

BMJ Best Practice

Síndrome serotoninérgica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	16
Tratamento	19
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	22
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	25
Referências	28
Imagens	31
Aviso legal	32

Resumo

- ◇ Manifestação clínica do excesso de serotonina no sistema nervoso central, causada pelo uso terapêutico ou pela superdosagem de medicamentos serotoninérgicos.
- ◇ Caracterizada por uma tríade de características clínicas: excitação neuromuscular, efeitos autonômicos e alteração do estado mental.
- ◇ Melhor descrita como um espectro de toxicidade, variando de leve a grave, em vez de "síndrome".
- ◇ O diagnóstico é clínico e deve basear-se nos Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC]), cujo clônus é uma das principais características diagnósticas.
- ◇ O tratamento é guiado pela gravidade da toxicidade e envolve a interrupção do uso do(s) medicamento(s), cuidados de suporte e medicamentos antisserotoninérgicos em determinados pacientes.

Definição

Excesso de serotonina sináptica no sistema nervoso central que se manifesta clinicamente como a tríade de excitação neuromuscular, efeitos autônomos e estado mental alterado.[1] Pode resultar do uso terapêutico e da superdosagem de medicamentos ou de interações medicamentosas específicas. É melhor descrita como um espectro de toxicidade em vez de uma síndrome específica.[2] [3] Geralmente conhecida como toxicidade serotoninérgica.

Epidemiologia

Provavelmente, na sua forma mais leve, a toxicidade serotoninérgica é relativamente comum, mas frequentemente não é relatada.[2] [3] [8] [9] Além disso, a natureza ambígua dos critérios Sternbach,[10] um conjunto de critérios usado para definir a toxicidade serotoninérgica há muitos anos, significa que muitas outras condições clínicas são, quase sempre, erroneamente diagnosticadas como toxicidade serotoninérgica, a despeito da segunda parte dos critérios de Sternbach que exige a ausência de outras causas.[3] [11]

Há dados limitados sobre a incidência atual da toxicidade serotoninérgica. Os dados do Toxic Exposure Surveillance System (TESS) de 2002 relataram cerca de 30,000 exposições a inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) em pacientes tratados em um centro de saúde, 28% dos quais tiveram efeitos tóxicos com uma taxa de fatalidade de 0.3%.[8] Da mesma fonte em 2007, houve cerca de 9000 exposições, e 13% tiveram efeitos tóxicos sem relatos de fatalidade.[9] Não está completamente clara a razão pela qual houve redução dos números e da frequência de efeitos adversos. Os dados de 2002 podem ser explicados pela maior popularidade conquistada pelos antidepressivos não ISRS mais novos, como a mirtazapina; os dados de 2007 podem ser explicados pela maior conscientização e possível redução do uso dos inibidores da monoaminooxidase (IMAOs), diminuindo, desta forma, o potencial de interações medicamentosas entre IMAOs/ISRSs que, no passado, causavam a maioria dos efeitos graves.[10]

Vários estudos australianos sobre o autoenvenenamento deliberado constataram 15% de frequência de efeitos adversos em superdosagens de ISRSs e a diminuição do número de casos de toxicidade serotoninérgica grave.[4] [10] [12]

Etiologia

A toxicidade serotoninérgica pode ocorrer em virtude da exposição a qualquer medicamento que aumente a concentração de serotonina intrassináptica no sistema nervoso central (SNC).[1] [3] Isso inclui medicamentos cuja meta terapêutica é aumentar os níveis de serotonina no SNC (por exemplo, antidepressivos) e medicamentos que causam esse efeito de forma acidental (por exemplo, analgésicos opioides). Os medicamentos associados à toxicidade serotoninérgica estão relacionados a seguir. Esta lista não é completa, pois novos agentes estão sempre sendo introduzidos no mercado.[4] [5] [6] [7] [13] [14]

Inibidores de recaptção de serotonina

- Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, sertralina ou escitalopram
- Inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSNs), como venlafaxina, desvenlafaxina ou duloxetina

- Outros antidepressivos (por exemplo, clomipramina, imipramina)
- Analgésicos opioides (por exemplo, petidina, tramadol, fentanila, dextrometorfano)
- Erva-de-São-João

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)

- Fenelzina, tranilcipromina (irreversível)
- Moclobemida
- Linezolida
- Azul de metileno (cloreto de metiltionínio)

Agentes liberadores de serotonina

- Fenfluramina
- Anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina
- Estimulantes sintéticos - ecstasy, "saís de banho" (catinonas, feniletilaminas)

Outros

- Lítio
- Triptofano
- Buspirona

Uma série de outros agentes têm sido implicados como causa da toxicidade serotoninérgica, incluindo alguns antipsicóticos (isto é, aqueles com atividade antagonista ao 5-HT_{2A}),^[15] triptanos (agonistas de 5-HT₁),^[16] ^[17] e outros antidepressivos (por exemplo, mirtazapina).^[18] No entanto, não há evidências suficientes para rotular esses medicamentos como agentes causadores.

A serotonina intrassináptica pode ser aumentada por vários mecanismos, entre eles, aumento da produção de serotonina, liberação de serotonina, inibição da recaptação de serotonina e redução do metabolismo da serotonina (por exemplo, inibição da monoaminoxidase).^[1] ^[2]

A toxicidade serotoninérgica grave é, quase sempre, resultado da exposição a 2 agentes serotoninérgicos que atuam por mecanismos diferentes. A combinação mais comum e clássica é um ISRS associado a um IMAO.^[10]

Fisiopatologia

A fisiopatologia da toxicidade serotoninérgica em seres humanos ainda não é bem compreendida, e grande parte da literatura inicial confunde as manifestações clínicas em seres humanos com uma síndrome comportamental distinta definida em animais.^[3] No entanto, há poucas dúvidas de que a fisiopatologia se relaciona ao aumento da serotonina intrassináptica no sistema nervoso central (SNC) e aos efeitos das concentrações elevadas de serotonina em subtipos específicos de receptores de serotonina (5-HT) no cérebro.^[3] Estudos em animais dão suporte à teoria de que, pelo menos, no caso de toxicidade serotoninérgica que causa risco de vida, incluindo a hipertermia, o subtipo de receptores 5-HT_{2A} é o mais importante. Os antagonistas 5-HT_{2A} parecem prevenir esses efeitos em animais.^[19]

A fisiopatologia dos efeitos neuromusculares, incluindo aumento do tônus, clônus e hiper-reflexia, está menos clara e, provavelmente, envolve vários tipos de receptores, entre eles, 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}.^[3]

Classificação

Gravidade da toxicidade serotoninérgica[2] [4]

O espectro da toxicidade serotoninérgica pode ser dividido em 3 grupos de gravidade baseados na exigência de intervenção médica.

