

## Revisitando as Síndromas Hipertérmicas Fármaco-Induzidas *Revisiting Drug-Induced Hyperthermia Syndromes*

Raquel Batista, Sónia Cunha Martins, Maria de Fátima Pimenta

### Resumo

A febre é uma causa frequente de recorrência aos Serviços de Urgência (SU) mas muitas vezes não está associada a infecção. Existem vários fármacos que, de diferente forma, podem condicionar o sistema de termorregulação causando um estado hipercatabólico que pode ser fatal se não for reconhecido de forma atempada. Existem cinco síndromas hipertérmicas fármaco-induzidas *major*: (1) síndrome maligna dos neurolépticos, (2) síndromas erotonérgica, (3) síndrome anticolinérgica, (4) síndrome simpaticomimética e a (5) síndrome da hipertermia maligna. Os autores têm como objectivo a revisão destas síndromas hipertérmicas fármaco-induzidas, o seu diagnóstico diferencial, tratamentos possíveis, bem como os efeitos deletérios de hipertermia sustentada, evidenciando as suas consequências neurológicas. A hipertermia fármaco-induzida é um diagnóstico muitas vezes esquecido aquando a abordagem de quadros febris e cujo tratamento inclui descontinuação do fármaco responsável, medidas de suporte e em alguns casos terapêutica farmacológica adequada.

**Palavras-chave:** Febre; Hipertermia; Preparações Farmacêuticas.

### Introdução

A presença de infecção é responsável por apenas um terço dos doentes admitidos a nível hospitalar com febre, sendo fundamental ter em consideração outras causas de febre, nomeadamente as causas inflamatórias, fármaco-induzidas, endócrinas e as secundárias a lesão cerebral, resultantes de trauma ou acidente vascular.<sup>1-3</sup>

Apesar dos termos febre e hipertermia serem muitas vezes utilizados de forma permutável, não devem ser considerados sinónimos. Enquanto que a febre é descrita como uma reacção fisiológica em resposta a moléculas inflamatórias pirógenas, a hipertermia está associada ao desequilíbrio do

### Abstract

*Fever is a frequent cause of recurrence in the Emergency Service but is not often associated with infection. Several drugs can condition the thermoregulation system causing a hypercatabolic state that can be fatal if not recognized in advance. There are five major drug-induced hyperthermic syndromes: (1) malignant neuroleptic syndrome, (2) serotonergic syndrome, (3) anticholinergic syndrome, (4) sympathomimetic syndrome and (5) malignant hyperthermia syndrome. The authors aim to review these hyperthermic drug-induced syndromes, their differential diagnosis, possible treatments, as well as the deleterious effects of sustained hyperthermia, evidencing their neurological consequences. Drug-induced hyperthermia is a diagnosis often overlooked when approaching febrile illnesses and whose treatment includes discontinuation of the responsible drug, supportive measures and in some cases adequate pharmacological therapy.*

**Keywords:** Fever/chemically induced; Hyperthermia; Pharmaceutical Preparations.

centro de termorregulação, com desenvolvimento de um estado hipermetabólico resultante da excessiva produção de calor e que excede a capacidade de dissipação.<sup>4,5</sup>

Os fármacos podem causar a elevação da temperatura corporal através de vários mecanismos. Estes incluem a interferência com os mecanismos fisiológicos de dissipação de calor periférico, a interferência com a regulação central da temperatura, a lesão tecidual directa, a estimulação da resposta imunitária e as próprias propriedades pirógenas do fármaco.<sup>1</sup> Quando a toma de fármacos induz reacções como a hipertermia, o diagnóstico e o tratamento tornam-se particularmente desafiantes.

A hipertermia descontrolada está associada a um aumento da morbidade e mortalidade, causando disfunção cognitiva, insuficiência hepática, coagulação intravascular disseminada, podendo mesmo evoluir para a falência multi-orgânica.<sup>6</sup> Está descrita uma taxa de mortalidade de cerca de 30% de todos os doentes hipertérmicos admitidos na sala de emergência, o que faz com que a abordagem e reconhecimento destas síndromas seja essencial.<sup>6,7</sup>

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Médio Tejo, Abrantes, Portugal

<http://revista.spmi.pt> – DOI: 10.24950/rspmi/revisao/282/3/2018

## Fisiologia da termorregulação

### TEMORREGULAÇÃO

A temperatura corporal central é regulada através de um sistema de *feedback* negativo que a mantém entre valores nos quais não ocorre qualquer resposta fisiológica de regulação.<sup>8,9</sup> Este intervalo não está completamente definido mas deverá ser aproximadamente 0,5 a 1°C em relação à temperatura corporal considerada normal, de 37,0°C.<sup>9,10</sup>

O mecanismo exacto que determina o valor absoluto da temperatura é desconhecido, mas pensa-se que será mediado através da noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, prostaglandinas e neuropéptidos.<sup>4,8</sup> O hipotálamo anterior integra e processa a informação térmica. A área pré-óptica do hipotálamo contém neurónios sensitivos para o calor e frio que estimulam mecanismos em resposta às alterações da temperatura. O hipotálamo posterior integra os sinais periféricos e da área pré-óptica e inicia as respostas eferentes através do sistema nervoso simpático. Estas incluem *shunt* arteriovenoso, vasoconstricção, pilo-erecção e tremor muscular (*shivering*) em resposta ao frio e vasodilatação e sudação em resposta ao calor. Apesar de as respostas de termorregulação serem complexas, comportamentos como o aquecimento ou arrefecimento externo e interno são as formas mais eficazes de controlar a temperatura corporal.<sup>4,9</sup>

### FEBRE VERSUS HIPERTERMIA

Os termos febre e hipertermia ainda não estão universalmente definidos. A Sociedade Americana de Cuidados Intensivos e a Sociedade Americana de Doença Infecciosas definiram febre como uma temperatura central igual ou maior que 38,3°C, independentemente da sua causa.<sup>11</sup> A febre é secundária à acção termorreguladora dos pirógenos no hipotálamo, como acontece na sepsis e em outras condições inflamatórias.

