



Síndrome Neuroléptica Maligna: relato de caso Neuroleptic Malignant Syndrome: case report

Ana Paula Vargas Garcia¹
Lídia Paula Faustino²
Anna Carolina de Freitas Policarpo³

Resumo

A Síndrome Neuroléptica Maligna é uma rara complicação provocada pelos agentes neurolépticos, relacionando-se ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos nos gânglios da base. É conhecida como síndrome da deficiência aguda da dopamina e pode ser caracterizada por hiperpirexia, alteração do nível de consciência, hipertonia, disfunção autonômica, insuficiência respiratória, rabdomiólise e leucocitose. MDFG, cinquenta anos, sexo feminino, deu entrada em um hospital psiquiátrico apresentando ideias persecutórias, seguida de perda de consciência associada a quadro de convulsão tônico-clônica, sendo internada por quinze dias sob medicação específica. Aos dez dias de internação, apresentou rigidez muscular associada à hipertermia, disartria, disfagia, sialorreia, ataxia, dispneia e confusão mental. Foram realizados exames bioquímicos, hematológicos, microbiológicos e imagiológicos; apenas a enzima Gama Glutamil Transferase (GGT) apresentou-se aumentada. A paciente foi liberada sem melhora do quadro secundário e o mesmo regime terapêutico foi administrado em domicílio. Três dias após a alta hospitalar, devido ao agravamento sintomatológico, a paciente procurou pela emergência e novos exames laboratoriais foram realizados. Nesse episódio outros exames apresentaram-se alterados: GGT, Creatino Fosfoquinase (CPK), Bilirrubina Direta e Urobilinogênio aumentados. O regime terapêutico foi alterado; dois meses após a suspensão da medicação inicial, outros exames foram realizados sem apresentar alteração. Sabe-se que determinados fármacos induzem a síntese e aumento da atividade plasmática da GGT, bem como o aumento da síntese de bilirrubina direta e excreção de urobilinogênio na urina. Além disso, o aumento da CK está associado à lesão do músculo esquelético, característica na SNM, uma vez que a atividade terapêutica dos antipsicóticos está relacionada ao bloqueio da dopamina nos receptores do tipo D2 no tegmento ventral e substância negra. Essa é a principal explicação da fisiopatogenia da doença. Assim, os achados laboratoriais associados à sintomatologia da paciente e à reversão do quadro após suspensão da medicação, sugerem quadro de SNM.

Palavras-chave: Antipsicóticos. Dopamina. Gânglios da base.

Artigo recebido em 08 de Junho de 2016 e aprovado em 30 de Agosto de 2017.

¹ Graduanda em Biomedicina pela PUC Minas, Betim, MG. Email: vargas.biomedicina@gmail.com

² Graduanda em Biomedicina pela PUC Minas, Betim, MG. Email: vargas.biomedicina@gmail.com

³ Biomédica, Doutora em Genética pela UFMG, Professora Adjunta do Departamento de Ciências Biológicas da PUC Minas, Belo Horizonte, MG. Email: carolpolicarpo@gmail.com

Abstract

The Neuroleptic Malignant Syndrome is a complication caused by neuroleptics agents related to blockage of dopamine receptors in the basal ganglia. It's known as acute dopamine deficiency syndrome and can be characterized by hyperpyrexia, altered level of consciousness, hypertonia, autonomic dysfunction, respiratory failure, rhabdomyolysis and leukocytosis. MDFG, fifty years old, was admitted to a psychiatric hospital presenting persecutory ideas, followed by loss of consciousness associated with a tonic-clonic seizure, being hospitalized for fifteen days under specific medication. At ten days of hospitalization, he presented muscular rigidity associated with hyperthermia, dysarthria, dysphagia, sialorrhea, ataxia, dyspnea and mental confusion. Biochemical, hematological, microbiological and imaging tests were performed; only the enzyme Glutamyl Transferase (GGT) was increased. The patient was released without improvement of the secondary status and the same therapeutic regimen was administered at home. Three days after hospital discharge, due to symptomatic aggravation, the patient sought emergency and new laboratory tests were performed. In this episode, other tests were altered: GGT, Creatine Phosphokinase (CK), Direct Bilirubin and Urobilinogen increased. The therapeutic regimen was changed; two months after discontinuation of the initial medication, other exams were performed without alteration. It is known that certain drugs induce the synthesis and increase of the plasma GGT activity, as well as the increase of the synthesis of direct bilirubin and excretion of urobilinogen in the urine. In addition, increased CK is associated with skeletal muscle injury, characteristic in NMS, since the therapeutic activity of antipsychotics is related to dopamine blockade in D2 type receptors in the ventral tegmentum and substantia nigra. This is the main explanation for the pathophysiology of the disease. Thus, the laboratory findings associated with symptomatology and the reversal of symptoms after drug discontinuation suggest syndrome frame. The results of this analysis are important for the understanding of the risks associated with drug interactions between antipsychotics and antidepressants.

