

ARTIGOS DE REVISÃO

Síndrome Neuroléptica Maligna: Revisão da Literatura e Apresentação de Um Caso

SIDNEI S. SCHESTATSKY
 ALICE A. DE CACILHAS
 ÉDSON M. CECHIN
 FERNANDO M. SCHNEIDER
 LUIS A. P. ROHDE
 ANAHY F. D. FONSECA
 MARIA C. GARCIA

SINOPSE

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é um efeito adverso grave, mas pouco conhecido, do uso de antipsicóticos. Tais fármacos são amplamente utilizados não somente por psiquiatras, mas também por outros clínicos. O presente trabalho tem como objetivo a descrição da SNM através de extensa revisão bibliográfica. Descrevem-se os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos da mesma. Como ilustração do exposto, apresenta-se um caso clínico atendido na Unidade de Internação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que é discutido, e conclui-se frisando a necessidade do diagnóstico e tratamento precoces da SNM.

UNITERMOS: Reação a antipsicóticos, Hipertermia, Rigidez muscular

INTRODUÇÃO

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é uma reação idiossincrática associada, principalmente, ao uso de agentes antipsicóticos ou à retirada de agonistas dopaminérgicos. Caracteriza-se por hipertermia, sintomas extrapiramidais severos, instabilidade autonômica e alteração dos níveis de consciência. O interesse pelo reconhecimento deste quadro reside no aumento da frequência com que tem sido observado, no

Trabalho realizado na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para separatas: Alice A. de Cacilhas — Av. Itajaí, 22 — CEP 90430, Porto Alegre, RS.

Recebido em: 09/11/88

Para modificação do autor em: 27/01/89

Recebido da última modificação em: 07/06/89

Aceito para publicação em: 03/07/89

ABSTRACT

Neuroleptic Malignant Syndrome: Literature Review and Case Report

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a serious but relatively unknown adverse effect of antipsychotic medication. Such drugs are largely used, not only by psychiatrists, but also by clinicians. This article has the objective of describing NMS through an extensive bibliographic review. Epidemiology, pathophysiology, clinical and laboratorial features and treatment are described. As an illustration, a case treated at Hospital de Clínicas de Porto Alegre is presented. There is a discussion over it and we call the attention to the necessity of an early diagnosis and treatment of NMS.

UNITERMS: Antipsychotics adverse effect, Fever, Muscular rigidity

aumento do uso dos antipsicóticos — não só por psiquiatras, mas também por outros clínicos — bem como nas altas taxas de mortalidade associadas. O presente trabalho visa à revisão de alguns aspectos relacionados à síndrome e à apresentação de um caso diagnosticado na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos autores estima a incidência da síndrome entre 0,5 e 1,4% dos pacientes que usam antipsicóticos¹⁻¹⁰, embora se cogite que ela provavelmente seja subdiagnosticada pelo seu desconhecimento, sendo, portanto, dada pouca atenção ao seu diagnóstico^{1, 11-15}. As taxas de mortalidade variam entre 10 a 20%^{1, 3, 6, 9, 10, 15-26}, com tendências decrescentes nos últimos anos, à luz dos avanços no diagnóstico e tratamento mais precoces⁵. Pode parecer que a mortalidade resultante seja pequena, levando-se em consi-

deração as taxas de incidência. Entretanto, como comparação, a agranulocitose, efeito adverso bastante citado e grave dos antipsicóticos, ocorre somente no máximo em 0,01% dos pacientes, ou seja, é de 50 a 140 vezes menos freqüente que a SNM.

Os fatores de risco que se pensa estarem associados ao desenvolvimento da síndrome são: sexo masculino (2:1), idade inferior a 40 anos, desidratação e exaustão física^{10, 11, 25, 27, 28}. Outros fatores citados, mas não comprovados são: presença de distúrbios neurológicos concomitantes (principalmente com alterações extrapiramidais), doença psiquiátrica não-esquizofrênica (especialmente quadros maníacos), aumento rápido de dose do antipsicótico, hiponatremia, uso associado de lítio, uso de antipsicóticos de alta potência e adição de uma segunda droga bloqueadora dopaminérgica^{7, 10, 11, 20, 29-38}.