Toxicidade leve

- Características serotoninérgicas que podem ou não preocupar o paciente. Essas características incluem hiper-reflexia (quase sempre presente em indivíduos que utilizam inibidores seletivos de recaptação de serotonina [ISRSs]), clônus induzível, tremor, mioclonias e diaforese ou, ocasionalmente, sintomas mais inespecíficos, como cefaleia ou sudorese.
- Esses pacientes não preenchem os Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC]).[4]

Toxicidade moderada

- Causa sofrimento significativo no paciente e requer tratamento, mas não causa risco de vida.
- Caracterizada por ansiedade e agitação. Taquicardia também é comum.
- Os pacientes preenchem os HSTC, mas não há hipertermia (temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$>101.3^{\circ}\text{F}$] ou aumentando rapidamente) nem hipertonia.[4]

Toxicidade grave

- Considerada uma emergência médica, pois evolui para insuficiência de múltiplos órgãos se não for tratada. Quase sempre associada à exposição a uma combinação de medicamentos serotoninérgicos que atuam por diferentes mecanismos farmacológicos.
- Os pacientes preenchem os HSTC e têm hipertermia e hipertonia.[4]

Medicamentos associados à toxicidade serotoninérgica [4] [5] [6] [7]

Inibidores de recaptação de serotonina

- ISRSs, como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, sertralina ou escitalopram
- Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs), como venlafaxina, desvenlafaxina ou duloxetina
- Outros antidepressivos (por exemplo, clomipramina, imipramina)
- Analgésicos opioides (por exemplo, petidina, tramadol, fentanila, dextrometorfano)
- Erva-de-São-João

Inibidores da monoaminoxidase

- Fenelzina, tranilcipromina (irreversível)
- Moclobemida
- Linezolida
- Azul de metileno (cloreto de metiltionínio)

Agentes liberadores de serotonina

- Fenfluramina

- Anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina
- Estimulantes sintéticos - ecstasy, "sais de banho" (catinonas, feniletilaminas)

Outros

- Lítio
- Triptofano
- Buspirona

Prevenção primária

Agentes que aumentam os níveis de serotonina no sistema nervoso central por diferentes mecanismos farmacológicos nunca devem ser prescritos juntos (por exemplo, um inibidor da monoaminoxidase [IMAO] associado a um inibidor seletivo de recaptação de serotonina [ISRS]). Agentes que atuam na mesma via serotoninérgica raramente devem ser prescritos juntos (por exemplo, um ISRS associado a tramadol ou meperidina). Recomenda-se a prescrição de mais que 1 agente serotoninérgico por vez apenas em situações nas quais o benefício terapêutico supere claramente os riscos de toxicidade serotoninérgica. No entanto, deve-se experimentar, primeiramente, um esquema que apresente apenas 1 agente serotoninérgico e constatar sua ineficácia.

A prescrição de agentes serotoninérgicos para pacientes deve ser feita juntamente com o fornecimento de informações sobre toxicidade serotoninérgica e alerta sobre outros medicamentos que devem ser evitados durante a administração desses agentes.

Prevenção secundária

Agentes que aumentam os níveis de serotonina no sistema nervoso central por diferentes mecanismos farmacológicos nunca devem ser prescritos juntos (por exemplo, um inibidor da monoaminoxidase [IMAO] associado a um inibidor seletivo de recaptação de serotonina [ISRS]). Agentes que atuam na mesma via serotoninérgica também nunca devem ser prescritos juntos (por exemplo, um ISRS associado a analgésico opioide). Recomenda-se a prescrição de mais que 1 agente serotoninérgico por vez apenas em situações nas quais o benefício terapêutico supere claramente os riscos de toxicidade serotoninérgica. No entanto, deve-se experimentar, primeiramente, um esquema que apresente apenas 1 agente serotoninérgico e constatar sua ineficácia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 38 anos de idade se apresenta 3 horas depois ter ingerido uma superdosagem de comprimidos de sertralina prescritos para depressão. Ela se sente ansiosa e se queixa de visão turva, tremor e mioclonia. No exame físico, está ruborizada e trêmula e parece levemente agitada. Ela tem taquicardia (frequência de pulso de 105 bpm), está afebril e normotensa. No exame neurológico, ela apresenta hiper-reflexia (mais acentuada nos membros inferiores), 6 batidas de clônus do tornozelo e clônus ocular, mas tônus normal.

Caso clínico #2

Uma mulher de 18 anos de idade comparece ao hospital com agitação intensa, confusão e diaforese depois de ter ingerido uma superdosagem de quantidade desconhecida de comprimidos de fenelzina de um amigo. Atualmente, ela está sendo tratada para depressão com escitalopram. No exame físico, ela não apresenta resposta clínica, está trêmula e rígida, com clônus espontâneo. Sua frequência de pulso é 165 bpm, a pressão arterial é 160/120 mmHg, temperatura de 38.7 °C (101.6 °F) e saturação de oxigênio em 91%.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de toxicidade serotoninérgica é, principalmente, clínico, e é rara a necessidade de testes diagnósticos. A toxicidade é caracterizada por uma tríade de características clínicas (excitação neuromuscular, efeitos autônomos e estado mental alterado) em combinação com história de exposição a um medicamento serotoninérgico.[1] [2] É importante estabelecer se a toxicidade serotoninérgica é leve, moderada ou grave, pois é essa definição que orienta o tratamento.[3] Já foram empregados vários critérios diagnósticos clínicos para toxicidade serotoninérgica, mas os recomendados atualmente são os Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC]).[4]

Classificação da toxicidade serotoninérgica

O espectro da toxicidade serotoninérgica pode ser dividido em 3 grupos de gravidade baseados na exigência de intervenção médica.[2] [4]

Toxicidade leve

- Características serotoninérgicas que podem ou não preocupar o paciente. Essas características incluem hiper-reflexia (quase sempre presente em indivíduos que utilizam inibidores seletivos de recaptação de serotonina), clônus induzível, tremor, mioclonias e diaforese ou, ocasionalmente, sintomas mais inespecíficos, como cefaleia ou sudorese.
- Esses pacientes não preenchem os HSTC.[4]

Toxicidade moderada

- Causa sofrimento significativo e requer tratamento, mas não causa risco de vida.
- Caracterizada por ansiedade e agitação. Taquicardia também é comum.

- Os pacientes preenchem os HSTC, mas não há hipertermia (temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$>101.3^{\circ}\text{F}$] ou aumentando rapidamente) nem hipertonía.[4]

Toxicidade grave

- Considerada uma emergência médica, pois evolui para insuficiência de múltiplos órgãos se não for tratada. Quase sempre associada à exposição a uma combinação de medicamentos serotoninérgicos que atuam por diferentes mecanismos farmacológicos.
- Os pacientes preenchem os HSTC e devem ter hipertermia e hipertonía.[4]

História

Determinar se o paciente foi exposto a medicamentos serotoninérgicos é uma parte essencial do diagnóstico. É importante estabelecer uma história precisa da exposição com o paciente ou uma fonte confiável (por exemplo, se o paciente estiver inconsciente), o que inclui quando o agente foi iniciado ou ingerido, se foi prescrito para o paciente ou pertence a outra pessoa, quanto do agente foi ingerido e, se for conhecido, o nome do agente.[1] [3] [4] [11] A ausência de exposição descarta toxicidade serotoninérgica como diagnóstico. Combinações de medicamentos serotoninérgicos que atuam por diferentes mecanismos farmacológicos (com mais frequência, um inibidor seletivo de recaptação de serotonina associado a um inibidor de monoaminoxidase) são a causa mais provável de toxicidade serotoninérgica grave.[10]

Os sintomas de estado mental alterado incluem ansiedade e agitação e ocorrem, com mais frequência, na toxicidade moderada. Confusão é um sintoma incomum, mas pode estar presente em casos de toxicidade grave. Embora esses sintomas sejam inespecíficos, na presença de outras características, eles geralmente são os mais aflitivos para o paciente. Outros sintomas inespecíficos incluem sudorese generalizada e cefaleia.