A hipertermia não tem nenhuma definição aceite entre a comunidade científica, mas, no entanto, tem sido definida como a presença de temperatura corporal central superior ou igual a 38,3°C em condições em que há aumento da temperatura corporal acima do limiar superior definido pelo hipotálamo, não associado a pirógenos e secundário a exposição ao calor ou por desregulação na produção e dissipação de calor, como acontece no golpe de calor e síndromes fármaco-induzidos.<sup>3</sup>

## Síndromas hipertérmicas fármaco-induzidos

### SÍNDROMA MALIGNA DOS NEUROLÉPTICOS

A síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) é uma reacção idiossincrática rara cujo mecanismo principal parece estar relacionado com o bloqueio dopaminérgico do sistema nervoso central, muito associada ao uso de neurolépticos ou à suspensão abrupta de agonistas dopaminérgicos.<sup>1</sup>

Qualquer classe de neurolépticos pode estar implicada, incluindo os antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina e clozapina); no entanto, é mais frequente com o uso de

agentes clássicos de alta potência como o haloperidol e a clorpromazina.<sup>6,12,13</sup> O uso de fármacos não neurolépticos como a metoclopramida e prometazina também são causas frequentes de SMN.<sup>14</sup> Para além da cessação abrupta, também a redução de dose de fármacos dopaminérgicos como a levodopa utilizada na doença de Parkinson, pode precipitar a SMN. A substituição rápida de um tipo de agonista dopaminérgico para um outro também está associada a este síndrome.<sup>16</sup>

A incidência da SMN está estimada em cerca de 2%.<sup>15</sup> Outros estudos mais recentes com fármacos de nova geração e utilizando critérios diferentes de diagnóstico apresentam uma taxa de incidência menor de 0,01% a 0,02%.<sup>16</sup> A taxa de mortalidade é de 11%, sendo que previamente era bastante superior atingindo os 76%. O desenvolvimento de insuficiência renal é um forte preditor independente de mortalidade, associada a uma taxa de mortalidade de 50%.<sup>1</sup>

Tipicamente, a SMN manifesta-se em horas (raro) ou dias após o início da terapêutica, mas a maioria desenvolve sintomas até aos 10 dias e a totalidade até aos 30 dias.<sup>1,16</sup> Doses elevadas, administração parentérica, co-morbilidades médicas agudas, uso concomitante de outros antipsicóticos e de fármacos predisponentes, como o lítio, são factores de risco para o desenvolvimento desta entidade.<sup>4,16,17</sup> Apesar da SMN poder ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com o anti-psicótico e a inexistência de qualquer correlação entre a duração da exposição e o risco de desenvolver esta condição, torna menos provável que surja num doente sob uma dose estável e de forma prolongada.<sup>16</sup>

Inicialmente a SMN pode ser difícil de se distinguir dos efeitos secundários extrapiramidais comuns dos anti-psicóticos, caracterizados por alterações do estado de consciência, rigidez, hipertermia e disautonomia.<sup>18</sup> O quadro inicia-se por rigidez muscular seguida da instalação de hipertermia nas horas seguintes, associada a agitação e *delirium* e pode evoluir em dias para mutismo e/ou coma. A rigidez muscular é generalizada em “cano de chumbo” e associa-se por vezes a tremor, coreia, bradicinesia e a movimentos distónicos como opistótono, trismus, blefarospasmo e crises oculóginas.<sup>16,18</sup> A hipertermia com frequência ultrapassa os 40°C e a disautonomia manifesta-se por taquicardia, hipertensão, diaforese e sialorreia. A elevação da creatina quinase (CK) é característica e correlaciona-se com o prognóstico.<sup>17,19</sup> A acidose metabólica e a ferropénia são outras alterações laboratoriais frequentes.<sup>16</sup> De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais, 5ª edição, são critérios de diagnóstico a presença de rigidez muscular e hipertermia associada ao uso de neurolépticos e dois dos seguintes sinais/sintomas: diaforese, disfagia, tremor, incontinência, alteração do estado de consciência, mutismo, taquicardia, hipertensão, leucocitose e elevação da CK.<sup>20</sup>

O diagnóstico da SMN é de exclusão. Logo, é importante que sejam considerados outros diagnósticos com os quais

se poderá confundir, tais como a síndrome serotoninérgica (SS) e a hipertermia maligna (HM).<sup>18</sup> Dada a semelhança com a HM, é essencial estabelecer o início do quadro, uma vez que os sintomas do SMN poderão iniciar-se 24 horas após a ingestão ou alteração da dose do neuroléptico, enquanto que na HM os sintomas se iniciam em minutos ou em poucas horas.<sup>4</sup> A elevação dos leucócitos, CK e presença de rigidez muscular distinguem este síndrome da SS.<sup>20-22</sup>

#### SÍNDROMA SEROTONINÉRGICA

A SS é causada pelo aumento do nível de serotonina no SNC secundário a fármacos ou a substâncias que elevem a sua concentração. Não se trata de uma reacção idiossincrática, mas de uma reacção expectável consequente a um excessivo agonismo central e periférico dos receptores serotoninérgicos.<sup>1</sup> Os agentes serotoninérgicos aumentam a concentração de serotonina/5-hidroxitriptamina (5-HT) sináptica, inibindo assim o seu metabolismo ou a recaptação, potenciando a actividade da 5-HT ou aumentando os níveis do seu substrato. Esta síndrome parece estar associada à estimulação dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>25,27</sup> O espectro de gravidade é variável podendo ser fatal. Pode ocorrer após a introdução do fármaco, aumento da dose e co-ingestão de vários fármacos ou sobredosagem de fármacos com propriedades serotoninérgicas.<sup>28-30</sup>

A prevalência exacta da SS é desconhecida; no entanto está descrita em cerca de 14% a 27% dos casos de intoxicação por inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS).<sup>23,31,32</sup> A sua incidência tem vindo a aumentar, acompanhando o crescente uso desde medicamentos.<sup>24</sup> Os casos mais graves resultam habitualmente da interacção de dois ou mais fármacos, designadamente um ISRS e um inibidor da recaptação selectiva da serotonina/noradrenalina ou um inibidor da monoamina oxidase (IMAO) ou um antidepressivo tricíclico ou ainda de um outro fármaco metabolizado a nível do citocromo P450 2D6 e/ou 3A4 e que interfira com o seu metabolismo.<sup>26,33</sup>

Os fármacos associados à SS e de uso mais comum estão representados na Tabela 1.