O aparecimento da síndrome independe da dose e do tempo do tratamento. Quando não evolui para o óbito, dura cerca de 5 a 10 dias, com uso de antipsicótico oral, e de 10 a 21 dias, por medicação de depósito^{1, 20, 39, 40}. As drogas mais freqüentemente associadas a esta síndrome, como já se mencionou, são os antipsicóticos e a retirada de agentes dopaminérgicos. Estas e outras drogas também implicadas se encontram expostas no Quadro 1^{1, 5, 7, 9, 21, 41, 42-45}. A reintrodução do fármaco após o desenvolvimento da SNM pode levar, ou não, à recorrência da síndrome.

QUADRO 1 -- DROGAS IMPLICADAS

Haloperidol	Metiltirosina	Amitriptilina
Clorpromazina	L-Dopa (retirada de)	Pimozide
Flufenazina	Amantadina (retirada de)	Metoclopramida
Tioridazina	Loxapine	Benzodiazepínicos
Amoxapina	Tiotixene	Anfetaminas
Trifluoperazina	Reserpina	Álcool
Tetrabenzina	Fenelzina	Tiapríde
	Doxepina	

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SNM é obscura. A hipótese mais aceita postula hipoatividade dopaminérgica a nível de gânglios da base e hipotálamo^{1, 7, 20, 22, 41, 46-49}. Fala-se em hipoatividade e não em bloqueio dopaminérgico porque a retirada de algumas drogas, como a Levodopa (quando usadas cronicamente para o tratamento da Doença de Parkinson), ou o uso de drogas depletoras de dopamina (como a Reserpina), podem também levar à SNM^{1, 21, 41, 50}. Apesar de esta ser a hipótese mais aceita, alguns dados apontam contra a existência de um mecanismo patofisiológico único, como, por exemplo, o fato de nem todos os casos de SNM apresentarem boa resposta ao uso de agonistas dopaminérgicos²².

Outras hipóteses foram levantadas para explicar tal síndrome, como, por exemplo, a existência de uma disfunção a nível de integração de opióides endógenos e dopamina no sistema extrapiramidal e no hipotálamo^{49, 51}. Algum tipo de participação do GABA na etiologia da SNM foi questionado, devido a sua

integração com sistemas dopaminérgicos⁷. Frente à boa resposta de alguns pacientes ao uso de Dantrolene, e à semelhança da SNM à hipertermia maligna, há muito se pensa na existência de algum efeito dos antipsicóticos sobre a membrana celular que afeta o movimento do cálcio celular a nível muscular^{7, 16, 46, 48, 49, 52, 53}. A hipertermia maligna é outra síndrome, que envolve um estado hipermetabólico da musculatura esquelética, mais freqüentemente associada à administração de agentes anestésicos inalatórios halogenados e succinilcolina. Caracteriza-se por taquicardia, taquipnéia, febre alta, rigidez muscular e aumento no nível de creatinofosfoquinase (CPK). Alguns autores chegam a considerar que a SNM consiste, na verdade, em casos atípicos de hipertermia maligna⁵⁴. Por fim, também se discute a teoria segundo a qual a SNM seria uma forma induzida por drogas ("iatrogênica") da Catatonía Letal de Stauder. A catatonía letal é uma síndrome composta por desordem de movimento (excitação ou estupor), instabilidade autonômica, anorexia e desidratação (por vezes com desequilíbrio eletrolítico); esta entidade foi descrita na era pré-antipsicóticos, mas tem sido cada vez menos diagnosticada nos últimos anos^{15, 26, 45, 55-58}.

QUADRO CLÍNICO

Os quatro principais sinais e sintomas da SNM — rigidez muscular, hipertermia, instabilidade autonômica e alterações do sistema nervoso central (SNC) — produzem uma explosão de eventos físicos, muitas vezes catastróficos, em um período de 24 a 72 horas. A rigidez muscular difusa e a acinesia se desenvolvem pouco antes do início da febre ou concomitantemente a ele^{23, 59}. A temperatura pode ultrapassar os 41 °C, mas usualmente flutua entre 38 e 40 °C^{5, 7, 23, 46, 60}. Levenson, em 1985⁵⁴, revisando 53 casos descritos na literatura, encontrou apenas um paciente com SNM afebril.