Sintomas de excitação neuromuscular (por exemplo, tremores ou espasmos musculares) são comuns. Tremores são movimentos regulares anormais dos músculos que diferem na frequência. Espasmos musculares são movimentos involuntários súbitos dos músculos.

Exame físico

É necessário realizar um exame físico geral em busca de sinais autônomos e do estado mental e um exame neurológico detalhado.[1] [2] O paciente pode estar agitado, ansioso ou confuso no exame físico inicial.

Sinais autônomos incluem taquicardia, diaforese, rubor, pupilas dilatadas e hipertermia. Taquicardia é um sinal inespecífico, mas ocorre com frequência na toxicidade moderada, sendo um indicador razoável de piora ou melhora do paciente. A pressão arterial não é um fator diagnóstico na toxicidade serotoninérgica, mas geralmente está normal ou discretamente elevada na maioria dos casos. A diaforese e o rubor também são sinais inespecíficos, mas podem ocorrer em todos os graus de gravidade da toxicidade serotoninérgica. É possível observar pupilas dilatadas, mas esse sinal é mais diagnóstico de outras síndromes tóxicas, como a síndrome anticolinérgica.[23] Uma leve elevação na temperatura (isto é, $>38^{\circ}\text{C}$ [$>100.4^{\circ}\text{F}$]) pode ocorrer, mas não é diagnóstica nem contributiva por si só. Hipertermia (temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$>101.3^{\circ}\text{F}$] ou em rápida elevação) é uma característica diagnóstica de toxicidade grave e sua presença requer tratamento urgente.[4] [10] Na ausência de características neuromusculares, devem-se considerar outras causas de hipertermia.[12]

São sinais de excitação neuromuscular clônus, hiper-reflexia, tremor, mioclonia e hipertonia/rigidez. O clônus é a característica individual mais comum de toxicidade serotoninérgica. Sua gravidade varia de clônus induzível (>3 batidas) a clônus espontâneo, e é mais bem elicitado no tornozelo. Também pode ser eliciado em outros grupos musculares nos membros inferiores e superiores, mas é mais difícil de induzir. Em casos mais graves, o clônus será sustentado ou se tornará espontâneo e poderá ser difícil distinguir de hipertonia. O clônus ocular é um sinal diagnóstico e raramente é observado em outras condições clínicas. Ele se manifesta por movimentos rápidos e uniformes dos olhos, e a melhor forma de eliciá-lo é solicitando ao paciente que olhe fixamente para um dedo, movendo-o rapidamente para a linha média. Deve-se distingui-lo de nistagmo, em que há um componente rápido e lento. A hiper-reflexia ocorre quase universalmente com toxicidade serotoninérgica e na maioria dos pacientes que usam medicamentos serotoninérgicos de forma terapêutica. Geralmente, é mais pronunciada nos membros inferiores. A causa mais provável de hipertonia é o clônus espontâneo sustentado na toxicidade grave. Geralmente, ocorre em associação a hipertermia e deve ser considerada diagnóstica de toxicidade grave que requer tratamento imediato.

Na toxicidade serotoninérgica moderada, os pacientes apresentam uma resposta rápida (por exemplo, a sons súbitos ou mudanças no ambiente), embora isso não deva ser eliciado no exame físico.^[24]