A mortalidade estimada dos casos graves é de 2% a 12%.<sup>34</sup>

Clinicamente, esta entidade é caracterizada pela presença da tríade: hiperactividade neuromuscular (que inclui hiperreflexia, clónus, mioclonus, tremor, hipertonia/rigidez), hiperactividade autonómica (temperatura corporal > 38°C, hipertensão, taquicardia, diaforese, rubor facial, midríase e diarreia) e alteração do estado de consciência (agitação, ansiedade e confusão mental).<sup>29</sup> Existem alguns sinais neurológicos específicos que não são encontrados em outras síndromas, fazendo com que a sua presença sugira de imediato a SS como diagnóstico mais provável. O sinal mais importante é a hiperreflexia generalizada, normalmente mais evidente a nível dos membros inferiores<sup>28</sup>; o clónus sustentado, mais evidente a nível rotuliano; e o clónus ocular (nistagmo não direcional)

que é também um achado comum.<sup>28</sup> O clónus generalizado espontâneo pode ocorrer nos casos moderados a graves de toxicidade serotoninérgica, sendo raramente encontrado em outras síndromas.<sup>28</sup> Um exame neurológico focado no estado mental, tónus, clónus e reflexos osteotendinosos, avaliação pupilar e movimentos oculares é fundamental, sendo na maioria dos casos suficiente para o diagnóstico.<sup>3</sup> O início do quadro é tipicamente abrupto, minutos a horas após ingestão ou aumento da dose do(s) fármaco(s).<sup>4</sup>

Apesar de o diagnóstico ser clínico, existem critérios de toxicidade publicados por Sternbach e por Hunter. Os critérios de Sternbach's são menos sensíveis, 75% vs 84%, e menos específicos, 96% vs 97%) que os critérios de Hunter. Nenhum deles permite um diagnóstico definitivo, devendo ser excluídas causas infecciosas, metabólicas, tóxicas e as outras síndromas hipertérmicas fármaco-induzidas, mas entre os doentes com intoxicação serotoninérgica, identificam os que apresentam uma toxicidade mais severa<sup>1,20,25</sup> (Fig. 1).

#### SÍNDROMA ANTICOLINÉRGICA

Os agentes anticolinérgicos são uma causa comum de hipertermia, podendo ocorrer, quer em doses terapêuticas, quer após a ingestão de doses tóxicas.<sup>4</sup> Existem inúmeros fármacos com propriedades anticolinérgicas utilizados na prática médica diária<sup>1</sup>:

- Anticolinérgicos- atropina, glicopirolato
- Anti-histamínicos- clorfeniramina
- Anti-psicóticos- olanzapina, quetiapina
- Anti-espasmódicos- oxibutinina
- Midriáticos- tropicamida

A ingestão de alguns tipos de cogumelos (*amanita muscaria*), de plantas alucinogénicas ou utilizadas na "medicina alternativa" também constituem uma causa frequente.

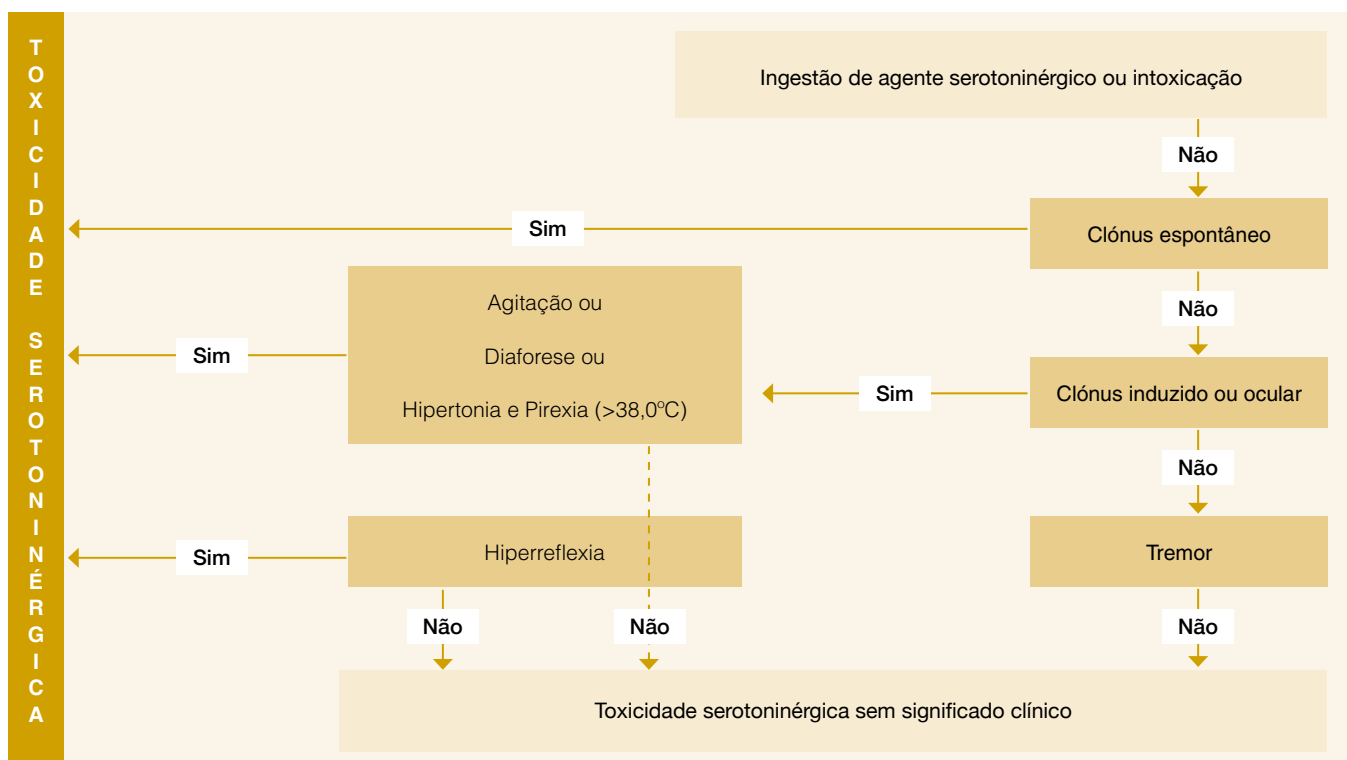
A incidência desta síndrome é desconhecida.<sup>4</sup> A hipertermia na síndrome anticolinérgica (SA) é causada pelo bloqueio dos neurotransmissores muscarínicos centrais e periféricos. A inibição faz-se principalmente a nível dos receptores periféricos pós-ganglionares parassimpáticos com efeitos a nível do coração, glândulas salivares e sudoríparas, aparelho digestivo e urinário. Nestes casos a hipertermia surge através do aumento de produção de calor pelo aumento da actividade muscular e pela incapacidade na dissipação do calor através da sudorese.<sup>35</sup> Por outro lado, o antagonismo central depende da capacidade da substância em penetrar a barreira hemato-encefálica.<sup>4,36</sup> Dada a menor capacidade de dissipação de calor pela sudorese, as crianças apresentam uma maior predisposição a desenvolver hipertermia anticolinérgica.<sup>4</sup>