O parkinsonismo é a desordem de movimento predominante. A rigidez muscular está presente em cerca de 90% dos casos^{1, 6} e pode ser tão severa a ponto de causar deformidades articulares e dor⁹, avulsões musculares, diminuição da mobilidade da parede torácica (causando insuficiência respiratória severa e predispondo à infecção) e opistótono.

Outras disfunções motoras e neurológicas possíveis são: disfagia, sialorréia, disartria, tremores, distonias, coréia, trismo, crises oculogíricas, blefarospasmo, hipo ou hiperreflexia, nistagmo, ataxia, respostas plantares extensoras, mutismo, convulsões do tipo grande mal e catatonía.

As instabilidades autonômicas incluem: taquicardia, palidez, diaforese profunda, incontinência urinária, arritmias cardíacas e instabilidade da pressão arterial, podendo estas precederem a hipertermia. Alguns autores^{9, 10, 49} têm sugerido que as disfunções autonômicas possam constituir um sinal de alerta precoce de iminência da SNM, em especial a hipertensão diastólica. Pope e cols., em 1986¹⁵, propõem critérios operacionais para o diagnóstico da SNM, levan-

do em conta a hipertermia, os efeitos extrapiramidais e a disfunção autonômica. Tais critérios estão expostos no Quadro 2.

QUADRO 2 — CRITÉRIOS OPERACIONAIS PARA DIAGNÓSTICO DA SNM

OS TRÊS ITENS SÃO NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO POSITIVO

- Hipertermia: temperatura oral de pelo menos 37,5 °C (axilar de 38 °C) na ausência de qualquer etiologia conhecida.
- Efeitos extrapiramidais severos: caracterizados por dois ou mais dos seguintes:
 - rigidez muscular
 - roda denteada pronunciada
 - sialorréia
 - crise oculogírica
 - retrocollis
 - opistótono
 - trismo
 - disfagia
 - movimentos coreiformes
 - movimentos discinéticos
 - marcha festinada
 - postura flexora-extensora
- Disfunção autonômica: caracterizada por dois ou mais dos seguintes:
 - hipertensão (aumento mínimo de 20 mmHg de pressão diastólica acima do basal)
 - taquicardia (aumento mínimo de 30 batimentos/minuto acima do basal)
 - taquipnéia (aumento mínimo de 25 movimentos/minuto)
 - sudorese proeminente
 - incontinência

Em diagnóstico retrospectivo, se um desses itens não foi especificamente documentado, um diagnóstico provável ainda é permitido se os dois critérios restantes estiverem claramente presentes, e o paciente apresentar um dos seguintes sinais característicos: alterações da consciência (delírium, mutismo, estupor ou coma), leucocitose (mais de 15.000 células/mm³); CPK maior que 300 U/ml.

In Pope, Hg et alii — Am J Psychiatry, 1986; 142: 1227-33.

É descrita ainda, na síndrome, a flutuação de consciência, que em casos mais severos pode chegar ao estupor e à coma.

Em crianças, a síndrome tem sido apresentada com as mesmas características encontradas nos adultos⁶¹.

A morte, quando ocorre, se deve em geral a problemas cardiovasculares, renais ou respiratórios¹⁸. As complicações e o diagnóstico diferencial se encontram nos Quadros 3 e 4, respectivamente.

QUADRO 3 — COMPLICAÇÕES

Tromboembolismo
Pneumonia de aspiração e Insuficiência respiratória aguda
Mioglobulinúria e Insuficiência renal
Coagulação intravascular disseminada
Infecção
Desidratação e desequilíbrio eletrolítico
Seqüelas neurológicas permanentes (demência, sinais de parkinsonismo)
Choque cardiovascular
Infarto agudo do miocárdio

QUADRO 4 — DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Catatonía letal aguda
Esquizofrenia catatônica
Rigidez histérica
Infecções do SNC e em geral
Parkinsonismo
Síndrome Shy-Dnager
Distonia aguda e Discinesias
Tetania e Tétano
Rigidez por descerebração ou por decorticação
Hipertermia maligna associada com catatonía
Choque térmico
Reações a drogas (eg. interação com inibidores da MAO)
Síndrome central anticolinérgica
Distúrbios de outras causas
Hipertermia central pós-trauma ou pós-cirúrgica
Lesões de massa do SNC
Hipertireoidismo