Keywords: Antipsychotic. Dopamine. Basal ganglia.

Introdução

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é uma síndrome idiossincrática induzida por drogas descrita pela primeira vez na literatura por Delay e colaboradores em 1960, após a introdução da medicação antipsicótica clorpromazina (*thorazine*). Estudos realizados entre 1966 e 1997 sugeriram que a incidência da síndrome variou entre 0,2% a 3,2% em pacientes psiquiátricos internados que receberam neurolépticos para tratamento. À medida que novas descobertas foram sendo realizadas e novos neurolépticos foram sendo propostos, essa incidência tornou-se cada vez menor e hoje atinge cerca de 0,01 a 0,02% dos pacientes psiquiátricos. Porém, apesar da baixa incidência, a SNM continua sendo uma condição neurológica imprevisível e potencialmente fatal, tornando-se essencial seu conhecimento para que os hospitais sejam capazes de identificá-la e tratá-la precocemente para garantir a preservação da saúde do paciente. Essa alteração neurológica está associada ao uso de neurolépticos e antipsicóticos de alta potência, como butirofenonas e fenotiazinas, porém, tem sido associada ao uso de agentes ditos “atípicos”, como risperidona, olanzapina e quetiapina, metoclopramida e após a retirada de anti-dopaminérgicos. A causa potencial da síndrome está, provavelmente, relacionada à redução da atividade dopaminérgica no cérebro pelo bloqueio do receptor de dopamina D2 no estriado e no hipotálamo. (BERMAN, 2011; MOSCOVICH *et al.*, 2011).