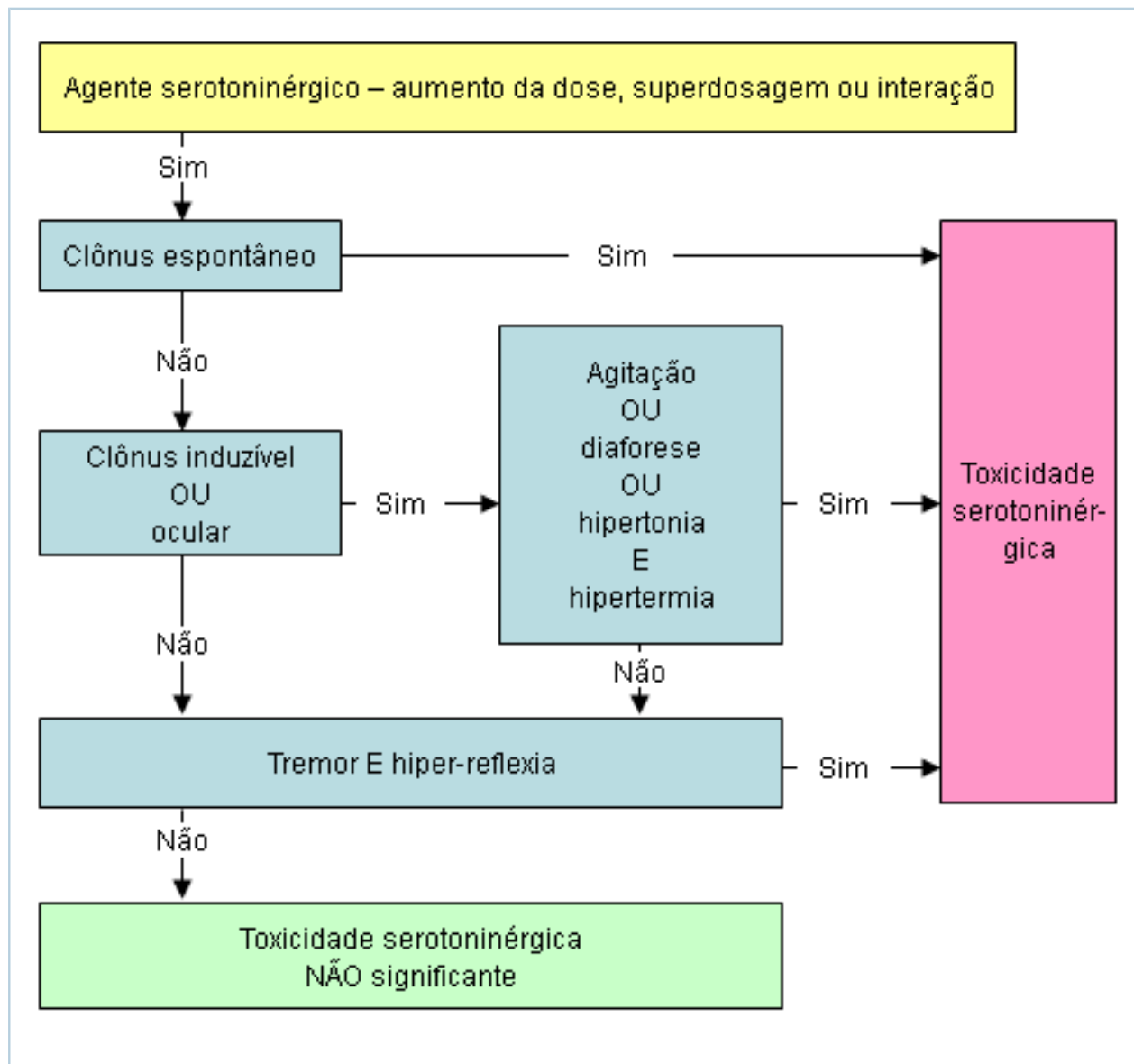
Investigações

O diagnóstico de toxicidade serotoninérgica é principalmente clínico, e raramente são necessários testes diagnósticos, a menos que se considerem diagnósticos diferenciais (por exemplo, exame toxicológico da urina em caso de história ou tipo de ingestão desconhecido, hemograma completo para descartar infecção, creatina fosfoquinase [CPK] em pacientes que apresentam clônus).

Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC])

Na presença de um agente serotoninérgico, existe toxicidade serotoninérgica:

- Se houver clônus espontâneo OU
- Se houver clônus induzível E agitação ou diaforese OU
- Se houver clônus ocular E agitação ou diaforese OU
- Se houver tremor E hiper-reflexia OU
- Se houver hipertonia E pirexia (temperatura >38 °C [>100.4 °F]) E clônus ocular ou induzível.



Algoritmo dos Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC])

Do acervo de Dr. Geoffrey Isbister

Fatores de risco

Fortes

exposição a um medicamento serotoninérgico

- Trata-se de um requisito essencial para que ocorra a toxicidade serotoninérgica.
- Medicamentos de muitas classes podem estar envolvidos. Os exemplos de algumas classes incluem: inibidores seletivos da recaptação da serotonina (por exemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, sertralina ou escitalopram); inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (por exemplo, venlafaxina, desvenlafaxina ou duloxetina); outros antidepressivos (por exemplo, clomipramina, imipramina); analgésicos opioides (por exemplo, petidina, tramadol, fentanila, dextrometorfano); erva-de-São-João; inibidores da monoaminoxidase (por exemplo, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, linezolida, azul de metileno); agentes liberadores de serotonina (por

exemplo, fenfluramina, anfetaminas, metanfetamina, metilfenidato, fentermina, estimulantes sintéticos, como ecstasy e "saís de banho"); outros (por exemplo, lítio, triptofano, buspirona).

Fracos

predisposição genética

- Um estudo revelou que não há relacionamento com o genótipo das enzimas do citocromo P450.[20] Não foram identificadas fortes associações genéticas.[21] [22]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- O principal fator de risco é a exposição a medicamentos serotoninérgicos. Determinar se o paciente foi exposto a medicamentos serotoninérgicos ou toxinas é uma parte essencial do diagnóstico. Os medicamentos incluem inibidores de recaptação de serotonina (por exemplo, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, outros antidepressivos, analgésicos opioides), inibidores da monoaminoxidase, agentes liberadores de serotonina (por exemplo, anfetaminas), lítio e triptofano. A ausência de exposição descarta a toxicidade serotoninérgica.

clônus (comum)

- A característica mais comum de toxicidade serotoninérgica. Sua gravidade varia de clônus induzível (>3 batidas) a clônus espontâneo, e é mais bem elicitado no tornozelo.
- Em casos mais graves, o clônus será sustentado ou se tornará espontâneo e poderá ser difícil distinguir de hipertonia.
- O clônus ocular manifesta-se como movimentos rápidos e uniformes dos olhos, e a melhor forma de eliciá-lo é solicitando ao paciente que olhe fixamente para um dedo, movendo-o rapidamente para a linha média.

hiper-reflexia (comum)

- Ocorre quase universalmente com a toxicidade serotoninérgica. Geralmente, é mais pronunciada nos membros inferiores.

Outros fatores de diagnóstico

ansiedade (comum)

- Sintoma da toxicidade serotoninérgica moderada. Embora seja um sintoma inespecífico, na presença de outras características, geralmente é um dos mais aflitivos para o paciente.

agitação (comum)

- Sintoma da toxicidade serotoninérgica moderada. Embora seja um sintoma inespecífico, na presença de outras características, geralmente é um dos mais aflitivos para o paciente.

confusão (comum)

- Sintoma da toxicidade serotoninérgica grave. Embora seja um sintoma inespecífico, na presença de outras características, geralmente é um dos mais aflitivos para o paciente.

tremores, espasmos musculares (comum)

- Tremores são movimentos regulares anormais dos músculos que diferem na frequência. Espasmos musculares são movimentos involuntários súbitos dos músculos.

sudorese (comum)

- Sintoma inespecífico, mas pode ocorrer em associação a outras características.

cefaleia (comum)

- Sintoma inespecífico, mas pode ocorrer em associação a outras características.

taquicardia (comum)

- Sinal inespecífico, mas ocorre com frequência na toxicidade serotoninérgica moderada, sendo um indicador razoável de deterioração ou melhora do paciente.

hipertonia/rigidez (comum)

- A causa mais provável é o clônus espontâneo sustentado na toxicidade serotoninérgica grave. Geralmente, ocorre em associação a hipertermia e deve ser considerada diagnóstica de toxicidade grave que requer tratamento imediato.

diaforese (incomum)

- Sinal inespecífico que pode ocorrer em todos os graus de gravidade da toxicidade serotoninérgica.

rubor (incomum)

- Sinal inespecífico que pode ocorrer em todos os graus de gravidade da toxicidade serotoninérgica.

pupilas dilatadas (incomum)

- Podem ser observadas, mas esse sinal é mais diagnóstico de outras síndromes tóxicas, como a síndrome anticolinérgica.[23]

hipertermia (incomum)

- Pode ocorrer uma leve elevação da temperatura (isto é, $>38^{\circ}\text{C}$ [$>100.4^{\circ}\text{F}$]), mas esse sintoma não é diagnóstico nem contribui isoladamente.
- A hipertermia (temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$>101.3^{\circ}\text{F}$] ou aumentando rapidamente) é uma característica diagnóstica de toxicidade grave, e sua presença requer tratamento urgente.[4] [10]
- Na ausência de características neuromusculares, devem-se considerar outras causas de hipertermia.[12]

mioclonia (incomum)

- Deve-se observar o paciente quanto a movimentos mioclônicos.

estimulação (incomum)

- Na toxicidade serotoninérgica moderada, os pacientes apresentam uma resposta rápida (por exemplo, a sons súbitos ou mudanças no ambiente), embora isso não deva ser eliciado no exame físico.[24]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
diagnóstico clínico <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de toxicidade serotoninérgica é principalmente clínico, e raramente são necessários testes diagnósticos, a menos que se considerem diagnósticos diferenciais. 	características da toxicidade serotoninérgica