ACHADOS LABORATORIAIS

Uma série de anormalidades laboratoriais não-específicas têm sido encontradas na SNM^{1, 8, 18, 39, 46, 62}. O estresse muscular pode levar à destruição maciça da massa muscular, elevando assim a CPK e determinando mioglobulinúria significativa. A elevação das transaminases, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina, algumas vezes encontradas, podem refletir alterações gordurosas agudas no fígado, induzidas pela febre⁴⁹. Leucocitose e aldolase sérica aumentada também podem ser encontradas^{23, 49}. O eletroencefalograma (EEG), a tomografia cerebral computadorizada e o exame do líquor são inconclusivos^{1, 23, 39, 41, 49}.

TRATAMENTO

A terapia da SNM é de suporte^{1, 7, 10, 23, 42, 46, 63}, tendo como objetivos primordiais a correção do balanço hidroeletrólítico, a redução da temperatura corporal e a garantia de uma adequada oxigenação, sendo as complicações tratadas à medida que aparecem^{7, 10}. Assim, geralmente é necessário o tratamento em UTI⁶⁴, sendo imprescindível, na suspeita de tal diagnóstico, suspender imediatamente o uso da medicação antipsicótica.

No que tange ao tratamento específico, como 80% dos pacientes se recuperam com as medidas de suporte e a suspensão do antipsicótico, fazem-se ainda necessários estudos clínicos controlados para provar a eficácia de qualquer modalidade terapêutica^{10, 22, 30}. O que se encontra na literatura são somente relatos de casos isolados, que sugerem que o uso de algumas drogas isoladamente, ou em combinação, seriam eficazes na SNM.

A Bromocriptina (Parlodol[®]), a Amantidina (Mantidina[®]) e o Dantrolene são os fármacos mais usados. A Bromocriptina é um agonista dopaminérgico pós-sináptico que pode ser usado isoladamente ou em combinação com a Amantidina ou com o Dantrolene. É usada por via oral, em doses divididas de 5 mg, que variam de 10 a 30 mg/dia^{7, 9, 17, 18, 22, 23, 40, 42, 46}. É mantida por período variável, de estudo para estudo,

de 3 a 56 dias após a melhora⁵⁰. A Amantidina, também utilizada isolada ou em combinação, é um agonista pré-sináptico dopaminérgico. É adotada por via oral, em doses de 100 mg, 2 ou 3 vezes ao dia. Sugere-se seu uso por, no mínimo, 12 dias⁴². O Dantrolene é uma droga antiespástica que age diretamente no músculo, produzindo relaxamento, sem nenhum efeito direto sobre o SNC⁷. No momento, não se encontra comercializado no Brasil, e devido a seu potencial efeito hepatotóxico, impõe-se que a função hepática seja monitorizada⁵³. Caso se necessite de feitos rápidos, usa-se a via intravenosa, em doses variáveis de 0,8 — 10 mg/kg/dia, por um tempo de no mínimo 48 horas^{7, 23, 41}. Por via oral, utilizam-se de 100 a 600 mg/dia em doses divididas, por alguns dias^{7, 23, 41, 65}. É usado isoladamente ou em combinação, principalmente com Bromocriptina.

Outros fármacos são usados também na SNM, como o Diazepam^{22, 66}, a combinação Levodopa/Carbidopa (Sinemet[®])⁴⁹ e o Nitroprussiato de Sódio¹⁹, embora, a este respeito, haja somente esparsos relatos de casos. O uso de eletroconvulsoterapia (ECT) para o tratamento da SNM foi sugerido por alguns autores^{7, 16, 22, 30, 49, 67}, mas, devido a possíveis complicações cardíacas que podem ocorrer nestes pacientes, sua utilização parece ser reservada para os casos de deterioração clínica progressiva ou de hipertermias que ameacem a vida do paciente, quando as outras medidas falharem^{7, 22}.