Os sintomas causados pelo bloqueio muscarínico central incluem alteração do estado mental, com confusão, agitação, tremor, mioclonias e alucinações. Os sintomas secundários ao bloqueio dos receptores periféricos incluem pele e mucosas secas, midríase com perda de acomodação, rubor facial, taquicardia, retenção urinária e diminuição do peristaltismo

**Tabela 1:** Fármacos e substâncias associados à síndrome serotoninérgica

Classe	Fármaco ou substância
Antidepressivos	ISRS (sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, escitalopram), IMAO (moclobemida, fenelzina, isocarboxazida, trancilpromina), outros antidepressivos (trazadona, nefazodona, clomipramina, imipramina, desipramina, nortriptilina, venlafaxina, mirtazapina)
Estabilizadores do humor	Valproato de sódio, lítio
Outros-psicofármacos	Olanzapina, buspirona
Analgésicos	Meperidina, fentanil, tramadol, peptidina, pentazocina
Anti-eméticos	Metoclopramida, ondasetron, granisetron
Anti-migranosos	Sumatriptano
Antibióticos	Linezolid
Anti-virais	Ritonavir
Anti-gripais	Dextro-metorfano
Substâncias ilícitas	<i>Ecstasy</i> , LSD
Produtos de ervanária	Triptofano, ginseng, <i>Hypericum perforatum</i> (erva de S.João)

Adaptado de Walter E, Carraretto M. Drug-induced hyperthermia in critical care. J Intensive Care Soc 2015; 16: 306-11.<sup>1</sup> e de Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Eng J 2005; 352: 1112-20.<sup>25</sup>

**Figura 1:** Critérios de toxicidade serotoninérgica de Hunter.

Adaptado de Dunkley EJ, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM. 2003; 96: 205-14.<sup>35</sup>

intestinal. Os casos mais graves podem evoluir para depressão do estado de consciência, com coma e depressão respiratória.<sup>4</sup>

A presença dos sinais e sintomas periféricos característicos desta síndrome associada à ausência de rigidez muscular distingue a SA das restantes síndromas hipertérmicas fármaco-induzidas.<sup>4,6</sup>

#### SÍNDROMA SIMPATICOMIMÉTICA

É causada principalmente pelo consumo de substâncias ilícitas com propriedades simpaticomiméticas (cocaina, anfetaminas e metilendioximetanfetamina (MDMA)- *ecstasy*).<sup>37</sup> Causas menos frequentes são as intoxicações por formulações contendo efedrina, por beta-agonistas e por ingestão de suplementos alimentares contendo simpaticomiméticos.<sup>1,4</sup> O mecanismo exacto através do qual os agentes simpaticomiméticos induzem hipertermia é desconhecido, mas pensa-se que estará relacionada com distúrbios de termorregulação central e periférica. Estes agentes causam hipertermia alterando os níveis de noradrenalina, dopamina e serotonina a nível do SNC. O MDMA causa uma libertação excessiva de dopamina e 5-HT nas terminações nervosas, enquanto a cocaina estimula a libertação e inibe a recaptção das catecolaminas endógenas.<sup>38</sup> As anfetaminas aumentam a libertação de noradrenalina, dopamina e serotonina da terminação pré-sináptica e inibem igualmente a sua recaptção.<sup>36</sup> Os efeitos periféricos das catecolaminas incluem o aumento do metabolismo basal e diminuição da dissipação do calor através da vasoconstrição. Por outro lado, os agentes simpaticomiméticos causam agitação psicomotora, excitabilidade motora e convulsões, levando ao aumento da actividade muscular. Estas alterações, em conjunto com a elevação da temperatura ambiente, comum aos locais de consumo das substâncias ilícitas, contribuem para o aumento da temperatura central e, conseqüentemente, para o aumento da taxa de mortalidade na intoxicação por este tipo de substâncias.<sup>5,39,40</sup> A toxicidade simpaticomimética instala-se cerca de 1 a 4 horas após a ingestão, com uma duração de acção de cerca de 4 a 8 horas, dependendo da estrutura bioquímica da substância e a sua forma de administração. As metanfetaminas tem uma estrutura molecular semelhante à anfetamina, mas o seu grupo metilo adicional confere-lhe uma duração de acção significativamente maior, cerca de 2 a 24 horas.<sup>37</sup> Esta síndrome caracteriza-se por agitação psico-motora podendo ocorrer *delirium*, psicose aguda e actividade paranóide. O estímulo adrenérgico condiciona hipertensão, taquicardia e susceptibilidade a arritmias ventriculares e supraventriculares.<sup>37,41</sup> A midríase e a diaforese também são sintomas simpaticomiméticos clássicos. A hipertensão arterial extrema pode resultar em cefaleia, encefalopatia hipertensiva e hemorragia intracraniana.<sup>37</sup> Enfarte agudo do miocárdio e cardiomiopatia tóxica podem ocorrer no caso de intoxicação de cocaina. Convulsões e hemorragia

intracraniana são complicações igualmente bem documentadas desta síndrome.<sup>37</sup>