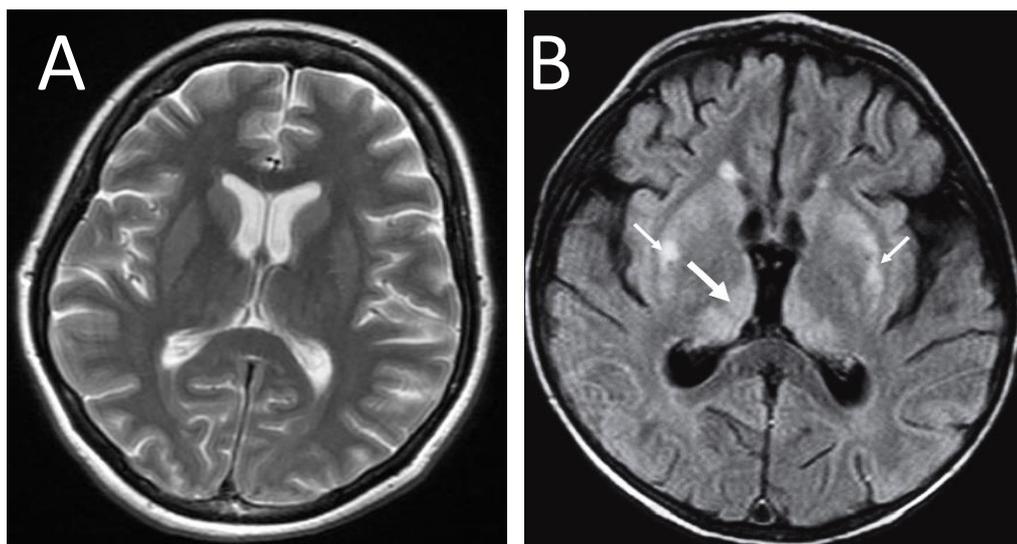
1 Relato de caso

M.D.F.G., 50 anos, sexo feminino, deu entrada em um hospital psiquiátrico apresentando ideias persecutórias, seguida de perda de consciência associada a movimentos involuntários nos membros inferiores e superiores, sugerindo quadro de convulsão tônico-clônica. A paciente foi internada e medicada com:

- *Depakote* (ácido valpróico 250mg);
- *Orap* (pimozida 4mg);
- *Rivotril* (clonazepam 2mg);
- *Gardenal* (fenobarbital 100mg).

A paciente permaneceu internada sob essa medicação por quinze dias. Cerca de dez dias após a admissão no hospital e início do tratamento, a paciente apresentou disartria, disfagia, sialorreia, ataxia, rigidez muscular, dispneia e confusão mental. Frente à sintomatologia, foram realizados exames laboratoriais. Apenas os exames bioquímicos apresentaram alteração: enzima Gama Glutamil Transferase (GGT) aumentada, 155,0U/L. Demais exames bioquímicos, hematológicos e microbiológicos apresentaram-se dentro dos valores de referência. Além disso, foram realizados exames imagiológicos que não mostraram alterações, conforme apresentado na figura 01 (a figura 01-A apresenta o corte axial do exame de Ressonância Magnética realizado pela paciente; a figura 01-B, retirada do estudo de BOLORT *et al.* (2009), utilizada como comparação, apresenta alterações neurológicas sugestivas de encefalopatia aguda) descartando-se a hipótese inicial de Encefalopatia Aguda. Assim, a equipe médica decidiu por manter o regime terapêutico da paciente.

FIGURA 01: Exame de Ressonância Magnética Encefálica.



(A) Ressonância Magnética em corte axial da paciente: sem alterações. (B) Ressonância Magnética em corte axial: hipersinal intenso e simétrico nos talamos predominando na região mesial (Seta grossa) e nos estriados (Seta fina), sugestivo de Encefalopatia Aguda (Adaptado de BORLOT *et al.*, 2009).

A paciente recebeu alta aos quinze dias após a admissão no hospital psiquiátrico com o mesmo regime terapêutico proposto para administração domiciliar. Três dias após a liberação (dezoito dias após o início do tratamento quando institucionalizada), a sintomatologia inicial apresentada se intensificou, o que a fez buscar pela emergência média. Nesse episódio, os exames bioquímicos mostraram as enzimas Gama Glutamil Transferase (GGT) e Creatino Fosfoquinase (CPK) aumentadas, apresentando valores de 261U/L e 276U/L, respectivamente; os valores de Bilirrubina Direta e Urobilinogênio também mostraram-se aumentados: 0,60mg/dL e 2,0mg/dL, respectivamente. Demais exames bioquímicos, bem como exames hematológicos e microbiológicos apresentaram-se dentro da normalidade. Não foram realizados exames imagiológicos. Perante os resultados encontrados, percebeu-se a necessidade de alteração no regime terapêutico da paciente. O novo regime foi proposto da seguinte forma:

1- Fenobarbital: uso contínuo

- Primeira semana: tomar $\frac{3}{4}$ do comprimido de manhã, 1 comprimido a tarde e 1 comprimido a noite;
- Segunda semana: tomar meio comprimido de manhã, 1 comprimido a tarde e 1 comprimido a noite;
- Terceira semana: $\frac{1}{4}$ do comprimido de manhã, 1 comprimido a tarde e 1 comprimido a noite;
- Quarta semana: tomar 1 comprimido à tarde e 1 comprimido à noite;

- Quinta semana: tomar $\frac{3}{4}$ do comprimido à tarde e 1 comprimido à noite
- Sexta semana: tomar meio comprimido à tarde e 1 comprimido à noite;
- Sétima semana: tomar $\frac{1}{4}$ do comprimido à tarde e 1 comprimido à noite;
- Oitava semana em diante: tomar 1 comprimido à noite.