Uma questão importante, mas pouco discutida na literatura, refere-se à possibilidade de novamente se utilizarem antipsicóticos em pacientes que já apresentaram um episódio de SNM, embora pareça consensual a evitação deste uso^{16, 64}. Assim, uma vez firmado o diagnóstico da patologia básica, é importante pensar-se em tratamentos alternativos, como o uso de lítio, antidepressivos, benzodiazepínicos, psicoterapia ou ECT (lembrando que, pelo risco teórico do desenvolvimento de hipertermia maligna, deve-se evitar o uso de succinilcolina, tendo-se à disposição, para uso imediato, o Dantrolene)⁶⁸. Sendo muito necessário o uso de um antipsicótico, deve-se escolher um de classe química diferente do causador da SNM, estando seu uso condicionado a um quadro clínico estável por pelo menos duas semanas, e à inexistência de fatores desencadeantes (como a desidratação ou a exaustão física)^{26, 29, 64}. É imprescindível a monitorização cuidadosa dos sinais vitais do paciente, especialmente a temperatura, a avaliação do nível de consciência e da rigidez muscular, bem como as avaliações laboratoriais do leucograma e da CPK sérica. Havendo qualquer sinal de SNM, o antipsicótico deve ser descontinuado. Toda esta problemática necessita ser também discutida com o paciente e sua família^{16, 64}, tendo em vista o problema para o uso de drogas antipsicóticas de manutenção no futuro.

RELATO DE CASO

H. M. G., 16 anos, masculino, branco, internou-se na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital

de Clínicas de Porto Alegre com quadro de mutismo, rigidez muscular, hiperventilação, imobilismo, retardo psicomotor, ecopraxia, risos imotivados, insônia, anorexia, isolacionismo e negativismo passivo. Apresentava desidratação leve e sinais vitais estáveis e uma internação anterior com diagnóstico de esquizofrenia catatônica. Na noite da internação, recebeu Diazepam 20 mgEV, com o objetivo de auxiliar o diagnóstico diferencial do quadro catatônico, de acordo com relatos recentes na literatura internacional^{69, 70, 71}. Após, recebeu sucessivamente Clorpromazina, 25 mg-IM, e Levomepromazina, 25 mg, mais Prometazina, 50 mg-IM, por apresentar crescente agitação psicomotora. No segundo dia de internação, começou a receber Clorpromazina, 300 mg, à noite. Na noite do terceiro dia apresentou hipertermia (37,9 °C), aumento da rigidez muscular e tremores. Suspeitou-se, em seguida, de SNM, e solicitou-se dosagem de CPK sérica, que apresentou o valor, na primeira dosagem, de 618 U/1 (normal até 70 U/1), e na segunda dosagem, de 518 U/1. Neste mesmo dia foi suspenso o antipsicótico. O paciente evoluiu, no terceiro e quarto dia, para um quadro de hiperreflexia, aumento da rigidez muscular, hipersensibilidade motora a estímulos sonoros, sialorréia, retenção urinária e tremores. Durante este período, a variação da temperatura axilar foi de 36,2 °C até 37,9 °C. Não houve grandes variações na tensão arterial, na frequência cardíaca e nos movimentos respiratórios.

O paciente foi transferido para a UTI, onde começou o uso de Bromocriptina (7,5 mg/dia) mais hidratação endovenosa. Apresentou hemograma normal com eosinofilia, transaminase glutâmico-oxalacética de 39 U/1 (normal até 18 U/1), uréia de 56 mg/dl (normal até 40 mg/dl), desidrogenase láctica de 337 U/1 (normal até 240 mg/dl), aldolase de 19 U/1 (normal até 3,1 U/1), bilirrubina total de 3,7 mg/dl e direta de 0,6 mg/dl (normal até 1,2 mg/dl e 0,2 mg/dl, respectivamente). Nova dosagem de CPK sérica apresentou o valor de 382 U/1, e o exame qualitativo de urina evidenciou 10 hemácias por campo e hemoglobinúria. Demais exames (glicose sérica, creatinina, cálcio, sódio, potássio, CO₂, transaminase glutâmico-pirúvica, fosfatase alcalina, gasometria arterial, tempo de tromboplastina parcial ativada e exame de líquido) foram normais. Ficou internado por um dia na UTI e, dada a melhora do quadro clínico e a permanência apenas dos sintomas relacionados à patologia psiquiátrica básica, retornou à Unidade Psiquiátrica. A Bromocriptina foi suspensa no terceiro dia de uso. Gradualmente, durante três dias, as provas laboratoriais que estavam alteradas se normalizaram. Foram solicitadas consultorias aos Serviços de Medicina Interna e Neurologia, que não encontraram outras causas orgânicas que justificassem o quadro apresentado. Realizou-se também cintilografia cerebral, EEG, Rx de Tórax, urocultura, exame parasitológico de fezes pelo método de Baermann, e bacterioscopia e bacteriologia de líquido, estando todos os exames normais.