#### SÍNDROMA DA HIPERTERMIA MALIGNA

A HM ocorre quando um indivíduo susceptível é exposto a anestésicos voláteis como o halotano, sevoflurano, desflurano e/ou ao despolarizante neuromuscular succinilcolina e de forma mais rara, após exercício vigoroso e/ou exposição solar prolongada.<sup>42</sup> Está associado a mutações autossómicas dominantes, 70% dos casos a nível do receptor de rianodina, gene regulador do cálcio intracelular. Apesar da HM poder se desenvolver logo após a primeira exposição aos anestésicos associados, geralmente são necessárias três anestésias para a instalação desta síndrome.<sup>42</sup>

A exposição leva a um aumento de cálcio que condiciona uma contracção muscular sustentada. Esta contracção produz energia não dissipada, levando a um aumento da temperatura que pode atingir valores superiores a 40°C em minutos (elevação de cerca de 1 a 2°C a cada 5 minutos) resultando num aumento significativo do consumo de oxigénio, produção de dióxido de carbono, disfunção multiorgânica e coagulação intravascular disseminada (CID).<sup>42</sup> Com o conhecimento da fisiopatologia e manifestações clínicas da HM, a taxa de mortalidade reduziu de 80% para 1,4% nos últimos 30 anos.<sup>42</sup> No entanto o estudo de Larach<sup>43</sup> mostra o seu recente aumento, remetendo assim para a importância de uma monitorização adequada dos doentes sob estes anestésicos.<sup>42,44</sup>

Enquanto que o impacto dos anestésicos voláteis no desenvolvimento da HM é bastante claro, o mesmo não acontece com a utilização isolada da succinilcolina, existindo uma lacuna da literatura nesse sentido.<sup>44</sup> As manifestações clínicas podem ocorrer durante a anestesia ou no período pós-anestésico precoce, nunca se manifestando para além de uma hora após a descontinuação do anestésico volátil.<sup>44</sup> A progressão do quadro tende a evoluir de forma mais rápida e drástica aquando a utilização de succinilcolina.<sup>44</sup> Uma das manifestações mais precoces e sensíveis e que deve levantar a suspeita do diagnóstico é a hipercápnia (ETCO<sub>2</sub> > 55 mmHg) resistente ao aumento do volume minuto, no entanto com a diminuição do uso da succinilcolina nos últimos esta elevação em vez de abrupta apresenta-se de forma gradual.<sup>42,44</sup> A hipertermia é um sinal tardio e está habitualmente ausente no momento do diagnóstico. A acidose mista (respiratória e láctica) é caracteristicamente associada a hipercaliémia e elevação dos marcadores de lise muscular<sup>45</sup> O espasmo do músculo masséter induzido pela succinilcolina, é uma situação que sugere a existência de susceptibilidade para a HM pelo que na sua presença, associada a rigidez generalizada os anestésicos, devem ser rapidamente descontinuados.<sup>44</sup>

Não existem sinais patognomónicos ou qualquer exame diagnóstico de HM. As alterações genéticas e as manifestações



clínicas variam entre doentes. O *Clinical Grading Score of Malignant Hyperthermia* quantifica a gravidade da rigidez muscular, acidose respiratória, aumento da temperatura corporal, o envolvimento cardíaco e ainda tem em consideração a presença de história familiar de sensibilidade. Quanto mais elevado o *score*, maior a probabilidade de se tratar de uma síndrome hipertérmica maligna.<sup>46</sup>

### Complicações da hipertermia sustentada

A maioria dos doentes recupera totalmente após um período de hipertermia, mas os doentes expostos a temperaturas mais elevadas e durante um período mais prolongado apresentam um maior risco de sofrer complicações que podem levar a disfunção multiorgânica e morte.<sup>47</sup> As semelhanças entre as diferentes etiologias de hipertermia sugerem que as características patológicas, pelo menos parcialmente, sejam resultado da elevação da temperatura, independentemente da sua causa.<sup>3</sup>

### As principais disfunções órgão específicas são as seguintes:

#### Sistema nervoso central

Os doentes hipertérmicos frequentemente apresentam sinais de disfunção neurológica, podendo-se manifestar de diversas formas: disfunção cognitiva, agitação, convulsões e distúrbios de estado de consciência, desde a letargia até ao coma.<sup>47</sup>

A hipertermia, apesar de moderada ou presente por um período curto, pode causar em alguns casos alterações cognitivas permanentes.<sup>47</sup> Ocorrem perturbações da atenção, memória e processamento de informação, não estando claro se a hipertermia *per se* é a responsável por estas alterações ou se existe uma sinergia com outros mecanismos, nomeadamente a desidratação. Se os doentes são mantidos adequadamente hidratados, a perturbação cognitiva será mínima, o que sugere que em parte estas alterações se devam a este factor.<sup>47</sup>

