

SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA COM USO DE METOCLOPRAMIDA NA GESTAÇÃO: UM RELATO DE CASO

Marcelo José da Silva de Magalhães,¹ Fabiane Mendes de Souza² Leonardo Canela Almeida³

RESUMO

Objetivo: A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma reação idiossincrática a antagonistas dopaminérgicos. Descrição do Caso: paciente com 17 semanas de gestação, em uso regular de metoclopramida para tratamento de hiperêmese gravídica, admitida com alteração do nível de consciência, rigidez, febre e instabilidade hemodinâmica. A SNM é uma manifestação incomum a determinadas drogas, como os anti-eméticos, mas de evolução rápida e potencialmente fatal. Conclusão: É importante, portanto, deter conhecimento para diagnóstico e tratamento adequados a fim de reverter o quadro.

Palavras-chave: Síndrome neuroléptica maligna; Metoclopramida; Hiperêmese gravídica; Gestação.

ABSTRACT

Purpose: neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an idiosyncratic reaction to dopamine antagonists. Case Description: patient at 17 weeks of gestation in regular use of metoclopramide for the treatment of hyperemesis gravidarum, admitted with altered level of consciousness, stiffness, fever, and hemodynamic instability. The NMS is an unusual manifestation of certain drugs, such as anti-emetics, but quickly and potentially fatal outcome. Conclusions: It is important to hold knowledge for proper diagnosis and treatment in order to reverse the situation.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome; Metoclopramide; Hyperemesis gravidarum; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma desordem idiossincrática rara potencialmente letal associada ao uso de drogas neurolépticas que podem levar ao bloqueio de dopamina.⁽¹⁾ A SNM ocorre em 1 a 3% dos pacientes que utilizam esse grupo de medicamento e tipicamente manifesta-se com febre aguda, instabilidade autonômica, alteração do nível de consciência e sintomas motores, além de estar associada a várias alterações laboratoriais.⁽²⁾

A SNM apresenta evolução rápida e grave, podendo ser fatal caso não seja estabelecida a conduta adequada. Somado a isso o fato de ser uma complicação idiossincrática, a falta de conhecimento implica em um potencial risco para o paciente.⁽³⁾ Portanto, o presente estudo objetiva relatar e discutir um caso clínico de síndrome neuroléptica maligna induzida por metoclopramida durante a gestação.

Autor correspondente: Marcelo José da Silva de Magalhães - marcelo7779@yahoo.com.br

¹ Neurocirurgião do Hospital Aroldo Tourinho-Montes Claros-MG. Professor assistente do Curso de Medicina das Faculdades Unidas do Norte de Minas – FUNORTE e Faculdades Integradas Pitágoras – FipMoc. Montes Claros-MG.

² Acadêmica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Pitágoras-FipMoc. Montes Claros-MG.

³ Acadêmico do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Pitágoras-FipMoc. Montes Claros-MG.

CASO CLÍNICO

Paciente M.S.A., 22 anos, sexo feminino, admitida com relato de ter iniciado com confusão mental e visão turva há 09 dias, com piora do nível de consciência, cefaleia holocraniana moderada e febre não-termometrada no dia anterior. Perda de peso não quantificada nas últimas semanas devido vômitos.

Encontrava-se com 17 semanas de gestação de acordo a data da última menstruação, que foi compatível com ultrassom de primeiro trimestre. Em uso de ácido fólico 5 mg/dia, metoclopramida 10 mg de 8 em 8 horas associado eventualmente à dimenidrato com vitamina B₆ há cerca de 45 dias conforme prescrição médica para tratamento de hiperêmese gravídica.

História pregressa sem comorbidades, alergias e cirurgias prévias. Ciclos menstruais regulares, fez uso de anticoncepcional oral por 07 anos. Gestações de risco habitual e partos vaginais hospitalares a termo sem intercorrências aos 15 e 17 anos de idade. Amamentou os filhos por seis meses. Aborto com 5 semanas de gestação, sem curetagem, há um ano e meio. História familiar com mãe e irmão portadores de epilepsia.

Ao exame, normocorada, anictérica, acianótica, sem lesões dermatológicas, sem edema, hidratada, tireoide anatômica, linfonodos cervicais não palpáveis, com rigidez de nuca, febril (temperatura axilar 38,9 °C), taquicárdica (145 batimentos por minuto), taquipnéica (22 incursões respiratórias por minuto) e hipotensa (90 x 60 mmHg). À ausculta cardíaca, bulhas normorrítmicas, normofonéticas, taquicárdicas, sem sopros. Pulsos amplos e simétricos. À ausculta respiratória, murmúrio vesicular fisiológico. Em uso de 4L/min de oxigênio por cateter nasal. Abdome plano, normotenso, com fundo uterino entre sínfise púbica e cicatriz umbilical. Exame neurológico mostrou sonolência com pontuação 10 na Escala de Coma de Glasgow, pupilas isocóricas e fotorreativas, tremores de extremidade e rigidez muscular apendicular.