Quanto à evolução do quadro psiquiátrico catatônico prévio do paciente, evitou-se a reinstalação de

medicações antipsicóticas ou a indicação de ECT, utilizando-se como alternativa a Carbamazepina (400 mg/dia) no seguimento, conforme indicações experimentais atuais para a catatonía^{45, 72}. Após 20 dias, no seguimento ambulatorial pós-alta, o paciente estava melhor.

DISCUSSÃO

No caso apresentado, os sinais e sintomas do paciente foram compatíveis com o diagnóstico de SNM, tal como aparece na literatura. O paciente não evoluiu da forma grave, como o descrito em geral, provavelmente devido ao diagnóstico e tratamento precoces. Também os achados laboratoriais foram característicos da síndrome, bem como sua evolução. A própria elevação da CPK é ilustrativa a respeito: embora sua elevação pudesse ter ocorrido simplesmente pelo estresse muscular da rigidez catatônica (ou do trauma de medicações injetáveis), os níveis a que chegou (acima de 600 U/1) foram altos demais para serem explicados por estas causas. Além disso, após 4 dias, com o esbatimento da SNM, a CPK (e os demais exames alterados) retornou a níveis mais próximos da normalidade, embora o paciente seguisse com sintomas catatônicos e fizesse uso eventual de medicação parenteral.

Quanto ao diagnóstico diferencial, o paciente foi extensamente investigado, em busca de alterações clínicas e neurológicas que explicassem o quadro clínico apresentado. As patologias que mais frequentemente desencadeiam sinais e sintomas semelhantes aos da SNM são catatonía associada a infecção (principalmente respiratória e urinária), infecção do SNC,

desordens extrapiramidais e choque térmico^{1, 48, 73}, que foram excluídas.

CONCLUSÃO

Embora relativamente rara (0,5 — 1,4%) quando comparada com outras reações adversas aos antipsicóticos, como as que envolvem, por exemplo, o sistema extrapiramidal (distonias, 10%; parkinsonismo, 15%), a SNM tem como agravante principal a alta mortalidade (10 a 20%), principalmente quando não detectada logo e tratada de imediato. Como quaisquer outras condições tóxicas ou de efeitos colaterais ocorrendo em pacientes psiquiátricos (como a acatisia e as psicoses anticolinérgicas)^{74, 75}, é preciso estar atento à tendência de passar por cima destes diagnósticos, atribuindo-se os sinais e sintomas que surgem à piora do quadro psiquiátrico subjacente. No caso da SNM, ela pode ser facilmente confundida com um quadro esquizofrênico catatônico associado a um estado febril infeccioso, e enquanto se associam antibióticos, os neurolépticos podem seguir sendo usados ou até mesmo aumentados, expondo o paciente a graves e letais conseqüências.

Ao mesmo tempo em que se chama a atenção, quanto ao uso de neurolépticos, para a existência desta síndrome, acentua-se também que, além de se esperar encontrá-la associada como o "uso de altas doses de agentes antipsicóticos potentes, como a flufenazina ou haloperidol"⁷⁶, é necessário lembrar que ela pode também ocorrer "na utilização de qualquer neuroléptico sob forma injetável IM" ou "após doses moderadas de Clorpromazina"⁷⁶, como em parte foi ilustrado no caso apresentado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbott RJ, Loizou LA. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry 1986; 148: 47-51.
- Gelenberg AJ et al. A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. Am J Psychiatry 1988; 145: 517-8.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Drugs used to treat psychosis. In: Synopsis of Psychiatry. 5th ed. Baltimore: William & Wilkins, 1988.
- Keck PE et al. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome: a prospective study. Am J Psychiatry 1987; 144: 1344-6.
- Kellam AMP. The neuroleptic malignant syndrome, so-called: a survey of the world literature. Br J Psychiatry 1987; 150: 752-9.
- Khan MH et al. Neuroleptic malignant syndrome. Nebraska Med J 1986; 98-100.
- Lazarus A. The neuroleptic malignant syndrome: a review. Can J Psychiatry 1986; 31: 670-4.
- Mann S, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome and lethal catatonía (letter). Am J Psychiatry 1987; 144: 1370.
- Mueller PS. Neuroleptic malignant syndrome. Psychosomatics 1985; 26: 654-62.
- Sternberg DE. Neuroleptic malignant syndrome: the pendulum swings (editorial). Am J Psychiatry 1986; 143: 1273-5.
- Addonizio G et al. Symptoms of neuroleptic malignant syndrome in 82 consecutive inpatients. Am J Psychiatry 1986; 143: 1587-90.
- Addonizio G. Diagnosing and defining neuroleptic malignant syndrome (letter). Am J Psychiatry 1987; 144: 1371.