Défices neurológicos permanentes foram também descritos em situações de golpe de calor, existindo casos descritos após hipertermia fármaco-induzida, particularmente na SMN e na SS.<sup>47-51</sup> A disfunção cerebelosa é o achado mais comum nos doentes com disfunção neurológica persistente, sendo a disartria e a perturbação da coordenação os achados mais frequentes. Dos casos reportados de SMN com disfunção neurológica persistente todos apresentavam sinais cerebelosos.<sup>48-53</sup> Porém, os doentes podem mostrar sinais de melhoria clínica semanas ou meses após o evento, mesmo que a maior parte destes casos apresentassem uma temperatura corporal superior a 40°C.<sup>47</sup>

#### Rim

A taxa de filtração glomerular diminui com o aumento da temperatura em 2°C, agravando-se à medida que esta aumenta.<sup>3</sup>

A estimulação do sistema renina-angiotensina na hipertermia reduz o fluxo vascular. A lesão directa térmica, hipoperfusão renal, rabdomiólise e anecrose tubular aguda contribuem para a disfunção renal aguda.<sup>54</sup>

A lesão renal aguda foi reportada em 30% dos casos num estudo com doentes com SMN, alguns com necessidade de terapêutica de substituição renal.<sup>55</sup>

### Sistema digestivo

A hipertermia aumenta a permeabilidade do sistema gastrointestinal e aumenta o risco de translocação bacteriana, o que eleva o potencial de endotoxémia e que se pode correlacionar também com a disfunção neurocognitiva observada nestas síndromes.<sup>47</sup>

A disfunção hepática é igualmente comum nos estados hipertérmicos, podendo cursar com situações de insuficiência hepática irreversíveis e com baixas taxas de sobrevivência após transplante.<sup>56</sup>

### Sistema hemostático

A coagulopatia é comum, principalmente nos golpes de calor (45%), contribuindo significativamente para a disfunção multiorgânica na hipertermia.<sup>57</sup> A hipertermia inibe a agregação plaquetária, de forma mais significativa com temperaturas mais elevadas, a partir de 38,0°C.<sup>58</sup> Estas alterações, associadas ao défice de factores de coagulação por insuficiência hepática, determinam a presença de anemia secundária a hemorragia.

### Diagnóstico diferencial

Na Tabela 2 são representadas as principais características que podem distinguir as várias síndromas hipertérmicas fármaco-induzidas:

### Tratamento

O tratamento das síndromas hipertérmicas fármaco-induzidas baseia-se fundamentalmente na suspensão do fármaco responsável e na terapêutica de suporte, que inclui o controlo da agitação psico-motora e instabilidade autonómica, com recurso a fármacos como as benzodiazepinas e eventualmente a curarizantes. Antídotos específicos são recomendados apenas após conhecimento da sua etiologia. Na abordagem inicial e independentemente da causa, o rápido reconhecimento da hipertermia e arrefecimento eficaz são essenciais para evitar a disfunção multiorgânica que pode culminar na morte.<sup>1,4,6</sup>

Os métodos tradicionais de arrefecimento incluem a utilização de sacos de gelo, mantas de arrefecimento, lavagens gástricas e irrigação vesical com fluidos frios. Há cerca de uma década a hipotermia fazia parte da adequada abordagem do doente comatoso pós-paragem cardio-respiratória e, conseqüentemente, foram desenvolvidos inúmeros dispositivos de forma atingir e manter o arrefecimento corporal de

**Tabela 2:** Características que distinguem as várias síndromes hipertérmicas

Síndrome hipertérmica	Tempo de evolução	Pupilas	Pele	Mucosas	Peristaltismo	Tónus	Reflexos
Síndrome maligna neurolopéuticos	1-3 dias	normal	diaforese	sialorreia	normal	“cano de chumbo”	diminuído
Síndrome serotoninérgica	<12 h	midríase	diaforese	sialorreia	aumentado	aumentado (> membros inferiores)	aumentado
Síndrome anticolinérgica	<12 h	midríase	quente e seca	secas	diminuído	normal	normal
Síndrome simpaticomimética	<12 h	midríase	diaforese	sialorreia	normal	normal	normal
Hipertermia maligna	30`-24 h	normal	diaforese	normal	diminuído	<i>rigor mortis</i>	diminuído

Adaptado de: Walter E, *et al.* Drug-induced hyperthermia in critical care. *J Intensive Care Soc* 2015; 16: 306-11.<sup>1</sup> Musselman ME, *et al.* Diagnosis and treatment of drug induced hyperthermia. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 34-42.<sup>4</sup> Eyer F, *et al.* Bench-to-bedside review: Mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity. *Crit Care* 2007;11: 236.<sup>6</sup>

maneira controlada. No entanto, o uso desses dispositivos não está estudado nestas situações.

Os antipiréticos, como se seria de esperar, não têm efeito significativo; no entanto e apesar de os anti-inflamatórios não esteroides não se encontrarem extensivamente estudados com esse intuito, foi mostrado em estudos com animais que o ácido acetilsalicílico (AAS) poderia ter algum impacto na taxa de sobrevivência.<sup>59</sup>

Como não existe benefício comprovado na utilização de paracetamol e AAS nos humanos estes não são actualmente recomendados no controlo da temperatura.

Algumas particularidades no tratamento de cada síndrome são as seguintes:

**1. Síndrome maligna dos neurolépticos**- o uso de bromocriptina e dantroleno são recomendados, apesar da pouca evidência na validação da sua utilização.

Ø **Benzodiazepinas** - podem ser úteis na rigidez muscular.

Ø **Bromocriptina** - actua como agonista dopaminérgico, aumentando a actividade dopaminérgica no hipotálamo, reduzindo assim a rigidez e a hipertermia causadas pelo bloqueio dos receptores de dopamina. Quando usado no SMN deve-se iniciar com 2,5 mg via entérica a cada 8 horas com incremento máximo até 45 mg dia, se necessário.<sup>60</sup> Deve ser mantida durante 10 dias no caso dos neurolépticos orais e 2 a 3 semanas no caso dos neurolépticos de acção prolongada (depot).

