

Síndrome neuroléptica maligna

Neuroleptic malignant syndrome

Amanda de Carvalho Hipólito, Marta Junqueira Reis Ferraz
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A síndrome neuroléptica maligna é uma complicação idiossincrática relacionada ao uso de antipsicóticos, antieméticos, anti-histamínicos e com a suspensão de agonistas dopaminérgicos. Clinicamente caracteriza-se por uma tétrade composta por febre, rigidez muscular, alteração do estado mental e disautonomia. Apesar de rara, é potencialmente letal. O tratamento requer a suspensão imediata do agente causal, além de suporte clínico, realizado, preferencialmente, em ambiente de terapia intensiva. **Relato de caso:** Paciente de 68 anos, sexo masculino, em acompanhamento com neurologista para investigação de síndrome demencial iniciada há um ano e seis meses. Progrediu com grave comprometimento da funcionalidade, apresentando-se completamente dependente para atividades básicas de vida há um mês da admissão hospitalar. Realizava tratamento contínuo com cloridrato de memantina e cloridrato de donepezila para tratamento de Doença de Alzheimer, além de cloridrato de clorpromazina e risperidona, direcionados ao controle dos sintomas de agitação psicomotora e agressividade. Paciente encaminhado ao Serviço de Urgência e Emergência de hospital terciário devido a rebaixamento do nível de consciência e rigidez muscular iniciados há 5 horas da admissão hospitalar. Iniciadas as ações terapêuticas com suspensão das drogas antipsicóticas, suporte clínico e cloridrato de amantadina, tendo evoluído com melhora clínica e laboratorial. **Discussão:** A síndrome neuroléptica maligna é uma emergência neurológica relacionada ao uso de medicações, como os antipsicóticos. Do ponto de vista clínico, considera-se o diagnóstico possível de SNM quando há a presença de dois dos quatro sintomas cardinais da síndrome, no contexto de uso de um agente causador. No diagnóstico diferencial da síndrome, diversas condições clínicas devem ser consideradas, entre elas infecções/sepse, hipertermia maligna, síndrome serotoninérgica, entre outras. O tratamento requer a suspensão imediata do agente causal, além de medidas de suporte clínico. Frequentemente, os pacientes evoluem sem sequelas. **Conclusão:** A síndrome neuroléptica maligna consiste em uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente letal, secundária ao uso de antagonistas da dopamina e, menos comumente, à retirada do agonista da dopamina. Devido à ampla utilização destas medicações, torna-se necessário o conhecimento desta síndrome pelas equipes de saúde, a fim de reconhecer e intervir precocemente, evitando assim progressão e piores desfechos.

Descritores: Síndrome maligna neuroléptica; antipsicóticos; receptores dopaminérgicos.

ABSTRACT

Introduction: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an idiosyncratic complication related to the use of antipsychotics, antiemetic agents, antihistamines and the withdrawal of dopaminergic agonists. Clinically, it is characterized by a tetrad consisting of fever, muscle stiffness, altered mental status and dysautonomia. Although rare, it is potentially lethal. The treatment requires the immediate suspension of the causative agent, in addition to clinical support, preferably performed in an intensive care environment. **Case report:** A 68-year-old male patient was followed up by a neurologist to investigate a dementia syndrome that started one year and six months ago. He progressed with severe functional impairment, becoming completely dependent for basic life activities a month after hospital admission. He underwent continuous treatment with memantine hydrochloride and donepezil hydrochloride for the treatment of Alzheimer's disease, in addition to chlorpromazine hydrochloride and risperidone, aimed at controlling the symptoms of psychomotor agitation and aggressiveness. Patient referred to the Emergency Department of a tertiary hospital due to lowered level of consciousness and muscle stiffness that started 5 hours before hospital admission. Therapeutic management was initiated with suspension of antipsychotic drugs, clinical support and amantadine hydrochloride, with clinical improvement and laboratory. **Discussion:** NMS is a neurological emergency related to the use of medications, such as antipsychotics. It is characterized by a tetrad composed of altered level of consciousness, increased muscle tone, dysautonomia and hyperthermia. Frequent laboratory findings in NMS are elevated creatine phosphokinase (CPK) and leukocytosis. From a clinical point of view, we consider the possible diagnosis of NMS when two of the four cardinal symptoms of the syndrome are present, in the context of the use of a causative agent. In the differential diagnosis of NMS, several clinical conditions must be considered, including infections/sepsis, malignant hyperthermia, serotonin syndrome, among others. The treatment of NMS requires the immediate suspension of the causative agent, in addition to clinical support measures. Patients often evolve without sequelae. **Conclusion:** Neuroleptic malignant syndrome is a rare but potentially lethal idiosyncratic reaction secondary to the use of dopamine antagonists and, less commonly, to dopamine agonist withdrawal. Due to the widespread use of these medications, it is necessary for health teams to be aware of this syndrome in order to recognize and intervene early, thus avoiding progression and worse outcomes.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome; antipsychotics agents; dopaminergic receptors.