2 - Amitriptilina 25mg: uso contínuo

- Primeira semana: tomar 2 comprimidos a noite;
- Segunda semana em diante: tomar 1 comprimido à noite.

Ao final do tratamento, com o novo regime terapêutico (cerca de dois meses após a última consulta), foram realizados novos exames bioquímicos, hematológicos e microbiológicos. Nesse episódio todos os exames apresentaram-se dentro da normalidade. Além disso, diante da melhora significativa da paciente nos dias posteriores à mudança do regime terapêutico e à reversão do quadro, sugere-se o diagnóstico de Síndrome Neuroléptica Maligna. Os motivos que orientaram a sugestão estão descritos na discussão.

2 Discussão

2.1 Aspectos Clínicos e Laboratoriais da SNM

A SNM é caracterizada por uma tríade clínica distinta de alterações do nível de consciência e do estado mental e autonômico, anormalidade motoras (bradicinesia e rigidez muscular), disfunção autonômica (instabilidade da pressão arterial, diaforese e taquicardia) e hipertermia. Elevação da creatina fosfoquinase sérica (CPK), alterações das enzimas hepáticas e leucocitose estão entre os achados laboratoriais mais comuns. Os sintomas aparecem, principalmente, no começo do tratamento farmacoterápico (80%, com prevalência variável de 0,07% a 2,4%). A mortalidade é estimada em cerca de 10%. A progressão dos casos para episódios letais tem ocorrido menos frequentemente em função do precoce diagnóstico e do difundido reconhecimento a respeito dessa reação fármaco-induzida. Ainda assim, essa síndrome continua sendo importante causa de morbi-mortalidade (10%) entre usuários de antipsicóticos e antidepressivos em geral. Além disso, a síndrome pode apresentar complicações como desidratação, infecção, rabdomiólise, falência renal, insuficiência pulmonar, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar e síndrome cerebelar crônica. (MOSCOVICH *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2012).

Apesar da S.N.M. ser caracterizada pela tríade clássica, sua apresentação pode ser bastante heterogênea. O diagnóstico é realizado através dos critérios da Associação

Americana de Psiquiatria (A.A.P.), conforme apresentado no quadro 01. Os parâmetros avaliados mostram a associação da rigidez muscular e da elevação de temperatura presentes após a administração recente de antipsicóticos, assim como a associação de dois sinais, sintomas ou achados laboratoriais que não sejam esclarecidos por indução por substância ou por condições neurológicas ou clínicas primárias. (MOSCOVICH *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2012).

O curso da clínica do paciente inicia-se com febre por várias horas e mudanças no estado mental que podem variar desde leve sonolência, agitação, confusão mental à delírio grave e coma. O reconhecimento precoce dos sinais prodômicos e a suspensão dos agentes agressores são cruciais para diminuir ou abortar um episódio iminente de S.N.M. Um composto insidioso de sinais neurológicos e autonômicos frequentemente precede o início do desenvolvimento de S.N.M., porém, podem ser de difícil reconhecimento quando progridem rapidamente. Mudanças inesperadas no estado mental, catatonia precoce, taquicardia episódica, taquipneia, hipertensão arterial, disartria, disfagia, diaforese, sialorreia, incontinência, aumento de temperatura de baixa intensidade, rigidez ou outros sintomas extrapiramidais e inexplicada elevação de CPK podem aumentar a suspeita de S.N.M. Usualmente os episódios de S.N.M. iniciam-se dentro de horas ou dias, aparecendo, usualmente, em menos de 10 dias após o início da administração do fármaco. Portanto, pacientes em uso de antipsicóticos devem ser cuidadosamente monitorados durante a primeira semana após o início ou mudanças de dose do medicamento. (SOUZA *et al.*, 2012).