Os exames laboratoriais iniciais mostraram leucocitose sem desvio à esquerda e creatinofosfoquinase (CPK) aumentada. Coagulograma, ionograma, glicemia, urina rotina, função renal e hepática com valores normais. Radiografia de tórax, ultrassom de rins e vias urinárias e tomografia computadorizada de crânio dentro dos padrões da normalidade. Foram coletadas amostras de sangue, líquido e urina para cultura. Como tratamento inicial, foi administrado ceftriaxona, dantrolene e bromocriptina. O antibiótico foi iniciado devido a suspeita de processo infeccioso como meningite bacteriana como diagnóstico diferencial e que posteriormente após o resultado normal do líquido foi suspenso. Dantrolene e Bromocriptina foram administrados após ser levantada a suspeita clínica de SNM. Apesar do

início das medicações, apresentou insuficiência respiratória e piora do nível de consciência, sendo então submetida à intubação orotraqueal e transferida ao Centro de Terapia Intensiva (CTI).

Ultrassonografias obstétricas subsequentes evidenciaram centralização de fluxo, sofrimento fetal e decesso fetal que levaram a paciente a ser submetida à curetagem. Líquor sem alterações, hemocultura e urocultura não evidenciaram crescimento de microorganismos, resultando na suspensão do antibiótico. Apresentou hipernatremia, anemia, aumento das enzimas hepáticas, acidose metabólica, anúria e aumento das escórias nitrogenadas, constatando insuficiência renal aguda. Apesar de antitérmicos e amins vasoativas em altas doses, manteve-se febril e com instabilidade hemodinâmica. Após 15 dias de internação, evoluiu para o óbito.

DISCUSSÃO

Após o início do uso dos neurolépticos em 1954, foi somente em 1968 que a SNM foi primeiramente descrita por Delay e Deniker.⁽¹⁵⁾ Esta síndrome parece acometer igualmente ambos os sexos sem predomínio de gênero.⁽¹⁵⁾ A SNM pode se manifestar tanto em pacientes jovens (ex.: idade de 3 anos) como em pacientes do grupo da terceira idade (ex.: idade de 80 anos).⁽¹⁵⁾ Apesar disso, nota-se um padrão bimodal apresentando um primeiro pico de incidência envolvendo pacientes com idade entre 20-40 anos e um segundo pico por volta da sétima década de vida.⁽¹⁵⁾ Segundo dados da *Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee* (ADRAC), a síndrome é mais comum em indivíduos do sexo masculino, com média de idade de 49.9 anos, em tratamento com antipsicóticos.⁽⁶⁾ Em estudo caso-controle longitudinal de onze anos, a prevalência da SNM entre os pacientes que utilizavam drogas dopaminérgicas foi de 0.04%.⁽⁵⁾

A respeito dos fatores de risco para o desenvolvimento da SNM destacam-se o uso dos neurolépticos.⁽⁵⁾ Nota-se que 96% de todos os casos de SNM surgem dentro dos primeiros 30 dias do uso dos neurolépticos e o risco ainda permanece aproximadamente por 22 dias após a última dose administrada.⁽⁵⁾ Drogas não neurolépticas como metoclopramida, lítio, anticolinérgicos e antidepressivos também têm sido descritas como fatores de risco para SNM. Uma predisposição genética para essa doença foi descrita em pessoas homocigóticas para mutação do citocromo P4502D.⁽⁵⁾

A fisiopatologia da SNM se ampara em estudos realizados em animais.⁽⁹⁾ Acredita-se que sua gênese envolva o bloqueio e/ou depleção da dopamina em diferentes sítios do SNC

como núcleos da base, hipotálamo e medula.⁽⁹⁾ A rigidez típica da doença poderia ser explicada pelo acometimento dos núcleos da base comprometendo os circuitos diretos e indiretos aí presentes.⁽⁹⁾ A hipertermia seria entendida como um dano ao sistema de controle térmico do organismo que se localiza na região anterior do hipotálamo mais precisamente na área pré-óptica.⁽⁹⁾ As perturbações do nível de consciência seriam explicadas através do comprometimento do sistema nigroestriatal.⁽⁹⁾ E por último, as alterações autonômicas poderia em parte estar ligadas ao bloqueio da dopamina em nível medular.⁽⁹⁾ Outro fato que corrobora essas ideias é o tratamento da SNM se apoiar no uso de medicamentos que elevem os níveis de dopamina no SNC.⁽⁹⁾

A história natural da doença consiste no aparecimento de sintomas agudos, que atingem platô após horas ou dias.⁽¹⁾ No caso relatado, a evolução completa das manifestações ocorreu após dias de exposição ao fármaco. Diante da tríade característica: confusão mental, rigidez e hiperpirexia no paciente em uso de antagonista dopaminérgico deve-se levantar a hipótese diagnóstica de SNM.⁽²⁾ Dentre os sintomas neurológicos encontrados destacam-se rigidez muscular, opistótono, coreia, tremores, sinal de Babinski, mutismo, alterações do estado mental, diaforese, sialorréia e palidez cutânea.⁽⁴⁾