Correspondência:

Amanda de Carvalho Hipólito
E-mail: aamandach@gmail.com
Data de submissão: 29/11/2023
Data de aceite: 10/01/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma complicação idiossincrática relacionada ao uso de antipsicóticos, antieméticos, anti-histamínicos e com a suspensão abrupta de agonistas dopaminérgicos. Os sintomas mais frequentes são hipertermia, rigidez muscular, alteração do estado mental e instabilidade autonômica. O achado laboratorial mais importante é a elevação da creatinofosfoquinase, habitualmente acima de 1.000 UI/L. A complicação mais frequente a rabdomiólise. A incidência da SNM varia de 0,01-0,02% dos pacientes psiquiátricos. Porém, apesar da baixa incidência, continua a ser um condição neurológica potencialmente fatal¹⁻².

O diagnóstico precoce da síndrome neuroléptica maligna é essencial para evitar a progressão da doença, as sequelas e a morte. A conduta inicial é a suspensão do agente causador, medidas de suporte clínico e tratamento de complicações, geralmente em unidade de terapia intensiva. O tratamento de suporte deve ser estabelecido com medidas para redução da temperatura do paciente, hidratação venosa e correção de distúrbios eletrolíticos, visto que estes pacientes frequentemente encontram-se desidratados^{1,3-4}.

RELATO DE CASO

Paciente de 68 anos, sexo masculino, admitido na sala de emergência de hospital terciário com relato de rebaixamento do nível de consciência há cinco horas, encontrado pela esposa caído ao chão de seu aposento. Apresentava história prévia de alteração cognitiva há um ano e seis meses, em investigação diagnóstica de síndrome demencial há oito meses. Inicialmente mostrava sintomas de perda de memória, confusão mental e alteração na função visuoespacial, com piora progressiva. Ademais, apresentava como antecedentes pessoais, hipertensão arterial sistêmica, psoríase e amaurose à esquerda decorrente de

descolamento de retina. Acompanhante negava hábito etílico ou tabagismo pelo paciente.

Iniciado o acompanhamento com neurologista de serviço externo há oito meses, com início de tratamento medicamentoso, neste mesmo período, com cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina por suspeita diagnóstica de Doença de Alzheimer. Devido à persistência e piora progressiva dos sintomas, foi optado por prescrição de oxalato de escitalopram, embasado na hipótese de componente depressivo associado ao quadro clínico demencial.

Após três meses de tratamento, paciente evoluiu com dependência parcial para realização de atividades básicas e instrumentais, agitação psicomotora e alteração do ciclo sono-vigília. A equipe médica assistente adicionou, ao tratamento vigente, o uso de cloridrato de metilfenidato, cloridrato de clorpromazina, diazepam e eszopiclona, para controle dos sintomas.

Apesar dos ajustes medicamentosos, o paciente progrediu com piora dos episódios de agitação psicomotora e agressividade, optando-se pela introdução de risperidona. Evoluiu com piora da funcionalidade, com dependência completa para atividades básicas de vida e instrumentais.

À admissão hospitalar, paciente encontrava-se com rebaixamento do nível de consciência (escala de coma de Glasgow 11), confuso em tempo e espaço e pouco contactuante. Ao exame físico, paciente em regular estado geral, acianótico, afebril, hipocorado (1+/4+), desidratado (2+/4+), com presença de sudorese profusa, pupilas discóricas (amaurose à esquerda) e fotorreagentes. Ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas sem sopros, pressão arterial de 143x80 mmHg, frequência cardíaca de 110 bpm. À ausculta pulmonar com presença de roncos em ápices de ambos hemitoraces, saturação periférica 90% em ar ambiente.

Abdome globoso, flácido, ausência de fácies de dor à palpação superficial e profunda, ausência de massas ou visceromegalias palpáveis, ruídos hidroaéreos presentes. Membros superiores com força preservada, reflexos normoativos, presença de hipertonía muscular e sensibilidade preservada. Membros inferiores sem edema, panturrilhas livres, força preservada, reflexos hipoativos, presença de hipertonía e sensibilidade preservada. Foi optado por solicitar exames laboratoriais gerais, sorologias e tomografia de crânio e tórax. Interrompidas as medicações neurolépticas, permaneceu apenas o tratamento com anti-hipertensivos de uso contínuo, além de iniciar hidratação venosa com solução fisiológica.