QUADRO 01: Critérios da AAP para diagnóstico de Síndrome Neuroléptica Maligna.

- A- Desenvolvimento de rigidez muscular grave e hipertermia associados com uso de neurolépticos
- B- Dois ou mais sintomas:
 Diaforese (sudorese abundante)
 Disfagia
 Tremor
 Incontinência
 Confusão/coma
 Mutismo
 Taquicardia/taquipneia
 Pressão arterial elevada ou instável
 Leucocitose
 CPK elevada
- C- Os sintomas dos critérios A ou B não são devidos a uma substância (p. ex.: fenciclidina).
- D- Os sintomas dos critérios A ou B não são bem explicados por um transtorno mental.

Fonte: Adaptado MOSCOVICH *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2012

A investigação laboratorial é essencial para a exclusão de outras doenças ou complicações, pois nenhum dos achados laboratoriais são patognomônicos da S.N.M. Os níveis de CPK são fortemente correlacionados à intensidade da S.N.M. e podem ser usados para trilhar o progresso da síndrome. Não existe definição universalmente aceita para S.N.M. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais, além da exclusão de outras possíveis causas de quadros semelhantes. No estudo clínico da S.N.M. os diagnósticos diferenciais são de suma importância, pois ela se constitui como uma condição de diagnóstico de exclusão. Um levantamento das causas da hipertermia, da rigidez muscular, da rabdomiólise e da alteração do estado mental deve ser procedido. A suspeita de causa infecciosa, em especial a encefalopatia viral deve ser investigada pela semelhança da apresentação viral, cefaleia, sinais de irritação meníngea e sinais neurológicos localizados. Devem ser realizados estudos em líquido cefalorraquidiano (LCR) e de neuroimagem para se excluir outras etiologias. (SOUZA *et al.*, 2012).

2.2 Fisiopatogenia da Síndrome Neuroléptica Maligna

Existem várias evidências a respeito do envolvimento da dopamina na fisiopatogenia da S.N.M. A propriedade de antagonismo do receptor D2 da dopamina é comum aos fármacos implicados na S.N.M. e aos antipsicóticos; assim, os agonistas de dopamina podem ser efetivos no tratamento da S.N.M. e contribuir para a remissão dos sintomas se retirados

prematuramente. Em geral, é especulado que a SNM-like ocorra durante a interrupção dos tratamentos dopaminérgicos das regiões afetadas, como os corpos mamilares, o giro do cíngulo e o núcleo paraventricular hipotalâmico. (SOUZA *et al.*, 2012).

Os antipsicóticos ou neurolépticos são medicamentos inibidores das funções psicomotoras, a qual pode encontrar-se aumentada em estados de excitação e de agitação. Além disso, eles atenuam também os sintomas neuropsíquicos considerados psicóticos, tais como os delírios e as alucinações. Assim, são substâncias químicas sintéticas são capazes de atuar seletivamente nas células nervosas, regulando os processos psíquicos. (BALLONE; ORTOLANI, 2008).

Essas drogas são lipossolúveis e, por isso, têm facilitada sua absorção e penetração no Sistema Nervoso Central. Os antipsicóticos têm sua primeira passagem pelo fígado, portanto, sofrem metabolização hepática. A grande maioria dos neurolépticos possui meia vida longa – entre 20 e 40 horas – e esse conhecimento é importante na medida em que permite prescrição em uma única tomada diária. Outra consequência desta meia vida longa é o fato de demorar aproximadamente cinco dias para se instalar o estado estável da droga no organismo. (BALLONE; ORTOLANI, 2008).

Embora os neurolépticos tradicionais bloqueiem ora *receptores adrenérgicos e serotoninérgicos*, ora os *receptores colinérgicos e histaminérgicos*, todos eles têm em comum a ação farmacológica de bloquear os receptores dopaminérgicos. É em relação a estes últimos que os estudos têm demonstrado os efeitos clínicos dos neurolépticos. O bloqueio dos outros receptores, além dos dopaminérgicos, estaria relacionado mais aos efeitos colaterais da droga do que aos terapêuticos. Os receptores da dopamina mais conhecidos são o D1 e o D2 (ambos pós-sinápticos), além dos receptores localizados no corpo do neurônio dopamínico e no terminal pré-sináptico. A atividade terapêutica dos antipsicóticos parece estar relacionada, principalmente, com o bloqueio da dopamina nos receptores pós-sinápticos do tipo D2 no tegmento ventral e substância negra. (BALLONE; ORTOLANI, 2008).