O diagnóstico da SNM se baseia nos critérios diagnósticos de Delphi recentemente estabelecidos em um consenso internacional. Esses critérios são 8: (1) recente exposição a antagonista dopaminérgico ou retirada de agonias dopaminérgicos; (2) hipertermia $> 38^{\circ}\text{C}$ em pelo menos duas ocasiões; (3) rigidez muscular; (4) alteração do estado mental; (5) CPK aumentada quatro vezes o limite superior da normalidade; (6) labilidade do sistema autônomo (flutuação de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou 25 mmHg na pressão arterial diastólica nas últimas 24 horas, diaforese e incontinência urinária); (7) estado hipermetabólico (taquicardia $> 25\%$ ou taquipneia $> 50\%$ do basal); e (8) excluídas outras causas.⁽⁴⁾

A hipertermia de modo geral também pode ser induzida por drogas, sendo três as apresentações primárias: síndrome serotoninérgica, hipertermia maligna e síndrome neuroléptica maligna sendo as duas primeiras diagnósticos diferenciais.⁽¹¹⁾ A síndrome serotoninérgica é uma complicação rara e muito grave, caracterizada pela tríade neuroexcitatória de instabilidade autonômica, alterações mentais e hiperatividade neuromuscular, causada por interação de medicamentos serotoninérgicos, como antidepressivos e também opioides. Os pacientes exigem cuidados intensivos e antagonismo com clorpromazina.⁽¹²⁾ A hipertermia maligna ocorre em indivíduos geneticamente

predispostos, em resposta à exposição a anestésicos inalatórios, relaxantes musculares despolarizantes ou atividade física extrema, é potencialmente letal e tem o dantrolene como única opção de tratamento.⁽¹³⁾ Diante de sintomatologia compatível com SNM, é preciso confirmar uso de antagonistas da dopamina e excluir outras causas, como sepse, meningite, encefalite, abscesso cerebral, estado epiléptico e transtornos psiquiátricos.⁽³⁾

Ressalta-se que instituição de conduta adequada pode tornar o episódio reversível. O manejo do paciente com SNM deve ser feito em CTI, com suspensão imediata da droga que gerou o quadro.⁽¹⁾ Não há consenso sobre um tratamento farmacológico específico, mas há algumas evidências de benefícios com benzodiazepínicos, agentes colinérgicos como bromocriptina e amantadina, além do bloqueador neuromuscular dantrolene.^(3, 10) Nota-se, portanto, que foi instituída conduta adequada no caso relatado. Contudo, a SNM pode cursar com complicações como as apresentadas pela paciente e ter evolução fatal.⁽³⁾

Antes de 1984, a mortalidade da SNM estava em torno de 40%, mas recentemente após uma melhoria da capacitação médica no reconhecimento desta síndrome, a mortalidade alcançou um patamar entre 5,8 e 11,6%, com a ressalva de possível subestimação do impacto da doença por não ser identificada em alguns casos letais ou por subnotificação.⁽¹⁴⁾

Pacientes que vivenciaram um quadro de SNM deveriam evitar novo contato com neurolépticos devido ao risco de recidiva do quadro.⁽¹⁴⁾

CONCLUSÃO

A síndrome neuroléptica maligna é uma complicação incomum, mas potencialmente fatal, pelo uso de antagonista da dopamina. Anti-eméticos, como a metoclopramida podem desencadear complicações graves, como esta síndrome. É importante deter conhecimento sobre agentes causais, apresentação clínica e tratamento com intuito de reduzir a taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Frucht SJ. Treatment of movement disorder emergencies. *Neurotherapeutics*. 2014; 11(1):208-11.
2. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Discord*. 2014; 20(Suppl 1):S108-12.
3. Souza RAP, Silva MAF, Coelho DM, Galvão MLS, Souza NAC, Picão AP. Síndrome neuroléptica maligna. *Rev Bras Clin Med*. 2012; 10(5):40-5.

4. Guerra RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(9):1222-8.
5. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. *Can J Psychiatry*. 2012; 57(8):512-8.
6. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012; 201(1):52-6.
7. Aggarwal A, Bhatt M. Commonly used gastrointestinal drugs. *Handb Clin Neurol*. 2014; 120:633-43.
8. Madjunkova S, Maltepe C, F'rine D, Koren G. Patterns of antiemetic use among american women with nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 123(1 Suppl).
9. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology and treatment. *Acta Neuropsychiatr*. 2004;16(4):219-28.
10. Rehman T, Boisblanc BP. Persistent fever in the ICU. *Chest*. 2014; 145(1):158-65.
11. Paden MS, Franjic L, Halcomb SE. Hyperthermia caused by drug interactions and adverse reactions. *Emerg Med Clin North Am*. 2013; 31(4):1035-44.
12. Schenk M, Wirz S. Serotonin syndrome and pain medication: What is relevant for practice? *Schmerz*. 2015; 29(2):229-5.
13. Correia ACC, Silva PCB, Silva BA. Hipertermia maligna: aspectos moleculares e clínicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62(6):828-37.
14. Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2012; 13(4):300-10.
15. Bottoni TN. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Brief Review. *Hospital Physician*. March 2002; 58-63.