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com suspeita de infecção. 	pode ser normal, pode revelar leucocitose se houver infecção
creatina fosfoquinase (CPK) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes que apresentam clônus a fim de avaliar rabdomiólise e descartar outras causas. 	pode estar elevada
exame toxicológico da urina <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com suspeita de coingestão de outros medicamentos ou substâncias ilícitas. 	pode ser positivo para outros medicamentos ou substâncias ilícitas
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com suspeita de síndrome serotoninérgica para descartar outras causas. 	pode evidenciar taquicardia

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome neuroléptica maligna (SNM)	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição a antipsicóticos, a menos que o paciente esteja utilizando vários medicamentos, entre eles, agentes serotoninérgicos. Início lento dos sintomas, geralmente, ao longo de dias. Bradicinesia, efeitos extrapiramidais, rigidez muscular intensa (lead-pipe) e labilidade autônoma fazem a diferenciação.^[2] Ausência de excitação neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico. Não há exames de diferenciação.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Toxicidade por simpatomiméticos	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição a simpatomiméticos. Ausência de excitação neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico. O exame de urina para detecção de drogas para anfetaminas pode ajudar no diagnóstico.
Delirium anticolinérgico	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição a anticolinérgicos. Ruídos hidroaéreos ausentes. Pele seca. Ausência de excitação neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico. Não há exames de diferenciação.
Hipertermia maligna	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição a anestésicos. Ocorre no período perioperatório. Ausência de excitação neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico. Não há exames de diferenciação.
Meningite	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas inespecíficos, incluindo rigidez de nuca, náuseas/vômitos, fotofobia e erupção cutânea. Os sinais de Kernig ou Brudzinski podem estar presentes. Ausência de excitação neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> As investigações incluem tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica, microscopia do líquido cefalorraquidiano (LCR), coloração de Gram, culturas e proteína/glicose e hemoculturas.
Encefalite	<ul style="list-style-type: none"> Deficit neurológico focal, erupção cutânea e estado mental alterado. Ausência de excitação neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> As investigações incluem TC/RNM cranioencefálica, hemoculturas, swab de garganta (para vírus) e análise do LCR.
Estado de mal epiléptico não convulsivo	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de excitação neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> Resposta a benzodiazepínico. Deve-se realizar um eletroencefalograma (EEG) mediante consulta com um neurologista.
Abstinência de baclofeno	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição a baclofeno intratecal. 	<ul style="list-style-type: none"> Resposta positiva à reintrodução de baclofeno.

Critérios de diagnóstico

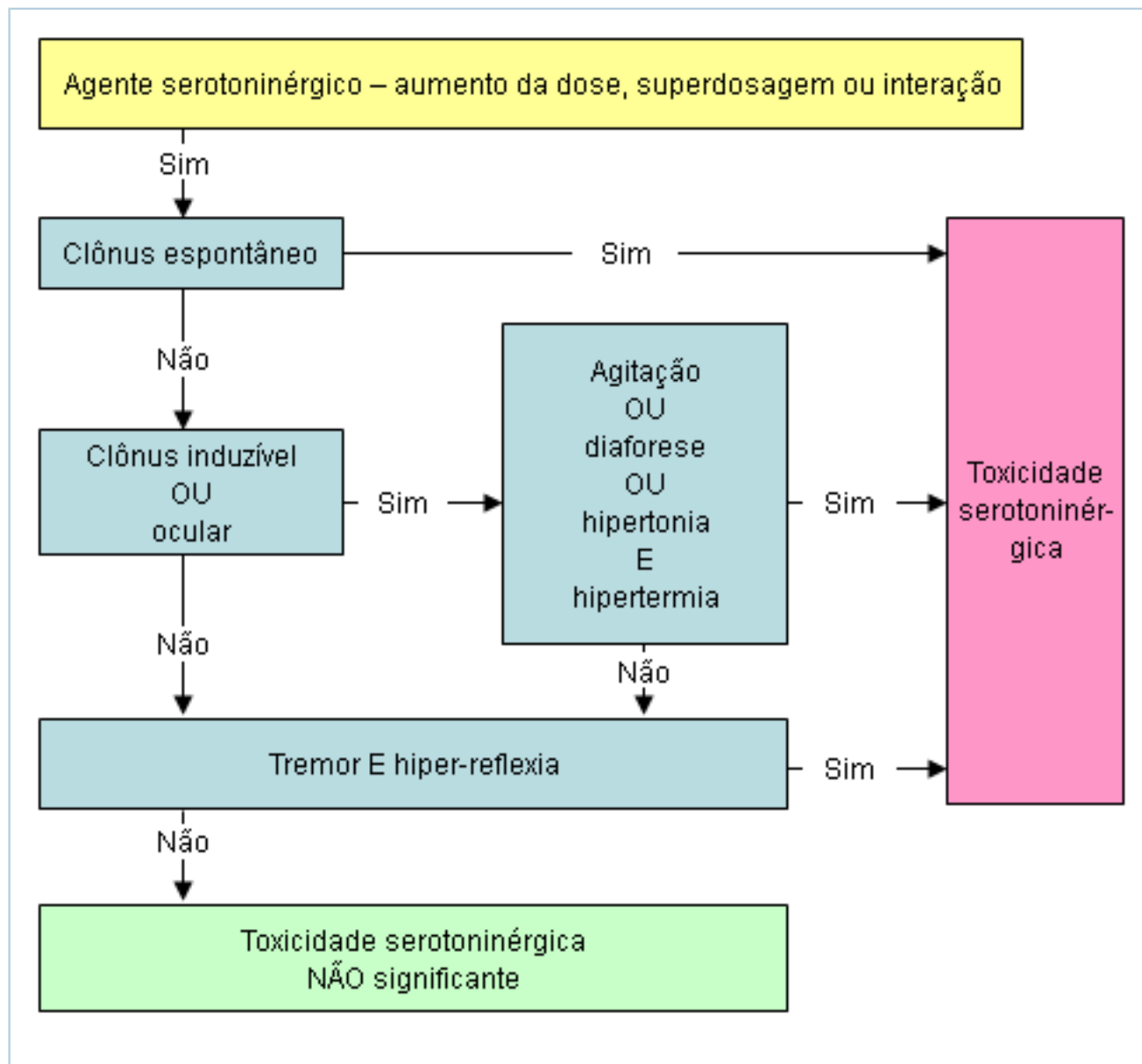
Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC])[4]

Vários critérios diagnósticos clínicos já foram usados para diagnosticar a toxicidade serotoninérgica. Os critérios de Sternbach foram os primeiros sugeridos,[11] mas eles foram desenvolvidos a partir da literatura, não incluíam algumas das características diagnósticas mais importantes (por exemplo, o clônus) e incluíam várias características inespecíficas. Isso ocasionou a associação de vários medicamentos à toxicidade serotoninérgica sem evidências suficientes: em particular, vários medicamentos antipsicóticos.[15] [19] Geralmente, esses critérios não são mais usados.