Ø **Dantroleno** - actua como relaxante muscular antagonista do receptor rianodina (RYR-1) e é usado apenas em casos graves de SMN. O relaxamento muscular pelo dantroleno é dose dependente, inibindo a libertação de cálcio sarcoplasmático a nível dos receptores RYR-1 no músculo esquelético e, portanto, reduzindo a sua contração.<sup>61</sup> Pode ser usado em monoterapia ou associado a agonistas dopaminérgicos. O dantroleno deve-se iniciar em bólus (1,0-2,5 mg/kg) e mantido até redução dos sinais de hipermetabolismo ou até a dose cumulativa de 10 mg/kg.<sup>62</sup> Por norma, é administrado 1mg/ kg a cada 4-6 horas pelo menos durante 24 horas de forma a evitar a recorrência de sintomas. A sua formulação oral é usada em casos de menor gravidade ou para desmame da administração endovenosa decorrida durante alguns dias com doses de 50 a 200 mg/dia.<sup>16</sup> A reacção adversa mais grave é a toxicidade hepática pelo que deve ser evitado nos doentes com patologia hepática e suspenso logo que se verifique melhoria sintomática.<sup>4,16</sup>

Eficazes no controlo sintomático, aceleram a recuperação, o que acontece habitualmente em duas semanas após a suspensão do fármaco.

**2. Síndrome serotoninérgica** - em casos moderados a graves, o uso de antagonistas dos 5-HT- ciproheptadina e clorpromazina poderão ser utilizados (apenas o segundo está disponível em Portugal); é fundamental estabelecer o

diagnóstico diferencial com a SMN pois os agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina podem exacerbar a SS.

Ø **Benzodiazepinas** - podem ser úteis na rigidez muscular.

Ø **Clorpromazina** - é uma fenotiazina antagonista do 5-HT<sub>2A</sub>, administrado via intramuscular, sendo recomendado a dose inicial de 50 a 100 mg, repetido a cada 6 horas, caso necessário, apesar de não haver qualquer evidência definitiva comprovada.<sup>63</sup>

Muitos dos casos resolvem-se cerca de 24 horas após a descontinuação do(s) fármaco(s) precipitante(s); no entanto a resolução dos sintomas poderá ser mais demorada, consoante a semivida do agente.<sup>4</sup>

**3. Síndrome anticolinérgica** - a fisostigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, poderá ser utilizado para acelerar a resolução dos sintomas anticolinérgicos.

Ø **Fisostigmina** - atravessa a barreira hematoencefálica e actua tanto a nível dos receptores muscarínicos centrais como periféricos. A inibição das acetilcolinesterases irá prevenir o metabolismo da acetilcolina antagonizando os efeitos anticolinérgicos dos fármacos. A dose inicial nos adultos deverá ser de 1 a 2 mg; nas crianças a dose é de 0,02 mg/kg (no máximo 0,5 mg) administrada de forma endovenosa durante pelo menos 5 minutos.<sup>4</sup> Tem um início de acção de minutos e uma curta duração de acção (entre 1 a 4 horas). Se não se verificar uma resposta eficaz e não ocorrer em efeitos muscarínicos, a dose poderá ser repetida em 10-15 minutos (habitualmente uma dose cumulativa de 4 mg é suficiente na maioria dos casos).<sup>64</sup> Uma vez que a fisostigmina pode induzir bradicardia, esta é contra-indicada na presença de perturbações da condução cardíaca (prolongamento do PR ou QRS). Este fármaco diminui o limiar convulsivo pelo que pode induzir o estado mal epiléptico.<sup>41</sup>

**4. Síndrome simpaticomimética** - não há antídoto e o tratamento é de suporte onde os aspectos principais são o controlo da agitação, hipertermia, taquicardia e da hipertensão.

**5. Hipertermia maligna** - o dantroleno é o tratamento de escolha. Os sinais e sintomas de hipermetabolismo resolvem-se cerca de 30 minutos após administração de uma dose efectiva (posologia e forma de administração sobreponível à descrita para a SMN).<sup>4</sup> Além do reconhecimento precoce, o tratamento também contribuiu para a redução da elevada mortalidade associada a esta síndrome.

Após recuperação estes doentes devem ser referenciados a centros especializados para realização de testes de susceptibilidade<sup>1</sup>.

## Conclusão

A hipertermia fármaco-induzida é um diagnóstico muitas vezes esquecido aquando da abordagem da síndrome febril no Serviço de Urgência. Muitos dos fármacos utilizados,

tanto a nível de ambulatório, como a nível hospitalar, podem causar hipertermia. Cada vez mais é evidenciada a disfunção multiorgânica associada, o que faz com que o seu diagnóstico atempado seja fundamental. A suspensão do fármaco responsável e tratamento de suporte, como o arrefecimento, são as medidas mais importantes a adoptar. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Correspondência/Correspondence:

Raquel Batista - raquelbatista.md@hotmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-8608-3622>

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Médio Tejo, Abrantes, Portugal

Largo Engenheiro Bioucas, 2200-202 Abrantes

Recebido/Received: 04/12/2017

Aceite/Accepted: 07/04/2018

## REFERÊNCIAS

- Walter E, Carraretto M. Drug-induced hyperthermia in critical care. *J Intensive Care Soc.* 2015; 16: 306-11.
- Kaul DR, Flanders SA, Beck JM, Saint S. Brief report: incidence, etiology, risk factor and outcome of hospital-acquired fever: a systematic, evidence-based review. *J Gen Intern Med.* 2006; 21:1184-7.
- Walter JE, Hanna- Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care.* 2016; 20:200.
- Musselman ME, Saely S. Diagnosis and treatment of drug induced hyperthermia. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70: 34-42.
- Halloran LL, Bernard DW. Management of drug-induced hyperthermia. *Curr Opin Pediatr.* 2004; 16:211-5.
- Eyer F, Zilker T. Bench-to-bedside review: Mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity. *Crit Care.* 2007;11: 236.
- LoVecchio F, Pizon AF, Berrett C, Balls A. Outcomes after environmental hyperthermia. *Am J Emerg Med.* 2007; 25: 442-4.
- Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anesthesiol.* 2008; 22:627-44.
- Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanesthetic shivering. *Br J Anaesth.* 2000; 84:615-28.
- Diaz M, Becker DE. Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog.* 2010; 57:25-32.
- O'Grady NP, Barie PS, Barlett JG, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, et al. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care of Medicine of the Society of the Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med.* 1998; 26:392-408.
- Gilman PK. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions and causality. *Mov Disorders.* 2010; 25:1780-90.
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 464-70.
- Chan-Tack KM. Neuroleptic malignant syndrome due to promethazine. *South Med J.* 1999; 92:1017-8.
- Adnet P, Lestavel P, Krivosic- Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth.* 2000; 85:129-35.
- Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome- a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist.* 2011; 1:41-7.
- Keck PE Jr, Carroff SN, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia end of controversy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995; 7:135-44.
- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985; 142:1137-45.
- Oruch R, Pryme IF, Engelson BA, Lind A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatry Dis Treat.* 2017; 13:161-75.