Verificou-se nos resultados dos exames iniciais, hemoglobina: 14,9 g/dL, hematócrito: 44,4%, leucocitose (14.150 células/mm³, com 3% de bastões), plaquetas: 228.000/mm³, proteína C reativa: 3,63 mg/dL, creatinina: 0,8 mg/dL; ureia: 31 mg/dL; sódio: 138mEq/L; potássio: 3,8mEq/L, glicose: 100 mg/dL. A tomografia computadorizada de crânio apresentava apagamento dos sulcos frontoparietais altos, microangiopatia supratentorial, e restante do parênquima encefálico com coeficiente de atenuação preservado. Redução volumétrica encefálica habitual para a faixa etária, ausência de processos expansivos, coleções extra-axiais, hemorragia intraparenquimatosa ou desvio das estruturas da linha média. Tomografia computadorizada de tórax apresentava estrias fibroatelectásicas na periferia de ambos os pulmões, ausência de focos de consolidação parenquimatosa ou acometimento difuso do interstício.

O paciente manteve agitação psicomotora e confusão mental, com necessidade de

contenção química, e foi introduzido lorazepam. Ademais, mantida a hidratação venosa com solução fisiológica para correção da desidratação, aporte calórico com solução glicosada e profilaxia química para trombose venosa profunda. Paciente apresentou episódios sustentados de taquicardia, hipertensão arterial e sudorese profusa, sendo necessário uso de nitroprussiato de sódio para controle pressórico.

Na análise laboratorial posterior, houve manutenção da leucocitose (13.950 células/mm³, sem desvios), sem alterações eletrolíticas ou de função renal. As sorologias apresentavam antiHBsAg não reagente, antiHBc não reagente, anti HCV não reagente, anticorpo para sífilis não reagente e anti HIV: não reagente. Nos demais exames verificaram-se: TSH: 2,33mUI/mL, T4 livre: 1,04ng/dL, vitamina B12: 424pg/mL, TGO:108U/L, TGP:48U/L, CPK: 4120U/L, procalcitonina: 0,24 (baixo risco de infecção), hemoculturas negativas, urocultura negativa, sem demais alterações. Em avaliação de líquido, apresentava-se incolor, com presença de 1 leucócito/mm³, 6 hemácias/mm³ íntegras (diferencial: 15% monócitos, 85% de linfócitos), ausência de células neoplásicas, glicose: 89 mg/dL, proteínas: 47 mg/dL, VDRL não reagente, cultura para fungo negativa, cultura aeróbia

A partir dos exames laboratoriais, correlacionados à clínica do paciente, foi proposto aumento da hidratação venosa devido à rabdomiólise e introdução de amantadina pela hipótese diagnóstica de síndrome neuroléptica maligna, além de tiamina. Paciente evoluiu com injúria renal aguda - KDIGO III. Apresentou episódio de broncoaspiração, com introdução de antibioticoterapia (ceftriaxona e cloridrato de clindamicina).

negativa, pesquisa BAAR negativa, pesquisa negativa em látex para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*.

Evoluiu com melhora clínica e laboratorial, com níveis pressóricos adequados, resolução da injúria renal aguda, decréscimo progressivo dos níveis de CPK e adequado débito urinário, sem necessidade de terapia renal substitutiva. Foi encaminhado para a

enfermaria da neurologia no oitavo dia de internação, em uso de amantadina, anti-hipertensivos e outras medicações de uso contínuo para tratamento de Doença de Alzheimer. O paciente teve alta hospitalar com uso de lorazepam, foi realizado o agendamento de retorno ambulatorial com posterior avaliação da necessidade de reintrodução de medicação antipsicótica.

DISCUSSÃO

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma emergência neurológica associada ao uso de neurolépticos, drogas depletoras de dopamina (p.ex., antieméticos), antidepressivos e com a retirada de agentes antiparkinsonianos. É caracterizada pela presença de alteração do estado mental, sinais extrapiramidais, como aumento de tônus muscular e rigidez franca, disautonomias, incontinência esfinteriana, dispneia e insuficiência respiratória, hipertermia e alterações laboratoriais, como a elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e leucocitose associada, ou não, a um desvio à esquerda⁵⁻⁹.