Os melhores critérios diagnósticos, com boa sensibilidade (84%) e especificidade (97%) são os HSTC.[4] Esses critérios foram desenvolvidos a partir de uma grande série de superdosagens de medicamentos serotoninérgicos e já foram usados em vários outros estudos sobre o uso de medicamentos terapêuticos.[5] [16]Esses critérios se baseiam em um bom exame neurológico detalhado, incluindo avaliação do tônus, do clônus e dos reflexos.

Na presença de um agente serotoninérgico, existe toxicidade serotoninérgica:

- Se houver clônus espontâneo OU
- Se houver clônus induzível E agitação ou diaforese OU
- Se houver clônus ocular E agitação ou diaforese OU
- Se houver tremor E hiper-reflexia OU
- Se houver hipertonia E pirexia (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ [$>100.4^{\circ}\text{F}$]) E clônus ocular ou induzível.



Algoritmo dos Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC])

Do acervo de Dr. Geoffrey Isbister

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da toxicidade serotoninérgica consiste em cessar o uso do medicamento serotoninérgico, avaliar a gravidade da toxicidade, fornecer cuidados de suporte e, em casos moderados e graves, usar agentes antisseroninérgicos específicos.[1] [2] A toxicidade serotoninérgica grave é uma emergência médica que geralmente requer tratamento de emergência.[1] [2] [3]

Avaliação da gravidade

O espectro da toxicidade serotoninérgica pode ser dividido em 3 grupos de gravidade baseados na exigência de intervenção médica.[2] [4] Deve-se avaliar a gravidade precocemente para que seja possível iniciar o tratamento de forma imediata.

Toxicidade leve

- Características serotoninérgicas que podem ou não preocupar o paciente. Essas características incluem hiper-reflexia (quase sempre presente universalmente em indivíduos aos quais foram prescritos inibidores seletivos de recaptação de serotonina), clônus induzível, tremor, mioclonias e diaforese ou, ocasionalmente, sintomas mais inespecíficos, como cefaleia ou sudorese.
- Esses pacientes não preenchem os Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC]).[4]

Toxicidade moderada

- Causa sofrimento significativo e requer tratamento, mas não causa risco de vida.
- Caracterizada por ansiedade e agitação. Taquicardia também é comum.
- Os pacientes preenchem os HSTC, mas não há hipertermia (temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ [$>101.3^{\circ}\text{F}$] ou aumentando rapidamente) nem hipertonia.[4]

Toxicidade grave

- Considerada uma emergência médica, pois evolui para insuficiência de múltiplos órgãos se não for tratada. Quase sempre associada à exposição a uma combinação de medicamentos serotoninérgicos que atuam por diferentes mecanismos farmacológicos.
- Os pacientes preenchem os HSTC e têm hipertermia e hipertonia.[4]

Toxicidade serotoninérgica grave

É necessário cessar o uso de todos os medicamentos serotoninérgicos. Trata-se de uma emergência médica, e o paciente precisa ser tratado em uma área de cuidados intensivos. É necessário realizar a avaliação inicial das vias aéreas, da respiração e da circulação. A hipertermia deve ser tratada com resfriamento rápido.[2] [3] Na maioria dos pacientes, é melhor sedar, intubar e ventilar precocemente, inclusive induzir a paralisia muscular a fim de tratar o clônus espontâneo e a hipertermia. É possível obter a sedação com morfina e midazolam ou propofol. O propofol permite um despertar posterior mais rápido, em comparação com morfina e midazolam. A meta é prevenir complicações importantes, entre elas, rabdomiólise, insuficiência de múltiplos órgãos e morte.[25] O tratamento precoce pode prevenir o surgimento dessas complicações. Em pacientes com rabdomiólise, paralisia muscular e resfriamento são indicados.[25] [26] [27]

Se a toxicidade serotoninérgica grave for resultado de uma superdosagem e o evento tiver ocorrido na última hora, pode-se considerar a descontaminação com uma única dose de carvão ativado.

Embora haja evidência limitada para o uso de antagonistas 5-HT específicos, a clorpromazina intravenosa foi utilizada informalmente com eficácia.[26] [28] É possível usar doses repetidas e, geralmente, pode-se usar uma dose para sedar o paciente em vez de se recorrer a um benzodiazepínico. Deve-se evitar a hipotensão decorrente do antagonismo alfa periférico com a pré-administração de fluidoterapia intravenosa.

Toxicidade serotoninérgica moderada

É necessário cessar o uso de todos os medicamentos serotoninérgicos. É necessário observar os pacientes no hospital por pelo menos 6 horas, embora seja improvável que eles apresentem toxicidade grave ou que cause risco de vida. Ocasionalmente, a toxicidade serotoninérgica grave pode se manifestar inicialmente como toxicidade moderada, como ocorre no uso de venlafaxina de liberação prolongada.[10] Se a toxicidade oferecer risco de vida, os pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes para toxicidade grave.

O tratamento se concentra em alívio sintomático da ansiedade e da agitação e dos efeitos aflitivos da excitação neuromuscular. Não há evidências que deem suporte ao melhor tratamento, exceto a existência de relatos de caso.[1] [2] [3] É possível usar benzodiazepínicos para tratar ansiedade e também sedar o paciente. Para pacientes com excitação neuromuscular e agitação aflitivas ou desagradáveis, pode-se usar ciproheptadina (um antagonista 5-HT₂ inespecífico e anti-histamínico).[28] [29] [30] [31] Esse medicamento também tem efeitos sedativos que são úteis.

Toxicidade serotoninérgica leve

Não é necessário nenhum tratamento nesses pacientes, exceto talvez cessar o uso do(s) medicamento(s) desencadeante(s) ou reduzir a dose, se apropriado.[4] Frequentemente, a simples identificação dos sintomas serotoninérgicos pode ser suficiente; é possível decidir sobre a continuação do medicamento com base na tolerância do paciente a esses efeitos e nos benefícios do tratamento.

Reiniciando o tratamento

Dependendo da situação que causou a toxicidade serotoninérgica (por exemplo, aumento da dose, superdosagem, interação medicamentosa), é possível reiniciar um único medicamento serotoninérgico em uma dose menor após a remissão da condição, enquanto o paciente é monitorado rigorosamente.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

(resumo)

toxicidade serotoninérgica grave

1a

interrupção do uso do(s) medicamento(s) desencadeante(s) associada a cuidados de suporte de emergência

TREATMENT

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

toxicidade serotoninérgica grave

1a interrupção do uso do(s) medicamento(s) desencadeante(s) associada a cuidados de suporte de emergência

Opções primárias

» **midazolam**: 1-5 mg/hora em infusão intravenosa

-e-

» **sulfato de morfina**: 1-5 mg/hora em infusão intravenosa

Opções secundárias

» **propofol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» É necessário cessar o uso de todos os medicamentos serotoninérgicos.

» Trata-se de uma emergência médica, e o paciente precisa ser tratado em uma área de cuidados intensivos.

