant syndrome incidence. *Compr Psychiatry*. 2007 Mar-Apr;48(2):205-11.
15. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, et al. Neuroleptic malignant syndrome - an 11-year longitudinal case-control study. *Can J Psychiatry*. 2012 Aug;57(8):512-8.
16. Gurrera RJ. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 May;135(5):398-408.
17. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(suppl 1):S31-S41.
18. Pope HG Jr, Keck PE Jr, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1986 Oct;143(10):1227-33.
19. Keck PE Jr, Pope HG Jr, McElroy SL. Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. *Am J Psychiatry*. 1991 Jul;148(7):880-2.
20. Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Aug;19(4):415-22. [Texto completo](#)
21. Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, et al. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr;73(4):427-30.
22. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology*. 1981 Feb;31(2):132-7.
23. Hashimoto T, Tokuda T, Hanyu N, et al. Withdrawal of levodopa and other risk factors for malignant syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(suppl 1):S25-S30.
24. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am*. 1993 Mar;77(2):477-92.

25. Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? Clin Neuropharmacol. 2002 Jul-Aug;25(4):183-93.
26. Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. Lancet. 1991 Jul 20;338(8760):149-51.
27. Rosebush PI, Anglin RE, Richards C, et al. Neuroleptic malignant syndrome and the acute phase response. J Clin Psychopharmacol. 2008 Aug;28(4):459-61.
28. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 1999 Feb;156(2):169-80.
29. Trollor JN, Chen X, Chitty K, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. Br J Psychiatry. 2012 Jul;201(1):52-6. [Texto completo](#)
30. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, et al. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. Parkinson Rel Disord. 2003;9(Suppl 1):S3-S9.
31. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 1997 Aug;154(8):1156-8.
32. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. Arch Gen Psychiatry. 1989 Oct;46(10):914-8.
33. Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? Biol Psychiatry. 1996 Jan 1;39(1):1-4.
34. Mall GD, Hake L, Benjamin AB, et al. Catatonia and mild neuroleptic malignant syndrome after initiation of long-acting injectable risperidone: case report. J Clin Psychopharmacol. 2008 Oct;28(5):572-3.
35. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. Crit Care. 2007;11:R4. [Texto completo](#)
36. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. J Clin Psychiatry. 2011 Sep;72(9):1222-8.
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
38. Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, et al. A validation study of the international consensus diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychopharmacol. 2017 Feb;37(1):67-71.
39. Marshall PB, Mellman TA, Nguyen SX. Neuroleptic malignant syndrome with the addition of aripiprazole to olanzapine. Am J Psychiatry. 2008 Nov;165(11):1488-9.

40. Croarkin PE, Emslie GJ, Mayes TL. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics in pediatric patients: a review of published cases. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1157-65.
41. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr, et al. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry*. 1998 Oct 15;44(8):748-54.
42. Viejo LF, Morales V, Punal P, et al. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Jan;107(1):45-9.
43. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989 Jun;146(6):717-25.
44. Groff K, Coffey BJ. Psychosis or atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Oct;18(5):529-32.
45. Keshevan MS, Stecker J, Kambhampati RK. Creatine kinase elevations with clozapine. *Br J Psychiatry*. 1994 Jan;164(1):118-20.
46. Bilanakis N, Peritogiannis V, Kalampokis G. Infections as complications of neuroleptic malignant syndrome. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 3):973-6.
47. Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2012 May;24(2):155-62.
48. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Diseases of the nervous system: extrapyramidal and movement disorders (G20-G26). 2016. [internet publication]. [Texto completo](#)
49. Yacoub A, Kohen I, Caraballo A, et al. Rating scale for neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 2004;55:89S.
50. Sachdev PS. A rating scale for neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatry Res*. 2005 Jun 30;135(3):249-56.
51. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry*. 1991 Nov;159:709-12.
52. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999 Oct;33(5):650-9.
53. Ozer F, Meral H, Aydin B, et al. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. *J ECT*. 2005 Jun;21(2):125-7.
54. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1991;7(2):111-120.
55. Scheftner WA, Shulman RB. Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1992;8(4):267-279.

56. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. Clin Neuropharmacol. 2005 Jul-Aug;28(4):197-204.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 09, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Ronald J. Gurrera, MD

Associate Professor

Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: RJG is occasionally retained as an expert witness in tort claims where NMS is alleged to have occurred. He is an author of several references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Ronald J. Gurrera would like to gratefully acknowledge Dr Peter F. Buckley, a previous contributor to this monograph. PFB is on the advisory board (a voluntary, uncompensated role) of the Neuroleptic Malignant Syndrome Information Service. He is also a consultant to Janssen Pharmaceutica and the National Institute of Mental Health (NIMH). He is conducting or has recently conducted research with funding support from AstraZeneca, NIMH, Janssen Pharmaceutica, Pfizer, Solvay, and Wyeth. Previous consultancy and research support has been from Abbott, Alamo Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Janssen Pharmaceutica, Merck, NIMH, Roche Diagnostics, Pfizer, Solvay, and Wyeth. PFB has no patents or stock in any company. He is an author of several references cited in this monograph. PFB is a co-investigator on a study also involving Dr John Lauriello and Dr Daniel R. Wilson, who were reviewers for this monograph.

// Colegas revisores:

Alison Haddow, MBBS

Consultant Psychiatrist

Honorary Senior Clinical Lecturer, Royal Cornhill Hospital, Aberdeen, UK

DIVULGAÇÕES: AH declares that she has no competing interests.

John Lauriello, MD

Professor and Chair

Department of Psychiatry, University of Missouri-Columbia, Columbia, MO

DIVULGAÇÕES: JL declares that he has no competing interests.

Ganesh Gopalakrishna, MD

Assistant Professor

Department of Psychiatry, University of Missouri-Columbia, Columbia, MO

DIVULGAÇÕES: GG declares that he has no competing interests.