Dados estatísticos sugerem uma incidência de 0,01% a 0,02% dos pacientes psiquiátricos, refletindo redução quando comparado a estudos anteriores. Apesar da diminuição na frequência, a SNM permanece com relevantes índices de morbidade e mortalidade entre os pacientes sob o uso de antipsicóticos². A mortalidade varia entre 10% a 20%, podendo chegar a 38% quando utilizada medicação de depósito¹⁰⁻¹¹.

Em geral, sintomatologia se desenvolve nas duas primeiras semanas após o início do tratamento com antipsicóticos. Desta forma, estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a primeira semana após o início ou mudanças de dose do antipsicótico. Entretanto, a associação com a síndrome e o uso da droga é indiossincrática. Ou seja,

pode ocorrer após única dose da medicação ou após anos de tratamento com mesma dose da droga¹²⁻¹³.

A SNM é frequentemente mais observada com o uso de agentes antipsicóticos de primeira geração, mas todas as classes de drogas antipsicóticas foram relacionadas a esta síndrome. Outros precipitantes são a retirada abrupta de medicação para tratamento de parkinsonismo ou de terapias com agonistas dopaminérgicos. Há, ainda, uma provável correlação com alterações genômicas, sendo reportado o aumento do risco de ocorrência de SNM em gêmeos^{8-10,12,14}.

No relato de caso, paciente fazia uso de antipsicóticos típico e atípico para tratamento de agitação psicomotora associada à síndrome demencial. A presença de sintomas sugestivos do diagnóstico de SNM surgiram após meses de uso das medicações, sem alteração em suas posologias. Desta forma, o caso exemplifica a característica de reação idiossincrática associada à síndrome, além de reforçar a associação entre esta e o uso de antipsicóticos, sejam estes de primeira ou segunda geração.

Alguns dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da síndrome são: estado de catatonia ou agitação extrema, exaustão física, aumento ou escalonamento rápido da medicação neuroléptica, uso de outras drogas psicotrópicas (p.ex., lítio) e administração destas medicações por via parenteral. Infecção, desidratação e cirurgia também são possíveis deflagradores da SNM^{8,10,14-15}.

A fisiopatologia da SNM não é completamente compreendida. Acredita-se que esta ocorra devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos no hipotálamo, cursando com hipertermia e outros sinais de disautonomia^{2,5,14}. Sintomas como a rigidez e tremores podem ter correlação com a interferência das vias nigroestriatais da dopamina^{2,6}. Outros neurotransmissores (p.ex., ácido

gama-aminobutírico, epinefrina, serotonina e acetilcolina) parecem estar envolvidos direta ou indiretamente com a fisiopatologia^{3,12}.

A tétrade de sintomas (febre, rigidez, alteração do estado mental e disautonomia) geralmente evolui em um a três dias. O quadro clínico mais típico apresenta inicialmente alteração do estado mental e a rigidez muscular, as quais precedem ou acompanham o surgimento da hipertermia. É importante pontuar que vários estudos clínicos relataram possíveis casos atípicos de SNM, em que não era observada a presença de febre. A presença deste sintoma pode ser menos frequente em pacientes com SNM associada a agentes antipsicóticos de segunda geração. Desta forma, do ponto de vista clínico, considera-se o diagnóstico possível de SNM quando há a presença de dois dos quatro sintomas cardinais da síndrome, no contexto de uso de um agente causador^{10,16-17}.

No caso relatado, o paciente manifestou uma apresentação atípica da SNM, devido à ausência de febre/hipertermia durante toda a evolução do quadro clínico. A hipótese diagnóstica da síndrome, desta forma, foi embasada no uso de medicações neurolépticas, além da presença dos demais sintomas tipicamente associados à SNM, como o aumento de tônus muscular, presença de confusão mental, labilidade pressórica, taquicardia e diaforese (disautonomia), alteração em exames laboratoriais, como a elevação de CPK acima de 1000 UI/L e leucocitose.

No diagnóstico diferencial da SNM, as diversas condições clínicas devem ser consideradas, entre elas infecções/sepses, destacando-se infecções do sistema nervoso central, a hipertermia maligna, condição associada à administração de agentes anestésicos inalatórios halogenados e succinilcolina, síndrome serotoninérgica, condição associada ao uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina, estado de mal epilético não convulsivo,

síndromes de abstinência, como o *dellirium tremens*, catatonia letal, tireotoxicose, feocromocitoma, intoxicação aguda por drogas (p.ex., cocaína e ecstasy), entre outras⁷.