» É necessário realizar a avaliação inicial das vias aéreas, da respiração e da circulação e tratar a hipertermia com resfriamento rápido, dependendo da temperatura do paciente.^{[2] [3]}

» Na maioria dos pacientes, é melhor sedar, intubar e ventilar precocemente, inclusive induzir a paralisia muscular a fim de tratar o clônus espontâneo e a hipertermia. É possível obter a sedação com morfina e midazolam ou propofol. O propofol permite um despertar posterior mais rápido, em comparação com morfina e midazolam.

adjunto **carvão ativado**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvão ativado**: 25-100 g por via oral em dose única

» Se a toxicidade serotoninérgica grave for resultado de uma superdosagem, e o evento tiver ocorrido na hora anterior, pode-se

Agudo

adjunto

considerar a descontaminação com uma única dose de carvão ativado.

clorpromazina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **clorpromazina**: 12.5 a 50 mg em infusão intravenosa ao longo de 30-60 minutos, pode-se repetir em 4-8 horas de acordo com a resposta

» Embora haja evidência limitada para o uso de antagonistas 5-HT específicos na toxicidade serotoninérgica grave, a clorpromazina intravenosa foi utilizada informalmente com eficácia.[26] [28]

» Deve-se evitar a hipotensão decorrente do antagonismo alfa periférico com a pré-administração de fluidoterapia intravenosa.

» Há experiências limitadas com clorpromazina nesse contexto, e é necessário um julgamento clínico cuidadoso para determinar se há benefícios adequados em relação ao risco de hipotensão.

com rabdomiólise

mais

paralisia muscular e resfriamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A rabdomiólise surge agudamente na toxicidade serotoninérgica grave não tratada em decorrência de atividade muscular tônico-clônica prolongada em associação a hipertermia. Caracterizada por um nível crescente de creatina fosfoquinase.

» Pode ser prevenida com tratamento precoce da toxicidade serotoninérgica grave associado a paralisia muscular e resfriamento.[25] [26] [27]

toxicidade serotoninérgica moderada

1a

interrupção do uso do(s) medicamento(s) desencadeante(s) associada a observação

» É necessário cessar o uso de todos os medicamentos serotoninérgicos.

» É necessário observar os pacientes no hospital por pelo menos 6 horas, embora seja improvável que eles apresentem toxicidade grave ou que cause risco de vida.

» Ocasionalmente, a toxicidade serotoninérgica grave pode se manifestar inicialmente como

Agudo

toxicidade moderada, como ocorre no uso de venlafaxina de liberação prolongada.^[10]

» Se a toxicidade oferecer risco de vida, os pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes para toxicidade grave.

adjunto **benzodiazepínico ou ciproheptadina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **diazepam**: 5-10 mg por via oral em dose única, pode-se repetir em 30-60 minutos de acordo com a resposta

OU

» **ciproheptadina**: 12 mg por via oral em dose única, pode-se repetir uma vez de acordo com a resposta; ou 4-8 mg por via oral três vezes ao dia

» É possível usar benzodiazepínicos para tratar ansiedade e também proporcionar sedação.

» Para pacientes com excitação neuromuscular e agitação aflitivas ou desagradáveis, pode-se usar uma única dose elevada de ciproheptadina (um antagonista 5-HT₂ inespecífico e anti-histamínico).^{[28] [29] [30] [31]} No caso de agentes serotoninérgicos de ação mais prolongada (por exemplo, fluoxetina), devem-se usar doses regulares menores. Esse medicamento também tem efeitos sedativos que são úteis.

toxicidade serotoninérgica leve

1a **interrupção do uso do(s) medicamento(s) desencadeante(s) ou redução da dose**

» Não é necessário nenhum tratamento nesses pacientes, exceto cessar o uso do(s) medicamento(s) desencadeante(s) ou reduzir a dose, se apropriado.^[4]

» Frequentemente, a simples identificação dos sintomas serotoninérgicos é suficiente; é possível decidir sobre a continuação do medicamento com base na tolerância do paciente a esses efeitos e nos benefícios do tratamento.

Recomendações

Monitoramento

Uma vez recuperado o paciente, não é necessário monitoramento adicional, a menos que seja reintroduzido um agente serotoninérgico. O nível de monitoramento com a reintrodução deve se basear na gravidade da toxicidade serotoninérgica ocorrida e nas doses relativas que estiverem sendo usadas. Por exemplo, se ocorreu apenas toxicidade serotoninérgica leve, o monitoramento ambulatorial é apropriado.

Instruções ao paciente

A prescrição de agentes serotoninérgicos para pacientes deve ser feita juntamente com o fornecimento de informações sobre toxicidade serotoninérgica e informações sobre outros medicamentos (isto é, outros agentes serotoninérgicos) que devem ser evitados durante a administração desses agentes. Por exemplo, a causa mais comum de toxicidade grave é a interação medicamentosa entre um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) e um inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS).

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
rabdomiólise	curto prazo	baixa
Surge agudamente na toxicidade serotoninérgica grave não tratada em decorrência de atividade muscular tônico-clônica prolongada em associação à hipertermia. Caracterizada por um nível crescente de creatina fosfoquinase. Pode ser prevenida com tratamento precoce da toxicidade serotoninérgica grave com paralisia muscular e resfriamento.[25] [26] [27]		
insuficiência de múltiplos órgãos	curto prazo	baixa
Ocorre no mesmo contexto que a rabdomiólise e é decorrente de toxicidade serotoninérgica grave não tratada. Os pacientes apresentam insuficiência de múltiplos órgãos com coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal aguda e envolvimento gradual de outros órgãos. Pode ser prevenida com tratamento precoce da toxicidade serotoninérgica grave.[10] [25] [27]		

Prognóstico

Deve ocorrer uma completa recuperação da toxicidade serotoninérgica grave sem sequelas, a menos que a condição seja tratada tardiamente e ocorra insuficiência de múltiplos órgãos. A toxicidade serotoninérgica, tanto leve quanto moderada, remite em 24 horas ou alguns dias. Esse tempo dependerá da depuração do medicamento em questão (isto é, com base na sua meia-vida) e será muito mais longo para medicamentos como fluoxetina.

Todos os pacientes se recuperarão completamente uma vez interrompido o uso do medicamento. A recidiva ocorrerá somente se o medicamento for reiniciado. A recidiva pode ou não ocorrer com outros medicamentos serotoninérgicos. Dependendo da situação que causou a toxicidade serotoninérgica (por exemplo, aumento da dose, superdosagem, interação medicamentosa), é possível reiniciar um único medicamento serotoninérgico em uma dose menor após a remissão da condição, enquanto o paciente é monitorado rigorosamente.

Artigos principais

- Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014;348:g1626
- Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:205-214.
- Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003;96:635-642. [Texto completo](#)

Referências

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-1120.
2. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014;348:g1626
3. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:205-214.
4. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003;96:635-642. [Texto completo](#)
5. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis*. 2006;43:180-187. [Texto completo](#)
6. Stanford SC, Stanford BJ, Gillman PK. Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: an update on a case report of post-operative delirium. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1433-1438.
7. Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, et al. Serotonin syndrome due to duloxetine. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34:127-128.
8. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2004;22:335-404.
9. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2010 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49:910-941.
10. Isbister GK, Hackett LP, Dawson AH, et al. Moclobemide poisoning: toxicokinetics and occurrence of serotonin toxicity. *Br J Clin Pharm*. 2003;56:441-450. [Texto completo](#)
11. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705-713.
12. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:277-285.