2.3 Alterações bioquímicas

A Gama Glutamil Transferase (GGT) é enzima regulatória do transporte de aminoácidos através das membranas celulares, catalisando a transferência de um grupo glutamila da glutatona para um aminoácido livre. (McPHERSON; PINCUS, 2014). O valor de referência para essa enzima nos homens varia de 15 a 73U/L e nas mulheres varia de 12 a 43U/L. No relato de caso, observou-se que a GGT da paciente apresentou valores de 155U/L,

no primeiro exame, e 261U/L, no segundo exame. Esse aumento, provavelmente, ocorreu devido ao uso do fenobarbitol.

A Creatino Fosfoquinase (CPK) é um biomarcador da lesão do músculo esquelético e a S.N.M. é um importante distúrbio clínico associado à lesão muscular aguda. Trata-se de uma complicação do tratamento com agentes psicotrópicos. O teste para CPK é considerado diagnóstico para essa doença. É necessário haver o pronto reconhecimento e tratamento da condição para evitar a morte do paciente acometido por essa síndrome. A base do tratamento consiste na suspensão da medicação. (McPHERSON; PINCUS, 2014). O valor de referência para essa enzima nos homens varia de 55 a 170U/L e nas mulheres varia de 30 a 135U/L. No relato de caso, observou-se que a CPK da paciente apresentou valor de 276U/L. Esse aumento, provavelmente, ocorreu devido ao uso associado de vários agentes neurolépticos, provocando a sintomatologia típica da S.N.M.

O fígado tem função central no metabolismo da bilirrubina, sendo responsável por captá-la, armazená-la temporariamente, conjugá-la e secretá-la com o auxílio de enzimas cujas atividades podem ser alteradas por meio de diversos processos, como, por exemplo, uso de determinadas classes de medicamentos. Em condições normais, as hemácias senescentes rompem-se durante sua passagem em regiões estreitas e liberam a hemoglobina nesse processo. Essa substância é, então, fagocitada por macrófagos em várias partes do organismo, em especial pelas células de *Kupffer* (macrófagos presentes nos hepatócitos), captada pelo sistema retículo-endotelial e metabolizada. A bilirrubina tem forte afinidade pelas proteínas plasmáticas e, quando associada a elas, recebe o nome de bilirrubina livre. Ao chegar aos hepatócitos essa bilirrubina livre é conjugada com moléculas de ácido glicurônico através de enzimas microssomais chamadas UDP-glucoronil-transferase, formando uma molécula mais hidrossolúvel, a bilirrubina conjugada. Essa bilirrubina é transportada até o duodeno e hidrolisada por enzimas bacterianas (betaglicosidases) formando-se o urobilinogênio. Por não ser polar, apenas uma pequena parcela do urobilinogênio é absorvida pelo cólon e a outra parcela é excretada juntamente com as fezes. Uma parte da parcela reabsorvida pelo intestino volta ao fígado pelo sistema porta, constituindo o ciclo entero-hepático da bilirrubina e a outra parte é excretada na urina pelos rins. Em situações hepatológicas, a excreção biliar do urobilinogênio pode reduzir, aumentando a parcela eliminada na urina. Quando há diminuição da excreção de bilirrubina no intestino ou diminuição da flora intestinal (uso de antibióticos, por exemplo) pode ocorrer redução da produção de urobilinogênio. Em contrapartida, em situações em que há aumento da produção de bilirrubina, pode haver aumento da síntese de

urobilinogênio e de seus níveis na urina. (MARTELLI, 2014; McPHERSON; PINCUS, 2014).