- Adityanjee. Diagnosing and defining neuroleptic malignant syndrome (letter). Am J Psychiatry 1987; 144: 1370-1.
- O'Brien PJ. Prevalence of neuroleptic malignant syndromes (letter). Am J Psychiatry 1987; 144: 1371.
- Pope HG et al. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. Am J Psychiatry 1986; 142: 1227-33.
- Aizenberg D et al. The aftercare of the patient with the neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry 1985; 146: 317-8.
- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG et al. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York: MacMillan Publishing Co., 1985.
- Black JL et al. Antipsychotic agents: a clinical update. Mayo Clin Proc 1985; 60: 777-89.
- Blue MG et al. Successful treatment of neuroleptic malignant syndrome with sodium nitroprusside. Ann Intern Med 1986; 104: 56-7.
- Costa RD et al. Antipsicóticos: efeitos adversos e interações farmacológicas. Rev Psiq RS 1986; 8: 110-6.
- Friedmann JH et al. A neuroleptic malignant like syndrome due to levodopa therapy withdrawal. JAMA 1985; 254: 2792-5.
- Greenberg LB, Gujavarty K. The neuroleptic malignant syndrome: review and report of three cases. Compr Psychiatry 1985; 26: 63-70.
- Guzé BH, Baxter LR. Neuroleptic malignant syndrome. N Engl J Med 1985; 313: 163-6.
- Adityanjee. Mortality in neuroleptic malignant syndrome (letter).