O tratamento da SNM requer a suspensão imediata do agente causador, além de suporte clínico, realizado majoritariamente em ambiente de terapia intensiva. O suporte clínico deve ser direcionado para a correção de distúrbios hidroeletrólíticos, correção da hipertermia, suporte ventilatório e renal (risco de injúria renal aguda associada à rabiomiólise), controle pressórico, monitorização eletrocardiográfica para avaliação de arritmias, entre outras injúrias cardíacas (p.ex., infarto agudo do miocárdio e cardiomiopatia) e prevenção de tromboembolismo venoso^{2,10,14,18-19}. O tratamento medicamentoso para a SNM não apresenta eficácia clara nos estudos clínicos e seu uso é contestado¹⁶. As drogas mais empregadas são o dantrolene (redução na produção de calor e rigidez), bromocriptina (restauração do tônus dopaminérgico) e amantadina (efeitos dopaminérgicos e anticolinérgicos), associadas ou não aos benzodiazepínicos (controle da agitação psicomotora)¹.

Nos casos em que não há uma resposta adequada ao tratamento medicamentoso proposto, há evidências de que o uso da eletroconvulsoterapia possa ser uma opção terapêutica.

Quando necessário o retorno de tratamento com antipsicóticos, optar por medicações com menor afinidade ao receptor D2, além de estabelecer retorno gradual, após, no mínimo, duas semanas de suspensão dessas medicações¹.

O tempo médio de recuperação é de 7 a 11 dias, com remissão dos sintomas, na maioria dos casos, em até duas semanas^{8,16}. Os fatores de risco para curso prolongado dos sintomas são presença de lesão estrutural prévia no sistema nervoso central e uso de antipsicóticos de depósito. Frequentemente,

os pacientes evoluem sem sequelas, exceto quando desenvolvem complicações durante o curso da SNM, como hipoxemia e hipertermia prolongadas, e injúria renal aguda^{10,15}.

CONCLUSÃO

A síndrome neuroléptica maligna consiste em uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente letal, secundária ao uso de medicamentos antagonistas da dopamina e, menos comumente, à retirada abrupta de medicamento agonista da dopamina. Devido à ampla utilização destas medicações, torna-se necessário o conhecimento desta síndrome pelas equipes de saúde, a fim de reconhecer e intervir precocemente, evitando assim sua progressão e piores desfechos.

No caso clínico descrito, apesar do paciente não apresentar a tetrade clássica, a avaliação das medicações de uso contínuo aliada à clínica sugestiva – presença de alteração do nível de consciência, rigidez muscular e disautonomia – possibilitou que a equipe médica obtivesse alta suspeição diagnóstica para SNM, com suspensão imediata dos neurolépticos, investigação de diagnósticos diferenciais, além de suporte clínico para as complicações instaladas, com progressão favorável do quadro clínico.

REFERÊNCIAS

1. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):973-81.
2. Strawn JR, Keck Jr PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870-6.
3. Tanii H, Taniguchi N, Niigawa H, Hosono T, Ikura Y, Sakamoto S, et al. Development of an animal model for neuroleptic malignant syndrome: heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level. *Brain Res.* 1996;743(1-2):263-70.
4. Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M, Neu P, Connemann BJ, Gagr M, et al. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines: a comparative analysis. *Pharmacopsychiatry.* 2020;53(2):51-59.
5. Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(3):271-73.
6. Gurrera RJ, Chang SS, Romero JA. A comparison of diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(2):56-62.
7. Sternberg DE. Neuroleptic malignant syndrome: the pendulum swings. *Am J Psychiatry.* 1986;143(10):1273-75.
8. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77(1):185-202.
9. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989.
10. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. The role of external heat load in triggering the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1988;145(1):110-111.
11. Souza RP, Silva MA, Coelho DM, Galvão ML, Souza NA, Picão AP. Síndrome neuroléptica maligna. *Rev Bras Clín Méd.* 2012;10(5):440-45.
12. Spivak B, Maline DI, Vered Y, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102(3):226-30.
13. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in

- Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9 Suppl 1:S31-S41.
14. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985; 142(10):1137-45.
 15. Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Permuter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(2):187-94.
 16. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1989;146(6):717-25.
 17. Peiris DT, Kuruppuakachchi K, Weerasena LP, Seneviratne SL, Tilakaratna YT, Silva HJ, Wijesiriwardena B. Neuroleptic malignant syndrome without fever: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(2):277-8.
 18. Lavie CJ, Olmsted TR, Ventura HO, Lepler BJ. Neuroleptic malignant syndrome: an underdiagnosed reaction to neuroleptic agents? *Postgrad Med.* 1986;80(3):171-78.
 19. Misiaszek JJ, Potter RL. Atypical neuroleptic malignant syndrome responsive to conservative management. *Psychosomatics.* 1985;26(1):62-6.