O uso de fármacos antiepiléticos, como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, por exemplo, são capazes de alterar a síntese de bilirrubina direta, uma vez que são consideradas “drogas indutoras hepáticas”, capazes de estimular enzimas do citocromo P₄₅₀ (CYP-450) no fígado. Diante do exposto, sabe-se que o aumento na síntese da bilirrubina direta está associado ao metabolismo dos fármacos, uma vez que estes são capazes de alterar os níveis de expressão das enzimas hepáticas. Embora algumas enzimas do citocromo P₄₅₀ sejam constitutivamente ativas, outras podem ser induzidas por diferentes compostos dos fármacos e essa indução pode ser incidentais ou deliberadas. (BORTOLINI *et al.*, 2008). O fenobarbital estimula a atividade da enzima UDP-glucuronil-transferase, levando a um aumento da conjugação da bilirrubina e, conseqüentemente, aumento da bilirrubina direta sérica. (BORTOLINI *et al.*, 2008).

No relato de caso, observou-se que a bilirrubina direta da paciente apresentou valores de 0,60mg/dL e o valor de urobilinogênio, de 2mg/dL; essas substâncias possuem valores de referência de 0,0 a 0,3 em adultos e inferiores a 1,0mg/dL, respectivamente. Esse aumento, provavelmente, ocorreu devido ao uso do fenobarbital.

Conclusão

Os achados laboratoriais associados à sintomatologia e à reversão do quadro após suspensão da medicação sugerem quadro de S.N.M. A demora na realização do diagnóstico, manutenção dos neurolépticos, e a ausência de tratamento, contribuem para o agravamento do quadro e piora do seu prognóstico. Desta forma, os achados desse estudo auxiliarão no entendimento das alterações neurológicas envolvidas com a utilização de antipsicóticos e antidepressivos, a fim de conscientizar profissionais da saúde acerca dos riscos envolvidos com associações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

BALLONE, GJ; ORTOLANI, IV. **Psicofarmacologia para Não Psiquiatras e Antipsicóticos**, 2008. Disponível em: <www.psiweb.med.br>. Acesso em: 14 de Nov. 2015.

BERMAN, Brian. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review for Neurohospitalists. **The Neurohospitalists**, Aurora, v. 1, n. 1, p. 41-47, 2011.

BORLOT, Felipe; FREITAS, Marcela Rodriguez; ARAUJO, Livia Meirelles *et al.* Encefalopatia de Wernicke em criança com doença de Crohn. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 27, n. 4, p 452-455, 2009.

BORTOLINI, Luis Gustavo Cambrussi; KULAK, Carolina; BOGUSZEWSKI, Cesar. Efeitos Endócrinos e Metabólicos dos Antiepiléticos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Curitiba, v. 14, n. 02, p. 32-38, 2008.

BRUTON, Laurence; PARKER, Keith; BLUMENTHAL, Donald *et al.* **Manual de Farmacologia e Terapêutica Goodman & Gilman**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2013. p. 436-440, Cap.16.

MARTELLI, Anderson. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, São Paulo, v. 22, n. 02, p. 216-220, 2010.

McPHERSON, Richard A; PINCUS, Matthew B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamentos por Métodos Laboratoriais de Henry**. Barueri: Editora Manole, 2013. Cap.20, p. 303-304.

MENESES, Wagner; PEREIRA, Alexandre de Araújo. **Síndrome Neuroléptica Maligna**. Montes Claros, 2014. 10f. Dissertação(Mestrado) - Centro Universitário Redentor, Pós-graduação Lato Sensu, Itaperuna.

MOSCOVICH, Mariana; NÓVAK, Felipe; FERNANDES, Artur *et al.* Neuroleptic Malignant Syndrome. **Archive of Neuropsychiatry**, Curitiba, v. 69, n. 05, p. 751-755, 2011.

SOUZA, Romes André; SILVA Marcos Antônio; COELHO, Danyllo de Moura *et al.* Síndrome Neuroléptica Maligna. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 5, p. 440-445, 2012.