13. Kirschner R, Donovan JW. Serotonin syndrome precipitated by fentanyl during procedural sedation. *J Emerg Med*. 2010;38:477-480.
14. Monte AA, Chuang R, Bodmer M. Dextromethorphan, chlorphenamine and serotonin toxicity: case report and systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:794-798.
15. Isbister GK, Downes F, Whyte IM. Olanzapine and serotonin toxicity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57:241-242.
16. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, et al. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache*. 2010;50:1089-1099. [Texto completo](#)
17. Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, et al. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. *Headache*. 2012;52:198-203.
18. Isbister GK, Dawson AH, Whyte IM. Comment: serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1674-1675.
19. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, et al. Potent serotonin (5-HT_{2A}) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res*. 2001;890:23-31.
20. Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1830-1835.
21. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36:87-113. [Texto completo](#)
22. Cooper JM, Newby DA, Whyte IM, et al. Serotonin toxicity from antidepressant overdose and its association with the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor. *Pharmacogenomics J*. 2014;14:390-394.
23. Isbister GK. Comment: serotonin syndrome, mydriasis, and cyproheptadine. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1672-1673.
24. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, et al. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248:96-103.
25. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, et al. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet*. 1993;342:1419.
26. Graham PM. Successful treatment of the toxic serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust*. 1997;166:166-167.
27. Power BM, Pinder M, Hackett LP, et al. Fatal serotonin syndrome following a combined overdose of moclobemide, clomipramine and fluoxetine. *Anaesth Intensive Care*. 1995;23:499-502.

28. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. J Psychopharmacol. 1999;13:100-109.
29. Boddy R, Dowsett RP, Jeganathan D. Sublingual olanzapine for the treatment of serotonin syndrome (abstract). Clin Toxicol. 2006;44:426.
30. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. J Emerg Med. 1998;16:615-619.
31. Chan BS, Graudins A, Whyte IM, et al. Serotonin syndrome resulting from drug interactions. Med J Aust. 1998;169:523-525.

Imagens

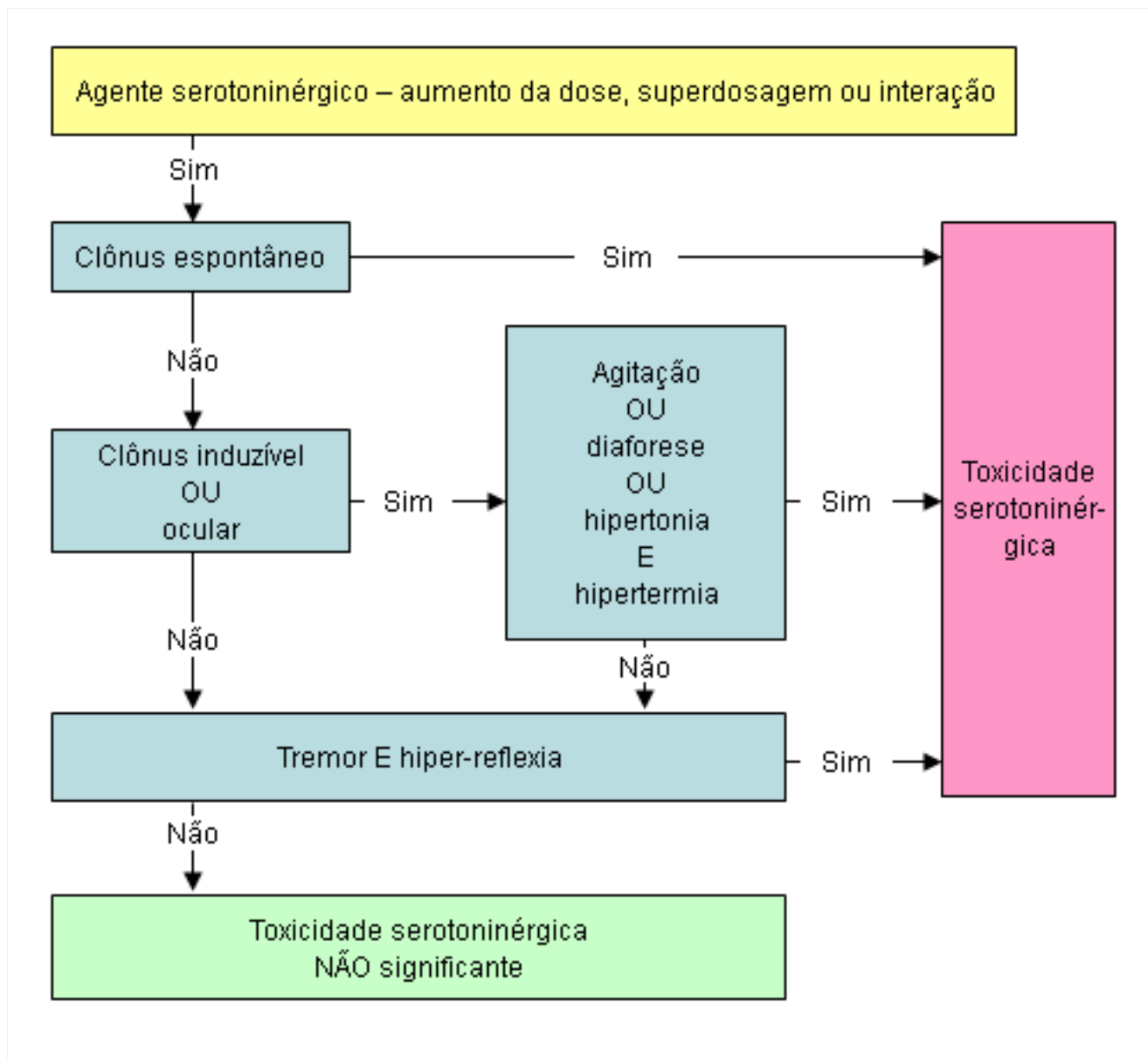


Figura 1: Algoritmo dos Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter (Hunter Serotonin Toxicity Criteria [HSTC])

Do acervo de Dr. Geoffrey Isbister

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Geoffrey Isbister, BSc, MBBS, FACEM, MD

Clinical Toxicologist

Calvary Mater Newcastle, Associate Professor, University of Newcastle, Newcastle, Australia

DIVULGAÇÕES: GI is an author of several references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Karl Marlowe, MbChB, MSc, PgC-Ed, PgD-CBT, MRCPsych

Consultant Psychiatrist

East London NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: KM declares that he has no competing interests.

Theodore A. Stern, MD

Chief

Psychiatric Consultation Service, Massachusetts General Hospital, Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: TAS declares that he has no competing interests.

Paul M. Gahlinger, MD

Adjunct Professor

Department of Family and Preventive Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT

DIVULGAÇÕES: PMG declares that he has no competing interests.