20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: APA; 2013.
21. Caroff SN, Campbell EC, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome elderly patients. *Expert Rev Neurotherap.* 2007; 7:423-31.
22. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry.* 1987; 22:1004-20.
23. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42: 277-85.
24. McManus P, Mant A, Mitchell PB. Recent trend in the use of antidepressant drugs in Australia. *Med J Aust.* 2000; 173: 458-61.
25. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Eng J.* 2005; 352: 1112-20.
26. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med.* 2004; 62:309-13.
27. Buckley NA, Dawson AH, Ibister GK. Serotonin syndrome. *BMJ.* 2014; 348: g1626.
28. Ibister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 2007; 187: 361-5.
29. McAllen KJ, Schwartz DR. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010; 38:S244-52.
30. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St. John's Wort. *J Psychopharmacol.* 2002; 16:401.
31. Prator BC. Serotonin syndrome. *J Neurosci Nurs.* 2006; 38:102-05.
32. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol.* 2006;44:803-932
33. Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. *Pharmacotherapy.* 1999;19:894-6.
34. Frank, C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician.* 2008; 54:988-92.
35. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003; 96: 205-14.
36. Halloran LL, Bernard DW. Management of drug-induced hyperthermia. *Curr Opin Pediatr.* 2004; 16:211-5.
37. Kolecki P, Slabinski MS. Sympathomimetic toxicity-clinical presentation. *Medscape* 2015[consultado 2017 Nov 10]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/818583-clinical#b5>
38. Hadded E, Weinbroum AA, Bem-Abraham R. Drug-induced hyperthermia and muscle rigidity: a practical approach. *Eur J Emerg Med.* 2003; 10: 149-54.
39. Chan TC, Evans SD, Clark RF. Drug-induced hyperthermia. *Crit Care Clin.* 1997; 13:785-808.
40. Bohnert AS, Prescott M, Vlahov D, Tardiff KJ, Galea S. Ambient temperature and risk of death of accidental drug overdose in New York, 1990-2006. *Addiction.* 2010; 105:1049-54.
41. Hayes BD, Barreto FJ. Drug-induced hyperthermic syndromes. Part I. Hyperthermia in Overdose. *Emerg Med Clin North Am.* 2013; 32:1019-33.
42. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:93.
43. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from North American malignant registrar of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg.* 2014;119:1359-66.
44. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:21.
45. Schuster F, Johannsen S, Moegele S, Metterlein T, Roewer N, Anestseder M. The effect of succinylcholine on malignant hyperthermia events in susceptible swine. *BMC Anesthesiology.* 2014;14:14.
46. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 1994; 80: 771-9.
47. Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care* 2016; 20:199.
48. Labuda A, Cullen N. Brain injury following neuroleptic malignant syndrome: case report and review of literature. *Brain Inj.* 2006; 20:775-8.
49. Lee S, Merriam A, Kim TS, Liebling M, Dickson DW, Moore GR. Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome: neuropathologic finding and review of literature concerning heat-related nervous syndrome injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:387-91.
50. Brown T. Clozapine, neuroleptic malignant syndrome, and pancerebellar syndrome. *Psychosomatics* 1999;40:518-20.
51. Lal V, Sardana V, Thussu A, Sawhney I, Prabhakar. Cerebellar degeneration following neuroleptic malignant syndrome. *Postgrad Med J.* 1997; 73: 735-6.
52. Manto M, Goldman S, Hildebrand J. Cerebellar gait ataxia following neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol.* 1996;243:101-2
53. Slettedal JK, Nilsen DO, Magelsson M, Loberg EM, Maehlen J. Brain pathology in fatal serotonin syndrome: presentation in two cases. *Neuropathology.* 2011;27:265-70.
54. Mustafa S, Elgazzar AH, Essam H, Gopinath S, Matthew M. Hyperthermia alters kidney function and renal scintigraphy. *Am J Nephrol.* 2007; 2:315-21.
55. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1989; 146: 717-25.
56. Jin Q, Chen E, Jiang J, Lu Y. Acute hepatic failure as a leading manifestation in exertional heat stroke. *Case Report Crit Care.* 2012;ID295867.
57. Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, Whitney CG, Forsythe S, McNamee T, et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave of Chicago. *Ann Intern Med.* 1998;129:173-81.
58. Etulain J, Laponni MJ, Patrucci SJ, Romaniuk MA, Benzadón R, Klement GL, et al. Hyperthermia inhibits platelet haemostatic functions and selectively regulates the release of alpha-granule proteins. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:1562-71.
59. Song XD, Chen AH, Luo BD, Zou F. Pretreatment with aspirin for protection against heat stroke in rats. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004; 24: 631-5.
60. Strawn JR, Keck PE jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:870-6.
61. Sutin KM. Dantrolene sodium. In: Nelson L, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. p.1001-2.
62. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology.* 1982; 56:254-62.
63. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999;13:100-9.
64. Howland MA. Physostigmine salicylate:antidote in depth. In: Nelson L, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical;2010. p. 435-42.