- Am J Psychiatry 1987; 144: 531.
- 25 Misiasek JJ, Potter RL. Atypical neuroleptic malignant syndrome responsive to conservative management. *Psychosomatics* 1985; 26: 62-3, 66.
 - 26 Sullivan CF. A possible variant of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 689-90.
 - 27 Shalev A et al. The role of external heat load in triggering the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 110-1.
 - 28 Wang RT et al. Hypercalcemia in the neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1985; 145: 143-4.
 - 29 Blum A. Neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144: 831-2.
 - 30 Frances A, Susman VL. Managing an acutely manic 17-year-old girl with neuroleptic malignant syndrome. *Hosp Community Psychiatry* 1986; 37: 771-2, 778.
 - 31 Haggerty JJ. Neuroleptic malignant syndrome superimposed on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 104-5.
 - 32 Adityanjee. Neuroleptic malignant syndrome and tardive dyskinesia (letter). *Br J Psychiatry* 1987; 150: 880.
 - 33 Adityanjee. Neuroleptic malignant syndrome: facts and controversies (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1104.
 - 34 Lowe MR, Batchelor DH. Neuroleptic malignant syndrome (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149: 385-6.
 - 35 Lowe MR, Batchelor DH. Neuroleptic malignant syndrome or lithium neurotoxicity? (letter). *Br J Psychiatry* 1987; 151: 559-60.
 - 36 Sternberg DE. Neuroleptic malignant syndrome: facts and controversies (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1104-5.
 - 37 Susman VL, Addonizio G. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 234-41.
 - 38 Tormey WP et al. Hyponatraemia masquerading as malignant neuroleptic syndrome (letter). *Br J Psychiatry* 1987; 150: 412.
 - 39 Moore A et al. Neuroleptic malignant syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61: 793-5.
 - 40 Schatzberg AF, Cole JO. Antipsychotic drugs. In: *Manual of Clinical Psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press Inc., 1986.
 - 41 Gibb WRG, Lees AJ. The neuroleptic malignant syndrome: a review. *Q J Med* 1985; 220: 421-9.
 - 42 Hamburg P et al. Relapse of neuroleptic malignant syndrome with early discontinuation of amantadine therapy. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 272-5.
 - 43 Hermesh H et al. Recurrent neuroleptic malignant syndrome due to tiapride and haloperidol: the possible role of D-2 dopamine receptors. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172: 692-5.
 - 44 Lesaca T. Amoxapine and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1514.
 - 45 Singh AN, Maguire J. Neuroleptic malignant syndrome: a misnomer? (letter). *Br J Psychiatry* 1987; 151: 863.
 - 46 Hyman SE. Toxic side effects of psychotropic medications and their management. In: *Manual of Psychiatric Emergencies*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co., 1988.
 - 47 Kellam AMP. Neuroleptic malignant syndrome: a misnomer? (letter). *Br J Psychiatry* 1987; 151: 864-5.
 - 48 López VC et al. Síndrome neuroleptico maligno: presentación de un caso tratado con dantrolene. *Acta Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1985; 13: 353-7.
 - 49 Reddi K. Neuroleptic malignant syndrome. *Ir Med J* 1985; 78: 261-3.
 - 50 Verhoeven WMA. Neuroleptic malignant syndrome: successful treatment with bromocriptine. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 680-4.
 - 51 Sandyk R. Neuroleptic malignant syndrome and the opioid system. *Med Hypotheses* 1985; 17: 133-7.
 - 52 Ansseau M et al. Central dopaminergic and noradrenergic receptor blockade in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 320-1.
 - 53 Khan A et al. Resolution of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium: case report. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 244-6.
 - 54 Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
 - 55 Adityanjee. Neuroleptic malignant syndrome: a misnomer? (letter). *Br J Psychiatry* 1987; 151: 864.
 - 56 Lindsay J. Neuroleptic malignant syndrome and lethal catatonia (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 148: 342-3.
 - 57 Mann S et al. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1374-81.
 - 58 Peele R et al. Hyperthermic catatonia (letter). *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39: 83.
 - 59 Addonizio G et al. Symptoms of neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1105-6.
 - 60 Friedmann JH, Wagner RL. Symptoms of neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1105.
 - 61 Klein SK et al. Accidental chlorpromazine ingestion as a cause of neuroleptic malignant syndrome in children. *J Pediatr* 1985; 107: 970-3.
 - 62 Munoz RA. Neuroleptic malignant syndrome and lethal catatonia (letter). *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1369-70.
 - 63 Tomson CRV. Neuroleptic malignant syndrome associated with inappropriate antidiuresis and psychogenic polydipsia (letter). *Br Med J* 1986; 292: 171.
 - 64 Pelonero AL et al. Neuroleptic therapy following neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1985; 26: 946-8.
 - 65 Coons DJ et al. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium: a case report. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 944-5.
 - 66 Kumar V. A case of neuroleptic malignant syndrome treated with diazepam (letter). *Can J Psychiatry* 1987; 32: 815-6.
 - 67 Hughes JR. ECT during and after the neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 42-3.
 - 68 Hermesh H. Neuroleptic malignant syndrome (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149: 384-5.
 - 69 Greenfeld D et al. Treatment of catatonia with low-dose lorazepam. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1224-5.
 - 70 McEvoy JP, Lohr JB. Diazepam for catatonia. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 284-5.
 - 71 Salam SA et al. Lorazepam for psychogenic catatonia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1082-3.
 - 72 Rankel HW, Rankel LE. Carbamazepine in the treatment of catatonia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 361-3.
 - 73 Schestatsky SS et al. Catatonia como uma síndrome inespecífica. *Revista ABP-APAL* 1988; 10: 25-9.
 - 74 Schestatsky SS, Kapczinski F et al. O problema diagnóstico da psicose atropínica. Tema-livre apresentado no I Congresso de Psiquiatria da Região Sul. Gramado, ago. 1987.
 - 75 Schestatsky SS, Rangel LAD et al. Acatísia: sintoma colateral esquecido. Tema-livre apresentado no I Congresso de Psiquiatria da Região Sul. Gramado, ago. 1987.
 - 76 Baldessarini RJ, Cole JO. Chemotherapy. In: *Nichol AM (ed.). The New Harvard Guide to Psychiatry*. Cambridge: Harvard Univ Press, 1988.